

Minutes

De/From	A. Richard-Girème
Date	24 et 25 Mai 2016
Objet/Reference	Journée club utilisateurs KRYPTOR
Place	Nîmes

Afin de prendre le temps de partager et d'échanger ensemble plus longuement, la réunion a été réalisée cette année sous un nouveau format.

Le club s'est installé à Nîmes pour 2 jours avec des sessions alternant ateliers et présentations, suscitant des échanges animés autour des développements en cours et futurs avec les équipes Thermo Fisher Scientific.

La société Premaitha Health (Diagnostic moléculaire), partenaire de Thermo Fisher Scientific pour le dépistage prénatal non invasif, nous a présenté la solution IONA® test.

Enfin, de nouveaux laboratoires nous ont rejoints : Mme Franck (CHU Nancy), Mr Lepot (CH Nouméa) et Mr Herbreteau (BioFrance).

MARDI 24 MAI – Après-midi

Cézanne, société créée en 2000 et intégrée au groupe Thermo Fisher Scientific depuis 2009, est notre centre de recherche sur les biomarqueurs et les instrumentations et a pour missions d'assurer :

- L'identification de nouveaux marqueurs,
- Le développement du dosage,
- La conception & le développement de l'instrumentation et des logiciels associés,
- La fabrication et le contrôle qualité des réactifs et des instruments,
- L'information et le support technique.

La Recherche & Développement de Cézanne se concentre particulièrement sur la recherche continue de nouveaux marqueurs, dans les domaines suivants : maladies infectieuses, dépistage prénatal et cancérologie.

1. Projets R&D (B. Jardin)

B. Jardin est responsable R&D du développement de nouveaux réactifs. Les projets sur lesquels travaille son équipe sont le diabète gestationnel et le cancer de la vessie.

Diabète gestationnel => le test au glucose (Gold standard) étant controversé, l'objectif est de trouver un ou des marqueurs qui permettent d'estimer le risque dès le 1^{er} trimestre pour une intervention plus rapide et réduire les effets indésirables. A ce jour, 3 biomarqueurs ont été identifiés et doivent être confirmés dans une étude de cohorte large. Le développement pourrait se faire à partir de 2018.

Cancer de la vessie => en 2007, un brevet a été déposé par Thermo Fisher Scientific pour le biomarqueur MMP7 en tant que marqueur pronostic dans les cancers de la vessie et du rein. Un second biomarqueur a été récemment découvert par notre équipe R&D, comme marqueur pronostic. Ces deux marqueurs vont être validés dans une étude prospective avec suivi à 1 an des patients.

2. Projet Logiciel + atelier (N. Paille/E. Barrault)

N. Paille est en charge de la réalisation de la prochaine version du logiciel B·R·A·H·M·S Fast Screen pre I plus (version 4). L'architecture de cette version est repensée pour pouvoir disposer d'autres modules que celui du dépistage de la trisomie 21 et de la pré-éclampsie.

Les futures évolutions du logiciel sont notamment l'ajout de nouveaux algorithmes, un module statistique intégrant le contrôle qualité des mesures de CN et une fonctionnalité optimisée de l'interface. Les éléments de l'interface ont été proposés pour validation ou correction lors de l'atelier « Fast Screen pre I plus ».

La version 4 du logiciel est prévue pour 2018.

3. Atelier Instruments (C. Nicolas/A. Rabussier)

Cet atelier avait pour objectif de présenter le projet B·R·A·H·M·S KRYPTOR™ Gold et ses grandes étapes. Les avis de chacun ont été recueillis lors de la présentation des modules de l'instrument, des nouvelles fonctionnalités, notamment le chargement en continu des plaques de réaction, ainsi que de la nouvelle interface utilisateur.

Pour des raisons de confidentialité, les présentations réalisées à Nîmes ne seront pas diffusées.

MARDI 24 MAI - Soir

1. Introduction DPNI (A. Richard-Girème => PDF 1)

Pour introduire la présentation de notre partenaire sur la solution de dépistage prénatal non invasif, les rappels suivants ont été faits :

- Les performances du dépistage du 1^{er} trimestre combiné ;
- Celles du dépistage prénatal non invasif ainsi que la place ;
- Les recommandations européennes et françaises du DPNI.

2. Premaitha Health (T. Meyer => PDF 2)

Depuis décembre 2015, Thermo Fisher Scientific et Premaitha Health sont associés pour la solution de dépistage prénatal non invasif.

Le test IONA®, développé par la société Premaitha Health, est le 1^{er} test DPNI complètement marqué CE depuis février 2015. Ce test est destiné aux femmes enceintes souhaitant estimer leur risque d'anomalies chromosomiques T21, T18 et T13.

Mr Meyer a présenté le fonctionnement du test allant du prélèvement de l'échantillon jusqu'à l'analyse du résultat par le logiciel associé, en passant par l'extraction de l'ADN, la préparation de la bibliothèque et le séquençage de nouvelle génération. Le temps de réalisation est autour de 3 jours et le flux supporte de 4 à 16 échantillons par série. Deux types de puce existent : puce 1 avec 4-8 échantillons et puce 2 avec 9-19 échantillons.

Les résultats du test IONA® sont

	<i>Taux de détection</i>	<i>Taux de faux positif</i>
Trisomie 21	>99%	<1%
Trisomie 18	>99%	<1%
Trisomie 13	>99%	<1%

Deux publications étayent la présentation pour la validation clinique :

- A.T. Papageorgiou et al. Clinical evaluation of the IONA Test: a non-invasive prenatal screening test for trisomies 21, 18 and 13. Ultrasound Obstet Gynecol, 2016.
- L.C Poon et al. IONA test for first-trimester detection for trisomies 21, 18 and 13. Ultrasound Obstet Gynecol, 2016.

Enfin, Mr Meyer a présenté les bénéfices apportés par cette solution aux utilisateurs, à savoir d'excellentes performances, un flux de réalisation validé et marqué CE ainsi que des programmes de formation en continu, une installation et un suivi sur site après démarrage pour une meilleure prise en main.

MERCREDI 25 MAI - Matin

1. Résultats du club, année 2014 (C. Doche => PDF 3)

C. Doche a cumulé les résultats des bilans 2014 des 12 laboratoires du club qui ont répondu et a comparé ces résultats avec les résultats de 2013 présentés à la réunion ABA en 2015.

Les résultats 2014 du club montrent que :

- 52 022 femmes ont fait le dépistage avec une répartition de :
 - o 80% pour 1T
 - o 11% pour 2TSI
 - o 9% pour 2T
- Toutes stratégies confondues, le taux de faux positif est de 4,7% avec une VPP de 1/31.9.

Les résultats montrent une augmentation du recrutement des femmes au 1^{er} trimestre de la grossesse. Les résultats du club peuvent être comparés à ceux de 2013 de l'ABA.

Pour rappel, les résultats ABA 2013 montrent que :

- 670 772 femmes ont fait le dépistage soit une baisse d'environ 4% par rapport à 2011 et une stabilité par rapport à 2012.
- La répartition en 2013 est :
 - o 74% pour 1T soit une augmentation de 4%
 - o 11% pour 2TSI soit une diminution de 5%
 - o 15% pour 2T soit une diminution de 16%
- Toutes stratégies confondues, le taux de dépistage (TD) est de 84.7% pour un taux de femmes à risque de 4,2% et une VPP stabilisée à 1/35. La répartition est :
 - o 1T : TD = 84,7% et TFP = 3%
 - o 2TSI : TD = 78.5% et TFP = 3,3%
 - o 2T : TD = 87.3% et TFP = 10.7%

En conclusion, la VPP du club est supérieure à celle de l'ABA et pourrait être le reflet de la valeur de clarté nucale élevée avec la solution Thermo Fisher Scientific. Néanmoins, ces bons résultats sont cohérents avec ceux de l'ABA 2013. Il faudrait pouvoir rajouter les données des laboratoires n'ayant pu répondre pour stabiliser les résultats.

2. Médianes club (MP. Moineau => PDF 4)

Mme Moineau a présenté le bilan 2015 l'analyse des médianes de MoM correspondant aux 1T et 2T.

Sur l'année 2015, 53 121 données ont été analysées avec 43 628 données pour le 1^{er} trimestre et 9 493 données pour le 2^{ème} trimestre. Ces valeurs confirment le passage du recrutement au 1^{er} trimestre de la grossesse.

Au 1^{er} trimestre.

Les caractéristiques de la population du club sont :

- Médiane âge maternel : 30 ans
- Médiane poids maternel : 63 kg
- Médiane de prélèvement à 12 semaines (12SA+3j)

	βhCG libre	PAPP-A
Médiane de MoM	0.983	1.030
Intervalle de confiance	0.973 – 0.993	1.020 – 1.039

Au 2^{ème} trimestre.

Les caractéristiques de la population du club sont :

- Médiane âge maternel : 30 ans
- Médiane poids maternel : 65 kg

	βhCG libre	AFP
Médiane de MoM	1.007	0.956
Intervalle de confiance	0.992 – 1.023	0.945 – 0.967

Une analyse détaillée a été réalisée sur les facteurs de correction Tabac et Ethnie au 1^{er} trimestre de la grossesse et montre que la médiane de MoM de la βhCG libre pour l'origine ethnique Europe/Afrique du Nord et non fumeuse est à 0.996 tandis que pour les fumeuses, celle-ci se situe à 0.951 (5000 données).

En conclusion :

- Au 2^{ème} trimestre de la grossesse, la βhCG libre est bien ciblée tandis qu'une légère baisse est observée pour l'AFP.
- Au 1^{er} trimestre de la grossesse, une augmentation de la médiane et une variation inter-laboratoires plus importante sont observées pour la PAPP-A, potentiellement due au changement de lot. Pour la βhCG libre une légère diminution est remarquée.
- Le facteur de correction Tabac pour la βhCG libre et le facteur Ethnie pour la PAPP-A seraient à étudier de manière plus précise avec l'ensemble des données du club.
- Moins de données ont été recueillies cette année pour l'analyse (-15% vs 2014).

3. Contrôles de qualité (C. Brochet/M. Bernard => PDF 5)

Mesdames Bernard et Brochet ont récupéré les résultats de 17 laboratoires pour l'analyse des contrôles B·R·A·H·M·S KRYPTOR GM QC et ProBioQual. Pour le contrôle GM, pas moins de 4 lots différents ont été utilisés sur 3 types de machines et ont donc rendus l'analyse plus compliquée.

Concernant les contrôles internes B·R·A·H·M·S KRYPTOR GM, les résultats ci-dessous sont ceux du lot 28.

CV (lot 28)	1^{er} niveau	2^{ème} niveau	3^{ème} niveau
βhCG libre	2.22% (n=2 466)	2.02% (n=2 593)	2.47% (n=2 743)
PAPP-A	2.56% (n=2 481)	2.77% (n=2 609)	3.62% (n=2 778)
AFP	3.15% (n=2 113)	2.45% (n=2 121)	2.60% (n=2 449)

Ces résultats présentent des performances excellentes. L'étude des données en fonction des lots de contrôles et des niveaux montre que :

- les CV moyens individuels pour la PAPP-A varient de 1.23 à 6.61%
- Les CV moyens individuels pour la βhCG libre varient de 1.12 à 4.83%

- Les CV moyens individuels pour l'AFP varient de 1.03 à 4.63%. Sur ce paramètre, il est à noter que les valeurs sont toujours inférieures par rapport à la cible et que l'écart est grand.

Concernant les contrôles externes ProBioQual, les résultats globaux sont :

CV	Moyenne	S03	Moyenne	S04
βhCG libre	34.94 U/L	4.46% (n=1 750)	49.51 U/L	2.80% (n=761)
PAPP-A	2386.3 mUI/L	3.57% (n=1 748)	2546.79 mUI/L	4.72% (n=764)
AFP	39.41 kUI/L	2.69% (n=1 584)	35.52 kUI/L	2.53% (n=709)

En conclusion, une qualité globale très bonne. L'analyse par automate ne montre aucune différence entre les 3 machines. Le lot actuel GM (29) semble meilleur que les précédents. Néanmoins, un décalage par rapport à la cible est observé pour l'AFP et la PAPP-A. Chaque laboratoire retrouvera ses propres résultats dans la présentation, en fonction des paramètres et des machines.

4. B·R·A·H·M·S Fast Screen pre I plus, version 3 (A. Richard-Girème/E. Barrault => PDF 6)

Depuis janvier 2015, la nouvelle version du logiciel Thermo Scientific™ B·R·A·H·M·S™ Fast Screen pre I plus est soumise au marquage CE.

Cette version possède une nouvelle conception de l'interface, de nouveaux champs notamment pour la pré-éclampsie, l'algorithme FMF UK 2015 de la pré-éclampsie, des explications plus claires sur la FIV, un export complet avec possibilité de tri sélectif et des statistiques plus développées (filtre puissant pour la sélection des données).

Pour le 1^{er} trimestre, les algorithmes utilisés dans cette version proviennent de :

- Fetal Medicine Foundation Allemande => la trisomie 21
- Fetal Medicine Foundation UK => la trisomie 21 et la pré-éclampsie

Jusqu'à la disponibilité de la version 4 du logiciel, les utilisateurs du système travailleront avec l'algorithme de la FMF Allemande. Lors de la commercialisation de la version 4, une décision devra être prise sur le transfert ou pas de l'ensemble des laboratoires sur l'algorithme de calcul de la FMF UK. Ce sujet sera abordé dès la réunion du club de 2017.

La présentation s'est terminée par la démonstration du logiciel par Emilie Barrault.

5. Thermo Scientific MAS: QC & logiciel (A. Richard-Girème/C. Arnaud => PDF 7)

En 2014, nous vous avons présenté une solution pour un suivi plus régulier des B·R·A·H·M·S KRYPTOR GM QC et une comparaison aux pairs.

Sur les deux projets initiés en 2015, celui concernant le suivi plus régulier des contrôles de qualité est en phase de finalisation.

Projet 1 : suivi plus régulier des CQI dépendants fournisseur => B·R·A·H·M·S KRYPTOR GM QC.

- Les automates KRYPTOR™ sont intégrés dans le logiciel LabLink xL.
- Le contrôle GM a été intégré dans le logiciel LabLink xL.
- Les comptes clients ont été créés pour chaque laboratoire.
- Le transfert des données peut déjà s'effectuer par une clé usb contenant un fichier Excel adapté qui ira chercher les résultats de CQ sur l'automate.
- Le module pour le transfert automatique est créé et a été testé à l'hôpital Américain et au Groupe Hospitalier La Pitié Salpêtrière.

Un dernier bilan doit être fait sur ce projet pour un déploiement de cette solution dans les laboratoires le souhaitant dès septembre.

Afin d'avoir moins de lots GM à gérer, la solution est de commander et de livrer tous les contrôles GM en un seul temps et pour une année.

Projet 2 : utilisation des CQI indépendants fournisseur => MAS Omni•IMMUNE™

Pour ce projet, la stabilité du paramètre PAPPa et la validation des valeurs d'assignement pour la trisomie 21 doivent être réalisées avant déploiement. Nous ferons appel aux candidats pour les tests d'ici la fin de l'année.

La présentation s'est terminée par la démonstration du logiciel par Christophe Arnaud.

CONCLUSION

Je remercie l'ensemble des intervenants, ainsi que tous ceux qui ont travaillé à la réalisation et au succès de cette réunion, pour le travail effectué et la qualité des présentations.

A la fin de la journée, les projets à accomplir ou à finaliser sont :

- Evaluation approfondie de l'impact du Tabac et de l'Ethnie sur les marqueurs du 1^{er} trimestre ;

- Déploiement du suivi régulier des B·R·A·H·M·S KRYPTOR GM QC via le logiciel MAS LabLink ;
- Evaluation du stock de contrôles de qualité GM pour chaque laboratoire afin que ceux-ci puissent éventuellement commandés et stockés pour une année de CQ ;
- Evaluation stabilité et VA des paramètres dans le CQI indépendant MAS Omni·IMMUNE™.