

Numero unique de document :
Date document : 20/04/2015
Direction des dispositifs médicaux de diagnostic et des plateaux techniques

**CSST «dispositifs médicaux de diagnostic in vitro impliqués dans le
calcul de risque de la trisomie 21 fœtale »**

Séance du jeudi 16 avril 2015 de 10h30 à 12h30 en salle A011 – Bâtiment A

Noms des participants	Membres/ secrétaire	Présent	Absent/ excusé
Nicolas FRIES	Membre	Présent	
Than Maï LE VAN	Membre	Présent	
Damien MATHONNET	Membre	Présent	
Françoise MULLER	Membre	Présent	
Laurent SALOMON	Membre	Présent	
Nicolas THEVENET	Secrétaire	Présent	
Marianne DESCHENES	Evaluateur	Présent	
Gaëlle LE BRUN	Evaluateur	Présent	
Michèle NOEL	Evaluateur	Présent	
Sophie NOGARET	Evaluateur	Présent	

Points	Sujets abordés	Action
1.	Dispositif de gestion des liens/conflits d'intérêts	Pour information
2.	Règlement intérieur des Comités Scientifiques Spécialisés Temporaires de l'ANSM (CSST)	Pour information
3.	Présentation des données du dossier PAPP-A Immulite (SIEMENS)	Pour discussion
4.	Calendrier	Pour information
5.	Questions diverses	

Déroulement de la séance

Nicolas Fries, Damien Mathonnet et Laurent Salomon ont été dans l'impossibilité d'assister à la réunion dans les locaux de l'ANSM. Ils participent donc par téléphone.

Tour de table : présentation des participants

Le présent CSST a été créé par décision du directeur général de l'ANSM en février 2015. Les membres ont été nommés en mars 2015.

1. Dispositif de gestion des liens/conflits d'intérêts Pour information

L'ANSM présente le document qui a été adressé à chaque membre.

2. Règlement intérieur des comités scientifiques spécialisés temporaires de l'ANSM (CSST) Pour information

L'ANSM présente le règlement intérieur en insistant sur la nécessité que l'ensemble des membres participe à chaque séance car un quorum minimum de 5 membres est nécessaire. Les données transmises pour l'évaluation du dossier doivent rester confidentielles.

3. Présentation des données du dossier PAPP-A Immulite SIEMENS Pour discussion

Anomalies analytiques du dispositif de dosage de la PAPP-A sur Immulite (SIEMENS) impliqué dans le dépistage de la trisomie 21

En France, le dépistage de la trisomie 21 fœtale est encadré par l'arrêté du 23 juin 2009 fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatals avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21, modifié le 27 mai 2013.

Les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro utilisés pour le calcul du risque de trisomie 21 comprennent des réactifs utilisés sur automate, et leur logiciel associé. Quatre systèmes marqués CE sont utilisés en France par les 85 laboratoires de biologie médicale autorisés à pratiquer cette analyse. Dans le cadre de ses missions de contrôle et de surveillance, l'ANSM porte une attention particulière à ces dispositifs.

Le système SIEMENS de calcul de risque de la trisomie 21, utilisé au 1^{er} trimestre de grossesse, est constitué de réactifs de dosage de la PAPP-A et de la β hCG sur l'automate IMMULITE 2000 et d'un logiciel dédié, PRISCA. Depuis 2010, la médiane des MoM de PAPP-A du système SIEMENS observée lors des opérations de Contrôle national de qualité est plus élevée que celles des autres systèmes et les résultats rendus par l'ensemble des laboratoires utilisateurs du système SIEMENS sont plus dispersés. Parallèlement, les calculs de risque sont globalement plus faibles et une dispersion plus importante des résultats est également observée. Depuis 2013, l'analyse des résultats du CNQ montre que l'écart observé pour le dosage de PAPP-A par le système SIEMENS tend à s'accroître. L'analyse des résultats d'autres contrôles externes de la qualité (UK NEQAS et Probioqual) montre le même type de biais pour le système SIEMENS.

Un tel écart en pratique courante conduirait à rendre des calculs de risques plus faibles pour SIEMENS que pour les autres systèmes du marché, et ainsi ne pas proposer d'amniocentèse à certaines femmes à qui l'examen aurait pu être proposé si le dépistage avait été réalisé avec un autre système. Au final, il

pourrait donc être envisageable de ne pas diagnostiquer une grossesse porteuse d'un fœtus trisomique 21, alors que la femme a accepté de participer à ce programme de dépistage national.

Dans ce contexte, l'ANSM a mis en place avec des experts plusieurs études complémentaires. De nouveaux biais ont été constatés.

Entre septembre 2014 et décembre 2014, de nombreux échanges ont eu lieu entre l'ANSM et le fabricant.

SIEMENS a, pour sa part, mis en place différents contrôles pour vérifier les performances de son dispositif.

En l'absence d'explication objective de la part du fabricant pour les biais observés, le Directeur Général de l'ANSM a signé le 29 janvier 2015 une décision de police sanitaire imposant à SIEMENS un délai de 3 mois pour fournir ces éléments d'explication.

L'ANSM a créé en février 2015 un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) intitulé « Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro impliqués dans le calcul de risque de la trisomie 21 fœtale ». Cinq membres ont été nommés. Le CSST sera sollicité pour avis sur l'ensemble des données se rapportant à ce dossier à l'issue du délai donné à SIEMENS.

Pour la première réunion du CSST, l'ANSM a adressé aux membres du CSST les données les plus représentatives du dossier à la date de la réunion :

- Notice d'utilisation PAPP-A IMMULITE SIEMENS
 - Annales marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 du contrôle national de qualité 2013 (publiées)
 - Synthèse des données du contrôle national de qualité 2014 pour les marqueurs sériques maternels trisomie 21 (non publiées)
 - Etude ANSM de comparaison SIEMENS/ PERKIN ELMER – juillet 2014
 - Etude ANSM de comparaison SIEMENS/PERKIN ELMER – échantillons frais - sept 2014- février 2015
 - Etude ANSM de conservation des échantillons à -20°C pendant au moins 12 mois - octobre novembre 2014
 - Données Agence de la Biomédecine
 - Extraction de la base BioNuQual
 - Avis des experts – novembre 2014
 - Décision de police sanitaire du 29/01/2015
 - Données SIEMENS :
 - o Histogrammes de distribution des log de MoM PAPP-A Prisca 2012 et 2013 – extrait courrier SIEMENS du 19/09/2014
 - o Moyennes de MoM PAPP-A Prisca 2011-2014 – extrait courrier SIEMENS du 15/10/2014
 - o Etude de comparaison SIEMENS/PERKIN ELMER - données du 26/02/2015
 - o Synthèse des données SIEMENS sur la conservation des échantillons
 - o Etude sur la stabilité des échantillons J0 J1 J5 – données du 26/02/2015
 - o Etude de la commutabilité des échantillons du CNQ_ données du 26/02/2015
 - o Réactions croisées avec les différentes formes de PAPP-A et la ProBMP
 - Analyse des données SIEMENS par l'ANSM :
 - o Analyse des données J0J1J5
 - o Analyse statistique des données de SIEMENS sur la stabilité des échantillons à 12 mois
 - o Analyse des données de commutabilité
- Diaporama SIEMENS du 07/04/2015 (envoi par mail, le 14/04/2015)

L'ANSM présente l'ensemble des documents adressés aux membres. Des précisions sont apportées le cas échéant.

4. Calendrier

Le fabricant SIEMENS doit adresser avant le 2 mai 2015 à l'ANSM tous les éléments et les documents permettant d'expliquer les causes des dérives observées. L'ANSM enverra aux membres la réponse de SIEMENS et organisera fin mai une nouvelle séance de travail du CSST pour avis sur les éléments du dossier.

Au cours de la prochaine séance les membres devront donc rendre un avis sur des questions précises qui seront mentionnées dans l'ordre du jour.

5. Questions diverses

Aucune