

Annales du Contrôle National de Qualité des analyses de biologie médicale

Marqueurs sériques maternels de la trisomie 21	18T211 et 18T212	Septembre et Décembre 2018
---	------------------	----------------------------

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

Mai 2019

Marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 2018

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

	18T211	18T212
Expédition	10/09/2018	26/11/2018
Clôture	8/10/2018	24/12/2018
Edition des comptes-rendus individuels	21/12/2018	15/02/2019
Echantillons - Paramètres contrôlés	18TA : AFP hCG hCG β estriol libre 18TB : PAPP-A hCG β	18TC : AFP hCG hCG β estriol libre 18TD : PAPP-A hCG β
Nombre de laboratoires concernés*	87	86
Nombre de laboratoires participants**	86	85

* 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 2018

Deux opérations de contrôle du dépistage de la trisomie 21 fœtale par les marqueurs sériques maternels ont été réalisées en 2018.

Au total, 87 puis 86 laboratoires étaient concernés. Lors des opérations 18T211 et 18T212, 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.

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 18T211 (2^e trimestre, 2^e trimestre séquentiel intégré, 1^{er} trimestre), deux (2^e trimestre et 1^{er} trimestre) lors de l'opération 18T212. 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 une précision correcte.

Concernant le dépistage au deuxième trimestre et deuxième trimestre séquentiel intégré, les résultats sont globalement satisfaisants avec 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.

tableau I : Récapitulatif des résultats « toutes techniques » obtenus lors des opérations 18T211 et 18T212

Paramètres		18T211				18T212				
		Echantillon 18TA		Echantillon 18TB		Echantillon 18TC		Echantillon 18TD		
		Résultat	MoM	Résultat	MoM	Résultat	MoM	Résultat	MoM	
2T	AFP	Nombre total de résultats	82	83			83	83		
		Médiane (kUI/L - MoM)	24,6	0,77			27,3	0,88		
		CV (%)	14,8	7,7			15,2	6,7		
	hCG	Nombre total de résultats	26	26			26	26		
Médiane (UI/L - MoM)		31177	1,18			26444	1,36			
CV (%)		3,8	3,9			5,1	5,2			
hCGβ	Nombre total de résultats	56	56			57	57			
	Médiane (UI/L - MoM)	16,0	1,20			13,0	1,18			
	CV (%)	6,0	4,8			5,7	5,7			
Estriol libre	Nombre total de résultats	4	4			4	4			
	Médiane (nmol/L - MoM)	2,9	0,85			3,1	0,93			
	CV (%)	N.C.	N.C.			2,4	2,8			
1T	PAPP-A	Nombre total de résultats			83	85			82	84
		Médiane (mUI/L - MoM)			3497	1,04			2503	0,73
		CV (%)			25,8	8,2			26,3	8,2
	hCGβ	Nombre total de résultats			85	85			85	84
Médiane (UI/L - MoM)				35,6	0,94			36,6	1,02	
CV (%)				9,1	8,3			8,3	3,6	

- 2T : deuxième trimestre
- 1T : premier trimestre
- N.C. : Non Calculé

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 (18TA et 18TC) ou au premier trimestre (18TB et 18TD). Ils ont été lyophilisés et répondent aux spécifications suivantes :

- Echantillon 18TA et 18TC - 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 18TB et 18TD - 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.

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 18T211 et 18T212.

	18T211			18T212	
	18TA-2T	18TA-2TSI	18TB-1T	18TC-2T	18TD-1T
Grossesse monofoetale	oui	oui	oui	oui	oui
Tabac	non	non	non	oui	oui
Origine	européenne	asiatique	européenne	européenne	européenne
Antécédent de trisomie 21	non	non	non	non	non
Date de naissance	17/04/1987	17/04/1987	9/10/1986	4/02/1990	1/04/1988
Date de début de grossesse (DDG)	4/06/2018	4/06/2018	-	20/08/2018	-
Date échographie	-	10/08/2018	5/09/2018	-	20/11/2018
Longueur Cranio-Caudale (LCC)	-	50 mm	50 mm	-	52 mm
Clarté Nucale (CN)	-	2,0 mm	2,0 mm	-	2,2 mm
Date de prélèvement	10/09/2018	10/09/2018	10/09/2018	26/11/2018	26/11/1988
Poids	65 kg	70 kg	59 kg	70 kg	55 kg

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

18T211 – 18TA-2T : 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 »

18T211 – 18TA-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..... »

18T211 – 18TB-1T : interprétation consensus : « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 »

18T212 – 18TC-2T : interprétation consensus : « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 ».

18T212 – 18TD-1T : interprétation consensus : « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 ».

18T211 Echantillon 18TA - dépistage deuxième trimestre (2T) et deuxième trimestre séquentiel intégré (2TSI)

Quatre-vingt-six laboratoires ont répondu. Trois laboratoires ont déclaré ne pas réaliser le dépistage deuxième trimestre. Quatre-vingt-trois laboratoires ont rendus des résultats.

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 (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 63% des participants ayant choisi cette combinaison en 2018.

tableau III : Combinaisons utilisées pour le dépistage de la trisomie 21 deuxième trimestre en 2018.

Code	Paramètres dosés	18T211 – 18TA
		Nombre d'utilisateurs
P1	AFP, hCG	27
P3	AFP, hCG β	52
P4	AFP, hCG β , estriol libre	4

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).

Quatre systèmes de dosage ont été utilisés lors des opérations 18T211 (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 4 et 3 réactifs différents. Seul un réactif a été utilisé pour doser l'hCG (ROCHE) et pour doser l'estriol libre (PERKIN ELMER).

Trois laboratoires n'effectuent plus le dépistage de la trisomie au 2^e trimestre.

tableau IV – Systèmes de dosage utilisés pour le dépistage T21 deuxième trimestre lors de l'opération 18T211.

Automates / distributeurs	Nombre d'utilisateurs
	18T211 – 18TA
DELFIAXpress, PERKIN ELMER	29
AutoDELFIAXpress, PERKIN ELMER	2
Kryptor, THERMOFISHER	25
Cobas - Modular, ROCHE DIAGNOSTIC	27

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 83 laboratoires. Un résultat en kUI/L a été exclu des calculs statistiques.

La dispersion inter-laboratoires intra-réactif est faible pour les résultats rendus en kUI/L avec des CVnp compris entre 4,0 et 4,7%. Après transformation des résultats en MoM, les CVnp sont compris entre 4,6 et 5,7%.

Les figures 1 et 2 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 20,6 à 25,6 kUI/L. C'est la trousse Cobas ROCHE [RD] 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, la trousse AutoDelfia/Xpress PERKIN ELMER [KC], est modéré (20,4%) ; cependant, les résultats diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal-Wallis, $p < 0,005$). La transformation des résultats en MoM, améliore l'écart de résultat entre les différentes trouses (10,4% vs 20,4%) avec des résultats médians variant entre 0,72 et 0,80. 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 18T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	82	24,60	100,0	14,84
Auto Delfia /Delfia Xpress AFP	KC	29	20,60	83,7	4,50
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	2	22,10	89,8	N.C.
Kryptor AFP	KN	25	25,50	103,7	4,65
Cobas AFP	RD	26	25,60	104,1	3,98

tableau VI : Résultats obtenus pour l'AFP (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 18T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	83	0,77	100,0	7,70
Auto Delfia /Delfia Xpress AFP	KC	29	0,72	93,5	5,66
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	2	0,77	100,0	N.C.
Kryptor AFP	KN	25	0,80	103,9	4,63
Cobas AFP	RD	27	0,80	103,9	4,63

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 1 : Résultats individuels obtenus pour l'AFP (kUI/L) lors de l'opération 18T211.

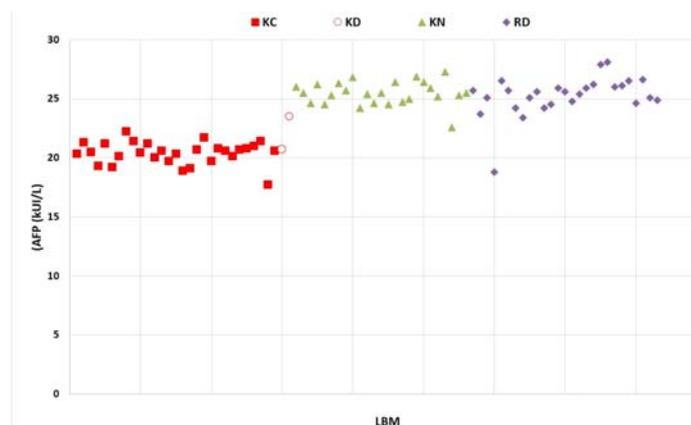
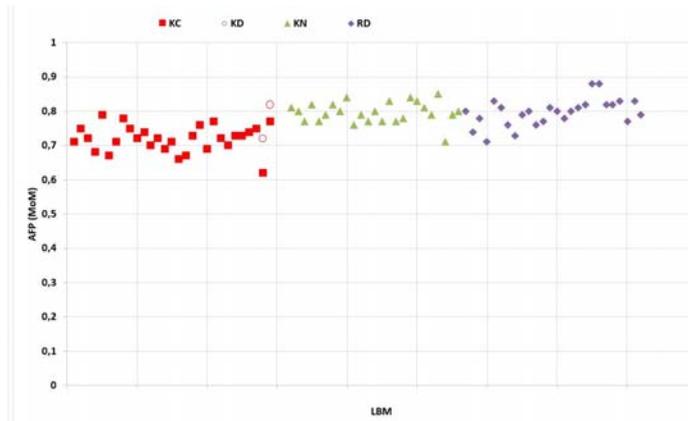


figure 2 : Résultats individuels obtenus pour l'AFP (MoM) lors de l'opération 18T211.



Code	trousse, distributeur
KC	AutoDELFIAXpress AFP, PERKIN ELMER
KD	AutoDELFIADual AFP/ β -hCG dual, PERKIN ELMER
KN	Kryptor AFP, THERMOFISHER
RD	Cobas AFP, ROCHE DIAGNOSTIC

2- hCG

Le dosage de l'hCG a été effectué par 26 laboratoires soit 31% des participants. Les résultats concernant le dosage de l'hCG sont donnés dans les tableaux VII et VIII.

Une seule trousse a été utilisée, la trousse Cobas ROCHE [RD]. La dispersion inter-laboratoires intra-réactif des résultats rendus en UI/L est acceptable, CVnp proche de 4% (tableau VII). Après transformation des résultats en MoM, le CVnp est du même ordre.

Les figures 3 et 4 illustrent les résultats individuels obtenus.

tableau VII : Résultats obtenus pour l'hCG (résultats exprimés en UI/L) lors de l'opération 18T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	26	31176,50	100,0	3,80
Cobas hCG	RD	26	31176,50	100,0	3,80

tableau VIII : Résultats obtenus pour l'hCG (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 18T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	26	1,18	100,0	3,91
Cobas hCG	RD	26	1,18	100,0	3,91

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 3 : Résultats individuels obtenus pour l'hCG (UI/L) lors de l'opération 18T211.

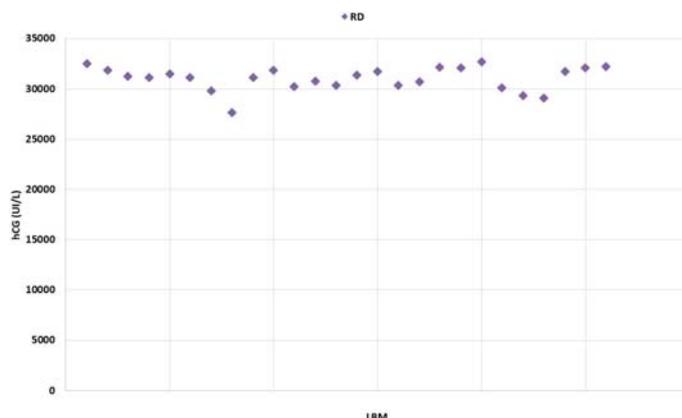
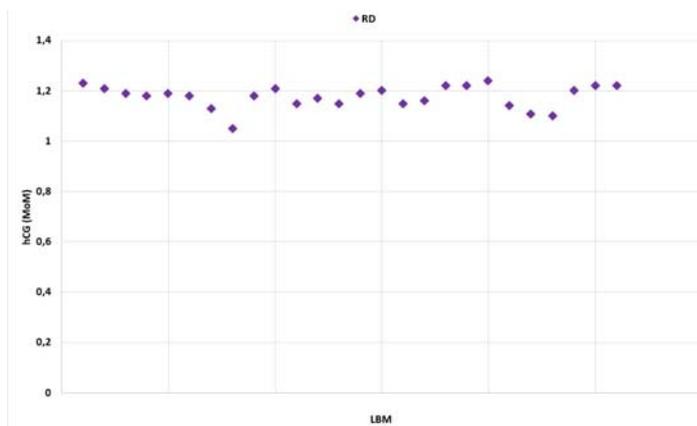


figure 4 : Résultats individuels obtenus pour l'hCG (MoM) lors de l'opération 18T211.



3 - hCG β

Le dosage de l'hCG β a été effectué par 56 laboratoires soit 67% des participants. Les résultats concernant le dosage de l'hCG β sont donnés dans les tableaux IX et X. Aucun résultat n'a été exclu des calculs statistiques.

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

Les figures 5 et 6 illustrent les résultats individuels obtenus en fonction de la trousse utilisée.

Lorsque les résultats sont exprimés en UI/L et en MoM, aucune différence significative n'est notée. Pour les résultats exprimés en unités, l'écart entre la médiane des trouses est de 9,4% et de 7,5% pour les résultats exprimés en MoM.

tableau IX : Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en UI/L) lors de l'opération 18T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	56	15,95	100,0	6,04
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	29	15,60	97,8	3,56
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	2	15,20	95,3	N.C.
Kryptor BhCG libre	KN	25	16,70	104,7	5,77

tableau X : Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 18T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	56	1,20	100,0	4,81
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	29	1,18	98,7	3,14
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	2	1,13	94,6	N.C.
Kryptor BhCG libre	KN	25	1,22	102,1	5,77

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 5 : Résultats individuels obtenus pour l'hCG β (UI/l) lors de l'opération 18T211.

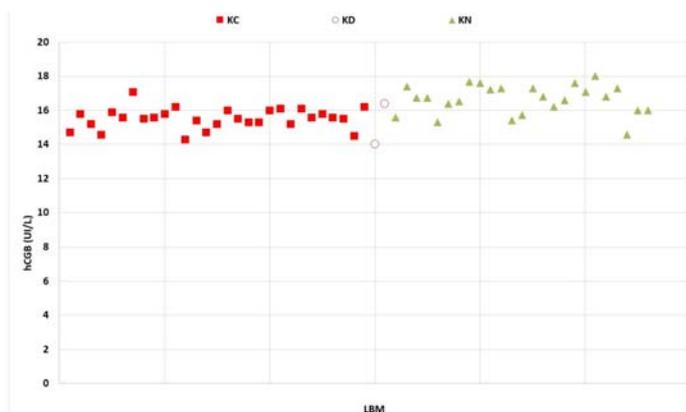
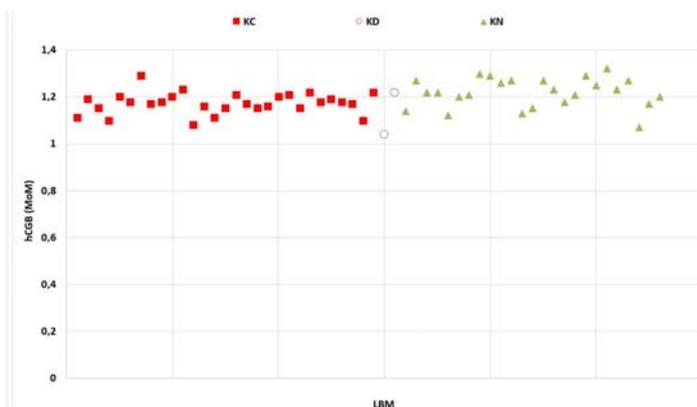


figure 6 : Résultats individuels obtenus pour l'hCG β (MoM) lors de l'opération 18T211.



Code	trousse, distributeur
KC	AutoDELFIAXPress hCG β , PERKIN ELMER
KD	AutoDELFIADual AFP/ β -hCG dual, PERKIN ELMER
KN	Kryptor hCG β , THERMOFISHER

4- Estriol libre

Le dosage de l'estriol libre a été effectué par 4 laboratoires soit 4,8% des participants.

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

La dispersion inter-laboratoire des résultats bruts est proche de 10% (CVnp : 11,7%). Après transformation des résultats en MoM, la dispersion (CVnp : 11,4%) est similaire.

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

Réactifs	Code	N	Médiane	CVnp (%)
Auto Delfia/Delfia Xpress uE3 PERKIN ELMER	KC	Résultats en nmol/L		
		4	2,85	11,7
		Résultats en MoM		
		4	0,845	11,4

N : nombre de résultats

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

5- Calcul du risque de trisomie 21 et interprétation des résultats

Lors de l'opération 18T211, le risque calculé médian « tous systèmes analytiques » confondu est de 1/833. Le tableau XII 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 82 laboratoires 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). Un laboratoire n'a pas rendu de conclusion.

Concernant le dépistage de trisomie 21, quatre-vingt-trois laboratoires calculent un risque inférieur à 1/250 et concluent « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 ».

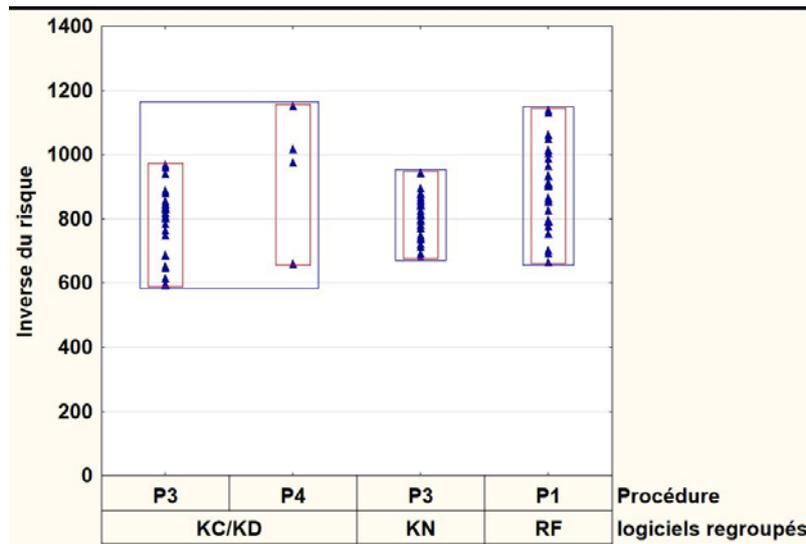
La procédure utilisée n'influe pas sur le calcul de risque. De même, le logiciel utilisé n'influe pas sur le calcul de risque (figure 7).

A noter, les résultats obtenus avec les versions 3.2, 4.0 et 6.0 du logiciel Lifecycle sont identiques et ont été regroupés.

tableau XII : Risques calculés médians selon les procédures et les systèmes de dosage utilisés lors de l'opération 18T211.

Echantillon	Procédure	Système, Distributeur	Risque calculé médian
18TA	AFP, hCG	Cobas, ROCHE DIAGNOSTIC	1/887
	AFP et hCG β	Kryptor, THERMOFISHER	1/859
	AFP et hCG β	AutoDELFI A, PERKIN ELMER	1/815
	AFP, hCG β et estriol libre	AutoDELFI A, PERKIN ELMER	1/997

figure 7 : Résultats individuels obtenus pour l'inverse du risque calculé dépistage deuxième trimestre lors de l'opération 18211 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
P1	AFP, hCG
P3	AFP, hCG β
P4	AFP, hCG β , estriol libre
Code logiciel	Logiciels, Distributeurs
KC/KD	Lifecycle version 3.2 - 4.0 et 6.0 PERKIN ELMER
KN	Fast screen pre I plus version 2.1 et 3.0, THERMOFISHER
RF	Ssdw Lab version 6.1, ROCHE DIAGNOSTIC

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

Les résultats biologiques bruts obtenus avec l'échantillon 18TA 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.

Pour ce cas clinique, le poids de la patiente et son origine ethnique étaient différents 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 83 laboratoires. Les résultats concernant le calcul des MoM de la clarté nucale sont donnés dans le tableau XIII. La valeur modale qui est la valeur la plus fréquemment notée varie selon le logiciel entre 1,48 et 1,59 MoM.

tableau XIII : Clarté nucale exprimée en MoM, valeurs modales obtenues lors de l'opération 18T211 pour l'échantillon 18TA.

code	logiciels	Valeur modale (MoM)
-	Tous logiciels	1,52
KC/KD	Life cycle version 3.2, 4.0 et 6.0, PERKIN ELMER	1,52
KN	Fast screen pre I plus version 2.1 et 3.0, THERMOFISHER	1,59
RF	Ssdw Lab version 6.1, ROCHE DIAGNOSTIC	1,48

2- AFP

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

L'écart maximal entre les résultats médians obtenus par la technique rendant le résultat médian le plus élevé et celui donnant le résultat médian le plus faible est de 16,8%, légèrement plus élevé que l'écart observé pour les MoM dépistage 2^e trimestre (10,4%).

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

tableau XIV : 2TSI - Résultats obtenus pour l'AFP (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 18T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	83	0,83	100,0	9,82
Auto Delfia /Delfia Xpress AFP	KC	29	0,75	90,4	5,44
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	2	0,79	95,2	N.C.
Kryptor AFP	KN	25	0,84	101,2	3,97
Cobas AFP	RD	27	0,89	107,2	5,00

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

Vingt-six laboratoires ont rendu un résultat concernant le calcul des MoM de l'hCG (tableau XV).

Aucun résultat n'a été exclu des calculs statistiques.

tableau XV : 2TSI - Résultats obtenus pour l'hCG (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 18T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	26	1,18	100,0	5,18
Cobas hCG	RD	26	1,18	100,0	5,18

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.

4- hCG β

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

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 10,6%, légèrement plus élevé que l'écart observé pour les MoM dépistage 2^e trimestre (7,5%). La dispersion des résultats en MoM obtenus pour 2TSI versus 2T sont en augmentation. Le facteur de correction lié à l'origine ethnique différente (asiatique vs européenne) dans le cas clinique proposé pour 2TSI n'a sans doute pas été pris en compte par tous les laboratoires, d'où une dispersion accrue des résultats.

tableau XVI : 2TSI - Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 18T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	56	1,33	100,0	6,01
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	29	1,35	101,9	4,39
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	2	1,21	91,3	N.C.
Kryptor BhCG libre	KN	25	1,31	98,9	8,21

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 4 laboratoires (tableau XVII).

tableau XVII : 2TSI - Résultats obtenus pour l'estriol libre (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 18T211.

Réactifs	Code	N	Médiane	CVnp (%)
Auto Delfia/Delfia Xpress uE3 PERKIN ELMER	KC	4	0,84	11,0

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

Lors de l'opération 18T211, le risque calculé médian « tous systèmes analytiques » confondus est de 1/651. Quatre-vingt-trois 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 XVIII et figure 8).

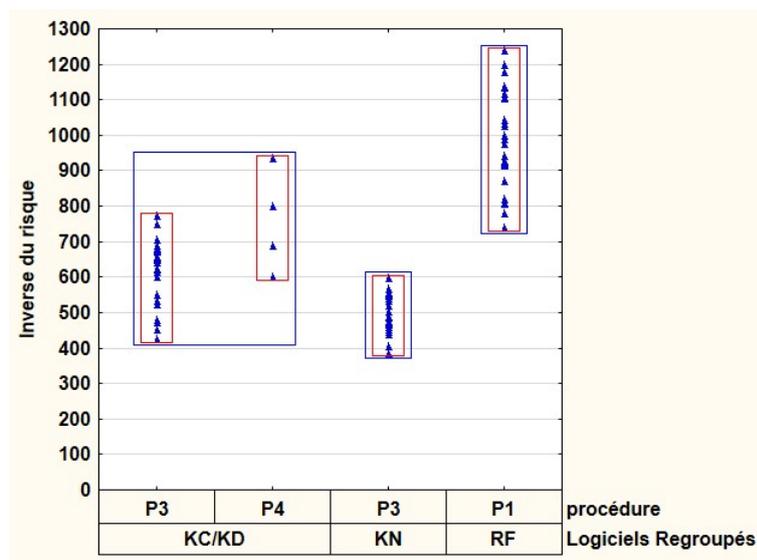
Les variations observées sur le calcul de risque sont clairement associées au logiciel utilisé. Le risque calculé avec le logiciel Roche est plus faible.

La différence dans les résultats obtenus pour le calcul de risque 2^e trimestre et 2TSI souligne bien l'importance du facteur de correction lié à l'ethnie (asiatique versus européenne).

tableau XVIII : Risques calculés médians selon les procédures et les systèmes de dosage utilisés lors de l'opération 18T211.

Echantillon	Procédure	Système, Distributeur	Risque calculé médian
18TA	AFP, hCG	Cobas, ROCHE DIAGNOSTIC	1/976
	AFP et hCG β	AutoDELFLIA, PERKIN ELMER	1/643
		Kryptor, THERMOFISHER	1/491
	AFP, hCG β et estriol libre	AutoDELFLIA, PERKIN ELMER	1/745

figure 8 : Résultats individuels obtenus pour l'inverse du risque calculé dépistage séquentiel intégré 2^e trimestre lors de l'opération 18T211 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
P1	AFP, hCG
P3	AFP, hCG β
P4	AFP, hCG β , estriol libre
Code logiciel	Logiciels, Distributeurs
KC/KD	Lifecycle version 3.2 - 4.0 et 6.0 PERKIN ELMER
KN	Fast screen pre I plus version 2.1 et 3.0, THERMOFISHER
RF	Ssdw Lab version 6.1, ROCHE DIAGNOSTIC

Echantillon 18TB – dépistage premier trimestre

Quatre-vingt-six laboratoires ont répondu. Un laboratoire a déclaré ne pas réaliser le dépistage premier trimestre. Quatre-vingt-cinq laboratoires ont rendu des résultats.

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.

Trois systèmes « réactifs/automates » ont été utilisés lors des opérations 18T211 (tableau XIX). La répartition entre les trois systèmes est assez homogène.

tableau XIX – Réactifs utilisés pour le dépistage T21 premier trimestre lors de l'opération 18T211.

Code	réactifs, distributeurs	Nombre d'utilisateurs
		18T211 – 18TB
KC	AutoDELFLIA, PERKIN ELMER	33
KN	Kryptor, THERMOFISHER	25
RD	Cobas, ROCHE DIAGNOSTIC	27

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 XX. La valeur modale varie entre 1,48 et 1,59 MoM.

tableau XX : Clarté nucale exprimée en MoM, valeurs modales obtenues lors de l'opération 18T211 - échantillon 18TB.

code	logiciels	Valeur modale (MoM)
-	Tous logiciels	1,52
KD/KC	Life cycle version 3.2, 4.0 et 6.0, PERKIN ELMER	1,52
KN	Fast screen pre I plus version 2.1 et 3.0, THERMOFISHER	1,59
RF	Ssdw Lab version 6.1, ROCHE DIAGNOSTIC	1,48

2- hCG β

Les résultats concernant le dosage de l'hCG β sont donnés dans les tableaux XXI et XXII. Aucun résultat en UI/L n'a été exclu des calculs statistiques. De même, aucun résultat exprimé en MoM n'a été exclu.

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

Les figures 9 et 10 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 THERMOFISHER [KN]) et la médiane de la trousse donnant les résultats les plus bas (trousse ROCHE [RD]) est de 17,4%.

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 THERMOFISHER [KN]) et la médiane de la trousse donnant les résultats les plus bas (trousse DELFLIA [KC]) est légèrement améliorée (12,8% versus 17,4%).

tableau XXI : Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en UI/L) lors de l'opération 18T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	85	35,60	100,0	9,06
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	33	35,60	100,0	3,64
Kryptor BhCG libre	KN	25	38,20	107,3	4,85
Cobas hCGB	RD	27	32,00	89,9	4,17

tableau XXII : Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 18T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	85	0,94	100,0	8,28
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	33	0,85	90,4	3,92
Kryptor BhCG libre	KN	25	0,97	103,2	4,59
Cobas hCGB	RD	27	0,94	100,0	3,94

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 9 : Résultats individuels obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en UI/L) lors de l'opération 18T211-échantillon 18TB.

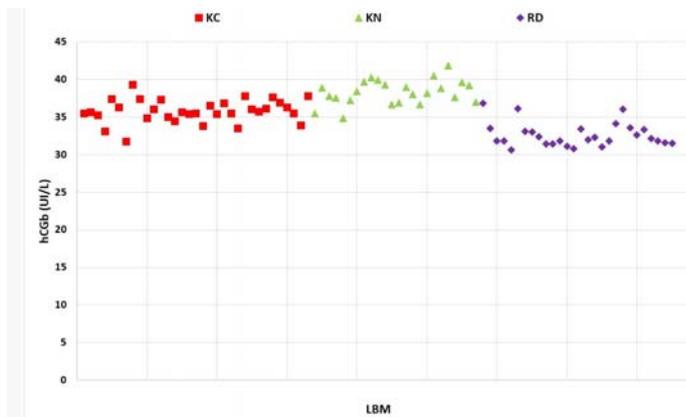
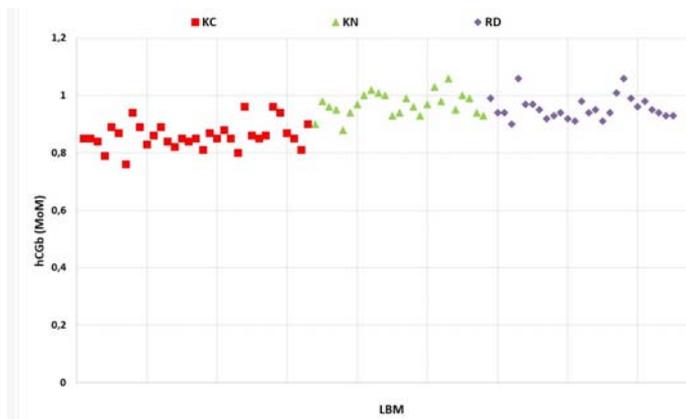


figure 10 : Résultats individuels obtenus pour l'hCG β (MoM) lors de l'opération 18T211 – échantillon 18TB



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 PAPP-A sont donnés dans les tableaux XXIII et XXIV. Deux résultats (en mUI/L) ont été exclus des calculs statistiques. Aucun résultat exprimé en MoM n'a été exclu des calculs statistiques.

La dispersion inter-laboratoires intra-réactif des résultats rendus en mUI/L est acceptable avec des CVnp compris entre 3,1% et 5,5% (tableau XXII). Des résultats équivalents sont obtenus après transformation des résultats en MoM (de 3,5% à 5,5%).

Les figures 11 et 12 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 (THERMOFISHER [KN]) et celle donnant les résultats les plus bas (PERKIN ELMER [KC]) est important (39,1%).

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 (THERMOFISHER [KN]) et celle donnant les résultats les plus bas (PERKIN ELMER [KC]) s'améliore (12,5% versus 39,1%).

tableau XXIII – Résultats obtenus pour la PAPP-A (résultats exprimés en mUI/L) lors de l'opération 18T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	83	3497	100,0	25,80
Auto Delfia/ Delfia Xpress PAPP-A	KC	33	2479	70,9	5,50
Kryptor PAPP-A	KN	23	3845	110,0	3,49
Cobas PAPP-A	RD	27	3540	101,2	3,12

tableau XXIV – Résultats obtenus pour la PAPP-A (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 18T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	85	1,04	100,0	8,20
Auto Delfia/ Delfia Xpress PAPP-A	KC	33	0,95	91,3	5,46
Kryptor PAPP-A	KN	25	1,08	103,8	3,78
Cobas PAPP-A	RD	27	1,06	101,9	3,50

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 la PAPP-A (mUI/L) lors de l'opération 18T211.

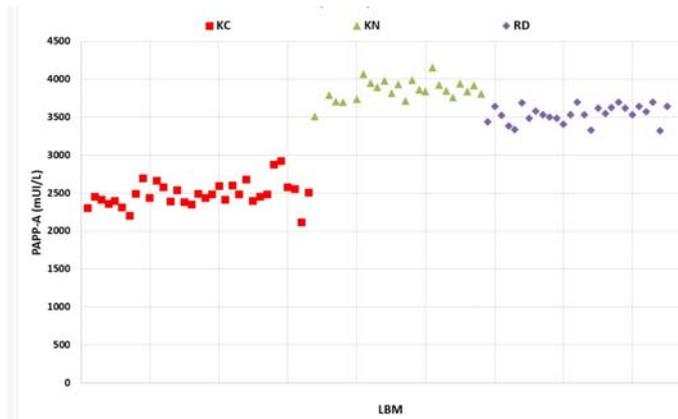
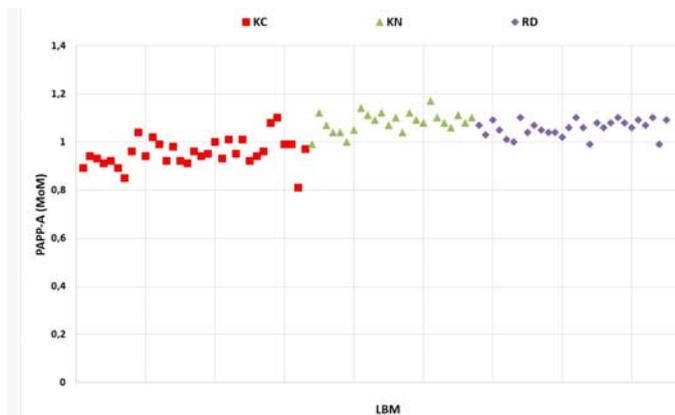


figure 12– Résultats individuels obtenus pour la PAPP-A (MoM) lors de l'opération 18T211.



Code	trousse, distributeur
KC	DELFI A XPress / AutoDELFI A, PERKIN ELMER
KN	Kryptor, THERMOFISHER
RD	Cobas, ROCHE DIAGNOSTIC

3- Calcul du risque de trisomie et interprétation des résultats

Lors de l'opération 18T211, le risque calculé médian « tous systèmes analytiques » confondus était de 1/1742 et l'interprétation consensus : « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 » (tableau XXV).

Quatre-vingt-cinq 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 ».

La figure 13 illustre les résultats individuels obtenus en fonction du logiciel utilisé.

Le tableau XXVI récapitule les résultats médians obtenus par les différents systèmes réactif/logiciel utilisés lors de l'opération 18T211. C'est le système Kryptor THERMOFISHER qui calcule le risque médian le plus faible.

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

Le tableau XXVII récapitule l'ensemble des résultats médians obtenus par les différents systèmes « réactif/logiciel » lors de l'opération 18T211.

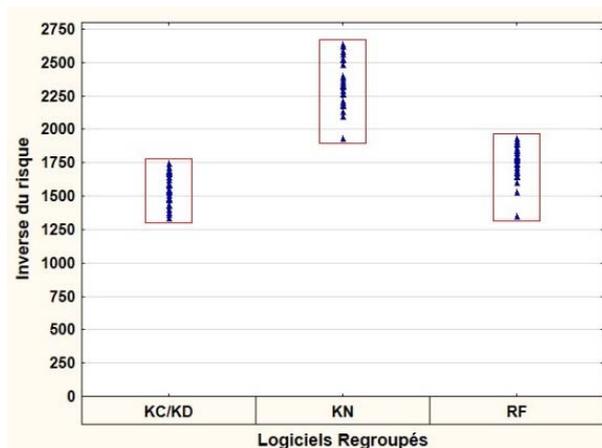
tableau XXV : Résultat du calcul de risque médian tous « systèmes analytiques » confondus et interprétation consensus pour le dépistage 1^{er} Trimestre lors de l'opération 18T211.

Echantillon	Risque calculé médian	Interprétation consensus	Nb de laboratoires en accord avec l'interprétation consensus
18TB	1/1742	la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21	85/85

tableau XXVI : Risques calculés médians pour le dépistage 1^{er} Trimestre lors de l'opération 18T211 selon les systèmes de dosages utilisés.

Echantillon	Système de dosage, logiciel, Fabricant	Risque calculé médian
18TB	DELFIA XPress / AutoDELFIA, logiciel Lifecycle v. 3.2, 4.0 et 6.0, PERKIN ELMER	1/1539
	Kryptor, logiciel Fast screen pre I plus version 2.1 et 3.0, THERMOFISHER	1/2331
	Cobas, Ssdw Lab version 6.1, ROCHE DIAGNOSTIC	1/1780

figure 13 : Résultats individuels obtenus pour l'inverse du risque calculé pour le dépistage 1^{er} Trimestre lors de l'opération 18T211 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	Life cycle version 3.2, 4.0 et 6.0, PERKIN ELMER
KN	Fast screen pre I plus version 2.1 et 3.0, THERMOFISHER
RF	Ssdw Lab version 6.1, ROCHE DIAGNOSTIC

tableau XXVII : récapitulatif des résultats médians obtenus par les différents systèmes « réactif/logiciel » utilisés lors de l'opération 18T211.

Réactif/logiciel - distributeur	hCG β (MoM)	PAPP-A (MoM)	CN (MoM)	Risque
KC/ KC-KD - PERKIN	0,85	0,95	1,52	1/1539
KN/KN - THERMOFISHER	0,97	1,08	1,59	1/2331
RD/RF - ROCHE	0,94	1,06	1,48	1/1780

18T212

Echantillon 18TC - dépistage deuxième trimestre (2T)

Quatre-vingt-cinq laboratoires ont répondu. Deux laboratoires ont déclaré ne pas réaliser le dépistage second trimestre.

Il n'y a pas de modification notable dans les combinaisons et les réactifs utilisés depuis l'opération 18T211.

Résultats des participants – dépistage 2T

1– AFP

Les résultats concernant le dosage de l'AFP sont donnés dans les tableaux XXVIII et XXIX. Le dosage de l'AFP est effectué par 83 laboratoires.

La dispersion inter-laboratoires intra-réactif est faible pour les résultats rendus en kUI/L avec des CVnp compris entre 3,5 et 4,4%. Après transformation des résultats en MoM, les CVnp sont compris entre 3,6 et 5,0%.

Les figures 14 et 15 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 22,4 à 28,35 kUI/L. C'est la trousse Cobas ROCHE [RD] 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, la trousse AutoDelfia/Xpress PERKIN ELMER [KC], est acceptable (21,7%) ; cependant, les résultats diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal-Wallis, $p < 0,005$). La transformation des résultats en MoM, améliore l'écart de résultat entre les différentes trouses (10,8% vs 21,7%) avec des résultats médians variant entre 0,81 et 0,90. Les résultats exprimés en MoM demeurent réactif-dépendants, ils diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal-Wallis, $p < 0,005$).

tableau XXVIII : Résultats obtenus pour l'AFP (résultats exprimés en kUI/L) lors de l'opération 18T212.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	83	27,30	100,0	15,21
Auto Delfia /Delfia Xpress AFP	KC	29	22,40	82,1	3,97
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	2	25,00	91,6	N.C.
Kryptor AFP	KN	26	27,70	101,5	3,48
Cobas AFP	RD	26	28,35	103,8	4,38

tableau XXIX : Résultats obtenus pour l'AFP (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 18T212.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	83	0,88	100,0	6,74
Auto Delfia /Delfia Xpress AFP	KC	29	0,81	92,0	5,03
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	2	0,89	101,1	N.C.
Kryptor AFP	KN	26	0,88	100,6	3,56
Cobas AFP	RD	26	0,90	102,8	4,10

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 14 : Résultats individuels obtenus pour l'AFP (kUI/L) lors de l'opération 18T212.

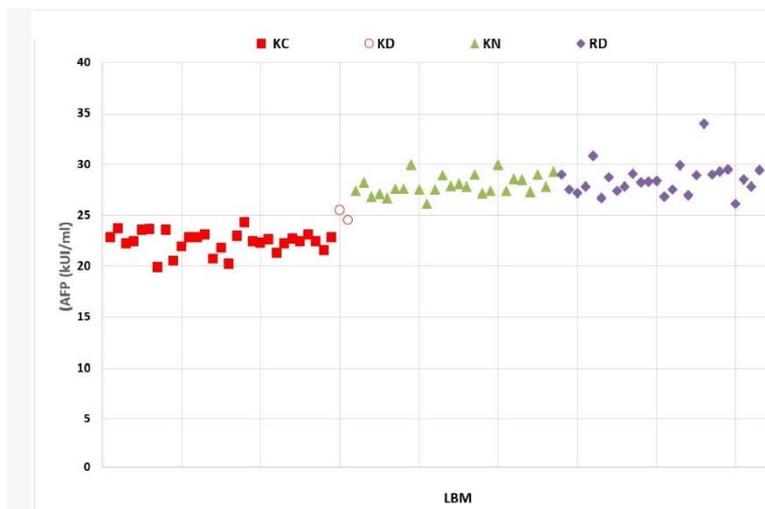
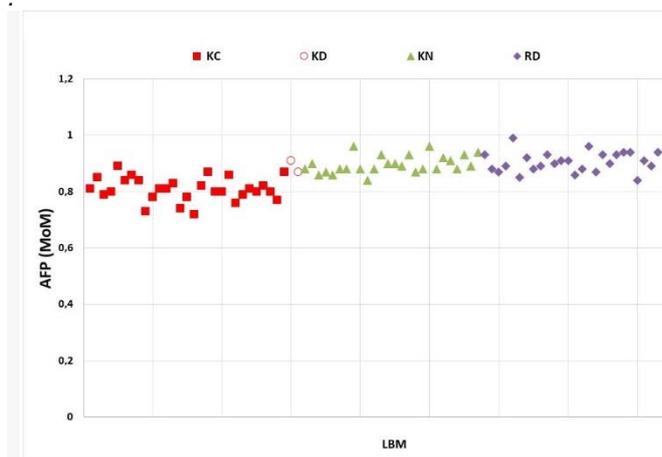


figure 15 : Résultats individuels obtenus pour l'AFP (MoM) lors de l'opération 18T212



Code	trousse, distributeur
KC	AutoDELFIAXpress AFP, PERKIN ELMER
KD	AutoDELFIADual AFP/β-hCG dual, PERKIN ELMER
KN	Kryptor AFP, THERMOFISHER
RD	Cobas AFP, ROCHE DIAGNOSTIC

2- hCG

Le dosage de l'hCG a été effectué par 26 laboratoires soit 31% des participants. Les résultats concernant le dosage de l'hCG sont donnés dans les tableaux XXX et XXXI.

Une seule trousse a été utilisée, la trousse Cobas ROCHE [RD]. La dispersion inter-laboratoires intra-réactif des résultats rendus en UI/L est modéré, CVnp proche de 5%. Après transformation des résultats en MoM, le CVnp est du même ordre.

Les figures 16 et 17 illustrent les résultats individuels obtenus.

tableau XXX : Résultats obtenus pour l'hCG (résultats exprimés en UI/L) lors de l'opération 18T212.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	26	26443,5	100,0	5,08
Cobas hCG	RD	26	26443,5	100,0	5,08

tableau XXXI : Résultats obtenus pour l'hCG (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 18T212.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	26	1,36	100,0	5,18
Cobas hCG	RD	26	1,36	100,0	5,18

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 (UI/L) lors de l'opération 18T212.

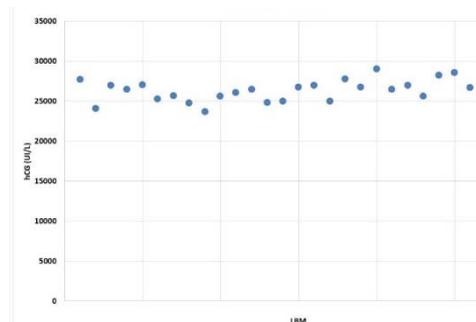
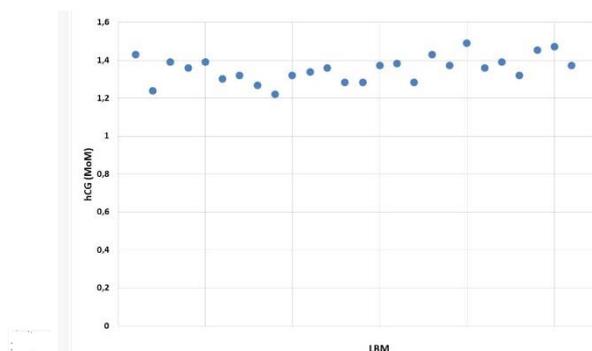


figure 17 : Résultats individuels obtenus pour l'hCG (MoM) lors de l'opération 18T212.



4 - hCG β

Le dosage de l'hCG β a été effectué par 57 laboratoires soit 69% des participants. Les résultats concernant le dosage de l'hCG β sont donnés dans les tableaux XXXII et XXXIII. Aucun résultat n'a été exclu des calculs statistiques.

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

Les figures 18 et 19 illustrent les résultats individuels obtenus en fonction de la trousse utilisée.

Pour les résultats exprimés en unités, l'écart de résultats entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts et celle donnant les résultats les plus bas est de 5,8%, sans amélioration après transformation des résultats en MoM (6,4%).

Toutefois, les résultats exprimés en UI/L et en MoM, diffèrent significativement (test de Kruskal-Wallis, $p < 0,05$).

tableau XXXII : Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en UI/L) lors de l'opération 18T212.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	57	13,00	100,0	5,70
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	29	12,60	96,9	5,59
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	2	12,95	99,6	N.C.
Kryptor BhCG libre	KN	26	13,35	102,7	3,89

tableau XXXIII : Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 18T212.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	57	1,18	100,0	5,65
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	29	1,14	96,6	5,53
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	2	1,15	97,5	N.C.
Kryptor BhCG libre	KN	26	1,22	103,0	4,27

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 18 : Résultats individuels obtenus pour l'hCGβ (UI/l) lors de l'opération 18T212.

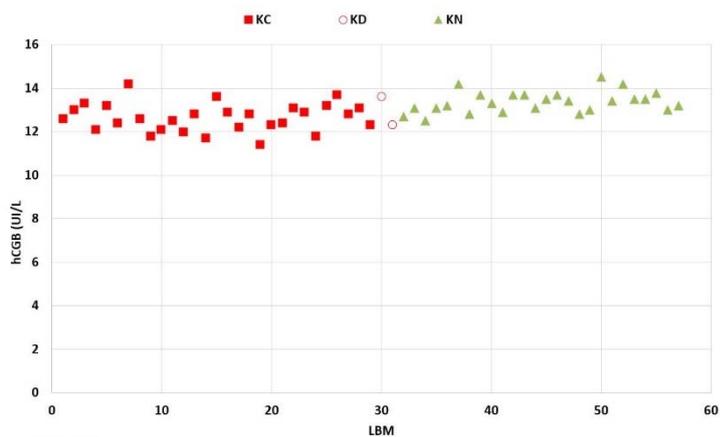
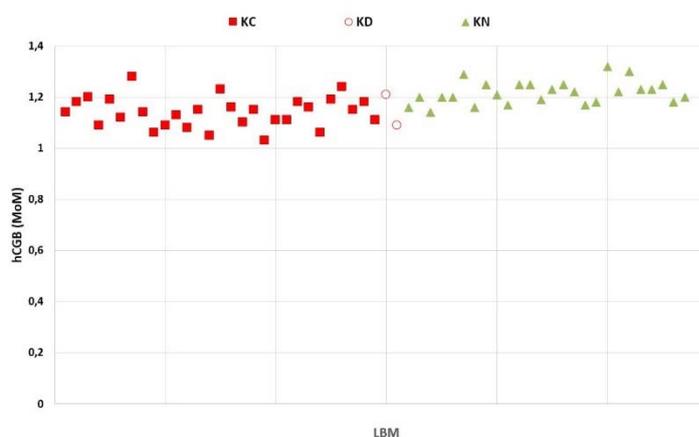


figure 19 : Résultats individuels obtenus pour l'hCGβ (MoM) lors de l'opération 18T212.



Code	trousse, distributeur
KC	AutoDELFIA/XPress 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 4 laboratoires soit 4,8% des participants.

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

La dispersion inter-laboratoire des résultats bruts (CVnp : 2,4%) est similaire à celle obtenue après transformation des résultats en MoM (CVnp : 2,8%).

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

Réactifs	Code	N	Médiane	CVnp (%)
Auto Delfia/Delfia Xpress uE3 PERKIN ELMER	KC	Résultats en nmol/L		
		4	3,05	2,4
		Résultats en MoM		
		4	0,925	2,8

N : nombre de résultats

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

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

Lors de l'opération 18T212, le risque calculé médian « tous systèmes analytiques » confondus est de 1/1398. Le tableau XXXV 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 82 laboratoires 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). Un laboratoire n'a pas rendu de conclusion.

Concernant le dépistage de trisomie 21, quatre-vingt-trois laboratoires calculent un risque inférieur à 1/250 et concluent « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 ».

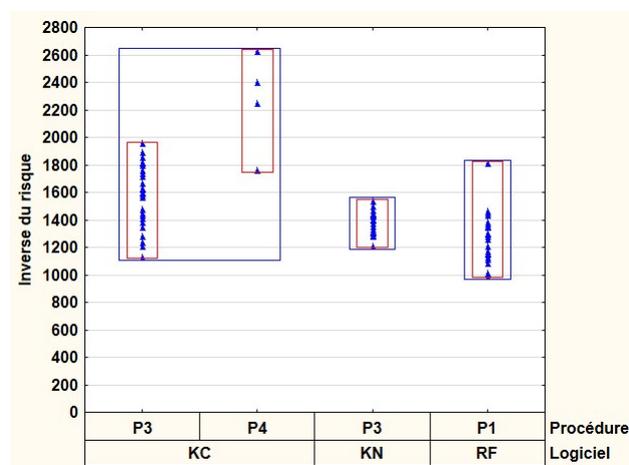
La procédure utilisée influe sur le calcul de risque. Il en est de même pour le logiciel utilisé (figure 20).

A noter, les résultats obtenus avec les versions 3.2, 4.0 et 6.0 du logiciel Lifecycle sont identiques et ont été regroupés.

tableau XXXV : Risques calculés médians selon les procédures et les systèmes de dosage utilisés lors de l'opération 18T212.

Echantillon	Procédure	Système, Distributeur	Risque calculé médian
18TC	AFP, hCG	Cobas, ROCHE DIAGNOSTIC	1/1289
	AFP et hCG β	Kryptor, THERMOFISHER	1/1401
	AFP et hCG β	AutoDELFIA, PERKIN ELMER	1/1594
	AFP, hCG β et estriol libre	AutoDELFIA, PERKIN ELMER	1/2325

figure 20 : Résultats individuels obtenus pour l'inverse du risque calculé dépistage deuxième trimestre lors de l'opération 18T212 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
P1	AFP, hCG
P3	AFP, hCG β
P4	AFP, hCG β , estriol libre
Code logiciel	Logiciels, Distributeurs
KC/KD	Lifecycle version 3.2 - 4.0 et 6.0 PERKIN ELMER
KN	Fast screen pre I plus version 2.1 et 3.0, THERMOFISHER
RF	Ssdw Lab version 6.1, ROCHE DIAGNOSTIC

Echantillon 18TD - dépistage premier trimestre (1T)

Quatre-vingt-cinq laboratoires ont rendu des résultats. Il n'y a pas de modification notable dans les réactifs utilisés depuis l'opération 18T211.

Résultats des participants

1- Clarté nucale

Le calcul des MoM de CN a été réalisé par 85 laboratoires.

Les résultats concernant le calcul des MoM de CN sont donnés dans le tableau XXXVI. Selon le logiciel utilisé, la valeur modale de CN varie entre 1,58 et 1,71 MoM.

tableau XXXVI : Clarté nucale exprimée en MoM, valeurs modales obtenues lors de l'opération 18T212.

code	logiciels	Valeur modale (MoM)
-	Tous logiciels	1,61
KC	Life cycle version 3.2, 4.0 et 6.0 PERKIN ELMER	1,61
KN	Fast screen pre I plus version 2.1 et 3.0, THERMOFISHER	1,71
RF	Ssdw Lab version 6.1, ROCHE DIAGNOSTIC	1,58

2- hCG β

Les résultats concernant le dosage de l'hCG β sont donnés dans les tableaux XXXVII et XXXVIII.

La dispersion inter-laboratoires intra-réactif est acceptable, avec pour les résultats rendus en UI/L, des CVnp compris entre 2,3 et 4,1%. Des résultats équivalents sont obtenus après transformation des résultats en MoM (2,2 à 4,3%).

Les figures 21 et 22 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 Kryptor THERMOFISHER [KN]) et la médiane de la trousse donnant les résultats les plus bas (trousse Cobas ROCHE [RD]) est de 12,1%.

La transformation des résultats en MoM améliore 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 (trousse Delfia PERKIN ELMER [KC]) (3,5%). Les résultats sont comparables (pas de différence statistique).

tableau XXXVII : Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en UI/L) lors de l'opération 18T212

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	85	36,60	100,0	8,30
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	33	36,80	100,5	4,13
Kryptor BhCG libre	KN	26	38,00	103,8	2,29
Cobas hCGB	RD	26	33,55	91,7	3,15

tableau XXXVIII : Résultats obtenus pour l'hCGβ (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 18T212.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	84	1,02	100,0	3,63
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	32	1,00	98,0	4,26
Kryptor BhCG libre	KN	26	1,02	100,0	2,18
Cobas hCGB	RD	26	1,03	101,5	3,22

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 21 : Résultats individuels obtenus pour l'hCGβ (résultats exprimés en UI/L) lors de l'opération 18T212.

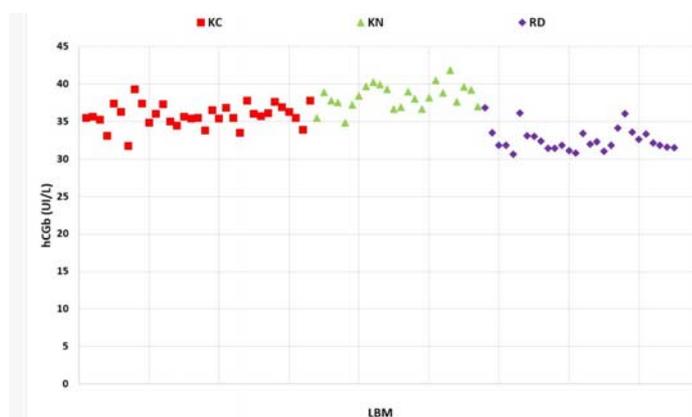
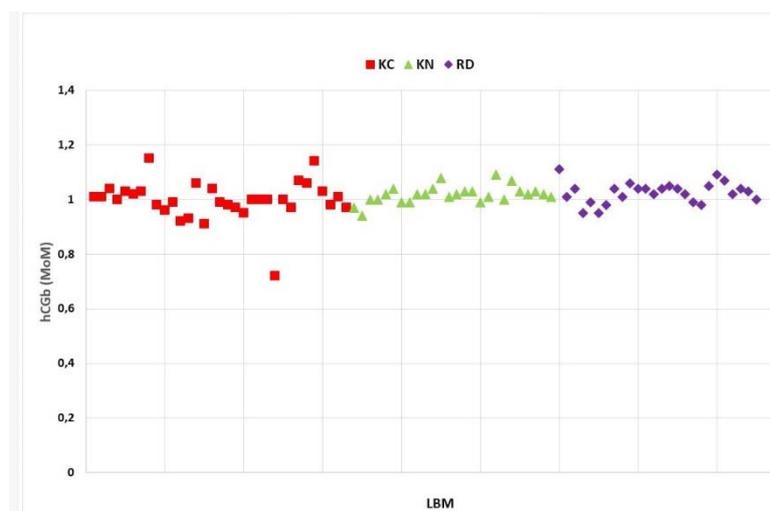


figure 22 : Résultats individuels obtenus pour l'hCGβ (MoM) lors de l'opération 18T212



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 XXXIX et XXXX.

La dispersion inter-laboratoires intra-réactif des résultats rendus en mUI/L est correcte avec des CVnp compris entre 3,0 % et 5,2% (tableau XXXIX). Des résultats équivalents sont obtenus après transformation des résultats en MoM (3,8 à 6,3%).

Les figures 23 et 24 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 (38,7%).

Après calcul des MoM, 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 (Delfia PERKIN ELMER [KC]) s'améliore nettement (13,8% versus 38,7%). Toutefois, les résultats exprimés en MoM demeurent réactif-dépendants (test de Kruskal-Wallis significatif, $p < 0,001$).

tableau XXXIX – Résultats obtenus pour la PAPP-A (résultats exprimés en mUI/L) lors de l'opération 18T212.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	83	2500,0	100,0	26,18
Auto Delfia/ Delfia Xpress PAPP-A	KC	33	1783,0	71,3	5,20
Kryptor PAPP-A	KN	24	2749,0	110,0	2,99
Cobas PAPP-A	RD	26	2539,5	101,6	4,30

tableau XXXX – Résultats obtenus pour la PAPP-A (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 18T212.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	84	0,73	100,0	8,18
Auto Delfia/ Delfia Xpress PAPP-A	KC	32	0,68	93,8	6,27
Kryptor PAPP-A	KN	26	0,78	107,6	3,80
Cobas PAPP-A	RD	26	0,73	100,7	4,32

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

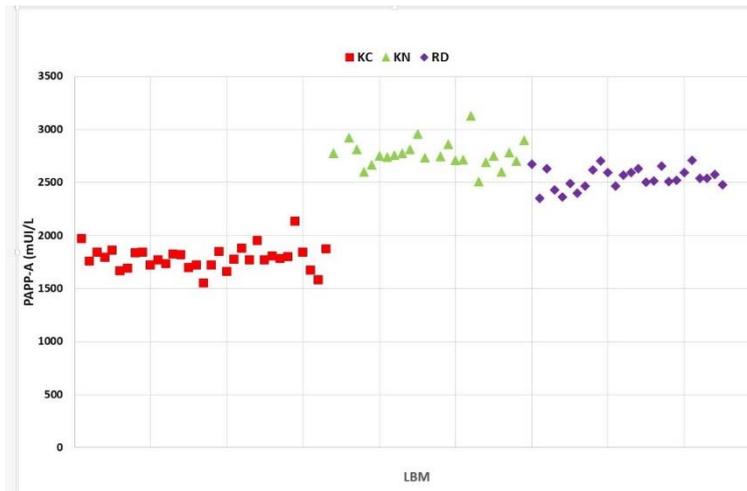
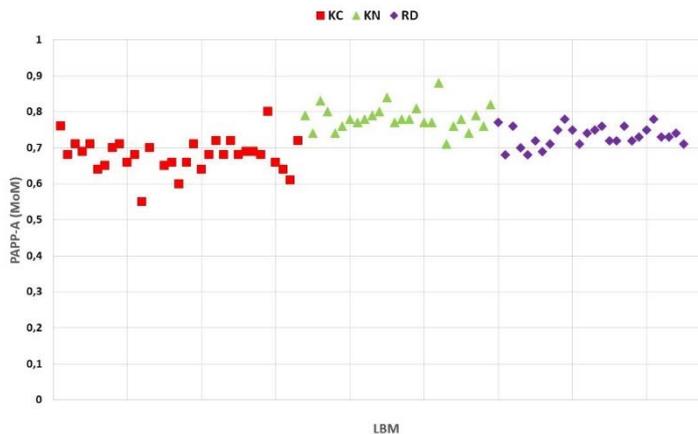


figure 24 – Résultats individuels obtenus pour la PAPP-A (MoM) lors de l'opération 18T212.



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 18T212, le risque calculé médian « tous systèmes analytiques » confondus était de 1/717 et l'interprétation consensus : « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 » (tableau XXXXI).

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

Quatre-vingt-cinq laboratoires ont calculé un risque inférieur à 1/250 et 84 laboratoires ont conclu « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 ». Un laboratoire n'a pas rendu de conclusion.

Lors de cette opération, la dispersion des résultats du calcul de risque rendus est correcte (figure 25).

Le tableau XXXXIII récapitule l'ensemble des résultats médians obtenus par les différents systèmes réactif/logiciel utilisés lors de l'opération 18T212. Les résultats médians obtenus par les trois systèmes de dosage utilisés sont très proches.

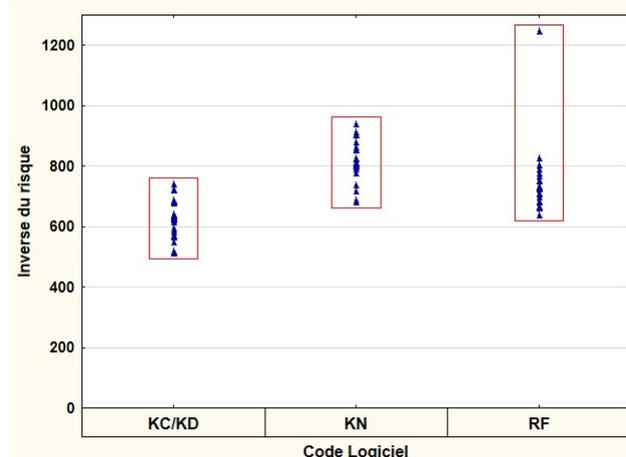
tableau XXXXI : Résultat du calcul de risque médian tous « systèmes analytiques » confondus et interprétation consensus pour le dépistage 1^{er} trimestre lors de l'opération 18T212.

Echantillon	Risque calculé médian	Interprétation consensus	Nb de laboratoires en accord avec l'interprétation consensus
18TD	1/717	la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21	84/84

tableau XXXXII : Risques calculés médians pour le dépistage 1^{er} trimestre lors de l'opération 18T212 selon les systèmes de dosages utilisés.

Echantillon	Système de dosage, logiciel, Fabricant	Risque calculé médian
18TD	DELFLIA XPress / AutoDELFLIA, logiciel Lifecycle v. 3.2, 4.0 et 6.0, PERKIN ELMER	1/625
	Kryptor, logiciel Fast screen pre I plus version 2.1 et 3.0, THERMOFISHER	1/811
	Cobas, Ssdw Lab version 6.1, ROCHE DIAGNOSTIC	1/729

figure 25 : Résultats individuels obtenus pour l'inverse du risque calculé pour le dépistage 1^{er} trimestre lors de l'opération 18T212 en fonction du logiciel de calcul utilisé. Les boîtes représentent la dispersion la dispersion intra-logiciel. Les triangles représentent les résultats individuels.



Code logiciel	Logiciels, Distributeurs
KC/KD	Life cycle version 3.2, 4.0 et 6.0, PERKIN ELMER
KN	Fast screen pre I plus version 2.1 et 3.0, THERMOFISHER
RF	Ssdw Lab version 6.1, ROCHE DIAGNOSTIC

tableau XXXXIII : récapitulatif des résultats médians obtenus par les différents systèmes « réactif/logiciel » utilisés lors de l'opération 18T212

Réactif/logiciel/distributeur	hCGβ (MoM)	PAPP-A (MoM)	CN (MoM)	Risque
KC/KC-KD - PERKIN	1,00	0,68	1,61	1/625
KN/KP - THERMOFISHER	1,02	0,78	1,71	1/811
RD/RF - ROCHE	1,04	0,73	1,58	1/725

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 18T211 et 18T212 sont regroupées dans le tableau XXXIV.

Les résultats sont très satisfaisants avec :

- 98,4% de « résultats conformes » (résultats évalués en « A » ou en « B ») pour l'échantillon 18TA, dépistage deuxième trimestre.
- 95,9% pour l'échantillon 18TB, dépistage premier trimestre.
- 99,1% pour l'échantillon 18TC, dépistage deuxième trimestre.
- 96,5% pour l'échantillon 18TD dépistage premier trimestre

tableau XXXIV – Limites acceptables appliquées lors des opérations 18T211 et 18T212.

	Echantillons			
	18TA-2T	18TB-1T	18TC-2T	18TD-1T
AFP (kUI/L) – AFP (MoM)	12%	-	12%	-
hCG (UI/L – hCG (MoM)	12%	-	12%	-
hCG β (UI/L) - hCG β (MoM)	12%	-	12%	-
estriol libre (nmol/L) – estriol libre (MoM)	15%	-	15%	-
hCG β (UI/L - hCG β (MoM)		12%		12%
PAPP-A (mUI/L) – PAPP-A (MoM)		12%		12%

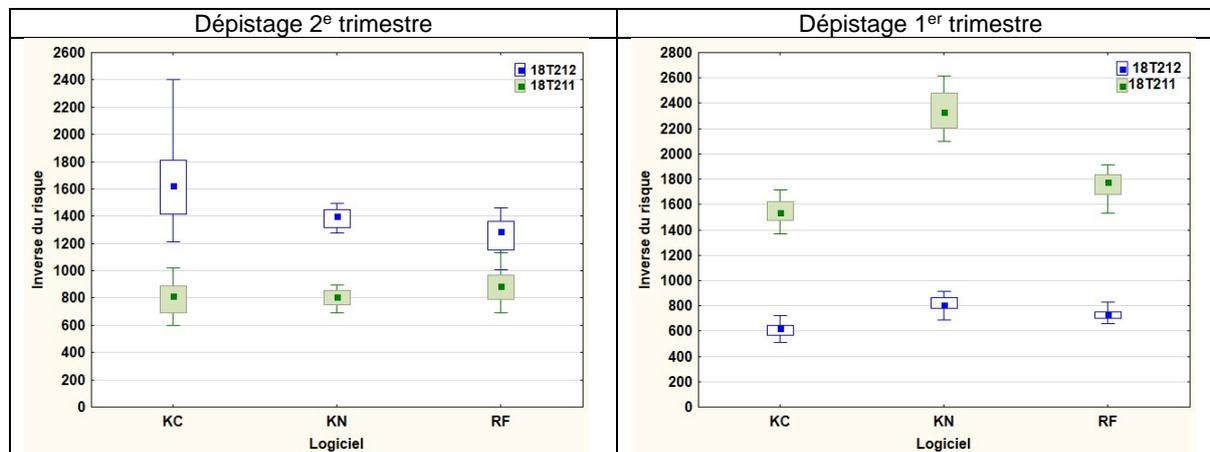
Bilan de l'année 2018.

Suite aux recommandations émises par la HAS en 2017 et pour anticiper la modification de stratégie et la mise en place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la trisomie 21 fœtale, les échantillons envoyés lors des opérations 2018 ont été choisis de façon à encadrer le nouveau seuil de décision de 1/1000 (figure 26).

Globalement les résultats sont satisfaisants avec une dispersion des calculs de risque correcte. Ainsi, au regard du seuil 1/1000, pour le dépistage 1^{er} trimestre, les résultats de tous les laboratoires (risque médian 1/1742) auraient conduit à une conclusion identique lors de l'opération 18T211 : « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 ». Lors de l'opération 18T212 (risque médian 1/717) un seul des 84 laboratoires calcul un risque inférieur à 1/1000 ce qui aurait pu conduire à une conclusion inverse du consensus.

Pour le dépistage 2^e trimestre avec un intervalle de calcul de risque un peu plus resserré (18T211 - risque médian 1/833 et 18T212 – risque médian 1/1398), les résultats sont un peu moins bons, 7 laboratoires sur 83 ont calculé un risque inférieur à 1/1000 lors de l'opération 18T211 et un laboratoire a calculé un risque supérieur à 1/1000 lors de l'opération 18T212. Toutefois, même si les conclusions sont à l'inverse du consensus, les résultats sont toujours très proches du seuil. A noter, sur les 8 laboratoires dont les résultats auraient amenés à une conclusion inverse du consensus, six LBM utilisaient le système Roche. Sans en avoir la preuve, ceci pourrait être lié à l'utilisation par le système Roche du dosage d'hCG total. En effet, on peut remarquer que les résultats en MoM obtenus pour le dosage d'hCG lors de l'opération 18T212 sont plus élevés.

figure 26 : Comparaison des résultats de l'inverse du risque obtenus au cours de l'année 2018 pour le dépistage 2^e et 1^{er} trimestre. Diagramme « boîte et moustaches » des résultats obtenus lors des opérations 18T211 et 18T212. 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.



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 trouses de dosage est bonne pour tous les paramètres avec dans la très grande majorité des cas, des CVnp inférieurs à 5%.

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 18TA devaient être utilisés combinés à une mesure de clarté nucale pour effectuer un calcul de risque. 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 trouses utilisées pour doser l'hCGβ et la PAPP-A est bonne avec des CVnp très fréquemment inférieur à 5%.

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.

Dans l'optique de la future mise en place de la nouvelle stratégie du dépistage de la trisomie 21, les échantillons envoyés lors des opérations 2018 avaient été ciblés de façon à encadrer le seuil de 1/1000. L'analyse des résultats obtenus par rapport à ce seuil est rassurante avec une faible dispersion du calcul de risque pour cette zone.