

# Elecsys PAPP-A

cobas®

REF



SYSTEM

07027621119

07027621500

100

cobas e 801

## Français

### Informations techniques

Nom abrégé	ACN (code d'application)
PAPP-A	10089

### Remarque

La concentration en PAPP-A d'un échantillon de patient peut varier selon le test pratiqué. Le compte rendu du laboratoire doit donc toujours préciser la méthode de dosage de PAPP-A utilisée. Les taux de PAPP-A d'un patient obtenus à partir de différentes méthodes ne peuvent être comparés, ceci pouvant conduire à des erreurs d'interprétation médicale. En cas de changement de méthode au cours du suivi thérapeutique, les taux de PAPP-A doivent être confirmés pendant une période transitoire en effectuant des dosages en parallèle par les deux méthodes.

### Domaine d'utilisation

Test immunologique pour la détermination quantitative in vitro de la protéine plasmatique placentaire A dans le sérum humain.

Ce test s'utilise en association avec d'autres paramètres pour évaluer le risque de trisomie 21 (syndrome de Down) au cours du premier trimestre de la grossesse. Pour le diagnostic d'aberrations chromosomiques, le recours à d'autres analyses est nécessaire.

Ce test par électrochimiluminescence « ECLIA » s'utilise sur le système d'immunoanalyse cobas e 801.

**Note:** Veuillez noter que le numéro apparaissant sur l'encart détient seulement les premiers chiffres du numéro de catalogue à 11 chiffres qui est homologué : 07027621190 pour le test Elecsys PAPP-A. Les 3 derniers chiffres -190 ont été remplacés par -119 à des fins logistiques.

### Caractéristiques

La protéine plasmatique placentaire A (PAPP-A) humaine est une glycoprotéine macromoléculaire de 200 kDa composée de deux sous-unités. La PAPP-A appartient à la famille des métalloprotéases à zinc (metzincines). Elle a été initialement isolée dans le sérum de femmes enceintes où sa concentration augmente régulièrement jusqu'au terme de la grossesse. La PAPP-A est produite par le trophoblaste et sécrétée dans le sérum maternel où elle circule principalement sous forme d'hétérotétramères 2/2 avec deux sous-unités de la proMBP (proforme de la protéine basique majeure éosinophile).<sup>1,2,3</sup>

La PAPP-A, en association avec la  $\beta$ hCG libre et la mesure échographique de la clarté nucale (CN) permet d'identifier, au cours du premier trimestre (semaines de grossesse 8 à 14), les femmes présentant un risque élevé de porter un fœtus atteint de trisomie 21.<sup>4,5,6</sup> En utilisant cette association de marqueurs, des taux de détection allant jusqu'à 70 % (marqueurs sériques seuls) et de 90 % (CN incluse) ont été décrits pour un taux de faux positifs de 5 %.<sup>5,7,8,9</sup>

Si l'échographie inclut également l'examen de l'os nasal, le taux de détection observé atteint 97 %.<sup>10</sup> À partir de l'âge maternel, le risque de trisomie 21 peut être calculé en utilisant un algorithme spécifique.<sup>5,11,12</sup> Sur la base de cette évaluation du risque, un dépistage prénatal non invasif (DPNI) mesurant la fraction d'ADN d'origine fœtale dans le sang maternel, ou une méthode invasive, peuvent être indiqués.<sup>13,14,15,16</sup> Pour les femmes présentant un risque élevé d'aneuploïdie au dépistage du 1er trimestre, un conseil génétique et l'option d'un prélèvement de villosités choriales (PVC) ou d'une amniocentèse doivent être envisagés.<sup>17</sup>

### Principe

Méthode « sandwich ». Durée totale du cycle analytique: 18 minutes

- 1ère incubation: 9  $\mu$ L d'échantillon sont mis en présence d'un anticorps monoclonal spécifique de PAPP-A biotinylé et d'un anticorps monoclonal spécifique de PAPP-A marqué au ruthénium<sup>a)</sup>. Il se forme un « sandwich ».
- 2ème incubation: les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immun est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.

- Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell II M. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.

- Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en 2 points et une courbe de référence fournie via cobas link.

a) Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>: Tris(2,2'-bipyridyl)ruthénium(II)

### Réactifs - composition et concentrations

Le cobas e pack est étiqueté PAPP-A.

- M Microparticules tapissées de streptavidine, 1 flacon, 5.8 mL:  
Microparticules tapissées de streptavidine 0.72 mg/mL; conservateur
- R1 Ac anti-PAPP-A-biotine, 1 flacon, 9.9 mL:  
Anticorps monoclonal (souris) anti-PAPP-A biotinylé 2.0 mg/L;  
tampon TRIS 50 mmol/L, pH 7.0; conservateur
- R2 Ac anti-PAPP-A-Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>, 1 flacon, 10.3 mL:  
Anticorps monoclonal (souris) anti-PAPP-A ruthénylé 1.0 mg/L;  
tampon phosphate 50 mmol/L, pH 7.4; conservateur

### Précautions d'emploi et mises en garde

Pour diagnostic in vitro.

Observer les précautions habituelles de manipulation en laboratoire.

L'élimination de tous les déchets doit être effectuée conformément aux dispositions légales.

Fiche de données de sécurité disponible sur demande pour les professionnels.

Éviter la formation de mousse dans les réactifs et les échantillons de tous types (échantillons de patients, calibrateurs et contrôles).

### Préparation des réactifs

Les réactifs contenus dans le coffret sont prêts à l'emploi et ne peuvent être utilisés séparément.

Toutes les informations nécessaires au déroulement correct du test sont disponibles via cobas link.

### Conservation et stabilité

Conservation entre 2 et 8 °C.

Ne pas congeler.

Ranger le cobas e pack en position verticale, de manière à ce que toutes les microparticules soient rassemblées pour l'homogénéisation automatique qui précède l'analyse.

Stabilité:	
avant ouverture, entre 2 et 8 °C	jusqu'à la date de péremption indiquée
sur l'analyseur cobas e 801	16 semaines

### Prélèvement et préparation des échantillons

Seuls les types d'échantillons indiqués ci-dessous ont été testés et peuvent être utilisés.

Sérum recueilli sur tubes de prélèvement standard ou contenant un gel séparateur.

Ne pas utiliser de plasma.

Stabilité: 25 heures entre 20 et 25 °C, 8 jours entre 2 et 8 °C, 12 mois à -20 °C ( $\pm$  5 °C). Les échantillons peuvent être congelés 3 fois.

Les différents types d'échantillons indiqués ci-dessus ont été testés à l'aide d'une sélection de tubes de prélèvement disponibles dans le commerce au moment du test: les tubes de prélèvement des différents fabricants n'ont pas tous été testés. Les systèmes de prélèvement du sang de divers fabricants peuvent contenir différents matériaux pouvant, dans certains cas, influencer le résultat du test. En cas d'utilisation de tubes primaires

# Elecsys PAPP-A

**cobas**<sup>®</sup>

(systèmes de prélèvement du sang), suivre les instructions données par le fabricant.

Les échantillons qui contiennent un précipité doivent être centrifugés avant l'analyse.

Ne pas utiliser d'échantillons inactivés par la chaleur.

Les échantillons ou contrôles stabilisés par de l'azide ne doivent pas être utilisés.

S'assurer avant l'analyse que la température des échantillons de patients et des calibrateurs se situe entre 20 et 25 °C.

En raison des risques d'évaporation, il est recommandé de doser les échantillons et les calibrateurs dans les 2 heures qui suivent leur mise en place sur les analyseurs.

## Matériel fourni

Voir paragraphe « Réactifs - composition et concentrations ».

## Matériel auxiliaire nécessaire

- [REF] 04854101200, PAPP-A CalSet, pour 4 x 1.0 mL
- [REF] 04899881200, PreciControl Maternal Care, pour 6 x 2.0 mL
- [REF] 07299001190, Diluent Universal, 45.2 mL, diluant pour échantillon
- Equipement habituel de laboratoire
- Analyseur **cobas e 801**

Pour le calcul du risque de trisomie 21:

- [REF] 07027303190, Elecsys free  $\beta$ HCG, 100 tests
- [REF] 04854080200, free  $\beta$ HCG CalSet, pour 4 x 1.0 mL
- Logiciel adapté

Matériel auxiliaire pour l'analyseur **cobas e 801**:

- [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L, tampon système
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L, solution de lavage pour la cellule de mesure
- [REF] 07485409001, Reservoir Cups, 8 réservoirs pour ProCell II M et CleanCell M
- [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L, tampon système
- [REF] 05694302001, Assay Tip/Assay Cup tray, 6 x 6 blocs de 105 embouts de pipettes et 105 cuvettes, 3 boîtes à déchets
- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 tubes adaptateurs pour ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pour Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 tube adaptateur pour ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pour Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL, solution de lavage du système

## Réalisation du test

Pour garantir le bon fonctionnement du test, se conformer aux instructions relatives à l'analyseur utilisé indiquées dans le présent document. Pour les instructions spécifiques de l'analyseur, se référer au manuel d'utilisation approprié.

L'analyseur effectue automatiquement l'homogénéisation des microparticules.

Placer le **cobas e** pack réfrigéré (entre 2 et 8 °C) sur le Reagent Manager. Éviter la formation de mousse. L'analyseur gère le contrôle de la température des réactifs et l'ouverture/fermeture du **cobas e** pack.

## Calibration

Traçabilité: la méthode a été standardisée par rapport à un test PAPP-A du commerce, lui-même standardisé par rapport à la préparation standard de l'OMS IRP 78/610.

La courbe de référence est adaptée à l'analyseur à l'aide du CalSet respectif.

**Fréquence des calibrations:** Effectuer une calibration par lot de réactifs en utilisant du réactif frais (le **cobas e** pack ayant été enregistré depuis au maximum 24 heures sur l'analyseur).

La fréquence de calibration peut être réduite après une vérification acceptable de la calibration par le laboratoire.

Une nouvelle calibration est recommandée:

- après 12 semaines pour un même lot de réactif
- après 28 jours (pour un même **cobas e** pack resté sur l'analyseur)
- si nécessaire: par ex. si les résultats du contrôle de qualité se situent en dehors des limites de confiance définies.

## Contrôle de qualité

Utiliser PreciControl Maternal Care.

D'autres contrôles appropriés peuvent également être utilisés.

Il est recommandé de doser les sérums de contrôle en simple au moins une fois toutes les 24 heures pendant une routine, pour chaque **cobas e** pack et après chaque calibration.

La fréquence des contrôles et les limites de confiance doivent être adaptées aux exigences du laboratoire. Les résultats doivent se situer dans les limites de confiance définies. Chaque laboratoire devra établir la procédure à suivre si les résultats se situent en dehors des limites définies.

Le cas échéant, refaire une analyse des échantillons concernés.

Se conformer à la réglementation et aux directives locales en vigueur relatives au contrôle de qualité.

## Calcul des résultats

L'analyseur calcule automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon. Les résultats sont exprimés au choix en mUI/L, en UI/L ou en mUI/mL.

Facteurs de conversion:  $mUI/mL \times 1000 = mUI/L$   
 $mUI/mL \times 1 = UI/L$   
 $UI/L \times 1000 = mUI/L$

## Limites d'utilisation - interférences

L'influence des substances endogènes et médicamenteuses suivantes sur les performances analytiques du test a été recherchée. Les interférences ont été testées jusqu'aux concentrations indiquées. Aucune influence sur les résultats n'a été observée.

### Substances endogènes

Substance	Concentration testée
Bilirubine	$\leq 205 \mu\text{mol/L}$ ou $\leq 12 \text{ mg/dL}$
Hémoglobine	$\leq 0.621 \text{ mmol/L}$ ou $\leq 1000 \text{ mg/dL}$
Intralipid	$\leq 1500 \text{ mg/dL}$
Biotine	$\leq 123 \text{ nmol/L}$ ou $\leq 30 \text{ ng/mL}$
Facteur rhumatoïde	$\leq 1000 \text{ UI/mL}$
IgG	$\leq 70 \text{ g/L}$

Critère d'acceptabilité: Pour les concentrations  $\leq 40 \text{ mUI/L}$  la déviation est  $\leq 6 \text{ mUI/L}$ . Pour les concentrations comprises entre 40 et 200 mUI/L, la déviation est  $\leq 15 \%$ . Pour les concentrations  $> 200 \text{ mUI/L}$ ; la déviation est  $\leq 10 \%$ .

Chez les patients traités par de fortes doses de biotine ( $> 5 \text{ mg/jour}$ ), il est recommandé d'effectuer le prélèvement de l'échantillon au moins 8 heures après la dernière administration.

On n'a pas observé d'effet crochet jusqu'à des concentrations en PAPP-A de 120000 mUI/L.

### Substances pharmaceutiques

L'influence de 16 médicaments fréquemment administrés a été recherchée in vitro. Aucune interférence n'a été observée.

Dans de rares cas, des titres très élevés d'anticorps dirigés contre des anticorps spécifiques de l'analyte, des anticorps anti-streptavidine ou anti-ruthénium peuvent conduire à des interférences. Ces effets sont minimisés dans le test par un procédé approprié.

Si la valeur de PAPP-A mesurée est manifestement basse, par exemple  $< 0.2 \text{ MoM}$  (multiple de la médiane), il est recommandé, soit d'exclure PAPP-A du calcul du risque du 1<sup>er</sup> trimestre, soit d'effectuer un dépistage de trisomie 21 du 2<sup>ème</sup> trimestre.

# Elecsys PAPP-A



Pour le diagnostic, les résultats doivent toujours être confrontés aux données de l'anamnèse du patient, au tableau clinique et aux résultats d'autres examens.

## Limites et intervalles

### Domaine de mesure

8-9300 mUI/L (défini par la Limite de Détection et le maximum de la courbe de référence). Les taux situés au-dessous de la Limite de Détection sont exprimés de la manière suivante: < 8 mUI/L. Les taux situés au-dessus du domaine de mesure sont exprimés de la manière suivante: > 9300 mUI/L (ou jusqu'à 93000 mUI/L pour les échantillons dilués (1/10)).

### Limites inférieures de mesure

*Spécifications du réactif pour la Limite du Blanc, Limite de Détection et Limite de Quantification*

Limite du Blanc = 4 mUI/L

Limite de Détection = 8 mUI/L

Limite de Quantification = 20 mUI/L

La Limite du Blanc, la Limite de Détection et la Limite de Quantification ont été déterminées conformément aux exigences EP17-A2 du CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute).

La Limite du Blanc correspond au 95<sup>ème</sup> percentile d'au moins 60 déterminations d'échantillons exempts d'analyte dans plusieurs séries indépendantes. La Limite du Blanc correspond à la concentration au-dessous de laquelle on obtient des échantillons exempts d'analyte avec une probabilité de 95 %.

La Limite de Détection a été déterminée sur la base de la Limite du Blanc et la déviation standard des échantillons de faible concentration. La Limite de Détection correspond à la concentration en analyte la plus basse détectable (valeur située au-dessus de la limite du blanc avec une probabilité de 95 %).

La Limite de Quantification est définie comme étant la concentration en analyte la plus basse donnant un CV inter-séries  $\leq 20$  %.

Une étude interne a été réalisée conformément aux recommandations du protocole EP17-A2 du CLSI. La Limite du Blanc et la Limite de Détection ont été calculées et ont donné les valeurs suivantes:

Limite du Blanc = 2.03 mUI/L

Limite de Détection = 5.31 mUI/L

Pour la Limite de Quantification, des échantillons ( $n \geq 4$ ) de sérum humain ont été dosés sur un analyseur en 5 répliques par jour sur 5 jours. La Limite de Quantification était de 11.3 mUI/L pour un CV inter-séries  $\leq 20$  %.

### Dilution

Les échantillons présentant un taux de PAPP-A situé au-dessus du domaine de mesure peuvent être dilués avec Diluent Universel. Rapport de dilution recommandé: 1/10 (dilution automatique sur les analyseurs ou dilution manuelle). La concentration de l'échantillon dilué doit être  $\geq 500$  mUI/L.

Si la dilution est effectuée manuellement, multiplier le résultat obtenu par le facteur de dilution.

Si la dilution est effectuée par l'analyseur, le logiciel tient compte automatiquement de la dilution lors du calcul du résultat.

### Valeurs de référence et performances cliniques

Les résultats suivants ont été obtenus avec le test Elecsys PAPP-A:

1. *Étude des intervalles de référence à l'aide d'un panel d'échantillons provenant de 500 femmes non enceintes en bonne santé (étude Roche No. R04P026)*

< 7.15 mUI/L (95<sup>ème</sup> centile)

2. *Évaluation des performances analytiques des tests Elecsys PAPP-A et Elecsys free  $\beta$ hCG dans le dépistage du risque de trisomie 21 du premier trimestre (étude Roche N°B05P020, mai 2011 et étude Roche No. CIM 000950 mai 2011)<sup>18</sup>*

Des dosages avec le test Elecsys free  $\beta$ hCG et le test Elecsys PAPP-A ont été effectués dans 6 centres hospitaliers de Belgique, de Suisse, du Danemark, d'Angleterre et d'Allemagne. Les valeurs médianes (semaines de grossesse 8+0 à 14+0) ont été calculées à partir de l'analyse de régression log-linéaire de 4841 valeurs de PAPP-A pour le milieu de la semaine respective (semaine n+3). L'âge gestationnel a été calculé à partir de la longueur crano-caudale (LCC) selon la formule de Robinson.<sup>19</sup>

Semaine de grossesse	8+0 à 8+6	9+0 à 9+6	10+0 à 10+6	11+0 à 11+6	12+0 à 12+6	13+0 à 13+6
Nombre d'échantillons	178	302	465	805	1557	1438
Valeur médiane en milieu de semaine (mUI/L)	289	580	1144	1647	2664	4349

Chaque laboratoire devra vérifier la validité de ces valeurs et établir au besoin ses propres domaines de référence selon la population examinée.

Pour le dépistage prénatal, il est recommandé de réévaluer les valeurs médianes périodiquement.

### Performances cliniques

Au total, 2629 échantillons de routine clinique dont le résultat était connu ont été examinés. Sur 2629 échantillons, 107 provenaient de grossesse avec trisomie 21 confirmée. Tous les échantillons ont été dosés en parallèle avec des tests PAPP-A et  $\beta$ hCG libre homologués par la FMF (Fetal Medicine Foundation). Le calcul du risque a été effectué à l'aide d'un logiciel commercial. Ce logiciel utilise un algorithme décrit par Palomaki et coll.<sup>20</sup> se fondant sur les calculs mathématiques de distribution de Gauss à multivariés déjà publiés.<sup>21</sup> L'analyse du risque intègre l'âge maternel, la clarté nucale, de même que les résultats des paramètres biochimiques, corrigés par différents facteurs comme le poids de la mère, l'appartenance ethnique, la consommation de tabac, etc.

### Calcul du risque individuel

Le calcul du risque individuel pour une femme de porter un fœtus atteint de trisomie 21 a été évalué sans considération de l'examen de la clarté nucale (CN) en vue de démontrer les performances des méthodes biochimiques. Le poids maternel et le tabac ont été pris en compte comme facteurs de correction. La concordance de l'analyse du risque comparée à une combinaison de méthodes concurrente a été examinée en utilisant la valeur seuil déjà établie par le laboratoire participant.<sup>22,23</sup>

La responsabilité du choix du seuil approprié pour les procédures suivantes revient à l'utilisateur.

### Analyse de la concordance

A. Analyse de la concordance pour les grossesses non affectées ( $n = 2522$ )

Seuil 5 % TFP <sup>b)</sup>	Risque > seuil (Roche*)	Risque < seuil (Roche*)
Risque > seuil (concurrent**)	109 (4.32 %)	18 (0.71 %)
Risque < seuil (concurrent**)	17 (0.67 %)	2378 (94.3 %)

b) TFP = Taux de faux positifs

Sur 2522 échantillons non affectés, 2396 ont été classifiés correctement par les méthodes de Roche (spécificité: 95.0 %) en comparaison à 2395 (spécificité: 95.0 %) classifiés correctement par les méthodes concurrentes.

B. Taux de détection dans des grossesses avec trisomie 21 confirmée ( $n = 107$ )

Seuil 5 % TFP	Risque > seuil (Roche*)	Risque < seuil (Roche*)
Risque > seuil (concurrent**)	86 (80.4 %)	0
Risque < seuil (concurrent**)	4 (3.74 %)	17 (15.9 %)

Sur 107 échantillons affectés, les méthodes Roche ont montré un taux de détection de 84.1 % (90/107) pour un taux de 80.4 % (86/107) obtenu par les méthodes concurrentes.

\* Combinaison des résultats des tests Elecsys PAPP-A et Elecsys free  $\beta$ hCG

\*\* Combinaison des résultats des méthodes PAPP-A et free  $\beta$ hCG concurrentes.

### Performances analytiques

Les performances analytiques indiquées ci-dessous sont représentatives. Les résultats obtenus au laboratoire peuvent différer de ceux-ci.

## Précision

La précision a été déterminée à l'aide de réactifs Elecsys, de pools de sérum humain et de contrôles, selon un protocole (EP05-A3) du CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Chaque échantillon a été dosé en double dans 2 séries par jour pendant 21 jours (n = 84). Les résultats suivants ont été obtenus:

Analyseur <b>cobas e 801</b>					
Échantillon	Moyenne mUI/L	Répétabilité		Précision intermédiaire	
		SD mUI/L	CV %	SD mUI/L	CV %
Sérum humain 1	8.35	0.419	5.0	0.575	6.9
Sérum humain 2	18.4	0.491	2.7	0.740	4.0
Sérum humain 3	335	5.60	1.7	6.80	2.0
Sérum humain 4	2518	40.6	1.6	57.1	2.3
Sérum humain 5	4968	86.9	1.7	127	2.6
Sérum humain 6	9090	217	2.4	289	3.2
PC <sup>c)</sup> Maternal Care1	4861	63.7	1.3	89.6	1.8
PC Maternal Care2	2555	34.4	1.3	40.6	1.6
PC Maternal Care3	259	3.32	1.3	4.27	1.6

c) PC = PreciControl

## Comparaison de méthodes

Une comparaison du test Elecsys PAPP-A, [REF] 07027621190 (analyseur **cobas e 801**; y) avec le test Elecsys PAPP-A, [REF] 04854098200 (analyseur **cobas e 601**; x) a donné les corrélations suivantes (en mUI/mL):  
Nombre d'échantillons analysés: 128

Passing/Bablok <sup>24</sup>	Régression linéaire
$y = 1.00x - 1.54$	$y = 1.01x - 12.8$
$r = 0.978$	$r = 0.998$

Les concentrations des échantillons étaient situées entre 7.99 et 9231 mUI/mL.

## Spécificité analytique

Aucune réaction croisée détectable avec l'angiotensinogène.

## Références bibliographiques

- Bischof P. Pregnancy-Associated Plasma Protein-A. *Seminars in Reproductive Endocrinology* 1992;10(2):127-135.
- Rosen SW. New Placental Proteins: Chemistry, Physiology and Clinical Use. *Placenta* 1986;7:575-594.
- Overgaard MT, Sorensen ES, Stachowiak D, et al. Complex of Pregnancy-associated Plasma Protein-A and the Proform of Eosinophil Major Basic Protein. *J Biol Chem* 2003;278(4):2106-2117.
- Canick JA, Lambert-Messerlian GM, Palomaki GE, et al. Comparison of Serum Markers in First-Trimester Down Syndrome Screening. *Obstetrics & Gynecology* 2006;108(5):1192-1199.
- Nicolaidis KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011;31(1):7-15.
- Spencer K, Crossley JA, Aitken DA, et al. Temporal changes in maternal serum biochemical markers of trisomy 21 across the first and second trimester of pregnancy. *Ann Clin Biochem* 2002;39:567-576.
- Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, et al. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003;7(11).
- Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al. First-Trimester or Second-Trimester Screening, or Both, for Down's Syndrome. *New Eng J Med* 2005;353(19):2001-2011.

- Nicolaidis KH, Spencer K, Avgidou K, et al. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:221-226.
- Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, et al. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free  $\beta$ -hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn* 2003;23:306-310.
- Kagan KO, Wright D, Baker A, et al. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:618-624.
- Ghaffari SR, Tahmasebpour AR, Jamal A, et al. First-trimester screening for chromosomal abnormalities by integrated application of nuchal translucency, nasal bone, tricuspid regurgitation and ductus venosus flow combined with maternal serum free  $\beta$ -hCG and PAPP-A: a 5-years prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39:528-534.
- Nicolaidis KH, Syngelaki A, Poon LC, et al. First-Trimester Contingent Screening for Trisomies 21, 18 and 13 by Biomarkers and Maternal Blood Cell-Free DNA Testing. *Fetal Diagn Ther* 2014;35:185-192.
- Russo ML, Blakemore KJ. A historical and practical review of first trimester aneuploidy screening. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014;19(3):183-187.
- Evans MI, Sonek JD, Hallahan TW, et al. Cell-free fetal DNA screening in the USA: a cost analysis of screening strategies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:74-83.
- Wright D, Wright A, Nicolaidis KH. A unified approach to risk assessment for fetal aneuploidies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:48-54.
- ACOG Practice Bulletin No. 77. *Obstet Gynecol* 2007;109:217-227.
- Tørring N, Aulesa C, Eiben B, et al. Performance characteristics of Elecsys free  $\beta$ hCG and PAPP-A for first trimester trisomy 21 risk assessment in gestational weeks 8+0 to 14+0. *LaboratoriumsMedizin* 2016;40(1):21-29.
- Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. *Br J Obstet Gynaecol* 1975;82(9):702-710.
- Palomaki GE, Haddow JE. Maternal serum  $\alpha$ -fetoprotein, age, and Down syndrome risk. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:460-463.
- Reynolds TM, Penney MD. The mathematical basis of multivariate risk screening: with special reference to screening for Down's syndrome associated pregnancy. *Ann Clin Biochem* 1989;27:452-458.
- Bray I, Wright DE, Davies C, et al. Joint estimation of Down syndrome risk and ascertainment rates: A meta-analysis of nine published data sets. *Prenat Diagn* 1998;18:9-20.
- Benn PA. Advances in prenatal screening for Down syndrome: I. General principles and second trimester testing. *Clin Chim Acta* 2002;323:1-16.
- Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

Pour de plus amples informations, se référer au manuel d'utilisation de l'analyseur concerné, aux fiches techniques respectives, au dossier « Product Information » et aux notices d'utilisation de tous les réactifs nécessaires disponibles dans votre pays.

Dans cette fiche technique, le séparateur décimal pour partager la partie décimale de la partie entière d'un nombre décimal est un point. Aucun séparateur de milliers n'est utilisé.

## Symboles

Roche Diagnostics utilise les signes et les symboles suivants en plus de ceux de la norme ISO 15223-1 (pour les USA: voir <https://usdiagnostics.roche.com> pour la définition des symboles utilisés):

<b>CONTENT</b>	Contenu du coffret
<b>SYSTEM</b>	Analyseurs/appareils compatibles avec les réactifs
<b>REAGENT</b>	Réactif

# Elecsys PAPP-A

cobas®

CALIBRATOR

Calibrateur



Volume après reconstitution ou homogénéisation

GTIN

Code article international

---

Les ajouts, modifications ou suppressions sont signalés par une barre verticale dans la marge.

© 2018, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim  
[www.roche.com](http://www.roche.com)

