

Annales du Contrôle National de Qualité des analyses de biologie médicale

**Marqueurs sériques
maternels de la trisomie 21**

14T211 et 14T212

Mai et Octobre 2014

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

Mai 2016

Marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 2014

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

	14T211	14T212
Expédition	19/05/2014	13/10/2014
Clôture	19/06/2014	10/11/2014
Edition des comptes-rendus individuels	28/08/2014	19/12/2014
Echantillons - Paramètres contrôlés	14TA : AFP hCG hCG β estriol libre 14TB : PAPP-A hCG β	14TC : PAPP-A hCG β
Nombre de laboratoires concernés*	87	87
Nombre de laboratoires participants**	87	87

* 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 2014

Deux opérations de contrôle du dépistage de la trisomie 21 fœtale par les marqueurs sériques maternels ont été réalisées en 2014.

Au total, 87 laboratoires étaient concernés. Lors de l'opération 14T211, 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 14T212 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 14T211 (2^e trimestre, 2^e trimestre séquentiel intégré, 1^{er} trimestre), un seul (1^{er} trimestre) lors de l'opération 14T212. 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.

Concernant le dépistage au deuxième trimestre et deuxième trimestre intégré, les résultats sont globalement satisfaisants avec pour les trois analytes des écarts inter-techniques relativement faibles. De plus, les laboratoires qui ont conclu à l'inverse du consensus ont tous donné une conclusion logique au regard des résultats obtenus.

Concernant le dépistage au premier trimestre, pour la PAPP-A, comme depuis 2010, l'écart inter-technique est insuffisamment corrigé par la transformation des résultats en MoM. Les résultats du système SIEMENS s'écartent franchement des résultats obtenus par les trois autres systèmes. En conséquence, lors de l'opération 14T211, dix-sept laboratoires utilisant le système SIEMENS ont donné une conclusion inverse du consensus. Suite à ces biais, l'ANSM a mis en place des études complémentaires du dispositif PAPP-A SIEMENS.

tableau I : Récapitulatif des résultats « toutes techniques » obtenus lors des opérations 14T211 et 14T212

Paramètres		14T211				14T212		
		Echantillon 14TA		Echantillon 14TB		Echantillon 14TC		
		Résultat	MoM*	Résultat	MoM*	Résultat	MoM*	
2T	AFP	Nombre total de résultats	86	86				
		Médiane (kUI/L - MoM)	22,8	0,65				
		CV (%)	10,7	9,1				
	hCG	Nombre total de résultats	43	41				
Médiane (UI/L - MoM)		30 230	1,53					
CV (%)		6,5	13,6					
hCGβ	Nombre total de résultats	43	43					
	Médiane (UI/L - MoM)	16,0	1,57					
	CV (%)	6,5	8,0					
Estriol libre	Nombre total de résultats	5	5					
	Médiane (nmol/L - MoM)	3,2	0,7					
	CV (%)	4,6	5,3					
1T	PAPP-A	Nombre total de résultats			85	85	84	83
		Médiane (mUI/L - MoM)			2 317	0,54	2 697	0,81
		CV (%)			28,8	22,7	28,3	13,7
	hCGβ	Nombre total de résultats			85	85	84	82
Médiane (UI/L - MoM)				63,9	2,0	64,5	1,79	
CV (%)				7,6	13,3	8,7	14,6	

• 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 (14TA) ou au premier trimestre (14TB et 14TC). Ils ont été lyophilisés et répondent aux spécifications suivantes :

- Echantillon 14TA - 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 14TB et 14TC - 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 5 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 14T211 et 14T212.

	14T211			14T212
	14TA-2T	14TA-2TSI	14TB-1T	14TC-1T
Grossesse monofoetale	oui	oui	oui	oui
Tabac	non	non	non	non
Origine				européenne
Date de naissance	22/05/1984	22/05/1984	22/05/1984	07/03/1980
Date de début de grossesse	03/02/2014	03/02/2014	-	-
Date échographie	-	21/04/2014	19/05/2014	29/08/2014
Longueur Cranio-Caudale (LCC)	-	70 mm	70 mm	61 mm
Clarté Nucale (CN)	-	2,9 mm	2,5 mm	1,7 mm
Date de prélèvement	19/05/2014	19/05/2014	19/05/2014	29/08/2014
Poids	65 kg	65 kg	65 kg	65 kg

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

14T211 – 14TA-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 »

14T211 – 14TA-2TSI : 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..... »

14T211 – 14TB-1T : « la patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21 »

14T212 – 14TC-1T : « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 »

14T211

Echantillon 14TA - dépistage deuxième trimestre (2T) et deuxième trimestre séquentiel intégré (2TSI)

Choix des marqueurs

Les marqueurs utilisés sont détaillés 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.

tableau III : Marqueurs sériques maternels utilisés pour le dépistage de la trisomie 21 deuxième trimestre.

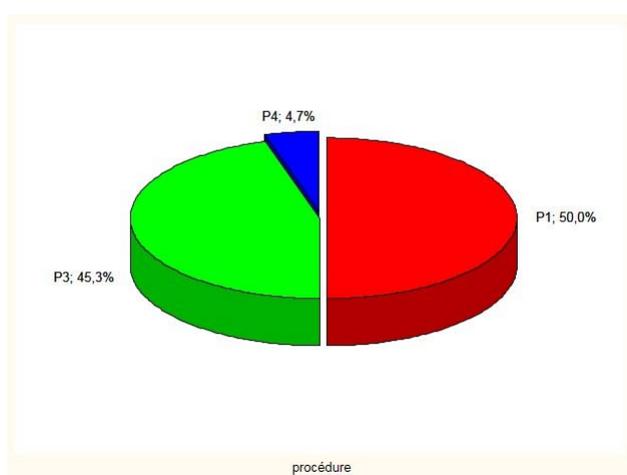
Marqueurs sériques	Nombre (%) d'utilisateurs
	14T211 – 14TA
AFP	86 (100%)
hCG	43 (50%)
hCG β	43 (50%)
Estriol libre	5 (6%)

Trois combinaisons sont réalisées (figure 1 et tableau IV) : les doubles tests (hCG + AFP ou hCG β + AFP) et le triple test (hCG β + AFP + estriol libre). Le double test hCG + AFP prédomine avec la moitié des participants ayant choisi cette combinaison en 2014.

tableau IV : Combinaisons utilisées pour le dépistage de la trisomie 21 deuxième trimestre en 2014.

Code	Paramètres dosés	14T211 – 14TA
		Nombre d'utilisateurs
P1	AFP, hCG	43
P3	AFP, hCG β	38
P4	AFP, hCG β , estriol libre	5

figure 1 : Combinaisons utilisées pour le dépistage de la trisomie 21 deuxième trimestre lors de l'opération 14T211.



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 « réactifs/automates » ont été utilisés lors des opérations 14T211 (tableau V). La répartition entre les différents systèmes est assez homogène.

Les dosages de l'AFP et de l'hCG ont été réalisés respectivement avec 5 et 4 réactifs différents. Seuls 3 réactifs ont été utilisés pour doser l'hCG β (Kryptor, THERMOFISHER, DELFIA et DELFIA Dual, PERKIN ELMER) et un seul réactif a été utilisé pour doser l'estriol libre (DELFIA, PERKIN ELMER).

L'AFP étant dosée par tous les laboratoires, quelle que soit la combinaison utilisée, la répartition des réactifs utilisés pour le dosage de l'AFP est présentée sur la figure 2.

figure 2 : Répartition des réactifs utilisés pour le dépistage T21 deuxième trimestre lors de l'opération 14T211 pour le dosage de l'AFP.

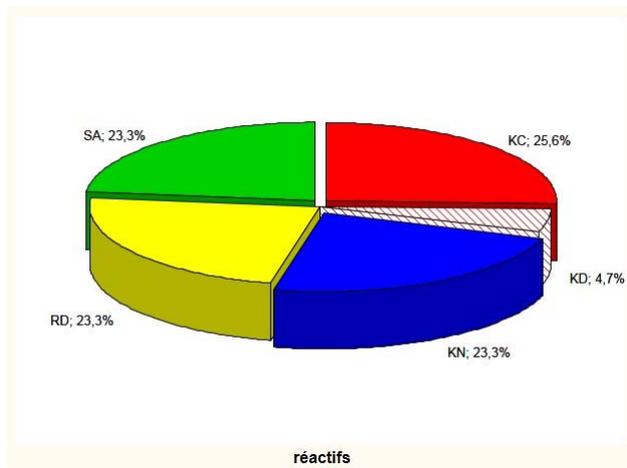


tableau V – Réactifs utilisés pour le dépistage T21 deuxième trimestre lors de l'opération 14T211 pour le dosage de l'AFP.

Code	réactifs, distributeurs	Nombre d'utilisateurs
		14T211 – 14TA
KC	AutoDELFLIA AFP , PERKIN ELMER	22
KD	AutoDELFLIA AFP/β-hCG dual , PERKIN ELMER	4
KN	Kryptor AFP, THERMOFISHER	20
RD	Cobas AFP, ROCHE DIAGNOSTIC	20
SA	Immulate AFP, SIEMENS	20

Résultats des participants – dépistage 2T

1– AFP

Les résultats concernant le dosage de l'AFP sont donnés dans les tableaux VI et VII. Le dosage de l'AFP est effectué par 86 laboratoires. Deux résultats en MoM ont été exclus des calculs statistiques (laboratoire d'outremer travaillant avec des médianes spécifiques). La dispersion inter-laboratoires intra-réactif est acceptable pour les résultats rendus en kUI/l avec des CVnp compris entre 4,7 et 7,0%. Après transformation des résultats en MoM, les CVnp sont du même ordre, compris entre 4,5 et 7,0%.

Les figures 3 et 4 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 20,40 à 25,05 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, trousse AutoDelfia PERKIN ELMER [KC], est modéré (19,5%) ; cependant, les résultats diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal-Wallis, $p < 0,005$). Après transformation des résultats en MoM, l'écart de résultat entre les différentes trouses est moindre (16,9%) avec des résultats médians variant entre 0,63 et 0,74. Les résultats exprimés en MoM demeurent réactif-dépendants, ils diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal-Wallis, $p < 0,005$).

tableau VI : Résultats obtenus pour l'AFP (résultats exprimés en kUI/L) lors de l'opération 14T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	86	22,85	100,0	10,7
Auto Delfia /Delfia Xpress AFP	KC	22	20,40	89,3	7,0
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	4	22,15	96,9	4,7
Kryptor AFP	KN	20	24,20	105,9	5,6
Cobas AFP	RD	20	25,05	109,6	5,1
Immulite 2000 AFP	SA	20	22,25	97,4	5,9

tableau VII : Résultats obtenus pour l'AFP (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 14T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	84	0,65	100,0	9,1
Auto Delfia /Delfia Xpress AFP	KC	22	0,66	101,5	7,0
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	4	0,65	100,8	4,5
Kryptor AFP	KN	20	0,65	100,0	4,6
Cobas AFP	RD	20	0,74	113,8	5,0
Immulite 2000 AFP	SA	18	0,63	96,9	5,9

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'AFP (kUI/L) lors de l'opération 14T211.

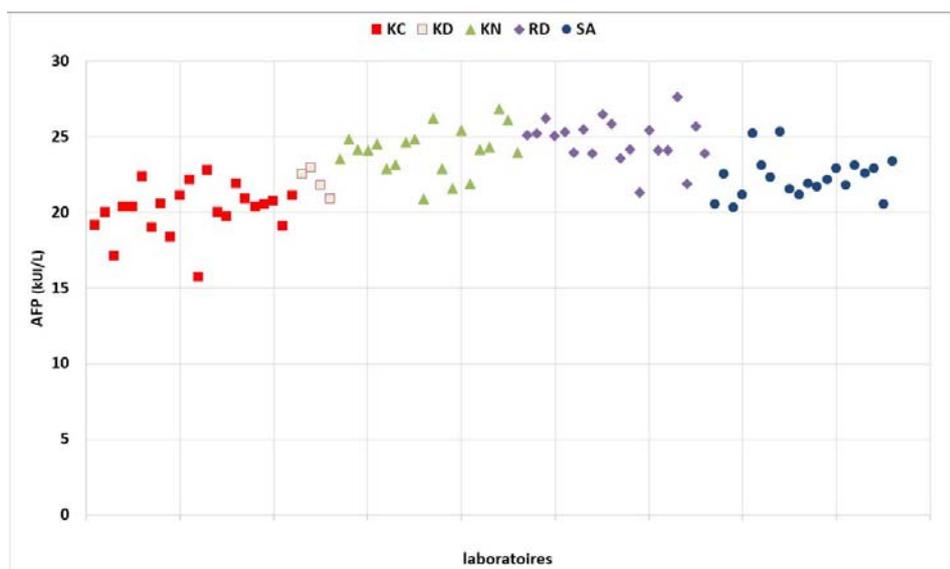
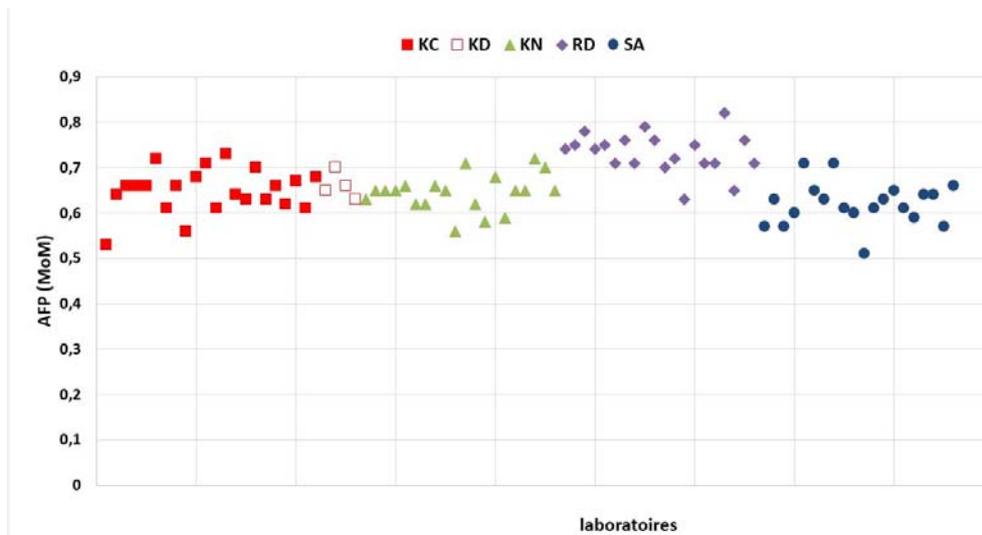


figure 4 : Résultats individuels obtenus pour l'AFP (MoM) lors de l'opération 14T211.



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

2- hCG

Le dosage de l'hCG a été effectué par 43 laboratoires soit 50% des participants. Les résultats concernant le dosage de l'hCG sont donnés dans les tableaux VIII et IX. Deux résultats en MoM ont été exclus des calculs statistiques (laboratoire d'outremer travaillant avec des médianes spécifiques).

Les trousse les plus 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 inférieur à 10% (tableau VIII). Après transformation des résultats en MoM, les CVnp sont du même ordre.

Les figures 5 et 6 illustrent les résultats individuels obtenus en fonction de la trousse utilisée. 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 [KC]) est de 12,5%. Aucune différence significative n'est notée.

Après conversion en 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 (AutoDelfia PERKIN ELMER [KC]) est de 26,8%. Les résultats exprimés en MoM diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal-Wallis, $p < 0,005$).

tableau VIII : Résultats obtenus pour l'hCG (résultats exprimés en UI/L) lors de l'opération 14T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	43	30230	100,0	6,5
Auto Delfia hCG	KC	1	28858	95,5	N.C.
Kryptor hCG	KN	2	32645	108,0	N.C.
Cobas hCG	RD	20	30420	100,6	6,1
Immulite 2000 hCG	SA	20	30136	99,7	7,5

tableau IX : Résultats obtenus pour l'hCG (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 14T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	41	1,53	100,0	13,6
Auto Delfia hCG	KC	1	1,34	87,6	N.C.
Kryptor hCG	KN	2	1,75	114,7	N.C.
Cobas hCG	RD	20	1,62	105,9	6,2
Immulite 2000 hCG	SA	18	1,38	90,5	8,8

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.

NC : non calculé

figure 5 : Résultats individuels obtenus pour l'hCG (UI/L) lors de l'opération 14T211.

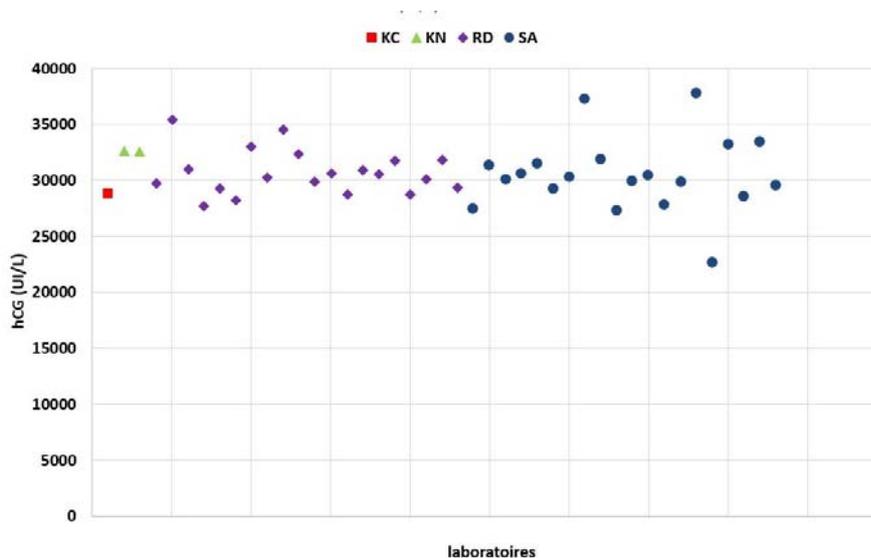
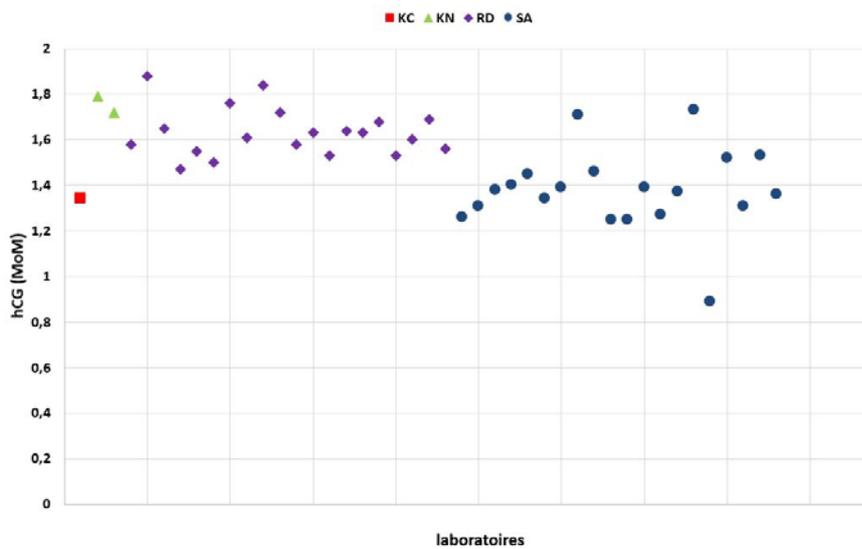


figure 6 : Résultats individuels obtenus pour l'hCG (MoM) lors de l'opération 14T211.



Code	trousse, distributeur
KC	AutoDELFLIA hCG, PERKIN ELMER
KN	Kryptor hCG, THERMOFISHER
RD	Cobas hCG, ROCHE DIAGNOSTIC
SA	Immulate hCG, SIEMENS

3 - hCG β

Le dosage de l'hCG β a été effectué par 43 laboratoires soit 50% 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.

La dispersion inter-laboratoires intra-réactif des résultats exprimés en valeur brute ou en MoM est correcte, avec des CVnp compris entre 4,6 et 6,2% d'une part et 4,9% et 8,9% d'autre part.

Les figures 7 et 8 illustrent les résultats individuels obtenus en fonction de la trousse utilisée.

Lorsque les résultats sont exprimés en UI/L, aucune différence significative n'est notée. Pour les résultats exprimés en unités, l'écart entre la médiane des trouses est de 5,0% et de 12,1% pour les résultats exprimés en MoM. Les résultats exprimés en MoM diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal-Wallis, $p < 0,005$).

tableau X : Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en UI/L) lors de l'opération 14T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	43	16,0	100,0	6,5
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	21	16,7	104,4	6,0
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	4	16,0	100,3	6,2
Kryptor BhCG libre	KN	18	15,9	99,7	4,6

tableau XI : Résultats obtenus pour l'hCGβ (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 14T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	43	1,57	100,0	8,0
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	21	1,69	107,6	6,6
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	4	1,50	95,9	8,9
Kryptor BhCG libre	KN	18	1,55	98,7	4,9

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 7 : Résultats individuels obtenus pour l'hCGβ (UI/l) lors de l'opération 14T211.

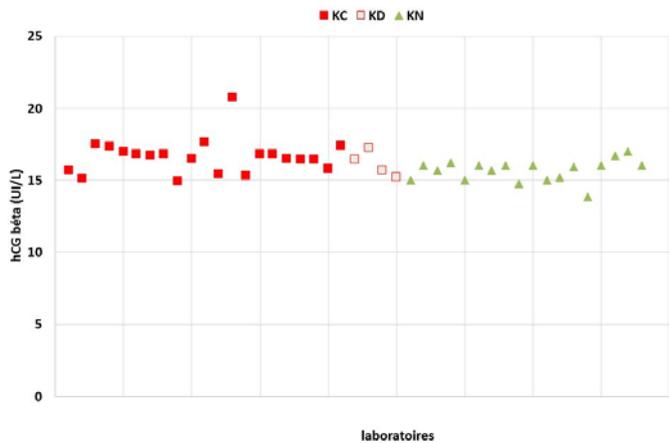
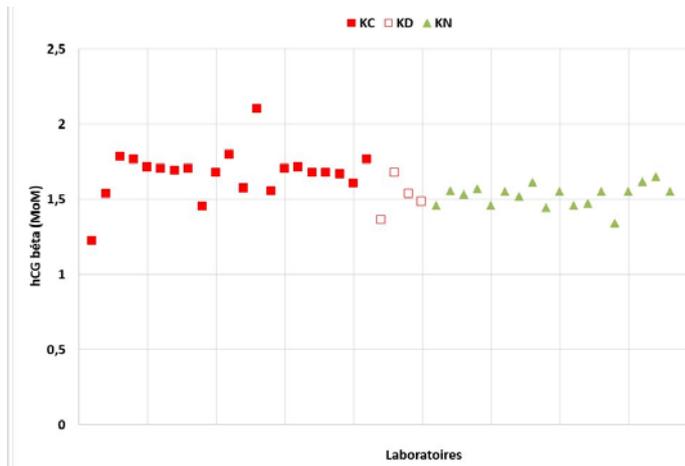


figure 8 : Résultats individuels obtenus pour l'hCGβ (MoM) lors de l'opération 14T211.



Code	trousse, distributeur
KC	AutoDELFI hCGβ, PERKIN ELMER
KD	AutoDELFI 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 5,8% 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 : 4,6%). Après transformation des résultats en MoM, la dispersion (CVnp : 5,3%) est similaire.

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

Réactifs	Code	N	Médiane	CVnp (%)
Auto Delfia/Delfia Xpress uE3 PERKIN ELMER	KC	Résultats en nmol/l		
		5	3,2	4,6
		Résultats en MoM		
		5	0,7	5,3

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 14T211, le risque calculé médian « tous systèmes analytiques » confondus est de 1/547. 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).

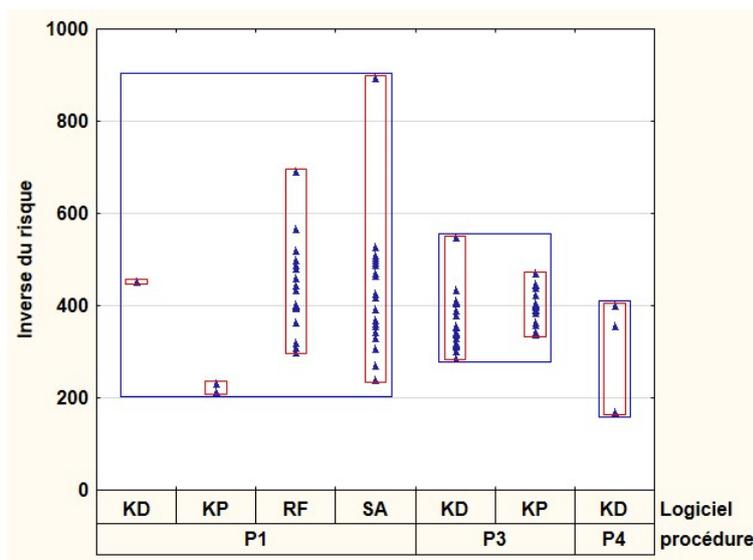
Concernant le dépistage de trisomie 21, quatre-vingt laboratoires calculent un risque inférieur à 1/250 et concluent « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 ». Bien que leurs calculs de risque se situent dans la continuité des résultats, cinq laboratoires calculent un risque supérieur à 1/250 et concluent logiquement l'inverse à savoir « la patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21 ». Ceci est dû à la variabilité biologique de chaque marqueur qui s'additionne et augmente la dispersion des résultats pour le calcul de risque. On peut toutefois noter que le résultat discordant observé pour le groupe P4 est dû à un résultat d'estriol anormalement abaissé. Un laboratoire n'a rendu ni son calcul de risque ni sa conclusion.

La procédure utilisée n'influe pas sur le calcul de risque (différence non significative), il en est de même pour le logiciel utilisé (figure 9).

tableau XIII : Risques calculés médians selon les procédures et les systèmes de dosage utilisés lors de l'opération 14T211.

Echantillon	Procédure	Logiciel, Distributeur	Risque calculé médian
14TA	AFP, hCG	AutoDELFIA, PERKIN ELMER	1/451
		Kryptor version 1.5, THERMOFISHER	1/222
		Cobas, ROCHE DIAGNOSTIC	1/402
		Immulite, SIEMENS	1/421
	AFP et hCG β	AutoDELFIA, PERKIN ELMER	1/354
		Kryptor version 1.5, THERMOFISHER	1/401
	AFP, hCG β et estriol libre	AutoDELFIA, PERKIN ELMER	1/355

figure 9 : Résultats individuels obtenus pour l'inverse du risque calculé dépistage deuxième trimestre lors de l'opération 14T211 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	KD	Lifecycle version 3.2, PERKIN ELMER
P3	AFP, hCG β	KP	Fast screen pre I plus version 1.5, THERMOFISHER
P4	AFP, hCG β , estriol libre	RF	Santosha / Ssdw Lab version 5 et 6, ROCHE DIAGNOSTIC
		SA	Prisca (version 4), SIEMENS

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

Les résultats biologiques bruts obtenus avec l'échantillon 14TA devaient également être utilisés, combinés aux renseignements échographiques fournis (Clarté nucale et Longueur Cranio Caudale), pour effectuer un calcul de risque dans le cadre du dépistage séquentiel intégré du 2^e trimestre.

Un laboratoire ne réalisait pas le dépistage séquentiel intégré deuxième trimestre.

1- Clarté nucale

Le calcul des MoM de clarté nucale a été réalisé par 84 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 1,65 et 1,85 MoM.

tableau XIV : Clarté nucale exprimée en MoM, valeurs modales obtenues lors de l'opération 14T211 pour l'échantillon 14TA.

code	logiciels	Valeur modale (MoM)
-	Tous logiciels	1,65
KD	Life cycle version 3.2, PERKIN ELMER	1,72
KP	Fast screen pre I plus version 1.5, THERMOFISHER	1,85
RF	Santosha / Ssdw Lab version 5 et 6, ROCHE DIAGNOSTIC	1,65
SA	Prisca (version 4), SIEMENS	1,65

2- AFP

Quatre-vingt-cinq laboratoires ont rendu un résultat concernant le calcul des MoM de l'AFP (tableau XV).

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 18,5%, du même ordre que l'écart observé pour les MoM dépistage 2^e trimestre (16,9%). On notera que les résultats obtenus avec le réactif ROCHE [RD] sont significativement plus élevés que ceux obtenus avec les 3 autres résultats.

tableau XV : 2TSI - Résultats obtenus pour l'AFP (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 14T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	85	0,65	100,0	10,3
Auto Delfia /Delfia Xpress AFP	KC	22	0,66	101,5	7,0
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	4	0,65	100,8	4,5
Kryptor AFP	KN	20	0,64	98,5	4,6
Cobas AFP	RD	20	0,75	114,6	5,0
Immulite 2000 AFP	SA	19	0,63	96,9	5,9

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.

3- hCG

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

Un résultat a été exclu des calculs statistiques (laboratoire d'outremer travaillant avec des médianes spécifiques).

L'écart maximal entre les résultats médians obtenus par les techniques rendant les résultats les plus élevés et celle donnant les résultats les plus faibles est de 28,4%, peu différent de l'écart observé pour les MoM dépistage 2^e trimestre (26,8%).

tableau XVI : 2TSI - Résultats obtenus pour l'hCG (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 14T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	41	1,55	100,0	13,2
Auto Delfia hCG	KC	1	1,34	86,5	N. C.
Kryptor hCG	KN	2	1,78	115,2	N. C.
Cobas hCG	RD	20	1,62	104,2	6,2
Immulite 2000 hCG	SA	18	1,39	89,7	11,3

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.

NC : non calculé

4- hCGβ

Quarante-trois laboratoires ont rendu un résultat concernant le calcul des MoM de l'hCGβ (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 11,8%, du même ordre que l'écart observé pour les MoM dépistage 2^e trimestre (12,1%).

tableau XVII : 2TSI - Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 14T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	43	1,61	100,0	7,8
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	21	1,69	105,0	6,4
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	4	1,50	93,5	9,9
Kryptor BhCG libre	KN	18	1,61	100,0	4,3

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.

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 14T211.

Réactifs	Code	N	Médiane	CVnp (%)
Auto Delfia/Delfia Xpress uE3 PERKIN ELMER	KC	5	0,70	7,1

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

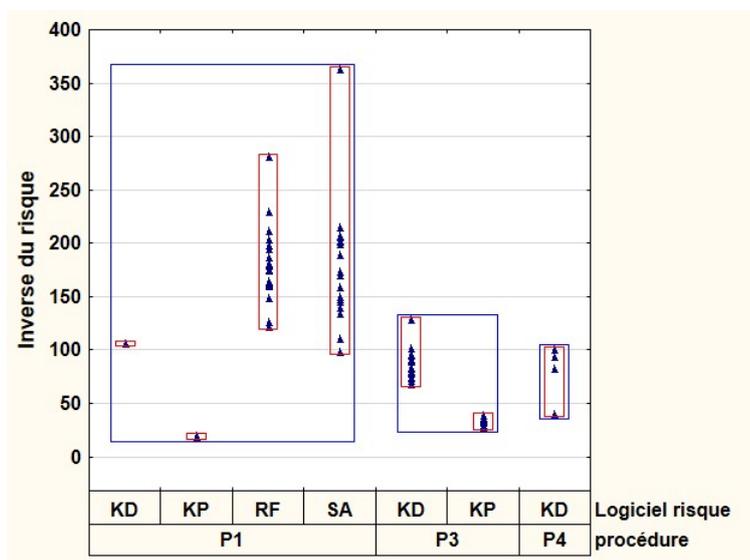
Lors de l'opération 14T211, le risque calculé médian « tous systèmes analytiques » confondus est de 1/98. Quatre-vingt trois laboratoires calculent un risque supérieur à 1/250 et concluent « la patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21 (tableau XIX et figure 10). Deux laboratoires calculent un risque inférieur à 1/250 et concluent logiquement l'inverse à savoir « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 ».

Les variations observées sur le calcul de risque sont clairement associées à la procédure et au logiciel utilisés. En effet, le risque calculé par les laboratoires dosant l'hCG β et l'AFP (risque médian : 1/70) est plus fort que celui calculé par les laboratoires dosant l'hCG et l'AFP (risque médian : 1/170). En lien avec des MoM de clarté nucale plus élevées, le risque médian calculé avec les logiciels PERKIN ELMER et THERMOFISHER est plus fort que ceux obtenus avec les logiciels ROCHE et SIEMENS.

tableau XIX : Risques calculés médians selon les procédures et les systèmes de dosage utilisés lors de l'opération 14T211

Echantillon	Procédure	Logiciel, Distributeur	Risque calculé médian
14TA	AFP, hCG	AutoDELFIA, PERKIN ELMER	1/106
		Kryptor version 1.5, THERMOFISHER	1/20
		Cobas, ROCHE DIAGNOSTIC	1/178
		Immulite, SIEMENS	1/164
	AFP et hCG β	AutoDELFIA, PERKIN ELMER	1/84
		Kryptor version 1.5, THERMOFISHER	1/34
	AFP, hCG β et estriol libre	AutoDELFIA, PERKIN ELMER	1/84

figure 10 : Résultats individuels obtenus pour l'inverse du risque calculé dépistage séquentiel intégré 2^e trimestre lors de l'opération 14T211 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	KD	Lifecycle version 3.2, PERKIN ELMER
P3	AFP, hCG β	KP	Fast screen pre I plus version 1.5, THERMOFISHER
P4	AFP, hCG β , estriol libre	RF	Santosh / Ssdw Lab version 5, ROCHE DIAGNOSTIC
		SA	Prisca (version 4), SIEMENS

Echantillon 14TB – 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 14T211 (tableau XX et figure 11). La répartition entre les différents systèmes est assez homogène.

figure 11 : Répartition des réactifs utilisés pour le dépistage T21 premier trimestre lors de l'opération 14T211.

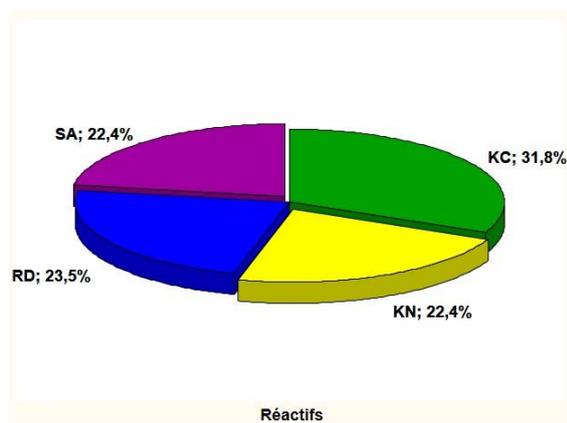


tableau XX – Réactifs utilisés pour le dépistage T21 premier trimestre lors de l'opération 14T211.

Code	réactifs, distributeurs	Nombre d'utilisateurs
		14T211 – 14TB
KC	AutoDELFIA, PERKIN ELMER	27
KN	Kryptor, THERMOFISHER	19
RD	Cobas, ROCHE DIAGNOSTIC	20
SA	Immulite, SIEMENS	19

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 1,42 et 1,60 MoM.

tableau XXI : Clarté nucale exprimée en MoM, valeurs modales obtenues lors de l'opération 14T211 - échantillon 14TB.

code	logiciels	Valeur modale (MoM)
-	Tous logiciels	1,42
KD	Life cycle version 3.2 PERKIN ELMER	1,48
KP	Fast screen pre I plus version 1.5, THERMOFISHER	1,60
RF	Ssdw Lab version 5 et 6, ROCHE DIAGNOSTIC	1,42
SA	Prisca (version 4), SIEMENS	1,42

2- hCG β

Les résultats concernant le dosage de l'hCG β sont donnés dans les tableaux XXII et XXIII. Aucun résultat (en UI/l ou en MoM) n'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 3,9 et 8,6%. Des résultats équivalents (de 3,7% à 9,7%) sont obtenus après transformation des résultats en MoM.

Les figures 12 et 13 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 14,5%.

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 (trousse Kryptor THERMOFISHER [KN]) est accru (23,5% versus 14,5%).

tableau XXII : Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en UI/L) lors de l'opération 14T211

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	85	63,90	100,0	7,6
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	27	65,90	103,1	6,7
Kryptor BhCG libre	KN	19	62,80	98,3	6,0
Cobas hCGB	RD	20	60,95	95,4	3,9
Immulite 2000 BhCG libre	SA	19	70,20	109,9	8,6

tableau XXIII : Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 14T211

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	85	2,00	100,0	13,3
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	27	1,98	99,0	4,9
Kryptor BhCG libre	KN	19	1,86	93,0	6,0
Cobas hCGB	RD	20	2,33	116,5	3,7
Immulite 2000 BhCG libre	SA	19	2,13	106,5	9,7

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 12 : Résultats individuels obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en UI/L) lors de l'opération 14T211-échantillon 14TB.

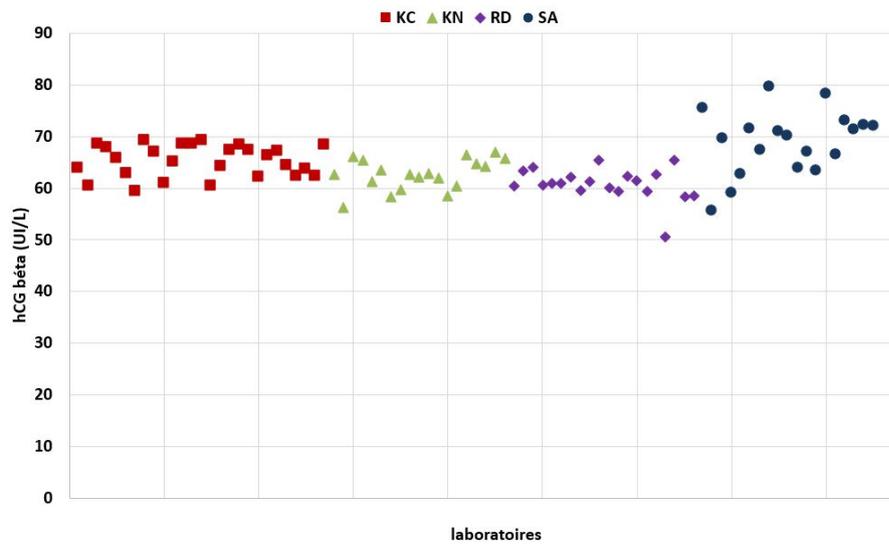
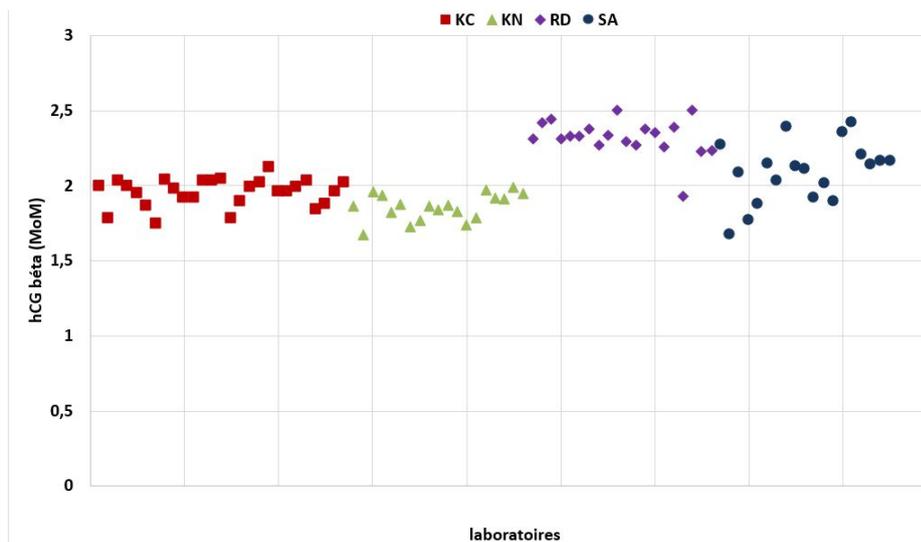


figure 13 : Résultats individuels obtenus pour l'hCG β (MoM) lors de l'opération 14T211 – échantillon 14TB



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 ou 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 4,3% et 6,0% (tableau XXIV). Des résultats équivalents sont obtenus après transformation des résultats en MoM (de 5,9% à 6,6%).

Les figures 14 et 15 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 (59,6 %).

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 (THERMOFISHER [KN]) reste du même ordre (57,4% versus 59,6%). 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 14T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	85	2317,0	100,0	28,8
Auto Delfia/ Delfia Xpress PAPP-A	KC	27	1569,0	67,7	4,3
Kryptor PAPP-A	KN	19	2412,0	104,1	5,3
Cobas PAPP-A	RD	20	2334,5	100,8	4,8
Immulite 2000 PAPP-A	SA	19	2950,0	127,3	6,0

tableau XXV – Résultats obtenus pour la PAPP-A (résultats exprimés en MoM).

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	85	0,54	100,0	22,7
Auto Delfia/ Delfia Xpress PAPP-A	KC	27	0,49	90,7	6,1
Kryptor PAPP-A	KN	19	0,48	88,9	6,2
Cobas PAPP-A	RD	20	0,60	111,1	5,9
Immulite 2000 PAPP-A	SA	19	0,79	146,3	6,6

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 14 – Résultats individuels obtenus pour la PAPP-A (mUI/L) lors de l'opération 14T211.

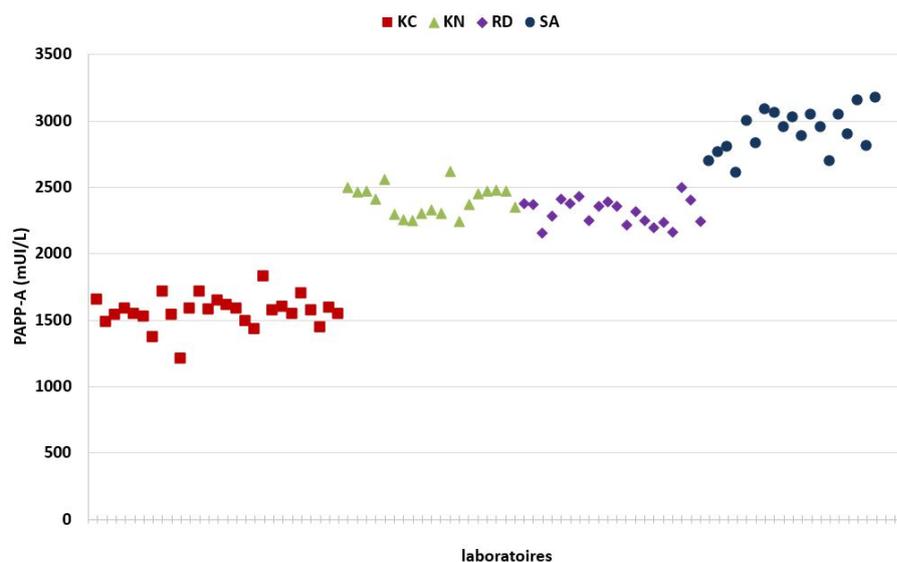
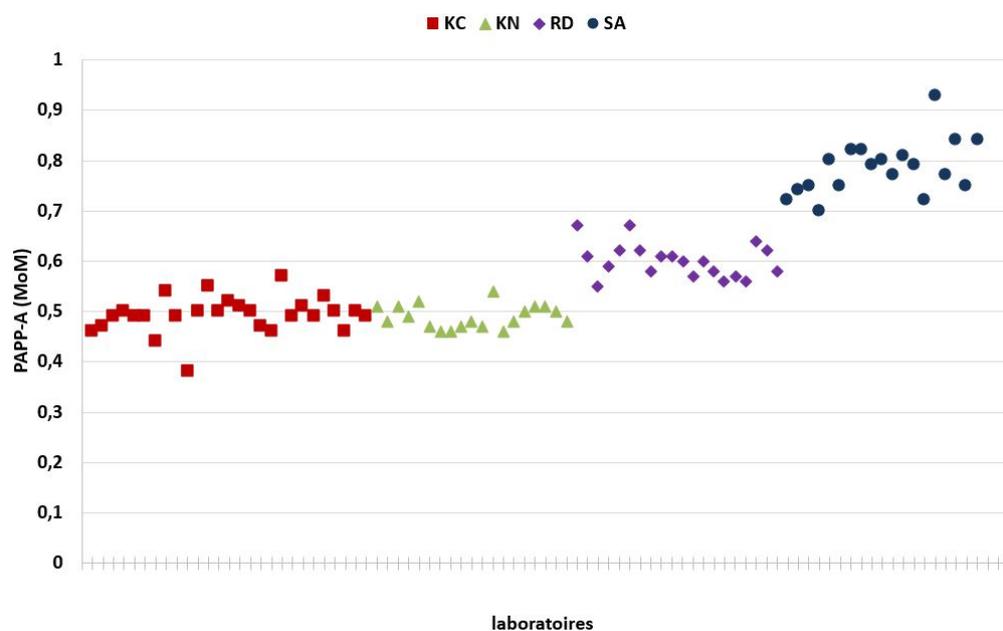


figure 15 – Résultats individuels obtenus pour la PAPP-A (MoM) lors de l'opération 14T211.



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

3- Calcul du risque de trisomie et interprétation des résultats

Lors de l'opération 14T211, le risque calculé médian « tous systèmes analytiques » confondus était de 1/163 et l'interprétation consensus : « la patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21 » (tableau XXVI).

Soixante-huit laboratoires ont calculé un risque supérieur à 1/250 et ont conclu «la patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21». Dix-sept laboratoires utilisant le système SIEMENS 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 16 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 14T211. C'est le système Immulite/Prisca SIEMENS qui calcule le risque médian le plus faible.

Au total, le calcul de risque est homogène pour trois des systèmes utilisés. Pour le système SIEMENS, en lien avec des résultats de PAPP-A et une dispersion des résultats exprimés en MoM plus élevés que les autres systèmes, les résultats obtenus pour le calcul de risque sont plus dispersés et 17 des 19 laboratoires utilisant ce système rendent un risque inférieur à 1/250.

Le tableau XXVIII récapitule les résultats médians obtenus par les différents systèmes « réactif/logiciel ».

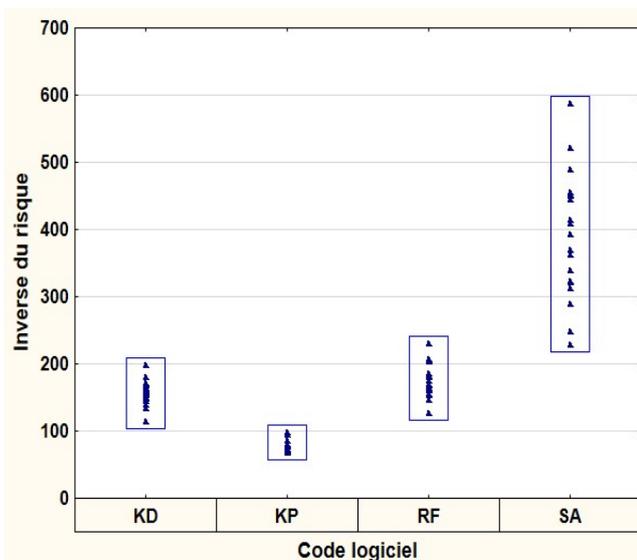
tableau XXVI : Résultat du calcul de risque tous « systèmes analytiques » confondus et interprétation consensus pour le dépistage 1T lors de l'opération 14T211.

Echantillon	Risque calculé médian	Interprétation consensus	Nb de laboratoires en accord avec l'interprétation consensus
14TB	1/163	la patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21	68/85

tableau XXVII : Risques calculés médians et interprétations données pour le dépistage 1T lors de l'opération 14T211 selon les systèmes de dosages utilisés.

Echantillon	Système de dosage, Distributeur	Risque calculé médian
14TB	DELFLIA XPress / AutoDELFLIA, logiciel Lifecycle 3.2, PERKIN ELMER	1/159
	Kryptor, THERMOFISHER, logiciel Fast screen pre I plus, 1.5	1/74
	Cobas, ROCHE	1/170
	Immulite, SIEMENS	1/393

figure 16 : Résultats individuels obtenus pour l'inverse du risque calculé pour le dépistage 1T lors de l'opération 14T211 en fonction du logiciel de calcul utilisé. Les boîtes représentent la dispersion intra-logiciel. Les triangles représentent les résultats individuels.



Code logiciel	Logiciels, Distributeurs
KD	Lifecycle version 3.2, PERKIN ELMER
KP	Fast screen Pré I plus version 1.5, 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 14T211

Réactif/logiciel - distributeur	hCGβ (MoM)	PAPP-A (MoM)	CN (MoM)	Risque
KC/KD - PERKIN	1,98	0,49	1,48	1/159
KN/KP - THERMOFISHER	1,86	0,48	1,60	1/74
RD/RF - ROCHE	2,33	0,60	1,42	1/170
SA/SA - SIEMENS	2,13	0,79	1,42	1/393

14T212

Echantillon 14TC - dépistage premier trimestre (1T)

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

Réactifs utilisés pour le dépistage premier trimestre

La répartition entre les différents réactifs est similaire à celle observée lors de l'opération 14T211 (tableau XXIX).

tableau XXIX – Réactifs utilisés pour le dépistage T21 premier trimestre lors de l'opération 14T212.

Code	réactifs, distributeurs	Nombre d'utilisateurs
KC	AutoDELFLIA, PERKIN ELMER	27
KN	Kryptor, THERMOFISHER	18
RD	Cobas, ROCHE DIAGNOSTIC	20
SA	Immulite, SIEMENS	19

Résultats des participants

1- Clarté nucale

Le calcul des MoM de CN a été réalisé par 81 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 1,08 et 1,18 MoM.

tableau XXX : Clarté nucale exprimée en MoM, valeurs modales obtenues lors de l'opération 14T212-échantillon 14TC.

Code	logiciels	Valeur modale (MoM)
-	Tous logiciels	1,08
KC	Life cycle version 3.2 et 4.0 PERKIN ELMER	1,09
KP	Fast screen pre I plus version 1.5 et 2.0, THERMOFISHER	1,18
RF	Ssdw Lab version 5 et 6, ROCHE DIAGNOSTIC	1,08
SA	Prisca (version 4), SIEMENS	1,08

2- hCG β

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

Deux résultats en MoM (médiane Antilles) ont été exclus des calculs statistiques.

La dispersion inter-laboratoires intra-réactif est acceptable, avec pour les résultats rendus en UI/L, des CVnp compris entre 4,4 et 6,2%. Des résultats équivalents sont obtenus après transformation des résultats en MoM (3,8 à 6,3%).

Les figures 17 et 18 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 21,7%.

La transformation des résultats en MoM ne modifie pas 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 Kryptor THERMOFISHER [KN]) (25,1%). 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 14T212

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	84	64,50	100,0	8,7
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	27	66,30	102,8	5,8
Kryptor BhCG libre	KN	18	62,75	97,3	4,4
Cobas hCGB	RD	20	58,30	90,4	6,2
Immulite 2000 BhCG libre	SA	19	72,30	112,1	5,5

tableau XXXII : Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 14T212.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	82	1,79	100,0	14,6
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	27	1,74	96,9	6,0
Kryptor BhCG libre	KN	17	1,56	86,9	3,8
Cobas hCGB	RD	20	2,01	112,0	6,3
Immulite 2000 BhCG libre	SA	18	1,95	108,4	6,1

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 17 : Résultats individuels obtenus pour l'hCGβ (résultats exprimés en UI/L) lors de l'opération 14T212.

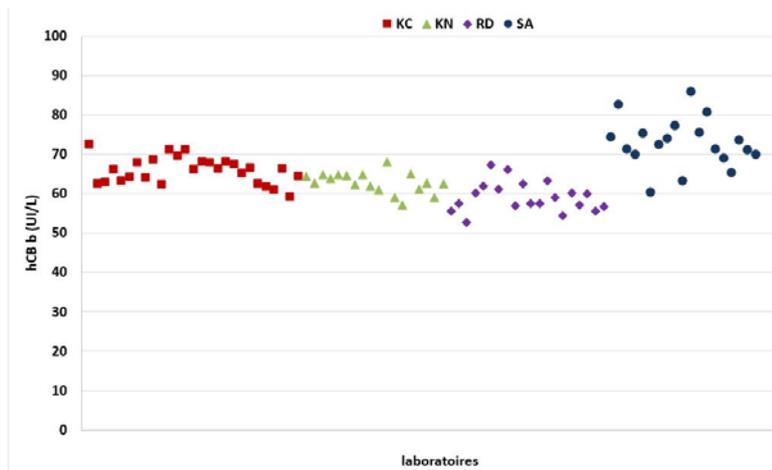
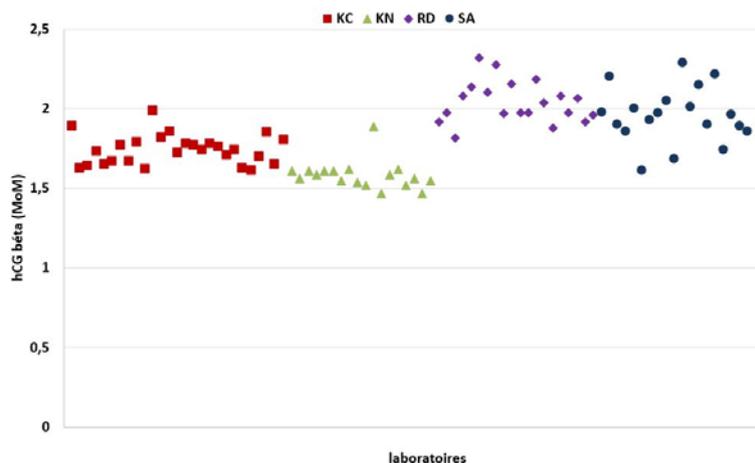


figure 18 : Résultats individuels obtenus pour l'hCGβ (MoM) lors de l'opération 14T212



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 la PAPP-A sont donnés dans les tableaux XXXIII et XXXIV. Un résultat en MoM 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 5,4% et 7,6% (tableau XXXIII). Des résultats équivalents sont obtenus après transformation des résultats en MoM (5,1 à 7,5%).

Les figures 19 et 20 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 (Immulite SIEMENS [SA]) et celle donnant les résultats les plus bas (AutoDelfia PERKIN ELMER [KC]) est important (54%).

Après calcul des MoM, l'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts (Immulite SIEMENS [SA]) et celle donnant les résultats les plus bas (Kryptor THERMOFISHER [KN]) ne s'améliore pas (58% versus 54%). 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 14T212.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	84	2697,0	100,0	28,3
Auto Delfia/ Delfia Xpress PAPP-A	KC	27	1942,0	72,0	5,6
Kryptor PAPP-A	KN	18	2871,5	106,5	5,8
Cobas PAPP-A	RD	20	2646,0	98,1	5,4
Immulite 2000 PAPP-A	SA	19	3690,0	136,8	7,6

tableau XXXIV – Résultats obtenus pour la PAPP-A (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 14T212.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	83	0,81	100,0	13,7
Auto Delfia/ Delfia Xpress PAPP-A	KC	27	0,79	97,5	5,6
Kryptor PAPP-A	KN	18	0,77	95,1	6,3
Cobas PAPP-A	RD	20	0,84	103,7	5,1
Immulite 2000 PAPP-A	SA	18	1,24	153,1	7,5

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 19 – Résultats individuels obtenus pour la PAPP-A (mUI/l) lors de l'opération 14T212.

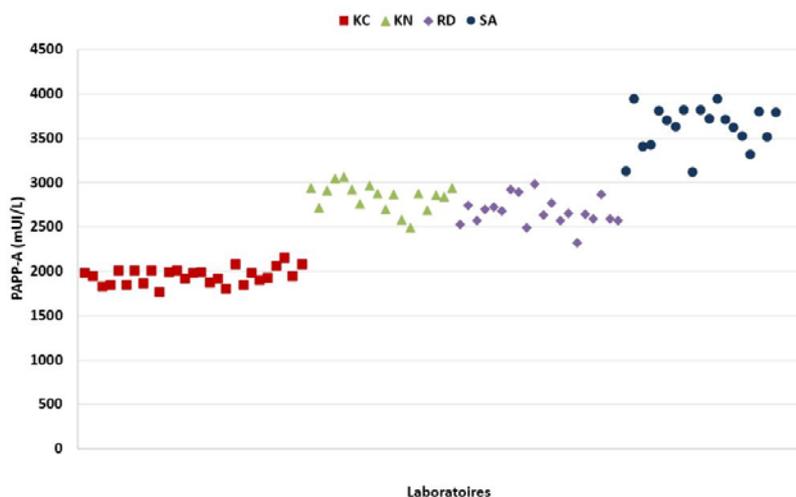
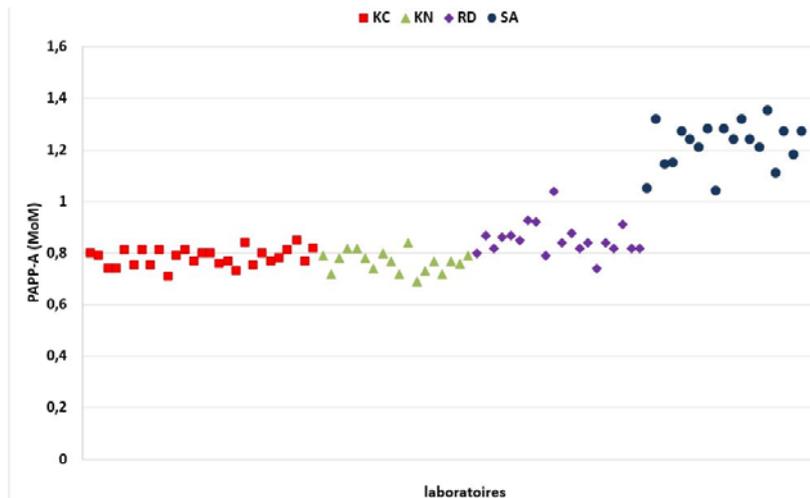


figure 20 – Résultats individuels obtenus pour la PAPP-A (MoM) lors de l'opération 14T212.



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

3- Calcul du risque de trisomie et interprétation des résultats

Lors de l'opération 14T212, le risque calculé médian « tous systèmes analytiques » confondus était de 1/922 et l'interprétation consensus : « la patiente n'appartient pas 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.

Tous les laboratoires ont calculé un risque inférieur à 1/250 et 82 laboratoires ont conclu « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 ». Deux laboratoires n'ont pas rendu de conclusion.

Lors de cette opération, la dispersion des résultats du calcul de risque rendus est correcte (figure 21). On note toutefois une dispersion plus importante pour les résultats rendus avec le système SIEMENS.

Le tableau XXXVII récapitule les résultats médians obtenus par les différents systèmes réactif/logiciel utilisés lors de l'opération 14T212. Comme pour l'opération 14T211, c'est le système Immulite/Prisca SIEMENS qui calcule le risque le plus faible.

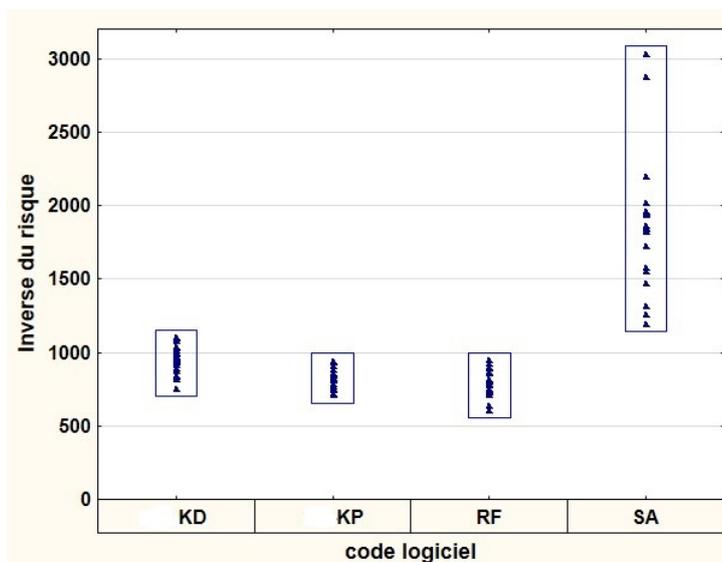
tableau XXXV : Résultat du calcul de risque tous « systèmes analytiques » confondus et interprétation consensus pour le dépistage 1^{er} trimestre lors de l'opération 14T212.

Echantillon	Risque calculé médian	Interprétation consensus	Nb de laboratoires en accord avec l'interprétation consensus
14TC	1/922	la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21	82/82

tableau XXXVI : Risques calculés médians et interprétations données pour le dépistage 1^{er} trimestre lors de l'opération 14T212 selon les systèmes de dosages utilisés.

Echantillon	Système de dosage, Distributeur	Risque calculé médian
14TC	DELFI A / AutoDELFI A, logiciel Lifecycle 3.2 et 4.0, PERKIN ELMER	1/955
	Kryptor, THERMOFISHER, logiciel Fast screen pre I plus, 1.5	1/819
	Cobas, ROCHE	1/804
	Immolute, SIEMENS	1/1854

figure 21 : Résultats individuels obtenus pour l'inverse du risque calculé pour le dépistage 1^{er} trimestre lors de l'opération 14T212 en fonction du logiciel de calcul utilisé. Les boîtes représentent la dispersion intra-procédure et la dispersion intra-logiciel. Les triangles représentent les résultats individuels.



Code logiciel	Logiciels, Distributeurs
KD	Lifecycle version 3.2 et 4.0, PERKIN ELMER
KP	Fast screen Pré I plus version 1.5 et 2.0, THERMOFISHER
RF	Ssdw Lab version 5 et 6, ROCHE DIAGNOSTICS
SA	Prisca, SIEMENS MEDICAL SOLUTION DIAGNOSTIC

tableau XXXVII : récapitulatif des résultats médians obtenus par les différents systèmes « réactif/logiciel » utilisés lors de l'opération 14T212

Réactif/logiciel/distributeur	hCG β (MoM)	PAPP-A (MoM)	CN (MoM)	Risque
KC/KD - PERKIN	1,74	0,79	1,09	1/955
KN/KP - THERMOFISHER	1,56	0,77	1,18	1/819
RD/RF - ROCHE	2,01	0,84	1,08	1/804
SA/SA - SIEMENS	1,95	1,24	1,08	1/1854

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 14T211 et 14T212 sont regroupées dans le tableau XXXVIII.

Les résultats sont satisfaisants avec :

- 94,2% de « bons résultats » (résultats évalués en « A » ou en « B ») pour l'échantillon 14TA, dépistage deuxième trimestre.
- 95,5% pour l'échantillon 14TB, dépistage premier trimestre.
- 96,4% pour l'échantillon 14TC, dépistage premier trimestre

tableau XXXVIII – Limites acceptables appliquées lors des opérations 14T211 et 14T212.

	Echantillons		
	14TA-2T	14TB-1T	14TC-1T
AFP (kUI/l) – AFP (MoM)	15%	-	-
hCG (UI/l) – hCG (MoM)	15%	-	-
hCG β (UI/l) - hCG β (MoM)	12%	-	-
estriol libre (nmol/l) – estriol libre (MoM)	15%	-	-
hCG β (UI/l) - hCG β (MoM)		12%	12%
PAPP-A (mUI/l) – PAPP-A (MoM)		12%	12%

Evolution des écarts inter-techniques des MoM de PAPP-A et mise en place d'études complémentaires concernant le dispositif SIEMENS.

Afin de pouvoir comparer plus aisément l'évolution de l'écart inter-technique pour les résultats de PAPP-A exprimé en MoM, les résultats de chaque système de dosage ont été exprimés en Z-score [(résultat médian trousse – résultat médian toutes techniques)/ écart-type toutes techniques].

Depuis 2013, les résultats du système Siemens [SA] s'écartent franchement des résultats obtenus par les 3 autres systèmes (figure 22).

De plus, lors de l'opération 14T211, en lien avec des résultats de PAPP-A plus élevés, 17 sur les 19 laboratoires utilisant le système SIEMENS ont rendu un calcul de risque plus faible et ont conclu à l'inverse des autres laboratoires « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque élevé de trisomie 21 ».

Suite à ces résultats discordants, l'ANSM a initié avec ses experts plusieurs études complémentaires. De plus, de nombreux échanges ont eu lieu entre l'ANSM et le fabricant SIEMENS qui a, pour sa part, mis en place différents contrôles pour vérifier les performances de son dispositif.

Dès juillet 2014, une étude de comparaison SIEMENS/ PERKIN ELMER a été mise en place. L'étude a consisté à comparer les résultats de routine de 100 échantillons individuels dosés frais sur le système PERKIN ELMER et les résultats des mêmes échantillons conservés en sérothèque à -20°C depuis plus de 2 mois et dosés sur le système SIEMENS. Compte tenu du nombre de cas discordants observés dans cette étude (n=22), une étude complémentaire de comparaison SIEMENS/PERKIN ELMER a été réalisée sur échantillons frais (n=49) entre septembre 2014 et février 2015. Les résultats préliminaires de cette comparaison sur échantillons frais (n=28, septembre 2014) montraient des écarts moindres entre les deux techniques, suggérant l'effet de la congélation à -20°C sur la stabilité des résultats de PAPP-A.

Afin de vérifier cette hypothèse l'ANSM a demandé en octobre 2014 à l'ensemble des biologistes agréés de re-doser des échantillons de leur sérothèque après conservation 12 mois à -20°C. Les résultats ont montré une augmentation significative des résultats obtenus avec le système SIEMENS après « congélation à -20°C pendant au moins 12 mois » non retrouvée avec les 3 autres systèmes.

En parallèle, l'Agence de la Biomédecine (ABM) et le président de la base BioNuQal ont été sollicités pour évaluer l'éventuel impact des biais analytiques observés sur le dépistage de la trisomie

21 en France. Selon les données ABM et BioNuQal, le système SIEMENS n'a pas montré d'écarts de performance significatifs par rapport aux autres systèmes.

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

Le fabricant SIEMENS a mis en place des études sur des échantillons frais et congelés. Il a adressé le 29 avril 2015 un dossier synthétisant ses remarques et conclusions. Un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) chargé de donner son avis sur les conclusions de SIEMENS a été créé par l'ANSM. Le CSST a conclu que les études réalisées ne permettaient ni de prouver la stabilité des résultats obtenus pour des échantillons congelés, ni de conclure sur les causes exactes des biais constatés. Toutefois, compte tenu de la faible prévalence de la trisomie 21, l'impact d'un biais sur la PAPP-A pourrait ne pas être mis en évidence.

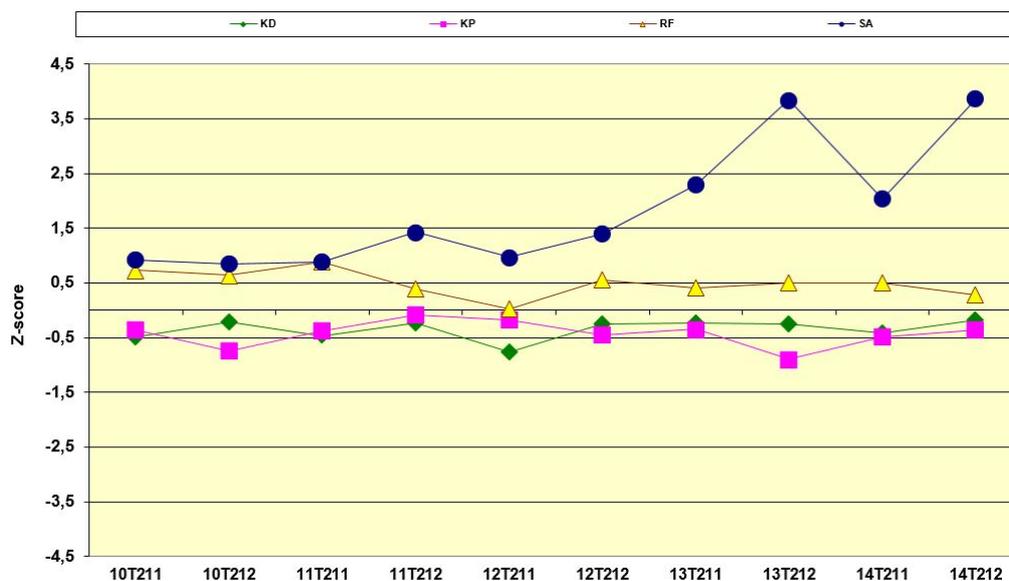
Au vu de l'ensemble de ces éléments, et bien que les données françaises recueillies dans le cadre de ce dépistage par l'Agence de la biomédecine n'aient pas montré d'écarts de performance significatifs du système SIEMENS, l'ANSM a décidé de fixer, par décision de police sanitaire du 17 septembre 2015, 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.

Cette décision a été prise après s'être assuré que les biologistes utilisateurs du dispositif SIEMENS étaient en capacité de respecter les restrictions d'utilisation envisagées.

SIEMENS devait fournir des informations complémentaires et mettre en place des mesures correctives.

SIEMENS a récemment informé l'ANSM (avril 2016) de sa décision d'arrêter la commercialisation en France du dispositif PAPP-A Immulite 2000/ Immulite 2000XPi à la date du 16/09/2016.

figure 22 : Evolution au cours du temps des Z-score des résultats médians de PAPP-A en MoM obtenus par les différents systèmes de dosage.



Code logiciel	Logiciels, Distributeurs
KD	Lifecycle version 3.2 et 4.0, PERKIN ELMER
KP	Fast screen Pré I plus version 1.5 et 2.0, THERMOFISHER
RF	Ssdw Lab version 5 et 6, ROCHE DIAGNOSTICS
SA	Prisca, SIEMENS MEDICAL SOLUTION DIAGNOSTIC

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 trousse de dosage est bonne pour tous les paramètres avec des CVnp inférieurs à 10%.

Tous les laboratoires ont commenté de façon logique leurs résultats, rendant une conclusion cohérente en regard du profil des marqueurs sériques de l'échantillon 14TA.

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 14TA 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 trousse utilisées pour doser l'hCGβ et la PAPP-A est généralement bonne (CVnp <10%).

Le profil des marqueurs sériques au premier trimestre des deux échantillons envoyés aux laboratoires autorisés se situait de part et d'autre de la valeur seuil. 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.

Pour la PAPP-A, depuis 2010, quelle que soit la concentration étudiée, la dispersion toutes techniques des résultats exprimés en mUI/L ou en MoM est importante. Les résultats du système Siemens [SA] s'écartent franchement des résultats obtenus par les trois autres systèmes. Devant la persistance de ce biais, l'ANSM a initié avec ses experts plusieurs études complémentaires. De nombreux échanges ont eu lieu entre l'ANSM et le fabricant. En l'absence d'explications satisfaisantes de la part du fabricant, l'ANSM a pris une décision de police sanitaire le 17/09/2015. En conséquence, le fabricant a très récemment (avril 2016) décidé d'arrêter la commercialisation en France du dispositif PAPP-A Immulite 2000/ Immulite 2000XPi.