

# Analyse de performance de l'alarme « Blast » sur ADVIA® 2120/2120i – Résultats d'une analyse multicentrique

*Performance analysis of the « Blast » flag on ADVIA® 2120/2120i – Results of a multicenter study*

Farid Aidoudi<sup>1</sup>  
Véronique Baccini<sup>2</sup>  
Brigitte Bardet<sup>3</sup>  
Carine Lafon<sup>4</sup>  
Alicia Pellicier<sup>5</sup>  
François Reins<sup>6</sup>  
Pierre Tales<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Centre Hospitalier Geneviève de  
Gaulle Anthonioz, Saint-Dizier, France

<sup>2</sup> Hôpital Nord, Marseille, France  
<veronique.baccini@chu-  
guadeloupe.fr>

<sup>3</sup> CH Bourg en Bresse, France

<sup>4</sup> CHU Robert Debré, Reims, France

<sup>5</sup> CH Martigues, France

<sup>6</sup> CH Saint-Dié, Saint-Dié-des-Vosges,  
France

<sup>7</sup> CH Charleville-Mézières, France

**Résumé.** Aujourd'hui, les laboratoires sont équipés d'automates d'hématologie cellulaire de plus en plus performants. Ces analyseurs doivent être utilisés de la manière la plus efficace et la mieux adaptée à l'organisation interne des laboratoires et aux attentes des prescripteurs. Le but de cette étude était d'évaluer la validité intrinsèque de l'alarme Blast sur ADVIA 2120/2120i, et de proposer une conduite à tenir, en fonction des niveaux de l'alarme, pour identifier le plus sûrement et le plus rapidement possible les échantillons positifs. *Matériels et méthodes :* Sept sites hospitaliers ont été inclus dans cette étude prospective, 148 144 échantillons de patients hospitalisés ont été testés au cours des 4 mois d'étude. *Résultats :* La sensibilité et la spécificité de l'alarme Blast sont respectivement de 89,04 % et de 98,87 %. Une bonne corrélation a été constatée entre les niveaux de l'alarme et les pourcentages de blastes comptés lors de la revue du frottis sanguin. *Conclusion :* Cette étude pourrait être utile aux laboratoires utilisateurs d'ADVIA 2120/2120i, pour adopter une conduite à tenir efficace, en fonction du degré de l'alarme Blast émise par l'appareil.

**Mots clés :** hématologie, alarme Blast, ADVIA 2120, ADVIA 2120i, étude multicentrique, frottis sanguin, sensibilité, spécificité

**Abstract.** Nowadays, laboratories have more efficient haematology analyzers. These analyzers have to be used in the most efficient and the most adapted way according to the internal organisation of laboratories and prescribers' expectations. The aim of this study was to evaluate the performance of the blast flag on ADVIA 2120/2120i, and to suggest what to do, depending on the flag intensity, to identify positive samples the most surely and the most rapidly as possible. *Materials and methods:* Seven hospital laboratories were included in this prospective study, 148 144 samples of hospital patients were tested during this 4 months study. *Results:* Sensitivity and specificity of the blast flag are respectively 89,04% and 98,97%. A good correlation between the flag level and the blast count on blood smear is noticed. *Conclusion:* This study could be helpful for laboratories using ADVIA 2120/2120i, to adapt their procedures, depending on the level of the flag provided by the analyser.

**Key words:** hematology, blast flag, ADVIA 2120, ADVIA 2120i, multicenter study, blood smear, sensitivity, specificity

Article reçu le 02 août 2018,  
accepté le 12 janvier 2019

Tirés à part : V. Baccini

Les progrès constants des technologies ont rendu les systèmes d'hématologie cellulaire de plus en plus performants, fournissant plus de données précises sur les échantillons. Tous ces paramètres doivent être évalués de façon à les utiliser et les interpréter de façon optimale.

Les sociétés savantes, qu'elles soient nationales ou internationales (Groupe francophone d'hématologie cellulaire (GFHC), *International society for laboratory hematology* (ISLH) . . .), recommandent d'effectuer une formule leucocytaire au microscope dès qu'il y a une alarme qualitative émise par les automates, ainsi qu'en cas de diverses anomalies quantitatives [1, 2]. Ces recommandations d'ordre général peuvent être adaptées par les laboratoires en utilisant les spécificités des appareils dont ils disposent et de leurs profils de patientèle, dans le but d'optimiser le recours à la formule leucocytaire microscopique, qui est une méthode chronophage et coûteuse mais aussi opérateur dépendante.

La connaissance et la maîtrise des informations fournies par l'automate sont indispensables pour optimiser l'étape de revue microscopique de frottis, et proposer des hypothèses diagnostiques pertinentes.

L'une des principales préoccupations des laboratoires d'hématologie cellulaire est de détecter le plus tôt possible les hémopathies aiguës ou leurs rechutes éventuelles, susceptibles d'engager le pronostic vital des patients. La détection des cellules blastiques dans le sang circulant est donc une des priorités des laboratoires de ville et hospitaliers.

L'objet de cette étude a été de vérifier la concordance de la semi-quantification des blastés (Blastés +, ++, +++ rendu par l'hématimètre ADVIA 2120 ou ADVIA 2120i, Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown) avec le pourcentage de blastés quantifié manuellement par le laboratoire.

## Matériel et méthodes

Sept sites hospitaliers (CHU Nord Marseille, CHU Reims, CH Charleville-Mézières, CH Saint-Dié, CH Saint-Dizier, CH Bourg-en Bresse, CH Martigues) ont été inclus dans cette étude prospective qui s'est déroulée de décembre 2016 à avril 2017. Les échantillons prélevés sur EDTA K2 ou K3, ont été testés dans un délai compris entre deux heures et quatre heures, sur ADVIA 2120 et 2120i. Les appareils ont été vérifiés avant le début de l'étude en respectant les recommandations du fournisseur. Les prélèvements ont été étalés sur étaleur-colorateur automatique (Autoslide®, Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown), ou manuellement, puis colorés selon la méthode de May-Grünwald Giemsa sur Autoslide ou sur Aerospray® Hématologie Pro (ELITechGroup) ou en méthode manuelle.

Les échantillons des nourrissons et nouveau-nés jusqu'à six mois inclus, n'ont pas été retenus pour cette étude, du fait de l'hyperlymphocytose physiologique (dont hémoglobines) dans cette population. Les prélèvements présentant une leucopénie inférieure à 0,5 G/L ont été également exclus de l'étude, d'une part, en raison du caractère chronophage et peu fiable d'une formule manuelle sur 200 cellules sur ce type d'échantillon et, d'autre part, car la majorité des sites évaluateurs n'effectuent pas en routine de formule leucocytaire manuelle dans le cadre du suivi des chimiothérapies [2].

Sur l'ensemble des sept sites, un total de 148 144 échantillons ont été analysés. L'alarme Blastés a été déclenchée sur 1 806 échantillons, ce qui représente 1,22 % de la population étudiée.

Deux sites ont respecté leur habitude de ne pas effectuer systématiquement de formule leucocytaire dès lors qu'un même patient est prélevé de façon récurrente dans un intervalle de temps établi par le laboratoire. Afin que cette situation n'induisse pas de biais mathématique, nous avons décidé d'évaluer les performances de l'alarme sur cinq sites. Les cinq sites ainsi retenus représentaient un total de 115 603 échantillons ; 1 559 échantillons ont déclenché l'alarme blasté, ce qui représente 1,35 % de la population. En ce qui concerne l'analyse des faux négatifs (blastés observés au microscope mais sans l'alarme spécifique Blastés déclenchée par ADVIA 2120 et 2120i), afin que leur étude soit la plus exhaustive possible, il a été décidé de répertorier la totalité des échantillons analysés sur les sept sites.

La méthode de référence, utilisée pour la comparaison de méthodes, a été le comptage manuel de 200 cellules leucocytaires, par un examinateur expérimenté. Un échantillon a été considéré comme positif lorsqu'il comportait au moins 1 % de blastés.

L'analyse de la performance de l'alarme Blastés a été réalisée en suivant les recommandations de l'*International council for standardization in haematology* (ICSH) [3].

Nous avons donc calculé pour cette alarme les paramètres suivants :

$$\text{Sensibilité (\%)} = VP / (VP + FN) \times 100$$

$$\text{Spécificité (\%)} = VN / (VN + FP) \times 100$$

$$\text{Efficacité (\%)} = (VP + VN) / (VP + VN + FP + FN) \times 100$$

$$\text{Valeur prédictive positive (\%)} = VP / (VP + FP)$$

$$\text{Valeur prédictive négative (\%)} = VN / (VN + FN)$$

**Tableau 1.** Tableau de contingence (n = 115 603).

	Lame positive	Lame négative
Alarme déclenchée	260 (VP)	1 299 (FP)
Alarme non déclenchée	32 (FN)	114 012 (VN)

VP : vrais positifs ; FN : faux négatifs ; FP : faux positifs ; VN : vrais négatifs.

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du logiciel MedCalcStatistical Software version 18 (MedCalc Software bvba, Ostende, Belgique).

## Résultats

### Performances de l'alarme

Sur les 115 603 échantillons analysés, 1 559 (1,35 % de la population étudiée) ont déclenché l'alarme Blastés, dont 260 cas de vrais positifs (*tableau 1*). La sensibilité de l'alarme Blastés était de 89,04 % (IC95 ; 84,88 % - 92,38 %), la spécificité de 98,87 % (IC95 ; 98,81 % - 98,93 %) et l'efficacité de 98,85 % (IC95 ; 98,79 % - 98,91 %). Les valeurs prédictives négatives et positives sont respectivement de 99,97 % (IC95 ; 99,96 % - 99,98 %) et de 16,68 % (IC95 ; 15,76 % - 17,64 %).

### Étude des cas de faux négatifs

L'analyse des faux négatifs a été menée sur 56 échantillons identifiés comme tels parmi les 148 144 échantillons analysés (sur sept sites étudiés).

Quarante-cinq échantillons (23 patients), contenant entre 1 et 16 % de blastés, ont déclenché a minima une alarme morphologique (atypiques, granuleux immatures, érythroblastés) nécessitant obligatoirement une revue de lame. Onze autres échantillons (10 patients), contenant entre 1 et 4 % de blastés, ont tous présenté a minima une alarme quan-

titative (neutropénie inférieure à 1,5 G/L, thrombopénie inférieure à 100 G/L, basophilie supérieure à 0,3 G/L).

Le pourcentage médian de blastés retrouvés sur ces échantillons faux négatifs est de 1,5 % (interquartile ; 1-2). Ce pourcentage médian est inférieur à celui des échantillons vrais positifs dénombrés parmi les 148 144 échantillons, et qui est de 11 % (interquartile ; 3-37) (*figure 1*).

### Étude de la relation entre l'intensité de l'alarme et le pourcentage de blastés présents sur la lame

De manière générale, le niveau de l'alarme est en accord avec le pourcentage de blastés comptés sur la lame. Les résultats sont présentés sur le *tableau 2*.

L'alarme Blastés +++ s'est déclenchée sur 225 échantillons, dont :

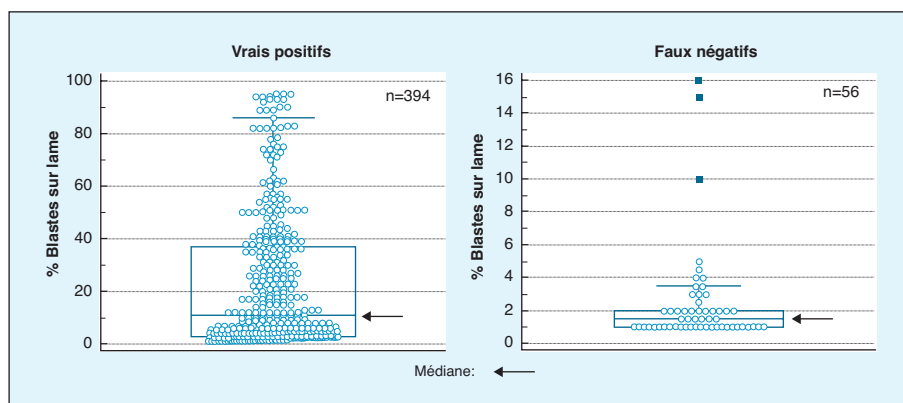
- 84,4 % contenaient effectivement des blastés (38,9 % de blastés en moyenne) ;
- 0,9 % contenaient des cellules plasmocytoïdes ou lymphomateuses.

L'alarme Blastés ++ s'est déclenchée sur 420 échantillons, dont :

- 32,1 % contenaient effectivement des blastés (10,7 % de blastés en moyenne) ;
- 15,2 % contenaient soit des prolymphocytes, soit des cellules lymphomateuses, soit des lymphocytes hyperbasophiles, soit des cellules plasmocytaires, soit des monocytes jeunes.

L'alarme Blastés + s'est déclenchée sur 1 161 échantillons, dont :

- 5,9 % contenaient effectivement des blastés (3,5 % en moyenne) ;
- 37,1 % présentaient soit des lymphocytes hyperbasophiles, soit des cellules plasmocytaires, soit des monocytes jeunes d'aspect basophile, sans peroxydase, soit même des cellules lymphomateuses.



**Figure 1.** Représentation graphique de la répartition des échantillons vrais positifs et faux négatifs : le pourcentage médian de blastés sur les échantillons faux négatifs est de 1,5 %. À titre indicatif, le pourcentage médian de blastés des échantillons vrais positifs est de 11 %.

## Discussion

Les résultats obtenus lors de l'analyse de la performance de l'alarme sont en accord avec les résultats d'études précédentes [4-6], bien que celles-ci comportent un nombre inférieur d'échantillons testés (*tableau 3*).

La faible proportion de cas faux négatifs fait de cette alarme un indicateur solide dans l'évaluation de l'absence de cellules blastiques (valeur prédictive négative de 99,97 %).

L'absence d'alarme Blastos associée à un graphe anormal notamment dans le canal baso montrant une absence de lyse d'une sous-population cellulaire doit attirer l'attention et motiver une formule manuelle. Ceci est connu dans certaines leucémies lymphoïdes chroniques très hyperleucocytaires. Cependant, on peut retrouver ce type de profil dans des cas de leucémie aiguë lymphoblastique B pour lesquels les blastes ne sont pas lysés dans le canal baso et n'entraînent pas forcément d'alarme blastos.

Le nombre de croix émises par l'automate apparaît comme une information utile à l'adaptation des conduites à tenir face à une alarme Blastos, du fait de la corrélation existant entre le nombre de croix émises par l'appareil et le pourcentage de blastes retrouvés sur la lame. Cette concordance avait déjà été mise en avant dans une étude précédente [6]. L'alarme Blastos +++ mérite une attention soutenue, le pourcentage de blastes présents dans ces échantillons ayant une forte probabilité d'être élevé. Au cours de cette étude le pourcentage moyen de blastes était de 38,9 %.

Le Cofrac [7] définit la valeur prédictive positive par le terme de « fidélité ». Ce paramètre permet d'évaluer la proportion de cas réellement positifs lorsque l'alarme se déclenche. Pour ce niveau d'alarme (Blastos +++), la valeur prédictive positive est de 84,4 %.

L'alarme Blastos ++ demande aussi une attention particulière, car selon les résultats de cette étude, 51 % des échantillons concernés contiennent des blastes ou des cellules lymphoïdes associées à des pathologies diverses.

L'alarme Blastos +, bien que moins spécifique que les précédentes, garde un intérêt clinique dans près de 50 % des cas, du fait de la présence de blastes en faible pourcentage (3,5 %) ou de cellules lymphoïdes, voire des monocytes de sortie d'aplasie.

Durant ces quatre mois d'étude, de nombreux patients hospitalisés ont été prélevés à plusieurs reprises. La reproductibilité de l'alarme dans ce contexte a été reportée comme excellente par les équipes, toutefois ce paramètre n'a pas été évalué statistiquement.

## Conclusion

Le non déclenchement de l'alarme Blastos sur ADVIA 2120 et 2120i apparaît comme un outil fiable pour attester

**Tableau 2.** Récapitulatif des résultats en fonction du nombre de croix émises par ADVIA 2120/2120i.

Degré d'alarme Advia	Pourcentage moyen de blastes observés	Pourcentage des échantillons contenant des blastes
+	3,5	5,9
++	10,7	32,1
+++	38,9	84,4

**Tableau 3.** Résultats obtenus lors d'études précédentes.

Auteurs	Taille de la population d'étude	Résultats
Depoorter <i>et al.</i> [4]	517 échantillons	Sensibilité : 84 % Spécificité : 75 % Efficacité : 76 %
Shelat <i>et al.</i> [5]	390 échantillons	Sensibilité : 100 % Spécificité : 49,3 % Efficacité : 53,1 %
Melet <i>et al.</i> [6]	319 échantillons	Sensibilité : 86 % Spécificité : 87 % Efficacité : 87 %

l'absence de blastes dans un échantillon sanguin. Il ne faut cependant pas oublier de tenir compte des résultats quantitatifs, des alarmes émises par l'automate et de l'aspect des graphes, notamment sur le canal baso.

Les niveaux de l'alarme montrent une bonne cohérence avec les pourcentages observés au microscope. Ces différents éléments, ainsi que la reproductibilité reportée comme excellente, peuvent aider à l'adaptation des recommandations. En effet, lorsqu'un patient a été prélevé quelques jours auparavant et que celui-ci présente le même niveau d'alarme, la visualisation de la lame pourra être effectuée de manière plus rapide.

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

## Références

- ISLH, 2015. Suggested criteria for action following automated CBC and WBC differential analysis. Disponible sur : [http://www.islh.org/web/consensus\\_rules.php?\\_sm\\_au\\_=iVV1J55FfDMTf6P7](http://www.islh.org/web/consensus_rules.php?_sm_au_=iVV1J55FfDMTf6P7) (consulté le 01/02/2018).
- Geneviève F, Galois AC, Mercier-Bataille D, Wagner-Ballon O, Trimoreau F, Fenneteau O, *et al.*, pour le Groupe francophone d'hématologie cellulaire. Revue microscopique du frottis sanguin : propositions du Groupe francophone d'hématologie cellulaire (GFHC). *Feuilles de Biologie* 2014 ; 55(317) : 7-16.
- International council for standardization in haematology, writing Group. ICSH guidelines for the evaluation of blood cell analysers including those used for differential leucocyte and reticulocyte counting. *Int J Lab Hematol* 2014 ; 36(6) : 613-27.

4. Depoorter M, Goletti S, Latinne D, Defour JP. Optimal flagging combinations for best performance of five blood cell analyzers. *Int J Lab Hematol* 2015 ; 37(1) : 63-70.
5. Shelat SG, Canfield W, Shibutani S. Differences in detecting blasts between ADVIA 2120 and Beckman-Coulter LH750 hematology analyzers. *Int J Lab Hematol* 2010 ; 32(1 Pt 2) : 113-6.
6. Melet L, Chaigneau C, Lefevre-Pettazzoni M. Etude des performances analytiques d'un automate d'hématologie (ADVIA® 2120i Siemens) et apport sur la pratique quotidienne. *Ann Biol Clin (Paris)* 2013 ; 71(6) : 679-91.
7. Cofrac SH GTA 04. Guide technique d'accréditation de vérification (portée A)/validation (portée B) des méthodes en biologie médicale. Révision 01, avril 2015.