

Annales du Contrôle National de Qualité des analyses de biologie médicale

**Marqueurs sériques
maternels de la trisomie 21**

16T211 et 16T212

Mai et Octobre 2016

Dosage des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 :
- deuxième trimestre (AFP, hCG, hCG β , estriol libre)
- premier trimestre (hCG β , PAPP-A)

Junin 2017

Marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 2016

Michèle NOEL (ANSM)
Françoise MULLER (Hôpital Robert Debré, Paris)

	16T211	16T212
Expédition	2/05/2016	10/10/2016
Clôture	30/05/2016	7/11/2016
Edition des comptes-rendus individuels	6/09/2016	4/01/2017
Echantillons - Paramètres contrôlés	16TA : AFP hCG hCG β estriol libre 16TB : PAPP-A hCG β	16TC : PAPP-A hCG β
Nombre de laboratoires concernés*	86	87
Nombre de laboratoires participants**	86	86

* Laboratoires ayant déclaré à l'ANSM pratiquer les analyses concernées par l'envoi

** Laboratoires ayant saisi leurs résultats sur le site de l'ANSM avant la date de clôture de l'opération.

Résumé des opérations 2016

Deux opérations de contrôle du dépistage de la trisomie 21 fœtale par les marqueurs sériques maternels ont été réalisées en 2016.

Au total, 86 puis 87 laboratoires étaient concernés. Lors de l'opération 16T211, un échantillon permettait de contrôler les marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 utilisés pour le dépistage au second trimestre et un échantillon permettait de contrôler les paramètres utilisés pour le dépistage au premier trimestre. Lors de l'opération 16T212 un seul échantillon a été envoyé, il permettait de contrôler les paramètres utilisés pour le dépistage au premier trimestre.

Les résultats devaient être rendus en unité et en Multiple de la Médiane (MoM). A partir de simulations de dossiers de patientes, le laboratoire devait effectuer un calcul de risque combinant l'âge maternel, les marqueurs sériques et éventuellement la clarté nucale puis interpréter le résultat. Trois calculs de risque étaient demandés lors de l'opération 16T211 (2^e trimestre, 2^e trimestre séquentiel intégré, 1^{er} trimestre), un seul (1^{er} trimestre) lors de l'opération 16T212. Le taux sérique d'AFP devait être commenté. Les caractéristiques générales des résultats obtenus pour les marqueurs sériques maternels lors de ces 2 opérations sont rapportées dans le tableau I.

Les résultats observés montrent une bonne participation des laboratoires au Contrôle national de qualité et l'utilisation de techniques présentant généralement une précision correcte.

Concernant le dépistage au deuxième trimestre et deuxième trimestre séquentiel intégré, les résultats sont globalement satisfaisants avec pour trois analytes des écarts inter-techniques relativement faibles. De plus, les laboratoires ont tous donné la conclusion consensus.

Concernant le dépistage au premier trimestre, pour les deux échantillons, les laboratoires ont commenté de façon logique les résultats, rendant une conclusion consensus cohérente en regard du profil des marqueurs sériques /clarté nucale proposé.

La décision de police sanitaire (DPS) du 17 septembre 2015 fixant des conditions particulières de fabrication, de mise sur le marché et d'utilisation du dispositif Siemens PAPP-A IMMULITE en le limitant aux seuls prélèvements non congelés et conservés entre 2 et 8°C moins de 24h est arrivée à échéance le 17 septembre 2016. La commercialisation de ce dispositif a été arrêtée en France à l'échéance de la DPS.

tableau I : Récapitulatif des résultats « toutes techniques » obtenus lors des opérations 16T211 et 16T212

Paramètres			16T211				16T212	
			Echantillon 16TA		Echantillon 16TB		Echantillon 16TC	
			Résultat	MoM*	Résultat	MoM*	Résultat	MoM*
2T	AFP	Nombre total de résultats	80	78				
		Médiane (kUI/L - MoM)	20,8	0,60				
		CV (%)	10,9	7,4				
	hCG	Nombre total de résultats	29	27				
Médiane (UI/L - MoM)		30 841	2,13					
CV (%)		4,9	4,5					
hCGβ	Nombre total de résultats	50	49					
	Médiane (UI/L - MoM)	16,5	2,34					
	CV (%)	3,9	5,8					
Estriol libre	Nombre total de résultats	5	5					
	Médiane (nmol/L - MoM)	3,0	0,55					
	CV (%)	5,9	10,8					
1T	PAPP-A	Nombre total de résultats			85	84	82	81
		Médiane (mUI/L - MoM)			3589	1,23	3453	1,21
		CV (%)			22,6	6,0	22,7	5,5
hCGβ	Nombre total de résultats			85	84	81	80	
	Médiane (UI/L - MoM)			31,7	0,81	31,8	0,82	
	CV (%)			8,7	8,0	8,9	6,3	

• 2T : deuxième trimestre

• 1T : premier trimestre

* Les résultats en MoM des laboratoires d'outremer travaillant avec des médianes spécifiques sont exclus des calculs statistiques.

Méthode statistique et expression des résultats

Le calcul des résultats en Multiple de la Médiane (MoM) est effectué par le système analytique (automate, réactifs, logiciel) en divisant la valeur observée par la valeur de la médiane de référence préalablement définie pour un âge gestationnel donné. Une fois transformée en MoM, la valeur du marqueur ne devrait plus dépendre de l'âge gestationnel, ni du système analytique utilisé.

Le traitement statistique des données comporte plusieurs étapes :

- Elimination des valeurs aberrantes par la méthode de Tukey. Il s'agit d'une méthode non paramétrique qui permet de positionner chaque résultat en fonction des limites externes (LOF et UOF) calculées. Un résultat est considéré comme aberrant s'il est à l'extérieur des limites externes.
- Calcul de la valeur cible : vu le faible nombre de résultats, c'est la médiane, tous réactifs confondus ainsi que la médiane par réactif qui est utilisée. Cette dernière n'est calculée que si l'effectif est supérieur ou égal à 3.
- Calcul du paramètre statistique estimant la dispersion : un coefficient de variation non paramétrique (CV np) est calculé si l'effectif est supérieur à 3. Après avoir déterminé les quartiles P25 et P75, un écart-type non paramétrique (SD) est calculé selon la formule suivante (méthode de Tukey) : $SD = (P75 - P25) / 1,349$. Puis le CV np (SD / médiane) exprimé en % est calculé.

La comparaison des résultats est effectuée par les tests non paramétriques appropriés (test de Kruskal-Wallis, test U de Mann et Whitney). Les résultats sont significativement différents si $p < 0,05$.

Pour l'interprétation des résultats, une réponse consensus est définie comme étant la réponse exprimée par au moins 75% des laboratoires.

Pour les variables discrètes, la valeur modale (valeur la plus fréquemment rencontrée) est calculée.

Définition des échantillons

Les échantillons ont été préparés à partir du mélange, sans surcharge, de sérums de femmes enceintes prélevées pour dosage des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 au deuxième trimestre (16TA) ou au premier trimestre (16TB et 16TC). Ils ont été lyophilisés et répondent aux spécifications suivantes :

- Echantillon 16TA - utilisation de prélèvements de femmes entre 33 et 37 ans dont l'âge gestationnel est compris entre 16,0 et 16,9 semaines d'aménorrhée.
- Echantillons 16TB et 16TC - utilisation de prélèvements de femmes entre 33 et 37 ans dont l'âge gestationnel est compris entre 11,0 et 13,0 semaines d'aménorrhée.
- Les échantillons 16TB et 16TC sont issus du même lot de fabrication.

Avant l'envoi, l'expert F. Muller a contrôlé la reproductibilité et la bonne stabilité des échantillons après 3 jours à température ambiante et à 4°C.

Les renseignements cliniques donnés sur le bordereau-réponse sont reportés dans le tableau II.

tableau II : Renseignements cliniques donnés lors des opérations 16T211 et 16T212.

	16T211			16T212
	16TA-2T	16TA-2TSI	16TB-1T	16TC-1T
Grossesse monofoetale	oui	oui	oui	oui
Tabac	non	non	non	non
Origine	européenne	européenne	européenne	européenne
Antécédent de trisomie 21	oui	oui	non	oui
Date de naissance	23/10/1982	23/10/1982	23/10/1982	13/05/1983
Date de début de grossesse (DDG)	01/12/2015	01/12/2015	-	-
Date échographie	-	25/02/2016	22/03/2016	10/10/2016
Longueur Cranio-Caudale (LCC)	-	60 mm	56 mm	56 mm
Clarté Nucale (CN)	-	1,5 mm	2,6 mm	2,6 mm
Date de prélèvement	22/03/2016	22/03/2016	22/03/2016	10/10/2016
Poids	80 kg	118 kg	62 kg	62 kg

Les résultats des différents marqueurs ont conduit aux commentaires consensus suivants :

16T211 – 16TA-2T : interprétation consensus : « la patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21 » et « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de non fermeture du tube neural »

16T211 – 16TA-2TSI : interprétation consensus : « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 » et « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de non fermeture du tube neural..... »

16T211 – 16TB-1T : « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 »

16T212 – 16TC-1T : « la patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21 ».

Pour le dépistage du 2^e trimestre les renseignements cliniques accompagnant l'échantillon 16TA indiquaient que la patiente avait été prélevée tardivement (18SA+0J). ; le but étant de tester les possibilités des logiciels et les pratiques des laboratoires. De plus, un antécédent de trisomie 21 était noté.

En lien avec l'antécédent de T21, 4 utilisateurs Siemens sur 9 n'ont rendu aucun résultat, un laboratoire n'a rendu que les résultats bruts et 3 autres laboratoires ont rendu un calcul de risque en précisant que si le prélèvement avait vraiment été celui d'une patiente, il aurait été transféré à un laboratoire utilisant un autre logiciel. En effet en dépit des demandes de l'ANSM, le logiciel Prisca ne prend pas en compte l'antécédent de T21, obligeant les utilisateurs à externaliser les prélèvements des patientes dans des cas similaires.

En lien avec l'âge gestationnel tardif (18SA+0J versus 17SA+6J), un utilisateur Siemens et un utilisateur Perkin Elmer rendent uniquement les résultats bruts (le logiciel PRISCA est borné à 17SA+6J). Un utilisateur Perkin Elmer n'a rendu aucun résultat.

Les fabricants ont été interrogés afin de savoir jusqu'à quel âge gestationnel un calcul de risque était possible avec leur logiciel et si des recommandations concernant les prélèvements tardifs avaient été émises dans le cadre des clubs utilisateurs.

Perkin Elmer indique que son logiciel de calcul de risque T21 Lifecycle est marqué CE pour une utilisation jusqu'à 19S+6J. Toutefois, depuis 2013, suite à une décision prise en réunion du club utilisateurs, il est recommandé aux utilisateurs de plateformes Delfia Xpress de n'effectuer le calcul de risque que jusqu'à 18SA+0J. En effet, le faible nombre de données sur la période 18SA+0J à 19S+6J ne permet pas d'assurer

un suivi efficace des équations de médianes. Les utilisateurs des plateformes AUTODELFIA qui ont suffisamment de données pour suivre les médianes sur la période 18SA+0J à 19SA+6J peuvent calculer les risques jusqu'à 19SA+6J.

Le logiciel Thermofisher permet un calcul de risque jusqu'à 18SA+6 jours. Il n'y a pas de consigne spéciale délivrée par le club utilisateurs.

Pour le logiciel Roche, un calcul de risque est possible jusqu'à 19SA+6J avec le logiciel SSD6, et ce sous la responsabilité du biologiste (position adoptée lors du club utilisateurs 2012). Chaque laboratoire peut décider de bloquer les dossiers au delà de 17SA+6J (via une fonction dans le logiciel intermédiaire).

Dans le cadre de l'Association des Biologistes Agréés pour le dépistage de la trisomie 21 (ABA) et en accord avec la CNAM, un consensus concernant la prise en charge des patientes qui ont été prélevées postérieurement à 19SA+6J a été établi. Dans ce cas, tous les prélèvements sont envoyés et dosés dans le service de Biochimie de l'Hôpital Robert Debré, permettant à la CNAM d'assurer un suivi spécifique de cette activité.

Pour le dépistage séquentiel intégré, le cas clinique retraçait une situation pouvant être retrouvée dans la vie courante, à savoir une différence entre la DDG annoncée (par la patiente qui peut s'être trompée) et la DDG calculée avec l'échographie afin de vérifier les pratiques des laboratoires en pareil cas. En effet, seule la DDG calculée doit être prise en compte. Lors de l'opération 16T211, tous les laboratoires ont suivi cette règle.

16T211

Echantillon 16TA - dépistage deuxième trimestre (2T) et deuxième trimestre séquentiel intégré (2TSI)

Choix des combinaisons de dosage

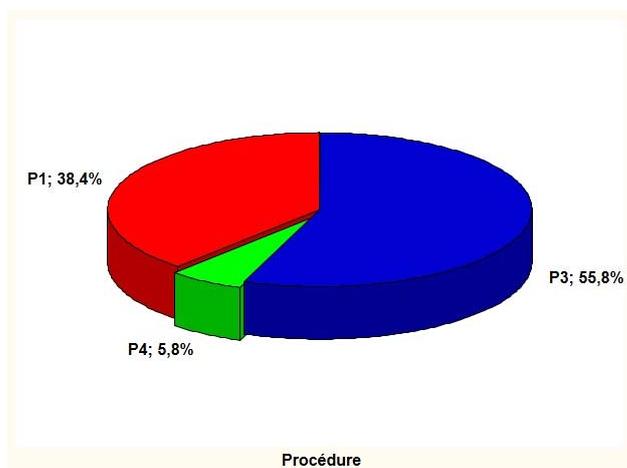
Les combinaisons de dosage utilisées sont détaillées dans le tableau III. Rappelons que deux marqueurs au moins doivent être dosés, dont l'hCG ou l'hCG β et l'AFP ou l'estriol libre.

Trois combinaisons sont réalisées (figure 1 et tableau III) : les doubles tests (hCG + AFP ou hCG β + AFP) et le triple test (hCG β + AFP + estriol libre). Le double test hCG β + AFP prédomine avec plus de la moitié des participants ayant choisi cette combinaison en 2016.

tableau III : Combinaisons utilisées pour le dépistage de la trisomie 21 deuxième trimestre en 2016.

Code	Paramètres dosés	16T211 – 16TA
		Nombre d'utilisateurs
P1	AFP, hCG	33
P3	AFP, hCG β	48
P4	AFP, hCG β , estriol libre	5

figure 1 : Combinaisons utilisées pour le dépistage de la trisomie 21 deuxième trimestre lors de l'opération 16211.



Réactifs utilisés pour le dépistage 2T

Conformément à la réglementation, les laboratoires participants travaillent tous en système homogène : pour le dosage des marqueurs sériques et le calcul du risque, l'automate choisi est utilisé avec les réactifs provenant du même industriel et la (les) version (s) logiciel(s) associée(s).

Cinq systèmes de dosage ont été utilisés lors des opérations 16T211 (tableau IV). La répartition entre les différents systèmes est assez homogène.

Les dosages de l'AFP et de l'hCG β ont été réalisés respectivement avec 5 et 3 réactifs différents. Seuls 2 réactifs ont été utilisés pour doser l'hCG (SIEMENS et ROCHE) et un seul réactif a été utilisé pour doser l'estriol libre (PERKIN ELMER).

tableau IV – Systèmes de dosage utilisés pour le dépistage T21 deuxième trimestre lors de l'opération 16T211.

Automates / distributeurs	Nombre d'utilisateurs
	16T211 – 16TA
DELFLIA Xpress , PERKIN ELMER	29
AutoDELFLIA, PERKIN ELMER	3
Kryptor, THERMOFISHER	21
Cobas - Modular, ROCHE DIAGNOSTIC	24
Immulite 2000 / 2000XPi, SIEMENS	9

Résultats des participants – dépistage 2T

1 – AFP

Les résultats concernant le dosage de l'AFP sont donnés dans les tableaux V et VI. Le dosage de l'AFP est effectué par 81 laboratoires. Un résultat en kUI/L a été exclu des calculs statistiques. Trois laboratoires n'ont pas rendu de résultats en MoM.

La dispersion inter-laboratoires intra-réactif est généralement acceptable pour les résultats rendus en kUI/L avec des CVnp compris entre 2,0 et 9,0%. Après transformation des résultats en MoM, les CVnp sont compris entre 3,8 et 4,2%.

Les figures 2 et 3 illustrent les résultats individuels en fonction de la trousse utilisée. L'écart de résultat entre les différentes trouses est faible avec des résultats médians variant de 18,7 à 21,9 kUI/L. C'est la trousse Kryptor THERMOFISHER [KN] qui donne les résultats les plus hauts. L'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts et la médiane de la trousse donnant les résultats les plus bas, trousse AutoDelfia PERKIN ELMER [KC], est modéré (15,6%) ; cependant, les résultats diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal-Wallis, $p < 0,005$). La transformation des résultats en MoM, ne modifie pas l'écart de résultat entre les différentes trouses (13,3%) avec des résultats médians variant entre 0,58 et 0,66. Les résultats exprimés en MoM demeurent réactif-dépendants, ils diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal-Wallis, $p < 0,005$).

tableau V : Résultats obtenus pour l'AFP (résultats exprimés en kUI/L) lors de l'opération 16T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	80	20,80	100,0	10,87
Auto Delfia /Delfia Xpress AFP	KC	28	18,65	89,7	1,99
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	3	19,60	94,2	N. C.
Kryptor AFP	KN	21	21,90	105,3	3,05
Cobas AFP	RD	23	21,70	104,3	3,76
Immulite 2000 AFP	SA	5	20,10	96,6	9,03

tableau VII : Résultats obtenus pour l'AFP (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 16T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	78	0,60	100,0	7,41
Auto Delfia /Delfia Xpress AFP	KC	27	0,58	96,7	3,83
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	3	0,60	100,0	N.C.
Kryptor AFP	KN	21	0,58	96,7	3,83
Cobas AFP	RD	24	0,66	110,0	4,21
Immuliite 2000 AFP	SA	3	0,58	96,7	N.C.

N : nombre de résultats.

R : rapport entre la médiane par trousse et la médiane toutes techniques

CVnp : coefficient de variation non paramétrique calculé à partir de la médiane.

N.C. : Non Calculé

figure 2 : Résultats individuels obtenus pour l'AFP (kUI/L) lors de l'opération 16T211.

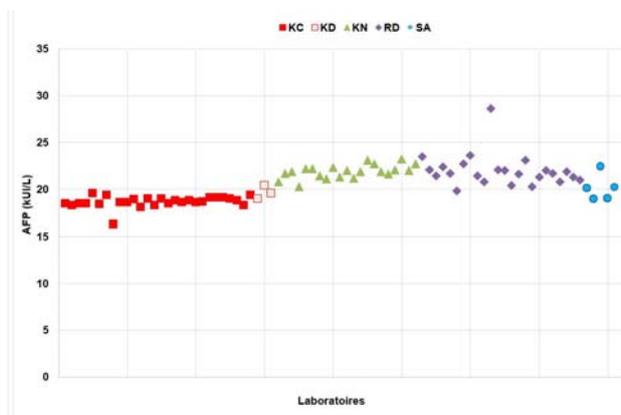
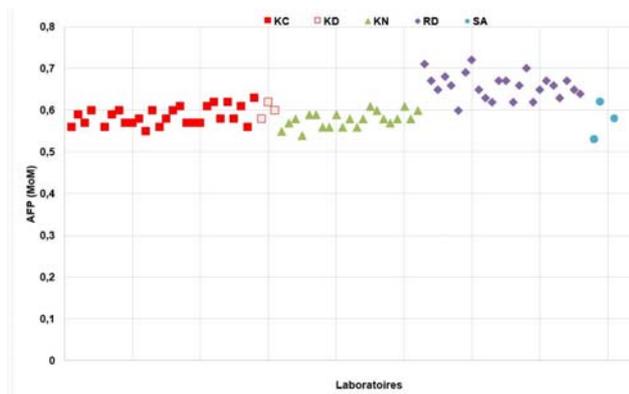


figure 3 : Résultats individuels obtenus pour l'AFP (MoM) lors de l'opération 16T211.



Code	trousse, distributeur
KC	AutoDELFLIA AFP, PERKIN ELMER
KD	AutoDELFLIA Dual AFP/β-hCG dual, PERKIN ELMER
KN	Kryptor AFP, THERMOFISHER
RD	Cobas AFP, ROCHE DIAGNOSTIC
SA	Immuliite AFP, SIEMENS

2- hCG

Le dosage de l'hCG a été effectué par 29 laboratoires soit 36% des participants. Les résultats concernant le dosage de l'hCG sont donnés dans les tableaux VIII et IX. Aucun résultat n'a été exclu des calculs statistiques. Deux LBM n'ont pas rendu leurs résultats en MoM.

Les troussees utilisées sont la trousse Cobas ROCHE [RD] et la trousse Immulite SIEMENS [SA]. La dispersion inter-laboratoires intra-réactif des résultats rendus en UI/L est acceptable, avec des CVnp proche de 5% (tableau VIII). Pour la trousse Cobas ROCHE [RD], après transformation des résultats en MoM, le CVnp est du même ordre.

Les figures 4 et 5 illustrent les résultats individuels obtenus en fonction de la trousse utilisée. L'écart entre les résultats médians de chacune des deux troussees est faible (3,4%). Aucune différence significative n'est notée.

La conversion en MoM des résultats ne modifie pas l'écart entre les résultats médians de chacune des deux troussees (4,9%).

tableau VIII : Résultats obtenus pour l'hCG (résultats exprimés en UI/L) lors de l'opération 16T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	29	30841	100,0	4,90
Cobas hCG	RD	24	31021	100,6	3,95
Immulate 2000 hCG	SA	5	29967	97,2	5,86

tableau IX : Résultats obtenus pour l'hCG (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 16T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	27	2,13	100,0	4,52
Cobas hCG	RD	24	2,14	100,7	3,89
Immulate 2000 hCG	SA	3	2,04	95,8	N.C.

N : nombre de résultats.

R : rapport entre la médiane par trousse et la médiane toutes techniques.

CVnp : coefficient de variation non paramétrique calculé à partir de la médiane.

N.C. : Non Calculé

figure 4 : Résultats individuels obtenus pour l'hCG (UI/L) lors de l'opération 16T211.

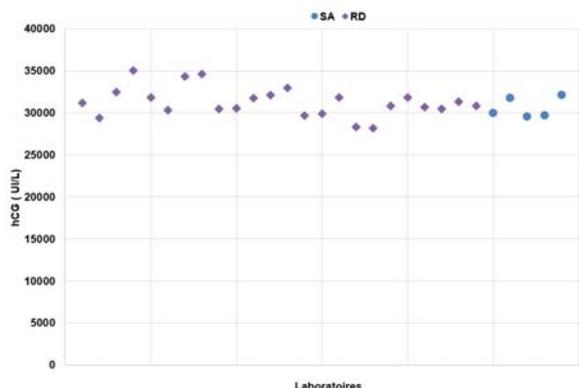
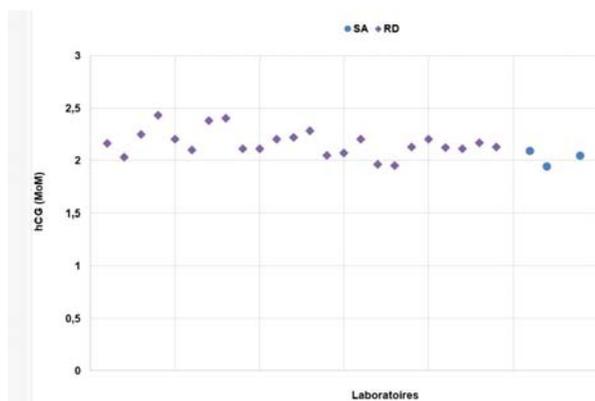


figure 5 : Résultats individuels obtenus pour l'hCG (MoM) lors de l'opération 16T211.



Code	trousse, distributeur
RD	Cobas hCG, ROCHE DIAGNOSTIC
SA	Immulite hCG, SIEMENS

3 - hCG β

Le dosage de l'hCG β a été effectué par 50 laboratoires soit 62% des participants. Les résultats concernant le dosage de l'hCG β sont donnés dans les tableaux X et XI. Aucun résultat n'a été exclu des calculs statistiques. Un LBM n'a pas rendu ses résultats en MoM.

La dispersion inter-laboratoires intra-réactif des résultats exprimés en UI/L ou en MoM est correcte, avec des CVnp proches de 5 %.

Les figures 6 et 7 illustrent les résultats individuels obtenus en fonction de la trousse utilisée.

Que les résultats soient exprimés en UI/L ou en MoM, aucune différence significative n'est notée. Pour les résultats exprimés en UI/L, l'écart entre la médiane des trouses est de 7,6% et pour les résultats exprimés en MoM de 12,0%.

tableau X : Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en UI/L) lors de l'opération 16T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	50	16,50	100,0	3,93
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	27	16,50	100,0	4,49
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	3	15,30	92,7	N.C.
Kryptor BhCG libre	KN	20	16,55	100,3	4,37

tableau XI : Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 16T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	49	2,34	100,0	5,86
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	26	2,40	102,6	4,48
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	3	2,12	90,6	N.C.
Kryptor BhCG libre	KN	20	2,32	99,1	4,31

N : nombre de résultats.

R : rapport entre la médiane par trousse et la médiane toutes techniques.

CVnp : coefficient de variation non paramétrique calculé à partir de la médiane.

N.C. : Non Calculé

figure 6 : Résultats individuels obtenus pour l'hCGβ (UI/l) lors de l'opération 16T211.

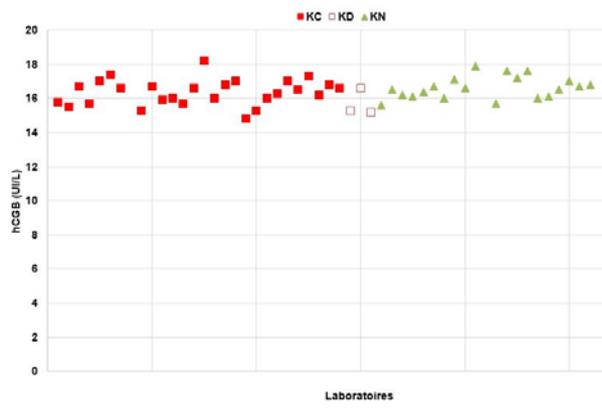
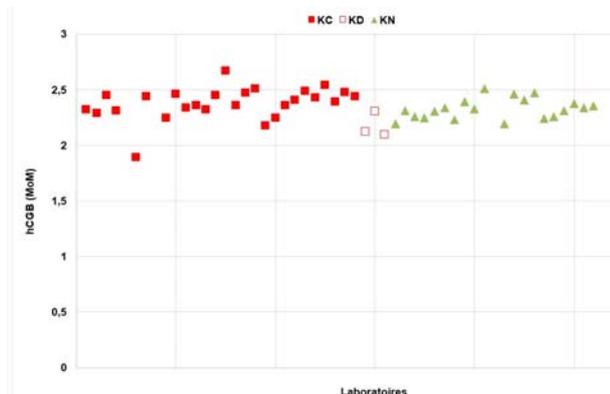


figure 7 : Résultats individuels obtenus pour l'hCGβ (MoM) lors de l'opération 16T211.



Code	trousse, distributeur
KC	AutoDELFIA hCGβ, PERKIN ELMER
KD	AutoDELFIA Dual AFP/β-hCG dual, PERKIN ELMER
KN	Kryptor hCGβ, THERMOFISHER

4- Estriol libre

Le dosage de l'estriol libre a été effectué par 5 laboratoires soit 7,4% des participants.

Les résultats concernant le dosage de l'estriol libre sont donnés dans le tableau XII. Une seule trousse est utilisée, la trousse Auto Delfia PERKIN [KC].

La dispersion inter-laboratoire des résultats bruts est correcte (CVnp : 9,9%). Après transformation des résultats en MoM, la dispersion (CVnp : 10,8%) est similaire.

tableau XII : Résultats obtenus pour l'estriol libre (résultats exprimés en nmol/L en MoM).

Réactifs	Code	N	Médiane	CVnp (%)
Auto Delfia/Delfia Xpress uE3 PERKIN ELMER	KC	Résultats en nmol/L		
		5	3,0	9,9
		Résultats en MoM		
		5	0,55	10,8

N : nombre de résultats

CVnp : coefficient de variation non paramétrique calculé à partir de la médiane.

5- Calcul du risque de trisomie 2T et interprétation des résultats

Lors de l'opération 16T211, le risque calculé médian « tous systèmes analytiques » confondus est de 1/24. Le tableau XIII récapitule les risques calculés médians en fonction de la procédure et du système de dosage utilisé.

Concernant le risque de défaut de fermeture du tube neural, tous les laboratoires ont trouvé une AFP inférieure à 2,5 MoM et ont conclu « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de défaut de fermeture du tube neural » (seuil consensuel de 2,5 MoM acté lors du congrès de médecine fœtale, Morzine 2005).

Concernant le dépistage de trisomie 21, soixante-dix-huit laboratoires calculent un risque supérieur à 1/250 et concluent « la patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21 ».

La procédure utilisée influe sur le calcul de risque (différence significative). En effet, le risque calculé par les laboratoires dosant l'hCG β et l'AFP (1/23) est plus fort que celui calculé par les laboratoires dosant l'hCG et l'AFP (1/31), ce qui est sans doute lié à la fabrication de l'échantillon (légère modification de l'équilibre hCG – fraction β libre).

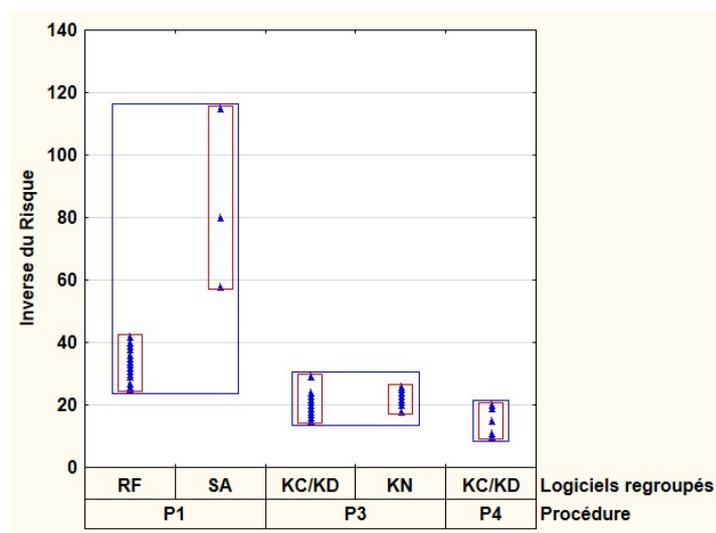
Le logiciel utilisé n'influe pas sur le calcul de risque. Les résultats obtenus avec le logiciel Prisca (version 4.0) qui ne permet pas la prise en compte d'un antécédent de trisomie 21 n'ont pas été inclus. Le risque calculé par le logiciel PRISCA est logiquement plus faible (figure 8). Pour rappel, sur les 9 utilisateurs SIEMENS, 6 n'ont pas rendu de risque, les 3 autres ont rendu un calcul de risque mais ont précisé qu'ils ne l'auraient pas réalisé s'il s'agissait d'une patiente.

A noter, les résultats obtenus avec les versions 3.2 et 4.0 du logiciel Lifecycle sont identiques et ont été regroupés.

tableau XIII : Risques calculés médians selon les procédures et les systèmes de dosage utilisés lors de l'opération 16T211.

Echantillon	Procédure	Système, Distributeur	Risque calculé médian
16TA	AFP, hCG	Cobas, ROCHE DIAGNOSTIC	1/31
		Immulite, SIEMENS	1/80
	AFP et hCG β	AutoDELFIA, PERKIN ELMER	1/21
		Kryptor, THERMOFISHER	1/24
	AFP, hCG β et estriol libre	AutoDELFIA, PERKIN ELMER	1/15

figure 8 : Résultats individuels obtenus pour l'inverse du risque calculé dépistage deuxième trimestre lors de l'opération 16211 en fonction de la procédure et du logiciel de calcul utilisé. Les boîtes représentent la dispersion intra-procédure et la dispersion intra-logiciel. Les triangles représentent les résultats individuels.



Code Procédure	Paramètres dosés	Code logiciel	Logiciels, Distributeurs
P1	AFP, hCG	KC/KD	Lifecycle version 3.2 et 4.0, PERKIN ELMER
P3	AFP, hCG β	KN	Fast screen pre I plus version 2.0 et 2.1, THERMOFISHER
P4	AFP, hCG β , estriol libre	RF	Santosha / Ssdw Lab version 5 et 6, ROCHE DIAGNOSTIC
		SA	Prisca version 4.0, SIEMENS

Résultats des participants – dépistage séquentiel intégré 2^e trimestre (2TSI)

Les résultats biologiques bruts obtenus avec l'échantillon 16TA devaient également être utilisés, combinés aux renseignements cliniques et échographiques (Clarté Nucale et Longueur Cranio Caudale) fournis, pour effectuer un calcul de risque dans le cadre du dépistage séquentiel intégré du 2^e trimestre.

Compte-tenu du cas clinique (antécédent de trisomie 21), cinq laboratoires n'ont pas rendu de résultat (utilisateurs Siemens).

Pour ce cas clinique, le poids de la patiente était différent de celui indiqué dans la simulation réalisée pour le dépistage 2^e trimestre. En toute logique les MoM calculées seront également différentes.

1- Clarté nucale

Le calcul des MoM de clarté nucale a été réalisé par 78 laboratoires. Les résultats concernant le calcul des MoM de la clarté nucale sont donnés dans le tableau XIV. La valeur modale qui est la valeur la plus fréquemment notée varie selon le logiciel entre 0,96 et 1,06 MoM.

tableau XIV : Clarté nucale exprimée en MoM, valeurs modales obtenues lors de l'opération 16T211 pour l'échantillon 16TA.

code	logiciels	Valeur modale (MoM)
-	Tous logiciels	0,97
KC/KD	Life cycle version 3.2 et 4.0, PERKIN ELMER	0,97
KN	Fast screen pre I plus version 2.0 et 2.1, THERMOFISHER	1,06
RF	Santosha / Ssdw Lab version 5 et 6, ROCHE DIAGNOSTIC	0,96
SA	Prisca (version 4.0), SIEMENS	0,96

2- AFP

Quatre-vingt-un laboratoires ont rendu un résultat concernant le calcul des MoM de l'AFP (tableau XV). Aucun résultat n'a été exclu.

L'écart maximal entre les résultats médians obtenus par la technique rendant les résultats les plus élevés et celle donnant les résultats les plus faibles est de 17,7%, légèrement plus élevé que l'écart observé pour les MoM dépistage 2^e trimestre (13,3%).

Les résultats diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal-Wallis, $p < 0,05$).

tableau XV : 2TSI - Résultats obtenus pour l'AFP (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 16T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	81	1,02	100,0	11,63
Auto Delfia /Delfia Xpress AFP	KC	29	0,90	88,2	4,12
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	3	0,93	91,2	N.C.
Kryptor AFP	KN	21	1,07	104,9	3,46
Cobas AFP	RD	24	1,08	105,9	4,29
Immulite 2000 AFP	SA	4	1,00	97,5	N.C.

N : nombre de résultats.

R : rapport entre la médiane par trousse et la médiane toutes techniques.

CVnp : coefficient de variation non paramétrique calculé à partir de la médiane.

N.C. : Non Calculé

3- hCG

Trente et un laboratoires ont rendu un résultat concernant le calcul des MoM de l'hCG (tableau XVI).

Trois résultats ont été exclus des calculs statistiques, il s'agissait de résultats concernant le dosage d'hCG β saisis par erreur dans la case hCG.

L'écart maximal entre les résultats médians obtenus par les deux techniques est de 16,1%, plus élevé que l'écart observé pour les MoM dépistage 2^e trimestre (4,9%).

tableau XVI : 2TSI - Résultats obtenus pour l'hCG (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 16T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	28	1,77	100,0	5,65
Cobas hCG	RD	24	1,79	101,1	4,87
Immulite 2000 hCG	SA	4	1,50	85,0	N.C.

N : nombre de résultats.

R : rapport entre la médiane par trousse et la médiane toutes techniques.

CVnp : coefficient de variation non paramétrique calculé à partir de la médiane.

N.C. : Non Calculé

4- hCG β

Cinquante et un laboratoires ont rendu un résultat concernant le calcul des MoM de l'hCG β (tableau XVII).

L'écart maximal entre les résultats médians obtenus par la technique rendant les résultats les plus élevés et celle donnant les résultats les plus faibles est de 10%, du même ordre que l'écart observé pour les MoM dépistage 2^e trimestre (12,0%).

tableau XVII : 2TSI - Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 16T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	51	1,80	100,0	4,53
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	28	1,79	99,4	4,45
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	3	1,63	90,6	N.C.
Kryptor BhCG libre	KN	20	1,81	100,6	4,30

N : nombre de résultats.

R : rapport entre la médiane par trousse et la médiane toutes techniques.

CVnp : coefficient de variation non paramétrique calculé à partir de la médiane.

N.C. : Non Calculé

5- Estriol libre

Dans le cadre du dépistage séquentiel intégré 2^e trimestre le calcul des MoM d'estriol libre a été réalisé par 5 laboratoires (tableau XVIII).

tableau XVIII : 2TSI - Résultats obtenus pour l'estriol libre (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 16T211.

Réactifs	Code	N	Médiane	CVnp (%)
Auto Delfia/Delfia Xpress uE3 PERKIN ELMER	KC	5	0,99	11,2

6- Calcul du risque de trisomie séquentiel intégré 2^e trimestre et interprétation des résultats

Lors de l'opération 16T211, le risque calculé médian « tous systèmes analytiques » confondus est de 1/745. Quarante-vingt-un laboratoires calculent un risque inférieur à 1/250 et concluent « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 » (tableau XIX et figure 9).

Les variations observées sur le calcul de risque sont clairement associées au logiciel utilisé. Le risque calculé avec le logiciel PRISCA est légèrement plus faible (figure 9). Pour rappel, la version 4.0 du logiciel PRISCA ne corrige pas le calcul de risque en cas d'antécédent de trisomie 21. Pour les trois autres systèmes, aucune différence statistique n'est notée.

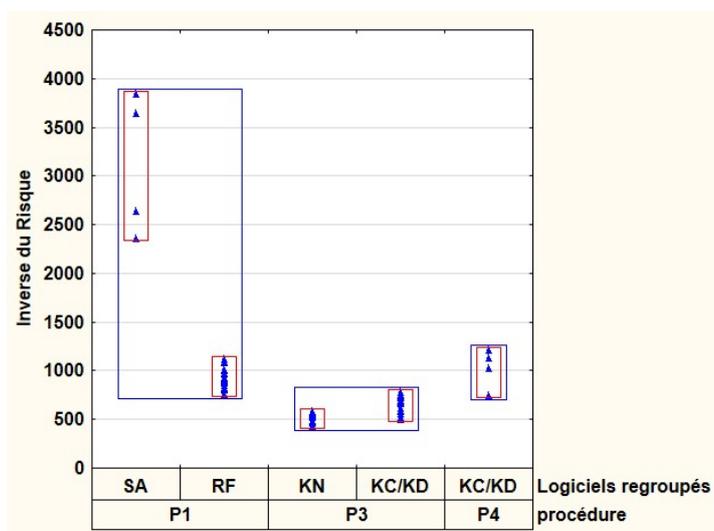
On note toutefois que le risque calculé avec les procédures doubles est plus élevé que celui calculé avec la procédure triple.

La différence dans les résultats obtenus pour le calcul de risque 2^e trimestre et 2TSI souligne bien l'importance du poids maternel.

tableau XIX : Risques calculés médians selon les procédures et les systèmes de dosage utilisés lors de l'opération 16T211

Echantillon	Procédure	Système, Distributeur	Risque calculé médian
16TA	AFP et hCG	Cobas, ROCHE DIAGNOSTIC	1/911
		Immulate, SIEMENS	1/3145
	AFP et hCG β	AutoDELFLIA, PERKIN ELMER	1/698
		Kryptor, THERMOFISHER	1/554
	AFP, hCG β et estriol libre	AutoDELFLIA, PERKIN ELMER	1/1031

figure 9 : Résultats individuels obtenus pour l'inverse du risque calculé dépistage séquentiel intégré 2^e trimestre lors de l'opération 16T211 en fonction de la procédure et du logiciel de calcul utilisé. Les boîtes représentent la dispersion intra-procédure et la dispersion intra-logiciel. Les triangles représentent les résultats individuels.



Code Procédure	Paramètres dosés	Code logiciel	Logiciels, Distributeurs
P1	AFP, hCG	KC/KD	Lifecycle version 3.2 et 4.0, PERKIN ELMER
P3	AFP, hCG β	KN	Fast screen pre I plus version 2.0 et 2.1, THERMOFISHER
P4	AFP, hCG β , estriol libre	RF	Santosha / Ssdw Lab version 5 et 6, ROCHE DIAGNOSTIC
		SA	Prisca version 4 SIEMENS

Echantillon 16TB – dépistage premier trimestre

Quatre-vingt-cinq laboratoires ont rendu des résultats.
Un laboratoire ne réalisait pas le dépistage premier trimestre.

Réactifs utilisés pour le dépistage premier trimestre

Conformément à la réglementation, les laboratoires participants travaillent tous en système homogène : pour le dosage des marqueurs sériques et le calcul du risque, l'automate choisi est utilisé avec les réactifs provenant du même industriel et le logiciel associé.

Quatre systèmes « réactifs/automates » ont été utilisés lors des opérations 16T211 (tableau XX et figure 10). Mis à part le système Siemens, la répartition entre les trois systèmes restants est assez homogène.

figure 10 : Répartition des réactifs utilisés pour le dépistage T21 premier trimestre lors de l'opération 16T211.

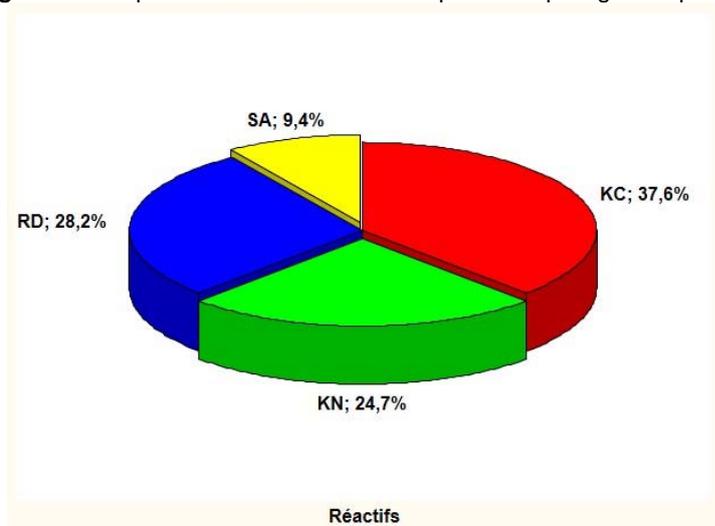


tableau XX – Réactifs utilisés pour le dépistage T21 premier trimestre lors de l'opération 16T211.

Code	réactifs, distributeurs	Nombre d'utilisateurs
		16T211 – 16TB
KC	AutoDELFIA, PERKIN ELMER	32
KN	Kryptor, THERMOFISHER	21
RD	Cobas, ROCHE DIAGNOSTIC	24
SA	Immulate , SIEMENS	8

Résultats des participants

1- Clarté nucale

Le calcul des MoM de clarté nucale a été réalisé par 85 laboratoires. Les résultats concernant le calcul des MoM de CN sont donnés dans le tableau XXI. La valeur modale varie entre 1,92 et 1,76 MoM. Un résultat aberrant (2,6 MoM) a été exclu.

tableau XXI : Clarté nucale exprimée en MoM, valeurs modales obtenues lors de l'opération 16T211 - échantillon 16TB.

code	logiciels	Valeur modale (MoM)
-	Tous logiciels	1,76 et 1,78
KD/KC	Life cycle version 3.2 et 4.0 PERKIN ELMER	1,78
KN	Fast screen pre I plus version 2.0 et 2.1, THERMOFISHER	1,92
RF	Ssdw Lab version 5 et 6, ROCHE DIAGNOSTIC	1,76
SA	Prisca version 4, SIEMENS	1,76

2- hCGβ

Les résultats concernant le dosage de l'hCGβ sont donnés dans les tableaux XXII et XXIII. Aucun résultat en UI/L n'a été exclu des calculs statistiques. Un résultat exprimé en MoM (laboratoire d'outremer travaillant avec des médianes spécifiques) a été exclu des calculs statistiques.

La dispersion inter-laboratoires intra-réactif est tout à fait correcte, avec pour les résultats rendus en UI/L, des CVnp compris entre 3,5 et 6,9%. Des résultats équivalents (de 4,0% à 7,9%) sont obtenus après transformation des résultats en MoM.

Les figures 11 et 12 illustrent les résultats individuels en fonction de la trousse de réactif utilisée. Les résultats exprimés en UI/L diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal-Wallis, $p < 0,001$). L'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts (trousse Immulite SIEMENS [SA]) et la médiane de la trousse donnant les résultats les plus bas (trousse Cobas ROCHE [RD]) est de 21%.

Après transformation des résultats en MoM, les résultats demeurent réactif-dépendants et l'écart entre la médiane des trouses donnant les résultats les plus hauts (trousse Cobas ROCHE [RD]) et la médiane de la trousse donnant les résultats les plus bas (trousses DELFIA PERKIN ELMER [KC]) est légèrement améliorée (14,2% versus 21,0%).

tableau XXII : Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en UI/L) lors de l'opération 16T211

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	85	31,70	100,2	8,65
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	32	32,05	101,3	4,05
Kryptor BhCG libre	KN	21	32,40	102,4	5,03
Cobas hCGB	RD	24	28,40	89,7	3,46
Immulite 2000 BhCG libre	SA	8	35,05	110,7	6,93

tableau XXIII : Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 16T211

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	84	0,81	100,0	8,01
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	32	0,76	93,8	4,63
Kryptor BhCG libre	KN	21	0,81	100,0	5,03
Cobas hCGB	RD	24	0,88	108,0	4,02
Immulite 2000 BhCG libre	SA	7	0,84	103,7	7,94

N : nombre de résultats

R : rapport entre la médiane par trousse et la médiane toutes techniques

CVnp : coefficient de variation non paramétrique calculé à partir de la médiane

figure 11 : Résultats individuels obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en UI/L) lors de l'opération 16T211-échantillon 16TB.

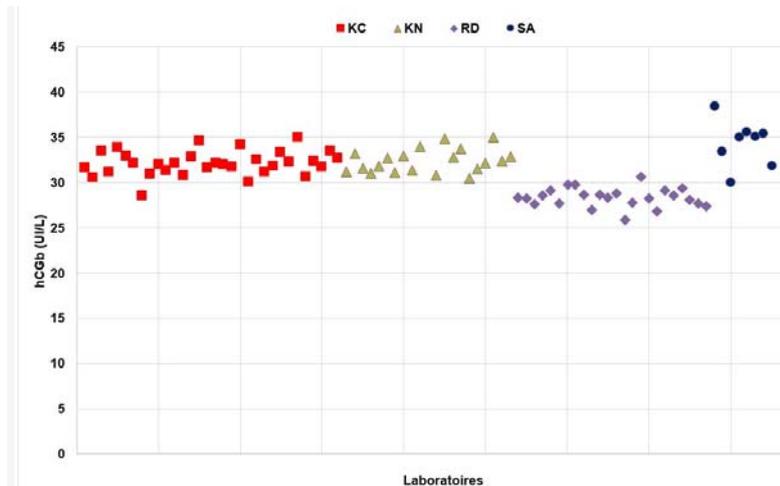
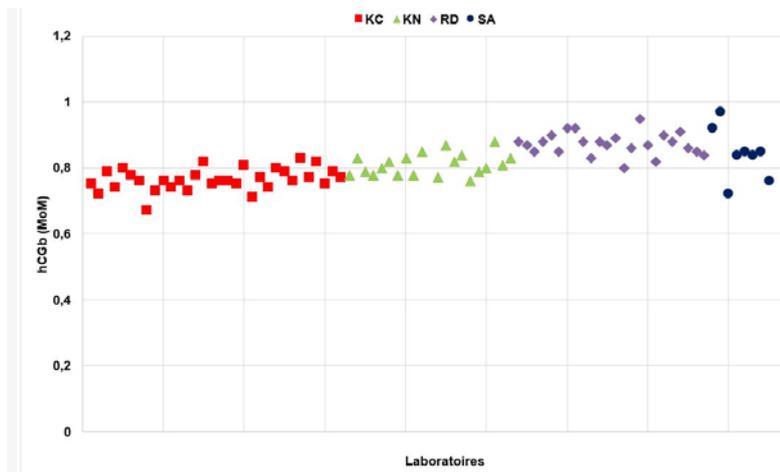


figure 12 : Résultats individuels obtenus pour l'hCG β (MoM) lors de l'opération 16T211 – échantillon 16TB



Code	trousse, distributeur
KC	DELFLIA XPress / AutoDELFLIA, PERKIN ELMER
KN	Kryptor, THERMOFISHER
RD	Cobas, ROCHE DIAGNOSTIC
SA	Immulite, SIEMENS

3- PAPP-A

Les résultats concernant le dosage de PAPP-A sont donnés dans les tableaux XXIV et XXV. Aucun résultat (en mUI/L) n'a été exclu des calculs statistiques. Un résultat exprimé en MoM (laboratoire d'outremer travaillant avec des médianes spécifiques) a été exclu des calculs statistiques.

La dispersion inter-laboratoires intra-réactif des résultats rendus en mUI/L est acceptable avec des CV_{np} compris entre 3,0% et 8,8% (tableau XXIV). Des résultats équivalents sont obtenus après transformation des résultats en MoM (de 2,8% à 10,6%).

Les figures 13 et 14 illustrent les résultats individuels obtenus en fonction de la trousse utilisée. Les résultats exprimés en mUI/L diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal-Wallis,

p<0,001). L'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts (SIEMENS [SA]) et celle donnant les résultats les plus bas (PERKIN ELMER [KC]) est important (57,8 %).

Les résultats exprimés en MoM demeurent réactif-dépendants (test de Kruskal-Wallis significatif, p<0,001). L'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts (SIEMENS [SA]) et celle donnant les résultats les plus bas (PERKIN ELMER [KC]) reste du même ordre (46,4% versus 57,8%). Ceci confirme la persistance du biais observé les années précédentes avec le dispositif PAPP-A SIEMENS.

tableau XXIV – Résultats obtenus pour la PAPP-A (résultats exprimés en mUI/L) lors de l'opération 16T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	85	3589	100,0	22,59
Auto Delfia/ Delfia Xpress PAPP-A	KC	32	2551	71,1	5,21
Kryptor PAPP-A	KN	21	3722	103,7	2,96
Cobas PAPP-A	RD	24	3604	100,4	3,34
Immulite 2000 PAPP-A	SA	8	4625	128,9	8,78

tableau XXV – Résultats obtenus pour la PAPP-A (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 16T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	84	1,23	100,0	6,03
Auto Delfia/ Delfia Xpress PAPP-A	KC	32	1,18	95,9	5,03
Kryptor PAPP-A	KN	21	1,21	98,4	2,76
Cobas PAPP-A	RD	24	1,27	103,3	3,36
Immulite 2000 PAPP-A	SA	7	1,75	142,3	10,57

N : nombre de résultats.

R : rapport entre la médiane par trousse et la médiane toutes trouses.

CVnp : coefficient de variation non paramétrique calculé à partir de la médiane.

figure 13 – Résultats individuels obtenus pour la PAPP-A (mUI/L) lors de l'opération 16T211.

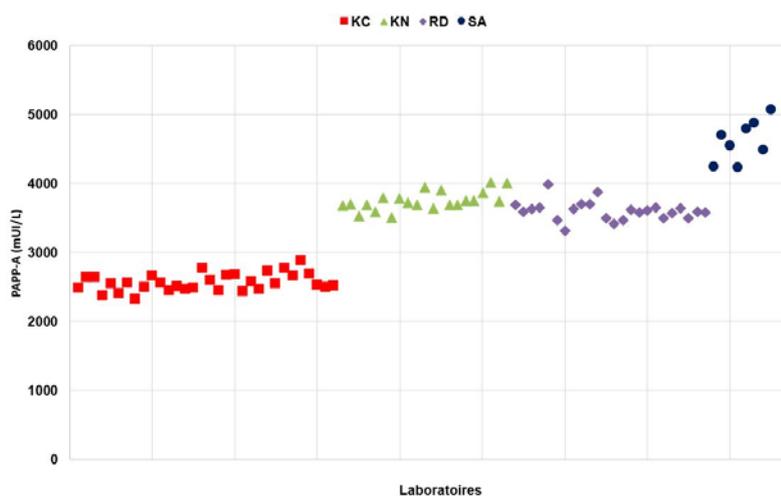
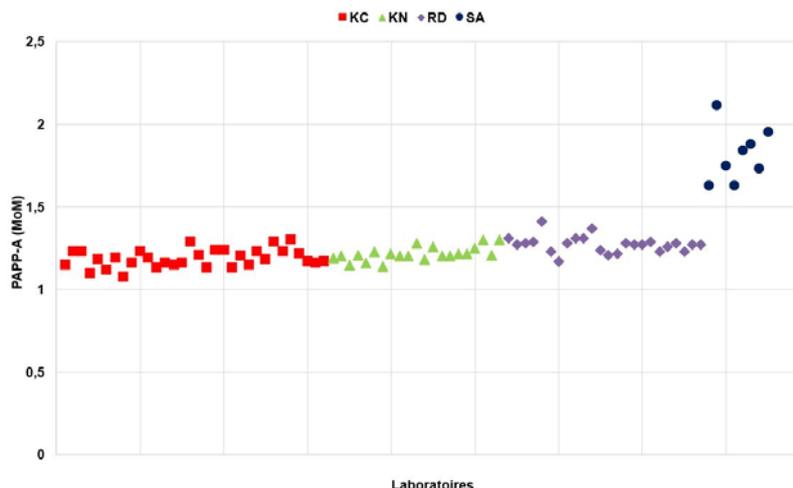


figure 14– Résultats individuels obtenus pour la PAPP-A (MoM) lors de l'opération 16T211.



Code	trousse, distributeur
KC	DELFINA XPress / AutoDELFINA, PERKIN ELMER
KN	Kryptor, THERMOFISHER
RD	Cobas, ROCHE DIAGNOSTIC
SA	Immulate, SIEMENS

3- Calcul du risque de trisomie et interprétation des résultats

Lors de l'opération 16T211, le risque calculé médian « tous systèmes analytiques » confondus était de 1/571 et l'interprétation consensus : « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 » (tableau XXVI).

Quatre-vingt-quatre laboratoires ont calculé un risque inférieur à 1/250 et ont conclu «la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21». Un laboratoire n'a pas rendu son calcul de risque mais a donné la bonne conclusion.

La figure 15 illustre les résultats individuels obtenus en fonction du logiciel utilisé.

Le tableau XXVII récapitule les résultats médians obtenus par les différents systèmes réactif/logiciel utilisés lors de l'opération 16T211. C'est le système Immulate SIEMENS qui calcule le risque médian le plus faible.

Au total, le calcul de risque est homogène pour trois des quatre systèmes utilisés.

Le tableau XXVIII récapitule l'ensemble des résultats médians obtenus par les différents systèmes « réactif/logiciel » lors de l'opération 16T211.

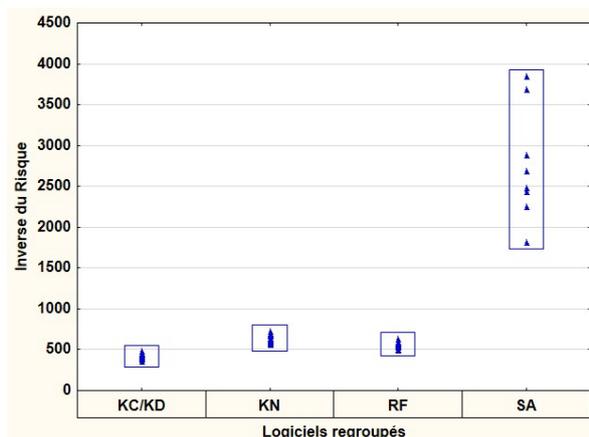
tableau XXVI : Résultat du calcul de risque tous « systèmes analytiques » confondus et interprétation consensus pour le dépistage 1T lors de l'opération 16T211.

Echantillon	Risque calculé médian	Interprétation consensus	Nb de laboratoires en accord avec l'interprétation consensus
16TB	1/571	la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21	85/85

tableau XXVII : Risques calculés médians et interprétations données pour le dépistage 1T lors de l'opération 16T211 selon les systèmes de dosages utilisés.

Echantillon	Système de dosage, Distributeur	Risque calculé médian
16TB	DELFIAXPress / AutoDELFIAX, logiciel Lifecycle v. 3.2 et 4.0, PERKIN ELMER	1/420
	Kryptor, logiciel Fast screen pré I plus, v. 2.0 et 2.1, THERMOFISHER	1/626
	Cobas, ROCHE	1/571
	Immulate, SIEMENS	1/2581

figure 15 : Résultats individuels obtenus pour l'inverse du risque calculé pour le dépistage 1T lors de l'opération 16T211 en fonction du logiciel de calcul utilisé. Les boîtes représentent la dispersion intra-logiciel. Les triangles représentent les résultats individuels.



Code logiciel	Logiciels, Distributeurs
KC/KD	Lifecycle version 3.2 et 4.0, PERKIN ELMER
KN	Fast screen Pré I plus version 2.0 et 2.1, THERMOFISHER
RF	Ssdw Lab version 5, ROCHE DIAGNOSTICS
SA	Prisca, SIEMENS MEDICAL SOLUTION DIAGNOSTIC

tableau XXVIII: récapitulatif des résultats médians obtenus par les différents systèmes « réactif/logiciel » utilisés lors de l'opération 16T211

Réactif/logiciel - distributeur	hCGβ (MoM)	PAPP-A (MoM)	CN (MoM)	Risque
KC/ KC-KD - PERKIN	0,76	1,18	1,78	1/420
KN/KN - THERMOFISHER	0,81	1,21	1,92	1/626
RD/RF - ROCHE	0,88	1,27	1,76	1/571
SA/SA - SIEMENS	0,84	1,75	1,76	1/2581

16T212

Echantillon 16TC - dépistage premier trimestre (1T)

Quatre-vingt-six laboratoires ont rendu des résultats. Trois laboratoires ont déclaré ne pas réaliser le dépistage premier trimestre.

Réactifs utilisés pour le dépistage premier trimestre

La décision de police sanitaire du 17 septembre 2015 fixant des conditions particulières de fabrication, de mise sur le marché et d'utilisation du dispositif « PAPP-A IMMULITE » en le limitant aux seuls prélèvements non congelés et conservés entre 2 et 8°C moins de 24h est arrivée à échéance le 17 septembre 2016.

Fin mars 2016, SIEMENS a informé l'ANSM qu'il arrêterait la commercialisation de son dispositif en France à l'échéance de la DPS car il n'était pas en mesure d'identifier les causes des écarts constatés.

On note qu'il n'y a plus d'utilisateurs SIEMENS lors de la deuxième opération du CNQ (tableau XXIX).

tableau XXIX – Réactifs utilisés pour le dépistage T21 premier trimestre lors de l'opération 16T212.

Code	réactifs, distributeurs	Nombre d'utilisateurs
KC	AutoDELFIA, PERKIN ELMER	32
KN	Kryptor, THERMOFISHER	23
RD	Cobas, ROCHE DIAGNOSTIC	27

Résultats des participants

1- Clarté nucale

Le calcul des MoM de CN a été réalisé par 82 laboratoires.

Les résultats concernant le calcul des MoM de CN sont donnés dans le tableau XXX. Selon le logiciel utilisé, la valeur modale de CN varie entre 1,76 et 1,92 MoM.

tableau XXX : Clarté nucale exprimée en MoM, valeurs modales obtenues lors de l'opération 16T212.

Code	logiciels	Valeur modale (MoM)
-	Tous logiciels	1,78
KC/KD	Life cycle version 3.2 et 4.0 PERKIN ELMER	1,78
KN	Fast screen pre I plus version 2.0, THERMOFISHER	1,92
RF	Ssdw Lab version 5 et 6, ROCHE DIAGNOSTIC	1,76

2- hCGβ

Les résultats concernant le dosage de l'hCGβ sont donnés dans les tableaux XXXI et XXXII.

La dispersion inter-laboratoires intra-réactif est acceptable, avec pour les résultats rendus en UI/L, des CVnp compris entre 3,0 et 5,6%. Des résultats équivalents sont obtenus après transformation des résultats en MoM (3,7 à 5,7%).

Les figures 16 et 17 illustrent les résultats individuels en fonction de la trousse de réactif utilisée. Les résultats exprimés en UI/L diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal-Wallis, $p < 0,001$). L'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts (trousse Delfia PERKIN ELMER [KC]) et la médiane de la trousse donnant les résultats les plus bas (trousse Cobas ROCHE [RD]) est de 14,2%.

La transformation des résultats en MoM ne modifie pas l'écart entre la médiane des trousse donnant les résultats les plus hauts (trousse Cobas ROCHE [RD]) et la médiane de la trousse donnant les résultats les plus bas (trousse Delfia PERKIN ELMER [KC]) (11,0%). Les résultats demeurent réactif-dépendants (test de Kruskal-Wallis, $p < 0,001$).

tableau XXXI : Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en UI/L) lors de l'opération 16T212

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	81	31,80	100,0	8,86
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	31	32,90	103,5	5,63
Kryptor BhCG libre	KN	23	32,30	101,6	2,98
Cobas hCGB	RD	27	28,40	89,3	4,96

tableau XXXII : Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 16T212.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	80	0,82	100,0	6,33
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	31	0,78	95,1	5,70
Kryptor BhCG libre	KN	22	0,81	98,8	3,66
Cobas hCGB	RD	27	0,87	106,1	5,11

N : nombre de résultats.

R : rapport entre la médiane par trousse et la médiane toutes techniques.

CVnp : coefficient de variation non paramétrique calculé à partir de la médiane.

figure 16 : Résultats individuels obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en UI/L) lors de l'opération 16T212.

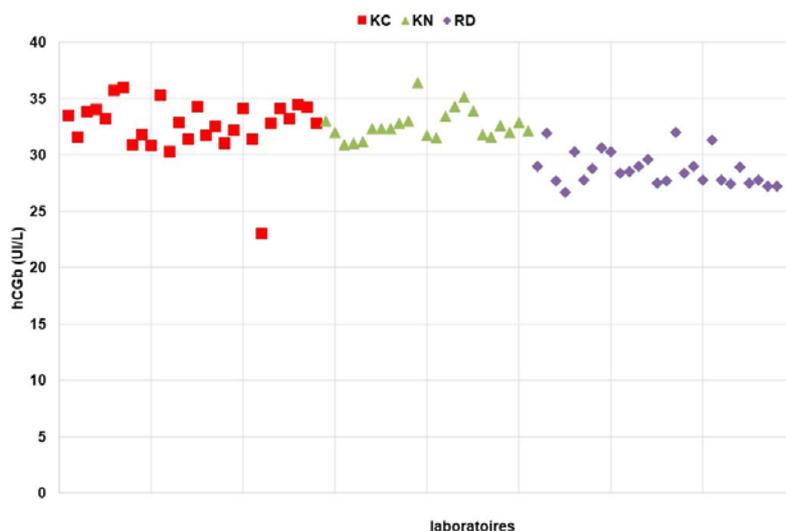
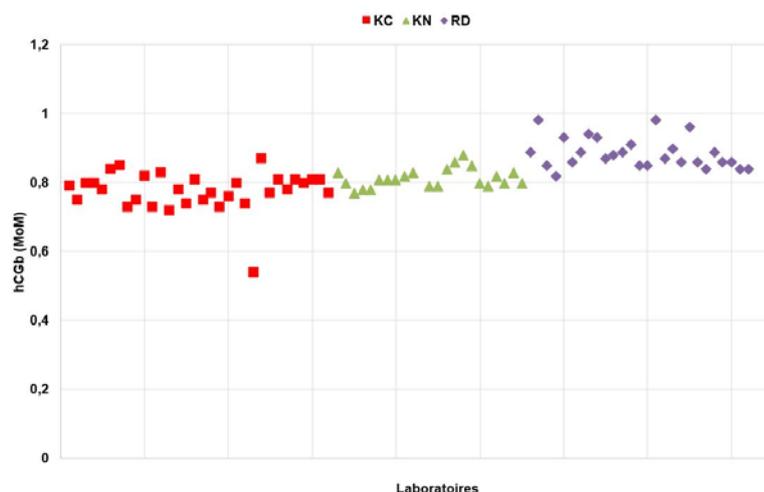


figure 17 : Résultats individuels obtenus pour l'hCGβ (MoM) lors de l'opération 16T212



Code	trousse, distributeur
KC	DELFLIA XPress / AutoDELFLIA, PERKIN ELMER
KN	Kryptor, THERMOFISHER
RD	Cobas, ROCHE DIAGNOSTIC

3- PAPP-A

Les résultats concernant le dosage de la PAPP-A sont donnés dans les tableaux XXXIII et XXXIV.

La dispersion inter-laboratoires intra-réactif des résultats rendus en mUI/L est correcte avec des CVnp compris entre 2,8% et 5,1% (tableau XXXIII). Des résultats équivalents sont obtenus après transformation des résultats en MoM (2,2 à 5,1%).

Les figures 18 et 19 illustrent les résultats individuels obtenus en fonction de la trousse utilisée. Les résultats exprimés en mUI/L diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal-Wallis, $p < 0,001$). L'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts (Kryptor THERMOFISHER [KN]) et celle donnant les résultats les plus bas (AutoDelfia PERKIN ELMER [KC]) est important (34%).

Après calcul des MoM, l'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts (Cobas ROCHE [RD]) et celle donnant les résultats les plus bas (Delfia PERKIN ELMER [KC]) s'améliore nettement (7,4% versus 34%). Toutefois, les résultats exprimés en MoM demeurent réactif-dépendants (test de Kruskal-Wallis significatif, $p < 0,001$).

tableau XXXIII – Résultats obtenus pour la PAPP-A (résultats exprimés en mUI/L) lors de l'opération 16T212.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	82	3452,5	100,0	22,66
Auto Delfia/ Delfia Xpress PAPP-A	KC	32	2524,5	73,1	5,12
Kryptor PAPP-A	KN	23	3700,0	107,2	2,80
Cobas PAPP-A	RD	27	3569,0	103,4	4,34

tableau XXXIV – Résultats obtenus pour la PAPP-A (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 16T212.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	81	1,21	100,0	5,51
Auto Delfia/ Delfia Xpress PAPP-A	KC	32	1,17	96,7	5,07
Kryptor PAPP-A	KN	22	1,20	99,2	2,16
Cobas PAPP-A	RD	27	1,26	104,1	4,12

N : nombre de résultats.

R : rapport entre la médiane par trousse et la médiane toutes techniques.

CVnp : coefficient de variation non paramétrique calculé à partir de la médiane.

figure 18 – Résultats individuels obtenus pour la PAPP-A (mUI/L) lors de l'opération 16T212.

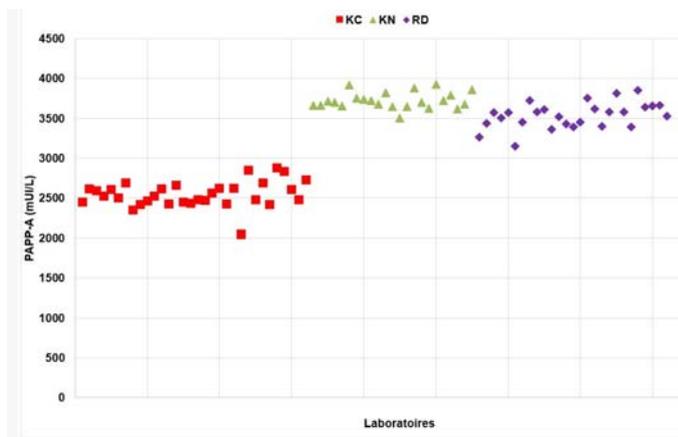
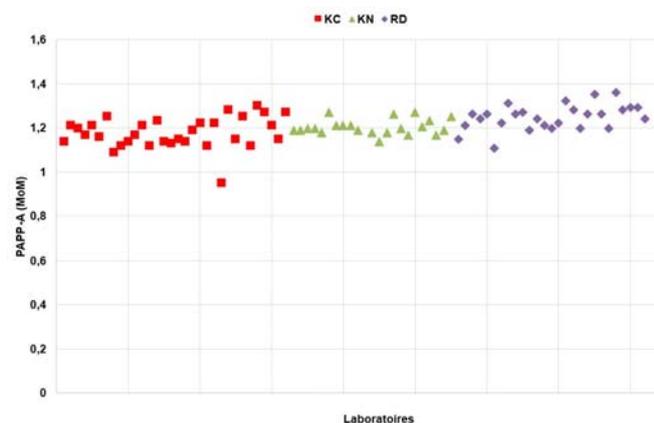


figure 19 – Résultats individuels obtenus pour la PAPP-A (MoM) lors de l'opération 16T212.



Code	trousse, distributeur
KC	DELFLIA XPress/ AutoDELFLIA, PERKIN ELMER
KN	Kryptor, THERMOFISHER
RD	Cobas, ROCHE DIAGNOSTIC

3- Calcul du risque de trisomie et interprétation des résultats

Lors de l'opération 16T212, le risque calculé médian « tous systèmes analytiques » confondus était de 1/168 et l'interprétation consensus : « la patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21 » (tableau XXXV).

Les risques calculés médians obtenus avec les différents systèmes réactif – logiciel sont donnés dans le tableau XXXVI.

Quatre-vingt-un laboratoires ont calculé un risque supérieur à 1/250 et 81 laboratoires ont conclu « la patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21 ». Un laboratoire n'a pas calculé le risque ni rendu de conclusion en raison du cas clinique : « antécédent de trisomie 21 ». Un laboratoire n'a pas tenu compte de l'antécédent de trisomie 21, il a rendu un risque inférieur à 1/250 et conclu « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 » soulignant l'importance de la prise en compte de ce facteur sur le calcul de risque.

Lors de cette opération, la dispersion des résultats du calcul de risque rendus est correcte (figure 20).

Le tableau XXXVII récapitule l'ensemble des résultats médians obtenus par les différents systèmes réactif/logiciel utilisés lors de l'opération 16T212. Les résultats médians obtenus par les trois systèmes de dosage utilisés sont très proches.

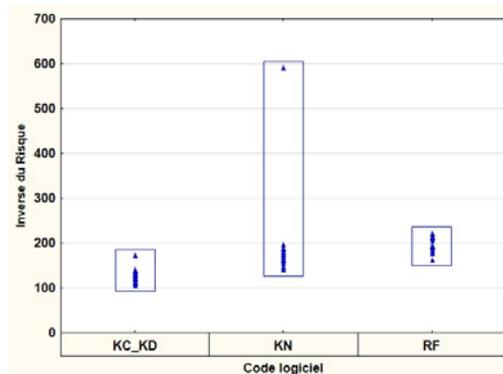
tableau XXXV : Résultat du calcul de risque tous « systèmes analytiques » confondus et interprétation consensus pour le dépistage 1^{er} trimestre lors de l'opération 16T212.

Echantillon	Risque calculé médian	Interprétation consensus	Nb de laboratoires en accord avec l'interprétation consensus
16TC	1/168	la patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21	81/83

tableau XXXVI : Risques calculés médians et interprétations données pour le dépistage 1^{er} trimestre lors de l'opération 16T212 selon les systèmes de dosages utilisés.

Echantillon	Système de dosage, Distributeur	Risque calculé médian
16TC	DELFLIA / AutoDELFLIA, logiciel Lifecycle 3.2 et 4.0, PERKIN ELMER	1/125
	Kryptor, THERMOFISHER, logiciel Fast screen pre I plus, 2.0 et 2.1	1/175
	Cobas, ROCHE	1/205

figure 20 : Résultats individuels obtenus pour l'inverse du risque calculé pour le dépistage 1^{er} trimestre lors de l'opération 16T212 en fonction du logiciel de calcul utilisé. Les boîtes représentent la dispersion intra-logiciel. Les triangles représentent les résultats individuels. Le risque à 1/600 correspond à la non prise en compte de l'antécédent de T21.



Code logiciel	Logiciels, Distributeurs
KC/KD	Lifecycle version 3.2 et 4.0 PERKIN ELMER
KN	Fast screen Pré I plus version 2.0, THERMOFISHER
RF	Ssdw Lab version 5 et 6, ROCHE DIAGNOSTICS

tableau XXXVII : récapitulatif des résultats médians obtenus par les différents systèmes « réactif/logiciel » utilisés lors de l'opération 16T212

Réactif/logiciel/distributeur	hCG β (MoM)	PAPP-A (MoM)	CN (MoM)	Risque
KC/KC-KD - PERKIN	0,78	1,17	1,78	1/125
KN/KP - THERMOFISHER	0,81	1,20	1,92	1/175
RD/RF - ROCHE	0,87	1,26	1,76	1/205

Evaluation des résultats individuels par des limites acceptables

Pour mieux apprécier les résultats obtenus par chaque laboratoire, des limites acceptables (LA) ont été définies. Elles ont été établies en tenant compte des performances analytiques des réactifs contrôlés qui constituent l'état de l'art.

Les LA appliquées lors des opérations 16T211 et 16T212 sont regroupées dans le tableau XXXVIII. Les résultats sont satisfaisants avec :

- 96,6% de « résultats conformes » (résultats évalués en « A » ou en « B ») pour l'échantillon 16TA, dépistage deuxième trimestre.
- 97,4% pour l'échantillon 16TB, dépistage premier trimestre.
- 97,3% pour l'échantillon 16TC, dépistage premier trimestre

tableau XXXVIII – Limites acceptables appliquées lors des opérations 16T211 et 16T212.

	Echantillons		
	16TA-2T	16TB-1T	16TC-1T
AFP (kUI/L) – AFP (MoM)	10%	-	-
hCG (UI/L – hCG (MoM)	12%	-	-
hCG β (UI/L) - hCG β (MoM)	10%	-	-
estriol libre (nmol/L) – estriol libre (MoM)	15%	-	-
hCG β (UI/L - hCG β (MoM)		12%	12%
PAPP-A (mUI/L) – PAPP-A (MoM)		10%	15%

Stabilité des résultats en cours d'année.

Pour rappel, les échantillons 16TB et 16TC étaient issus du même lot de fabrication. Les caractéristiques cliniques et échographiques étaient similaires (LCC, CN, âge, poids...). Seule différence lors de l'opération 16T212, il était indiqué que la patiente avait présenté un antécédent de trisomie 21. Les résultats bruts et en MoM obtenus pour l'hCG β et la PAPP-A lors des deux opérations ont donc pu être comparés (tableau XXXIX et figure 21). Aucune différence statistique n'est notée permettant de confirmer la bonne stabilité des résultats obtenus en 2016.

figure 21 : Comparaison des résultats bruts obtenus au cours de l'année 2016 pour le dépistage 1^{er} trimestre. Diagramme « boîte et moustaches » des résultats obtenus lors des opérations 16T211 et 16T212 pour l'hCG β et la PAPP-A. Les boîtes représentent l'espace inter-quartile (percentile 75 – percentile 25) ainsi que la position de la médiane (point), les « moustaches » positionnent les percentiles 5 et 95.

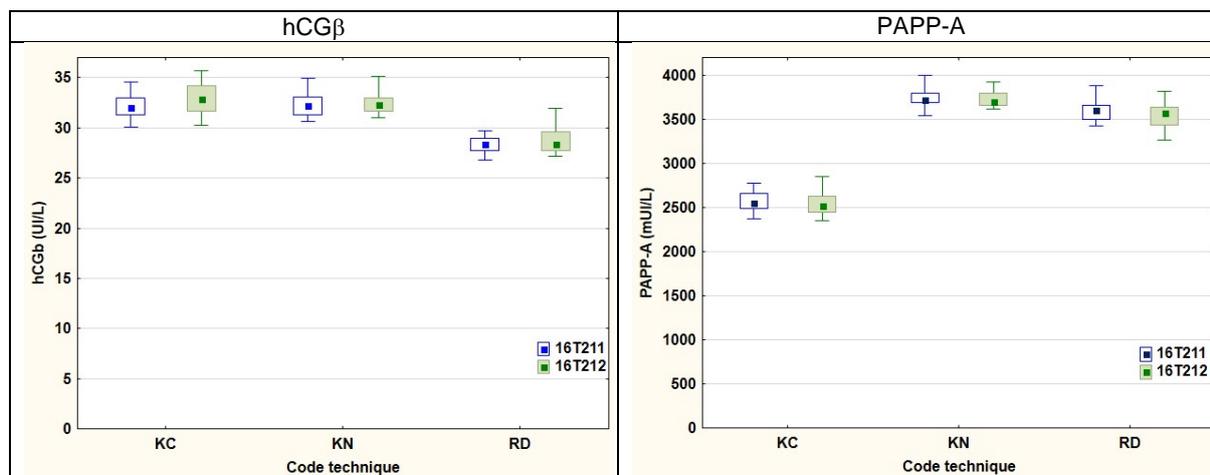


tableau XXXIX : récapitulatif des résultats médians (MoM) obtenus par les différents systèmes « réactif/logiciel » utilisés lors de l'opération 16T211 et 16T212.

Réactif/logiciel/distributeur	hCG β (MoM)		PAPP-A (MoM)	
	16T211	16T212	16T211	16T212
KC/KC-KD - PERKIN	0,76	0,78	1,18	1,17
KN/KP - THERMOFISHER	0,81	0,81	1,21	1,20
RD/RF - ROCHE	0,88	0,87	1,27	1,26

PAPP-A, suite de la décision de police sanitaire.

Suite aux écarts systématiques observés avec le système Siemens pour les résultats de PAPP-A, l'ANSM avait initié avec ses experts plusieurs études complémentaires. De nombreux échanges ont eu lieu entre l'ANSM et le fabricant SIEMENS qui avait, pour sa part, mis en place des études et des contrôles pour vérifier les performances de son dispositif (cf annales 15T21).

Au vu de l'ensemble de ces éléments, l'ANSM a pris, le 17 septembre 2015, une décision de police sanitaire (DPS) fixant des conditions particulières de fabrication, de mise sur le marché et d'utilisation du dispositif « PAPP-A IMMULITE » en le limitant aux seuls prélèvements non congelés et conservés entre 2 et 8°C moins de 24h.

Fin mars 2016, SIEMENS a informé l'ANSM qu'il arrêterait la commercialisation de son dispositif en France à l'échéance de la DPS (30 septembre 2016) car il n'était pas en mesure d'identifier les causes des écarts constatés.

Lors de la deuxième opération du CNQ (octobre 2016), plus aucun LBM n'utilise le système SIEMENS.

Conclusion générale

Concernant le dépistage de la trisomie 21 au deuxième trimestre, comme les années précédentes, malgré des effectifs faibles, la précision analytique des différentes trousses de dosage est bonne pour tous les paramètres avec des CVnp inférieurs à 10%.

Malgré un cas clinique difficile (patiente avec antécédent de trisomie 21 et prélèvement tardif), tous les laboratoires ont commenté de façon logique leurs résultats et ont tous rendu la conclusion consensus.

De plus, la grande majorité des laboratoires a commenté le résultat d'AFP et a donné la conclusion consensus souhaitée.

Concernant le dépistage au deuxième trimestre séquentiel intégré, les résultats des marqueurs sériques maternels 2T obtenus pour l'échantillon 16TA devaient être utilisés combinés à une mesure de clarté nucale pour effectuer un calcul de risque. Le cas clinique qui retraçait une situation de la vie courante (décalage entre la date de début de grossesse donnée par la patient et celle calculée par l'échographie) a permis de vérifier que conformément aux bonnes pratiques, seule la date calculée a été prise en compte.

Comme pour le dépistage 2^e trimestre, tous les laboratoires ont commenté et interprété de façon satisfaisante leurs résultats.

Concernant le dépistage au premier trimestre, la précision analytique des différentes trousses utilisées pour doser l'hCG β et la PAPP-A est bonne avec des CVnp très fréquemment inférieurs à 5%.

Les deux échantillons (16TB et 16TC) étaient issus du même lot de fabrication ce qui a permis de contrôler la bonne stabilité des résultats en 2016.

Pour les deux échantillons, les laboratoires ont commenté de façon logique les résultats, rendant une conclusion consensus cohérente en regard du profil des marqueurs sériques /clarté nucale proposé.

Les échantillons distribués dans les deux enquêtes successives étaient issus d'un même lot permettant de vérifier l'excellente stabilité des résultats obtenus pour l'hCG β et la PAPP-A au cours de l'année 2016.

Enfin, suite à la décision de police sanitaire du 17/09/2015 fixant des conditions particulières de fabrication, de mise sur le marché et d'utilisation du dispositif « PAPP-A IMMULITE », la commercialisation du dispositif SIEMENS a été arrêtée en France à l'échéance de la DPS (septembre 2016).