

Annales du Contrôle National de Qualité des analyses de biologie médicale

Marqueurs sériques maternels de la trisomie 21	12T211 et 12T212	Juin et Octobre 2012
---	-------------------------	-----------------------------

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

Avril 2014

Marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 2012

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

	12T211	12T212
Expédition	14/05/2012	01/10/2012
Clôture	11/06/2012	29/10/2012
Edition des compte-rendus individuels	03/09/2012	16/01/2013
Echantillon - Paramètres contrôlés	12TA : AFP hCG hCG β estriol libre 12TB : PAPP-A hCG β	12TC : PAPP-A hCG β
Nombre de laboratoires concernés*	85	84
Nombre de laboratoires participants**	84	84

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

**Laboratoires ayant retourné un bordereau-réponse correctement identifié par le code laboratoire, avant la date de clôture de l'opération

Résumé des opérations 2012

Deux opérations de contrôle du dépistage de la trisomie 21 fœtale par les marqueurs sériques maternels ont été réalisées en 2012.

Au total, 85 laboratoires étaient concernés. Lors de l'opération 12T211, 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 12T212 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 12T211 (2^e trimestre, 2^e trimestre séquentiel intégré, 1^{er} trimestre), un seul (1^{er} trimestre) lors de l'opération 12T212. 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 sont globalement satisfaisants : bonne participation des laboratoires au Contrôle national de qualité, utilisation de techniques présentant une précision correcte, réponses cohérentes des participants en termes de commentaire du risque de trisomie 21 et du taux d'AFP.

tableau I : Récapitulatif des résultats « toutes techniques » obtenus lors des opérations 12T211 et 12T212

Paramètres			12T211				12T212	
			Echantillon 12TA		Echantillon 12TB		Echantillon 12TC	
			Résultat	MoM*	Résultat	MoM*	Résultat	MoM*
2T	AFP	Nombre total de résultats	83	79				
		Médiane (kUI/l - MoM)	32,3	1,31				
		CV (%)	7,6	4,5				
	hCG	Nombre total de résultats	46	44				
Médiane (UI/l - MoM)		33 192	1,29					
CV (%)		6,8	6,9					
hCGβ	Nombre total de résultats	36	36					
	Médiane (UI/l - MoM)	18,0	1,34					
	CV (%)	3,9	5,5					
Estriol libre	Nombre total de résultats	5	5					
	Médiane (nmol/l - MoM)	4,1	1,42					
	CV (%)	1,8	1,6					
1T	PAPP-A	Nombre total de résultats			82	79	83	79
		Médiane (nmol/l - MoM)			3 863	0,99	4 013	0,79
CV (%)				34,7	24,0	30,0	25,3	
hCGβ	Nombre total de résultats			81	79	81	81	
	Médiane (nmol/l - MoM)			115,2	3,09	66,4	2,13	
	CV (%)			9,3	13,0	7,6	7,5	

• 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 (12TA) ou au premier trimestre (12TB et 12TC). Les sérums constituant les pools ont été conservés congelés jusqu'au moment de l'envoi et répondent aux spécifications suivantes :

- Echantillon 12TA - 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 12TB et 12TC - utilisation de prélèvements de femmes entre 33 et 37 ans dont l'âge gestationnel est compris entre 11,0 et 13,0 semaines d'aménorrhée.

Les échantillons ont été envoyés aux laboratoires sous forme liquide.

Avant l'envoi, l'expert F. Muller a contrôlé la reproductibilité et la bonne stabilité des échantillons après 5 jours à température ambiante, à 4°C et après un cycle de congélation / décongélation.

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

tableau II : Renseignements cliniques donnés lors des opérations 12T211 et 12T212.

	12T211			12T212
	12TA-2T	12TA-2TSI	12TB-1T	12TC-1T
Grossesse monofoetale	oui	oui	oui	oui
Tabac	non	non	non	non
Date de naissance	01/01/1983	01/01/1983	01/01/1987	01/01/1980
Date de début de grossesse	10/02/2012	-	-	-
Date échographie	-	23/04/2012	15/05/2012	01/10/2012
Longueur Cranio-Caudale (LCC)	-	60 mm	65 mm	75 mm
Clarté Nucale (CN)	-	2,8 mm	2,8 mm	2,0 mm
Date de prélèvement	15/05/2012	15/05/2012	15/05/2012	01/10/2012
Poids	80 kg	80 kg	55 kg	60 kg

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

12T211 – 12TA-2T : « 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..... »

12T211 – 12TA-2TSI : : « 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..... »

12T211 – 12TB-1T : « la patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21 »

12T212 – 12TC-1T : « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 »

Réception des échantillons

L'envoi et la réception des échantillons se sont dans l'ensemble bien déroulés. La très grande majorité des laboratoires participants (12T211 : 97,6% et 12T212 : 96,4%) ont reçu l'échantillon en moins de 72 heures. Les résultats des laboratoires ayant reçu les échantillons plus tardivement, s'ils ont été affectés, ont été exclus de l'analyse statistique.

12T211

Echantillon 12TA - dépistage deuxième trimestre (2T) et dépistage deuxième trimestre séquentiel intégré (2TSI)

Choix des marqueurs dépistage 2T

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 en 2012.

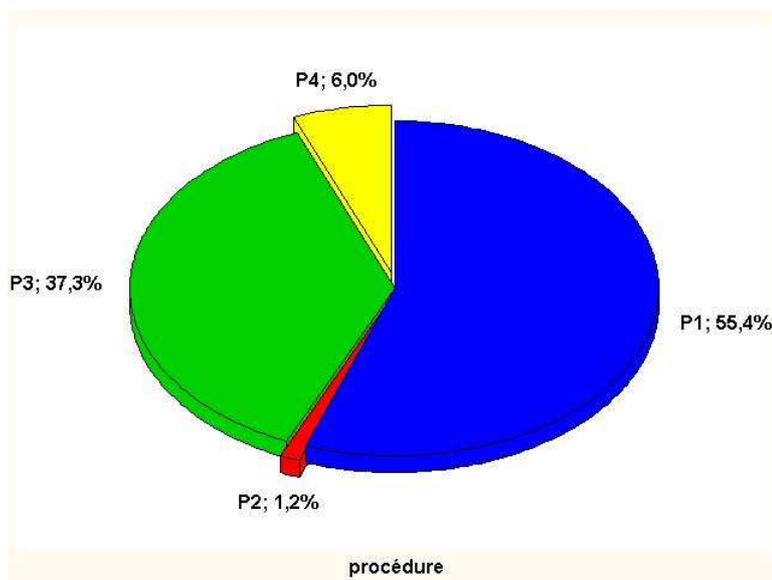
Marqueurs sériques	Nombre (%) d'utilisateurs
	12T211 – 12TA
AFP	83 (100%)
hCG	47 (57%)
hCG β	36 (43%)
estriol	6 (7%)

Quatre combinaisons sont réalisées (figure 1 et tableau IV) : les doubles tests (hCG + AFP ou hCG β + AFP) et les triples tests (hCG + AFP + estriol libre ou hCG β + AFP + estriol libre). Le double test hCG + AFP prédomine nettement avec 56,6 % des participants ayant choisi cette combinaison en 2012.

tableau IV : Procédures utilisées pour le dépistage de la trisomie 21 deuxième trimestre en 2012.

Code	Paramètres dosés	12T211 – 12TA
		Nombre d'utilisateurs
P1	AFP, hCG	46
P2	AFP, hCG, estriol libre	1
P3	AFP, hCG β	31
P4	AFP, hCG β , estriol libre	5

figure 1 : Procédures utilisées pour le dépistage de la trisomie 21 deuxième trimestre lors de l'opération 12T211.



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) associé(s).

Cinq systèmes « réactifs/automates » ont été utilisés lors des opérations 12T211 (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, BRAHMS France, 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 12T211 pour le dosage de l'AFP.

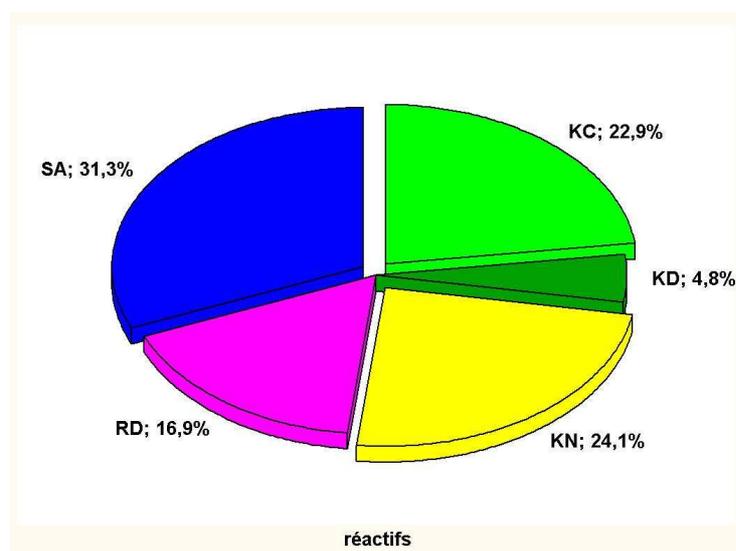


tableau V – Réactifs utilisés pour le dépistage T21 deuxième trimestre lors de l'opération 12T211 pour le dosage de l'AFP.

Code	réactifs, distributeurs	Nombre d'utilisateurs
		12T211 – 12TA
KC	AutoDELFIA AFP , PERKIN ELMER	19
KD	AutoDELFIA AFP/ β -hCG dual , PERKIN ELMER	4
KN	Kryptor AFP, THERMOFISHER	20
RD	Cobas AFP, ROCHE DIAGNOSTIC	14
SA	Immulate AFP, SIEMENS	26

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 83 laboratoires. Quatre résultats en MoM ont été exclus des calculs statistiques (laboratoires 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 2,6 et 8,7%. Après transformation des résultats en MoM, les CVnp sont du même ordre, compris entre 2,8 et 8,8%.

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 29,1 à 33,6 kUI/l. C'est la trousse Kryptor THERMOFISHER [KN] qui donne les résultats les plus hauts. L'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts et la médiane de la trousse donnant les résultats les plus bas, trousse DELFIA PERKIN ELMER (KC), est modéré (13,9%) ; 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 (7,7%) avec des résultats médians variant entre 1,27 et 1,38. Les résultats exprimés en MoM demeurent réactif-dépendant, 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) – échantillon 12TA.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		83	32,30	100,0	7,57
Auto Delfia /Delfia Xpress AFP	KC	19	29,10	90,1	4,84
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	4	30,60	94,7	4,78
Kryptor AFP	KN	20	33,60	104,0	2,59
Cobas AFP	RD	14	32,45	100,5	8,74
Immulate 2000 AFP	SA	26	32,50	100,6	4,50

tableau VII : Résultats obtenus pour l'AFP (résultats exprimés en MoM) – échantillon 12TA.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		79	1,31	100,0	4,53
Auto Delfia /Delfia Xpress AFP	KC	18	1,33	101,1	3,78
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	4	1,31	100,0	4,24
Kryptor AFP	KN	20	1,27	97,3	2,76
Cobas AFP	RD	14	1,38	105,0	8,76
Immulate 2000 AFP	SA	23	1,32	100,8	4,49

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 12T211 – échantillon 12TA.

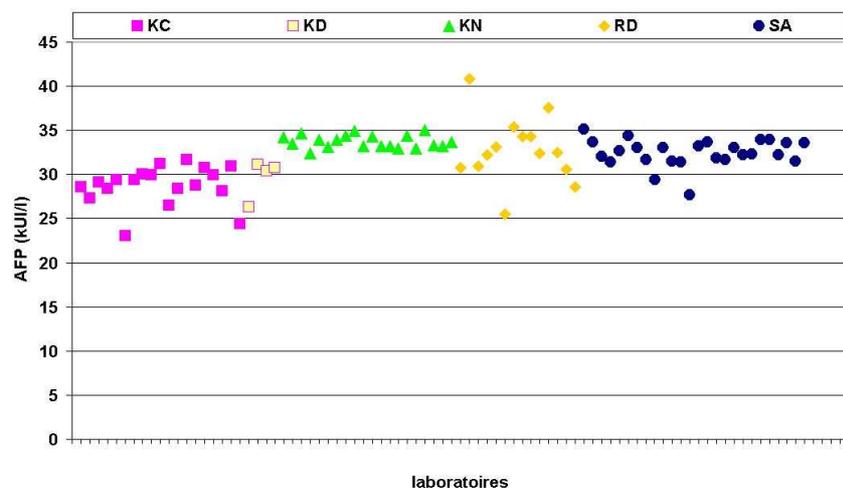
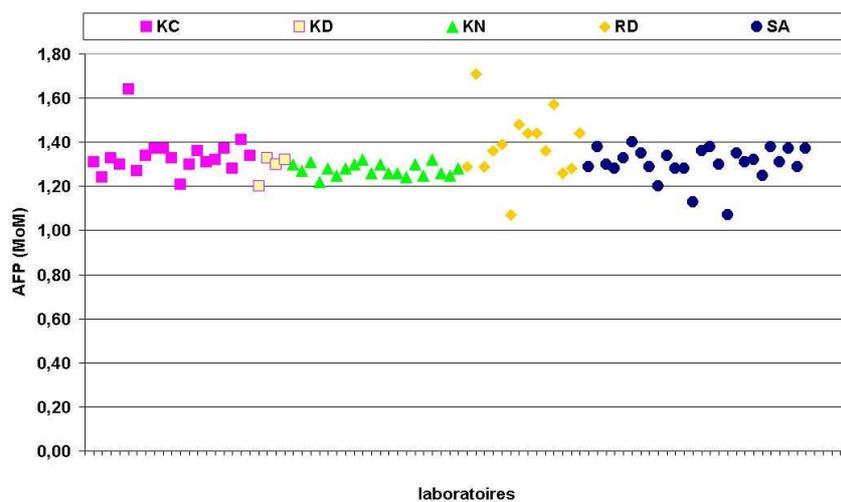


figure 4 : Résultats individuels obtenus pour l'AFP (MoM) lors de l'opération 12T211 – échantillon 12TA.



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

2- hCG

Le dosage de l'hCG a été effectué par 47 laboratoires soit 56,6% des participants. Les résultats concernant le dosage de l'hCG sont donnés dans les tableaux VIII et IX. Un résultat en UI/l et trois résultats en MoM ont été exclus des calculs statistiques. Les trousse les plus utilisées sont les trousse Immulite SIEMENS [SA] et Cobas ROCHE [RD]. La dispersion inter-laboratoires intra-réactif des résultats rendus en UI/l est acceptable, avec des CVnp compris entre 1,3% et 8,6% (tableau VIII). Après transformation des résultats en MoM, les CVnp sont du même ordre, compris entre 1,1 et 9,1%.

Les figures 5 et 6 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. L'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts (AutoDelfia PERKIN ELMER [KC]) et celle donnant les résultats les plus bas (Cobas ROCHE [RD]) est de 6,7%. Après conversion en MoM, l'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts (Cobas ROCHE [RD]) et celle donnant les résultats les plus bas (Immulite SIEMENS [SA]) est de 8,9%. Toutefois, aucune différence significative n'est notée.

tableau VIII : Résultats obtenus pour l'hCG (résultats exprimés en UI/l) – échantillon 12TA.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		46	33191,50	100,0	6,75
Auto Delfia hCG	KC	2	33642,50	101,4	NC
Kryptor hCG	KN	5	33620,00	101,3	1,34
Cobas hCG	RD	13	31430,00	94,7	6,04
Immulite 2000 hCG	SA	26	33403,50	100,6	8,59

tableau IX : Résultats obtenus pour l'hCG (résultats exprimés en MoM) échantillon 12TA.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		44	1,29	100,0	6,90
Auto Delfia hCG	KC	2	1,27	98,4	NC
Kryptor hCG	KN	5	1,33	103,1	1,11
Cobas hCG	RD	14	1,34	103,5	6,94
Immulite 2000 hCG	SA	23	1,22	94,6	9,11

N : nombre de résultats.

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

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

NC : non calculé

figure 5 : Résultats individuels obtenus pour l'hCG (UI/l) lors de l'opération 12T211 – échantillon 12TA.

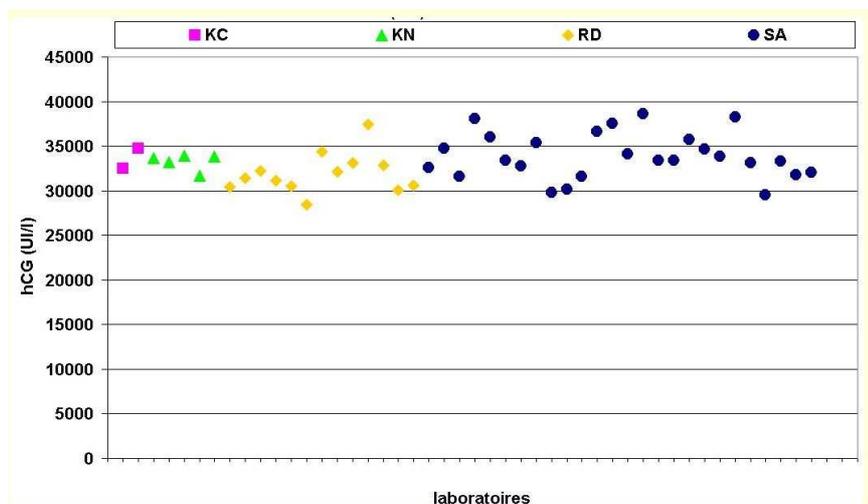
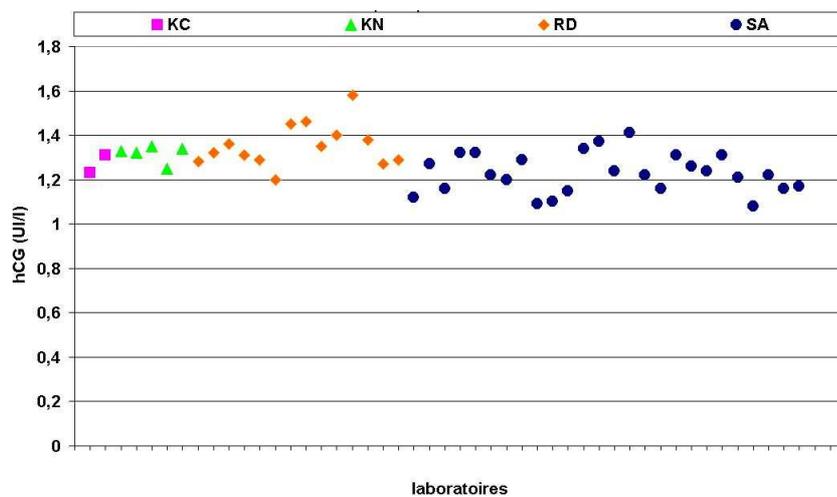


figure 6 : Résultats individuels obtenus pour l'hCG (MoM) lors de l'opération 12T211 – échantillon 12TA.



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

3 - hCG β

Le dosage de l'hCG β a été effectué par 36 laboratoires soit 43,4% des participants. Les résultats concernant le dosage de l'hCG β sont donnés dans les tableaux X et XI. La dispersion inter-laboratoires intra-réactif des résultats exprimés en valeur brute ou en MoM est correcte, avec des CVnp compris entre 2,5 et 3,8% d'une part et 2,3 et 4,0% 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 UI/l, l'écart entre la médiane des trouses est faible (2,8%). C'est la trousse [KC] AutoDelfia PERKIN qui donne les résultats les hauts. Le passage en MoM augmente cet écart (7,4%) et les résultats exprimés en MoM sont réactif-dépendants (test de Kruskal-Wallis, $p < 0,0001$).

tableau X : Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en UI/l) – échantillon 12TA.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		36	18,00	100,0	3,91
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	17	18,40	102,2	3,83
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	4	18,15	100,8	3,06
Kryptor BhCG libre	KN	15	17,90	99,4	2,48

tableau XI : Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en MoM) – échantillon 12TA.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		36	1,34	100,0	5,53
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	17	1,39	103,7	4,00
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	4	1,37	101,9	3,26
Kryptor BhCG libre	KN	15	1,29	96,3	2,30

N : nombre de résultats.

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

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

figure 7 : Résultats individuels obtenus pour l'hCG β (UI/l) lors de l'opération 12T211 – échantillon 12TA.

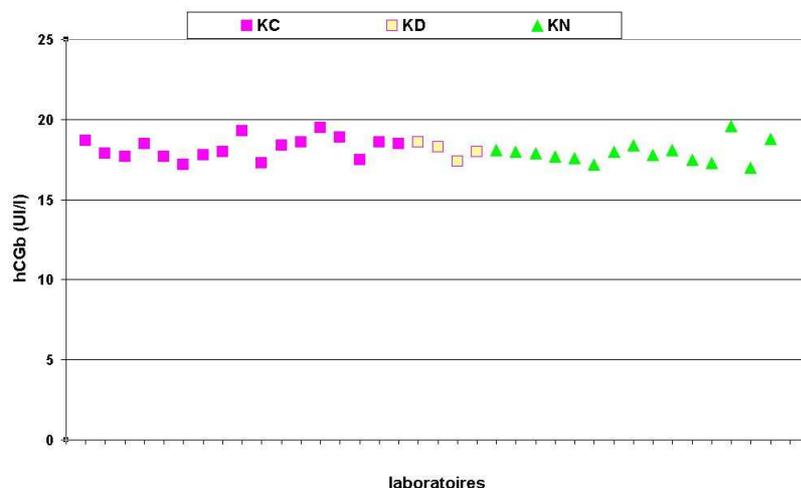
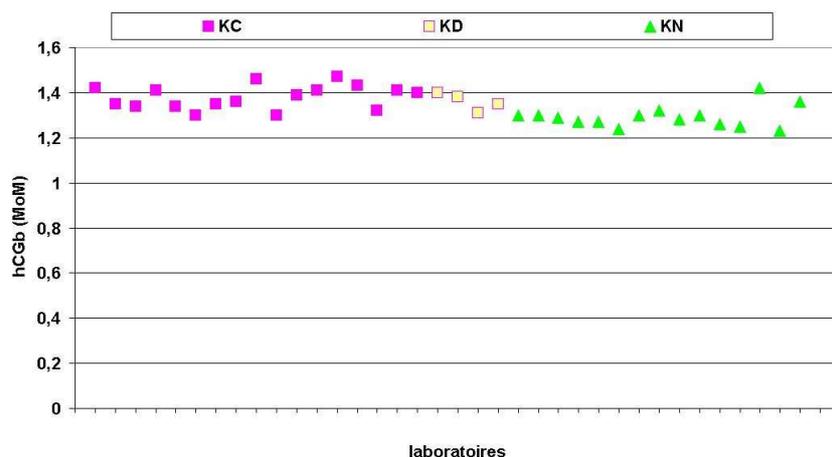


figure 8 : Résultats individuels obtenus pour l'hCGβ (MoM) lors de l'opération 12T211 – échantillon 12TA.



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

4- Estriol libre

Le dosage de l'estriol libre a été effectué par 6 laboratoires soit 8,4% des participants. Les résultats concernant le dosage de l'estriol libre sont donnés dans le tableau XII. Une seule trousse est utilisée, la trousse Auto Delfia PERKIN [KC]. La dispersion inter-laboratoire des résultats bruts est correcte (CVnp : 1,8%). La transformation des résultats en MoM ne modifie pas la dispersion (CVnp : 1,6%).

tableau XII : 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		
		6	4,3	1,8
		Résultats en MoM		
		6	1,42	1,6

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 12T211, le risque calculé médian « tous systèmes analytiques » confondus est de 1/2548 et l'interprétation consensus est : « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 », complétée par le commentaire « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de défaut de fermeture du tube neural » (tableau XIII). Rappelons que l'interprétation du risque calculé pour la patiente s'effectue par rapport à un seuil fixé à 1/250 au moment du dosage. De plus, une élévation sérique de l'AFP au-delà du seuil consensuel de 2,5 MoM (consensus du congrès de médecine fœtale, Morzine 2005) doit amener à conclure : le risque de « défaut de fermeture du tube neural » est accru.

Tous les laboratoires ont calculé un risque inférieur à 1/250 et concluent « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 » quels que soient la procédure et le système de dosage utilisés (tableau XIV et figure 9). De même, 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 ».

La procédure utilisée n'influe pas sur la conclusion donnée. Et, quelle que soit la procédure utilisée, le risque rendu avec le logiciel Kryptor est plus élevé (figure 9).

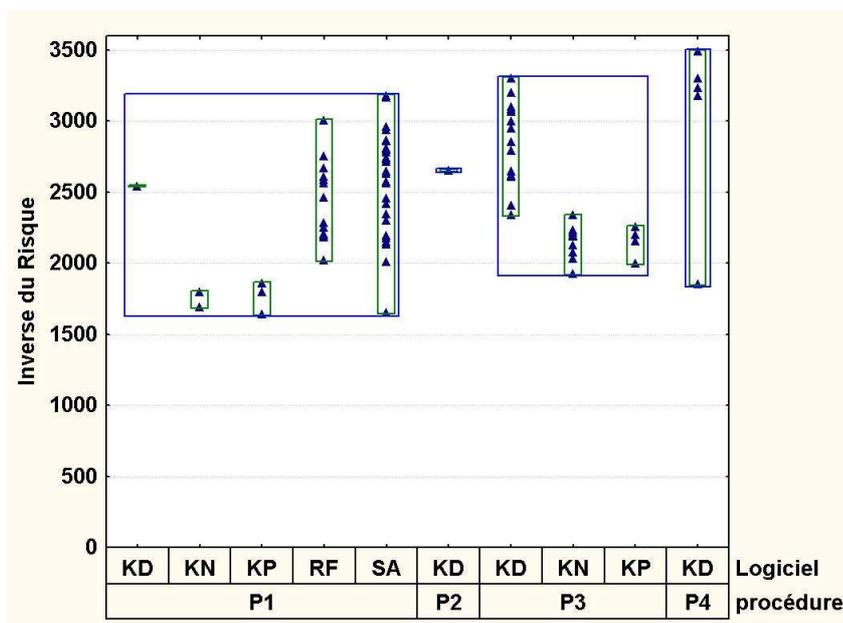
tableau XIII : Résultat du calcul de risque pour le dépistage deuxième trimestre « tous systèmes analytiques » confondus et interprétation consensus lors de l'opération 12T211.

Echantillon	Risque calculé médian	Interprétation consensus	Nb de laboratoires en accord avec l'interprétation consensus
12TA	1/2544	La patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21	83/83

tableau XIV : Risques calculés médians selon les marqueurs et les systèmes de dosage utilisés lors de l'opération 12T211.

Echantillon	Procédure	Système, Distributeur	Risque calculé médian
12TA	AFP, hCG	AutoDELFIA, PERKIN ELMER	1/2544
		Kryptor version 1.3.5, THERMOFISHER	1/1746
		Kryptor version 1.5, THERMOFISHER	1/1799
		Cobas, ROCHE DIAGNOSTIC	1/2446
		Immulite, SIEMENS	1/2606
	AFP, hCG et estriol libre	AutoDELFIA, PERKIN ELMER	1/2652
	AFP et hCGβ	AutoDELFIA, PERKIN ELMER	1/2824
		Kryptor version 1.3.5, THERMOFISHER	1/2193
		Kryptor version 1.5, THERMOFISHER	1/2177
AFP, hCGβ et estriol libre	AutoDELFIA, PERKIN ELMER	1/3236	

figure 9 : Résultats individuels obtenus pour l'inverse du risque calculé pour le dépistage deuxième trimestre lors de l'opération 12T211 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
P2	AFP, hCG, estriol libre	KN	Fast screen pre I plus version 1.3.5, THERMOFISHER
P3	AFP, hCGβ	KP	Fast screen pre I plus version 1.5, THERMOFISHER
P4	AFP, hCGβ, estriol libre	RF	Santosh / Ssdw Lab version 5, 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 12TA 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 76 laboratoires. Les résultats concernant le calcul des MoM de la clarté nucale sont donnés dans le tableau XV. La valeur modale qui est la valeur la plus fréquemment notée, varie selon le logiciel entre 1,79 et 1,96 MoM.

Plusieurs versions de logiciel peuvent coexister au sein d'un même système automate-réactif-logiciel. Pour THERMOFISHER, les résultats en MoM de la clarté nucale diffèrent selon la version logiciel utilisée.

tableau XV : Clarté nucale exprimée en MoM, valeurs modales obtenues lors de l'opération 12T211 pour l'échantillon 12TA.

code	logiciels	Valeur modale (MoM)
-	Tous logiciels	1,79
KD	Life cycle version 3.2, PERKIN ELMER	1,81
KN	Fast screen pre I plus version 1.3.5, THERMOFISHER	1,90
KN	Fast screen pre I plus version 1.5, THERMOFISHER	1,96
RD/RF	Santosh / Ssdw Lab version 5, ROCHE DIAGNOSTIC	1,79
SA	Prisca (version 4), SIEMENS	1,79

2- AFP

Les résultats concernant le calcul des MoM de l'AFP sont donnés dans le tableau XVI.

Quatre vingt deux laboratoires ont rendu un résultat. Deux résultats ont été exclus des calculs statistiques (laboratoires d'outremer travaillant avec des médianes spécifiques).

Les MoM calculés dans le cadre du dépistage séquentiel intégré diffèrent légèrement de ceux calculés dans le cadre du dépistage du deuxième trimestre (tableau VII) car l'âge gestationnel calculé à partir des données échographiques (LCC) ou à partir de la Date de Début de Grossesse (DDG) n'est pas exactement le même. Il en est de même pour les autres paramètres.

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 9,7%, plus important que le l'écart observé pour les MoM dépistage 2^e trimestre (9,7% versus 7,7%).

tableau XVI : Résultats obtenus pour l'AFP (résultats exprimés en MoM) – échantillon 12TA.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		80	1,34	100,0	4,86
Auto Delfia /Delfia Xpress AFP	KC	19	1,36	101,9	2,73
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	4	1,34	100,4	1,10
Kryptor AFP	KN	20	1,28	95,9	2,75
Cobas AFP	RD	14	1,41	105,6	7,75
Immulite 2000 AFP	SA	23	1,35	101,1	4,94

3- hCG

Les résultats concernant le calcul des MoM de l'hCG sont donnés dans le tableau XVII. Quarante six laboratoires ont rendu un résultat. Deux résultats ont été exclus des calculs statistiques (laboratoires d'outremer travaillant avec des médianes spécifiques).

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 11,2%, plus important que l'écart observé pour les MoM dépistage 2^e trimestre (11,2 % versus 8,9%).

tableau XVII : Résultats obtenus pour l'hCG (résultats exprimés en MoM) – échantillon 12TA.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		44	1,25	100,0	8,30
Auto Delfia hCG	KC	2	1,22	97,6	NC
Kryptor hCG	KN	5	1,33	106,4	1,07
Cobas hCG	RD	14	1,27	102,0	7,12
Immulite 2000 hCG	SA	23	1,19	95,2	8,10

N.C. : Non Calculé

4– hCGβ

Les résultats concernant le calcul des MoM de l'hCGβ sont donnés dans le tableau XVIII. Trente six laboratoires ont rendu un résultat.

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 3,1%, du même ordre que l'écart observé pour les MoM dépistage 2^e trimestre (3,1 % versus 2,8%).

tableau XVIII : Résultats obtenus pour l'hCGβ (résultats exprimés en MoM) – échantillon 12TA.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		36	1,30	100,0	3,85
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	17	1,33	102,3	3,90
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	4	1,31	100,8	1,13
Kryptor BhCG libre	KN	15	1,29	99,2	1,72

5- Estriol libre

Dans le cadre du dépistage séquentiel intégré 2^e trimestre le calcul des MoM d'estriol libre a été réalisé par 6 laboratoires (tableau XIX).

tableau XIX : Résultats obtenus pour l'estriol libre (résultats exprimés en MoM) – échantillon 12TA.

Réactifs	Code	N	Médiane	CVnp (%)
Auto Delfia/Delfia Xpress uE3 PERKIN ELMER	KC	6	1,49	1,5

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

Lors de l'opération 12T211, le risque calculé médian « tous systèmes analytiques » confondus est de 1/529, et l'interprétation consensus est : « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 » (tableau XX).

Soixante et onze laboratoires calculent un risque inférieur à 1/250 et concluent « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 ». Onze 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 », ils utilisent tous l'automate Kryptor THERMOFISHER (tableau XXI et figure 10).

Les variations observées sur le calcul de risque sont clairement liées aux variations observées sur le calcul des mesures de clarté nucale exprimé en MoM. En effet, les résultats en MoM des marqueurs sériques pour les différentes techniques sont très homogènes, ils ont donc peu d'influence sur le résultat. Une valeur de MoM de clarté nucale supérieure ou égale à 1,9 MoM (utilisateurs de l'automate Kryptor [KN]) fait basculer la conclusion dans le groupe à risque. Rappelons que dans cette zone (1,9 MoM), la courbe du facteur de vraisemblance devient exponentielle.

On note également que les deux versions du logiciel Fast screen pre I plus Kryptor THERMOFISHER utilisables lors de l'opération 12T211, conduisaient à un calcul de risque légèrement différent (test U de Mann-Whitney, $p < 0,001$).

En revanche, la procédure utilisée n'influe pas sur la conclusion donnée.

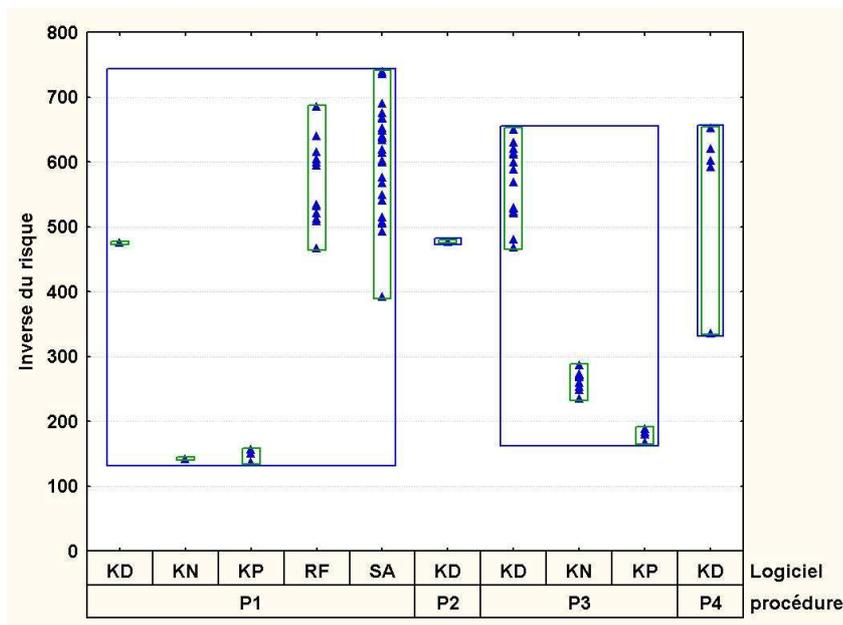
tableau XX : Résultat du calcul de risque dépistage séquentiel intégré 2^e trimestre « tous systèmes analytiques » confondus et interprétation lors de l'opération 12T211.

Echantillon	Risque calculé médian	Interprétation	Nb de laboratoires en accord avec l'interprétation consensus
12TA	1/529	La patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21	71/82

tableau XXI : Risques calculés médians selon les systèmes et les procédures de dosage utilisés lors de l'opération 12T211.

Echantillon	Procédure	Système, Distributeur	Risque calculé médian
12TA	AFP, hCG	AutoDELFIA, PERKIN ELMER	1/475
		Kryptor version 1.3.5, THERMOFISHER	1/142
		Kryptor version 1.5, THERMOFISHER	1/150
		Cobas, ROCHE DIAGNOSTIC	1/565
		Immulate, SIEMENS	1/614
	AFP, hCG et estriol libre	AutoDELFIA, PERKIN ELMER	1/477
	AFP et hCG β	AutoDELFIA, PERKIN ELMER	1/549
		Kryptor version 1.3.5, THERMOFISHER	1/268
		Kryptor version 1.5, THERMOFISHER	1/182
AFP, hCG β et estriol libre	AutoDELFIA, PERKIN ELMER	1/268	

figure 10 : Résultats individuels obtenus pour l'inverse du risque calculé dépistage séquentiel intégré 2^e trimestre lors de l'opération 12T211 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
P2	AFP, hCG, estriol libre	KN	Fast screen pre I plus version 1.3.5, THERMOFISHER
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 12TB – dépistage premier trimestre

Quatre vingt deux 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 (les) logiciel(s) associé(s).

Quatre systèmes « réactifs/automates » ont été utilisés lors des opérations 12T211 (tableau XXII 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 12T211.

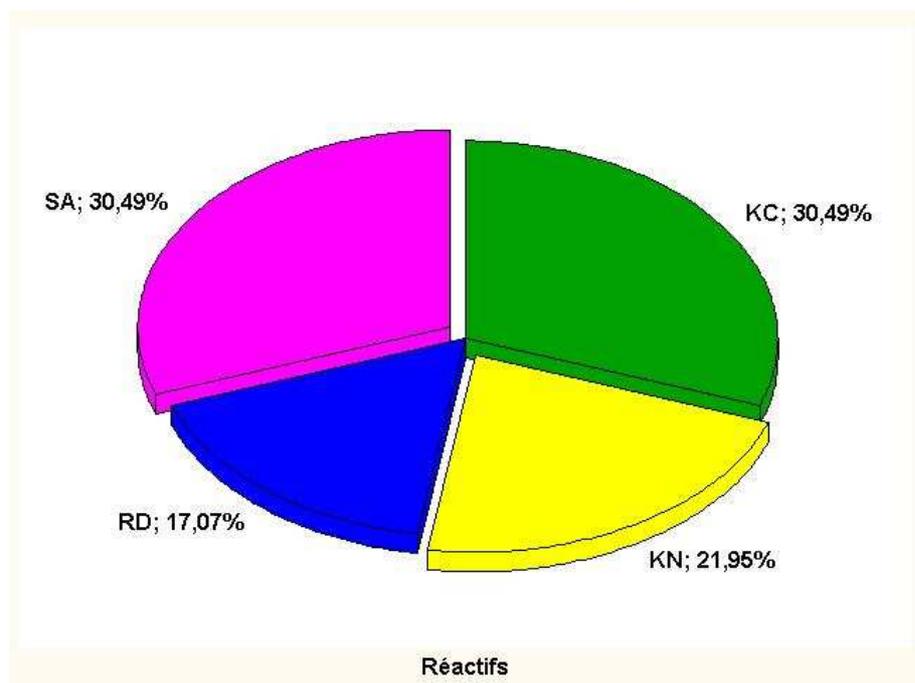


tableau XXII – Réactifs utilisés pour le dépistage T21 premier trimestre lors de l'opération 12T211.

Code	réactifs, distributeurs	Nombre d'utilisateurs
		12T211 – 12TB
KC	AutoDELFIA, PERKIN ELMER	25
KN	Kryptor, THERMOFISHER	18
RD	Cobas, ROCHE DIAGNOSTIC	14
SA	Immulite , SIEMENS	25

Résultats des participants

1- Clarté nucale

Le calcul des MoM de clarté nucale a été réalisé par 80 laboratoires. Les résultats concernant le calcul des MoM de CN sont donnés dans le tableau XXIII. La valeur modale varie entre 1,69 et 1,87 MoM. Pour THERMOFISHER les résultats en MoM de la clarté nucale diffèrent selon la version logiciel utilisée.

tableau XXIII : Clarté nucale exprimée en MoM, valeurs modales obtenues lors de l'opération 12T211 pour l'échantillon 12TB.

code	logiciels	Valeur modale (MoM)
-	Tous logiciels	1,69
KD	Life cycle version 3.2 PERKIN ELMER	1,72
KN	Fast screen pre I plus version 1.3.5, THERMOFISHER	1,80
KP	Fast screen pre I plus version 1.5, THERMOFISHER	1,87
RF	Ssdw Lab version 5, ROCHE DIAGNOSTIC	1,69
SA	Prisca (version 4), SIEMENS	1,69

2- hCG β

Les résultats concernant le dosage de l'hCG β sont donnés dans les tableaux XXIV et XXV. Un résultat en UI/l et trois résultats exprimés en MoM ont été exclus 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 3,8 et 4,6%. Des résultats équivalents sont obtenus après transformation des résultats en MoM à l'exception du réactif kryptor [KN]. Pour ce dernier la co-existence de 2 versions logiciels accroît la dispersion des résultats.

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 18,5%. 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 Immulite SIEMENS [SA]) et la médiane de la trousse donnant les résultats les plus bas (trousse Kryptor THERMOFISHER [KN]) reste inchangé (21,4% / 18,5%).

tableau XXIV : Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en UI/l) lors de l'opération 12T211 – échantillon 12TB

Réactifs	Code	N	Médiane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		81	115,20	100,0	9,30
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	25	116,10	100,8	4,53
Kryptor BhCG libre	KN	18	110,10	95,6	4,49
Cobas hCGB	RD	14	108,60	94,3	3,82
Immulite 2000 BhCG libre	SA	24	130,00	112,8	4,63

tableau XXV : Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 12T211 – échantillon 12TB

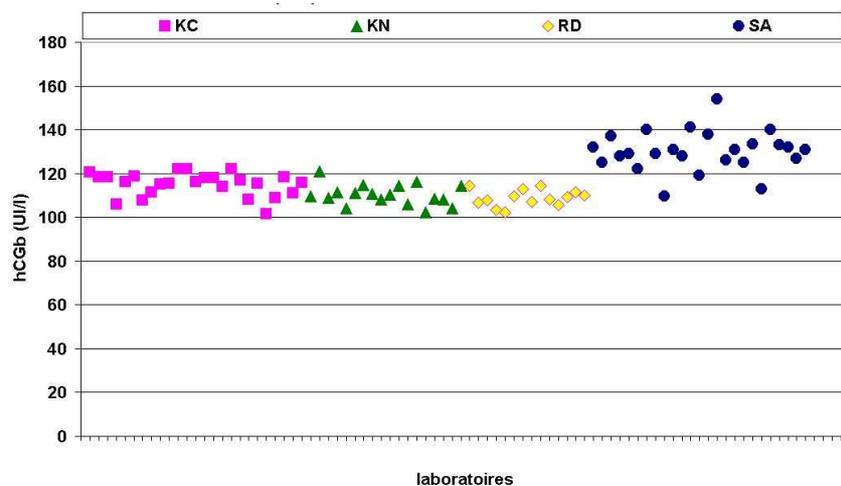
Réactifs	Code	N	Médiane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		79	3,09	100,0	12,95
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	25	2,88	93,2	3,60
Kryptor BhCG libre	KN	18	2,80	90,6	8,34
Cobas hCGB	RD	14	3,38	109,4	4,55
Immulite 2000 BhCG libre	SA	22	3,46	112,0	4,93

N : nombre de résultats.

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

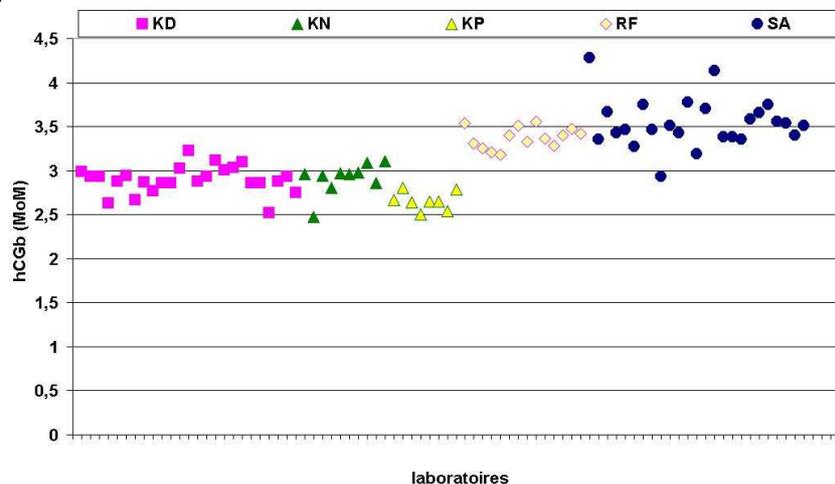
CVnp : coefficient de variation non paramétrique calculé à partir de la médiane.

figure 12 : Résultats individuels obtenus pour l'hCGβ (résultats exprimés en UI/l) lors de l'opération 12T211 – échantillon 12TB.



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

figure 13 : Résultats individuels obtenus pour l'hCGβ (MoM) lors de l'opération 12T211 – échantillon 12TB.



Code	Logiciel, distributeur
KD	Life cycle, PERKIN ELMER
KN	Fast screen pre I plus v 1.3.5 THERMOFISHER
KP	Fast screen pre I plus v 1.5 THERMOFISHER
RF	Ssdw Lab v 5 et 6, ROCHE DIAGNOSTIC
SA	Prisca, SIEMENS

3- PAPP-A

Les résultats concernant le dosage de PAPP-A sont donnés dans les tableaux XXVI et XXVII. Trois résultats en MoM ont été exclus des calculs statistiques. La dispersion inter-laboratoires intra-réactif des résultats rendus en mUI/l est acceptable avec des CVnp compris entre 3,4% et 7,3% (tableau XXVI). Des résultats équivalents sont obtenus après transformation des résultats en MoM à l'exception du système Kryptor, les deux versions du logiciel Fast screen pre I plus THERMOFISHER utilisables lors de l'opération 12T211, conduit à un calcul de MoM légèrement différent (test U de Mann-Whitney, $p < 0,001$) et donc à une dispersion globale des résultats plus importante.

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 (Immulite SIEMENS [SA]) et celle donnant les résultats les plus bas (AutoDelfia PERKIN ELMER [KC]) est important 59,9%.

Les résultats exprimés en MoM demeurent réactif-dépendants (test de Kruskal-Wallis significatif, $p < 0,001$). Toutefois, 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]) se réduit légèrement (42,4% versus 59,9%).

tableau XXVI – Résultats obtenus pour la PAPP-A (résultats exprimés en mUI/l) – échantillon 12TB.

Réactifs	Code	N	Médiane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		82	3862,50	100,0	34,66
Auto Delfia/ Delfia Xpress PAPP-A	KC	25	2715,00	70,3	6,23
Kryptor PAPP-A	KN	18	4057,50	105,0	7,02
Cobas PAPP-A	RD	14	3734,00	96,7	3,36
Immulite 2000 PAPP-A	SA	25	5030,00	130,2	7,29

tableau XXVII – Résultats obtenus pour la PAPP-A (résultats exprimés en MoM) – échantillon 12TB.

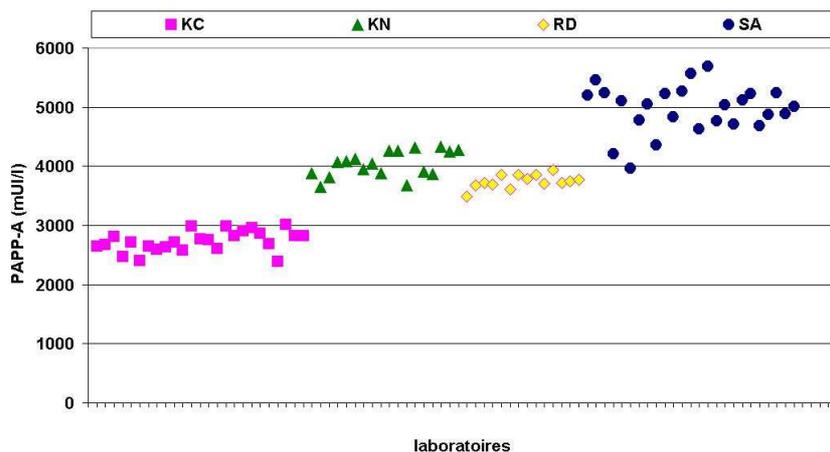
Réactifs	Code	N	Médiane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		79	0,99	100,0	23,96
Auto Delfia/ Delfia Xpress PAPP-A	KC	25	0,81	81,8	5,95
Kryptor PAPP-A	KN	17	0,94	94,9	18,93
Cobas PAPP-A	RD	14	1,00	101,5	3,69
Immulite 2000 PAPP-A	SA	23	1,23	124,2	7,83

N : nombre de résultats.

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

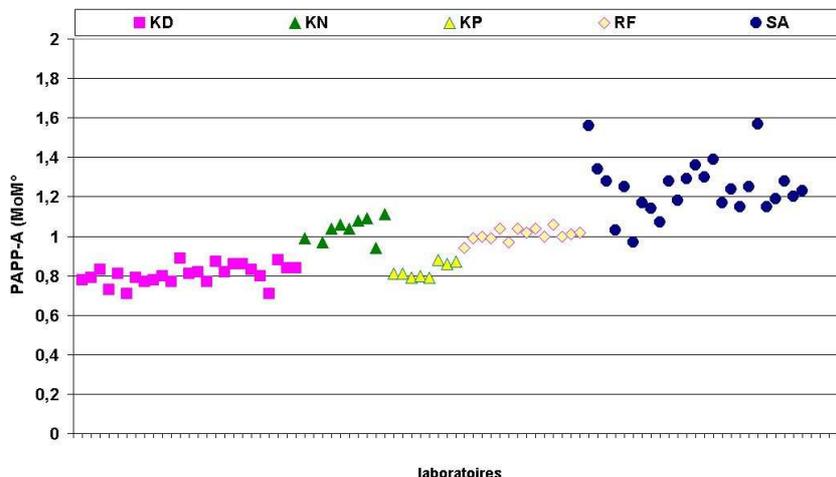
CVnp : coefficient de variation non paramétrique calculé à partir de la médiane.

figure 14 – Résultats individuels obtenus pour la PAPP-A (mUI/l) lors de l'opération 12T211.



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

figure 15 – Résultats individuels obtenus pour la PAPP-A (MoM) lors de l'opération 12T211.



Code	Logiciel, distributeur
KD	Life cycle, PERKIN ELMER
KN	Fast screen pre I plus v 1.3.5 THERMOFISHER
KP	Fast screen pre I plus v 1.5 THERMOFISHER
RF	Ssdw Lab v 5 et 6, ROCHE DIAGNOSTIC
SA	Prisca, SIEMENS

3- Calcul du risque de trisomie et interprétation des résultats

Lors de l'opération 12T211, le risque calculé médian « tous systèmes analytiques » confondus était de 1/90 et l'interprétation consensus : « la patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21 » (tableau XXVIII).

Quatre vingt deux laboratoires ont calculé un risque inférieur à 1/250 et 81 ont conclu « la patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21 ». Un laboratoire n'a pas rendu de conclusion.

Pour un même logiciel (Fast screen pre I plus THERMOFISHER), deux versions différentes du logiciel co-existent conduisant à un calcul de risque légèrement différent (tableau XXIX).

La figure 16 illustre les résultats individuels obtenus en fonction du logiciel utilisé. Pour cette zone, la dispersion des résultats « intra-logiciel » est relativement faible.

Le tableau XXX récapitule les résultats médians obtenus par les différents systèmes réactif/logiciel utilisés lors de l'opération 12T211. Le système Immulite/Prisca SIEMENS calcule le risque le plus faible.

Au total, en raison du poids important d'une valeur élevée de l'hCG β et malgré la dispersion élevée des résultats de PAPP-A, le calcul de risque est très homogène.

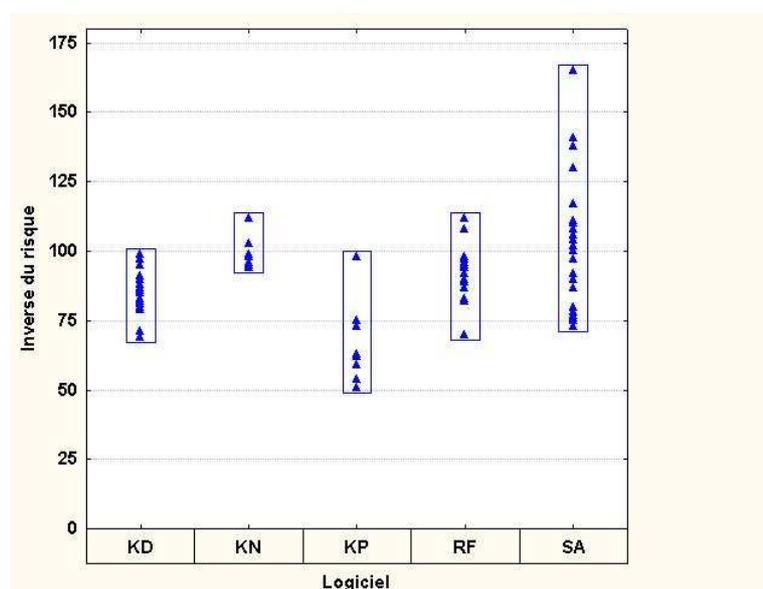
tableau XXVIII : Résultat du calcul de risque tous « systèmes analytiques » confondus et interprétation consensus pour le dépistage 1T lors de l'opération 12T211.

Echantillon	Risque calculé médian	Interprétation consensus	Nb de laboratoires en accord avec l'interprétation consensus
12TB	1/90	la patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21	80/81

tableau XXIX : Risques calculés médians et interprétations données pour le dépistage 1T lors de l'opération 12T211 selon les systèmes de dosages utilisés.

Echantillon	Système de dosage, Distributeur	Risque calculé médian
12TB	DELFLIA / AutoDELFLIA, logiciel Lifecycle 3.2, PERKIN ELMER	1/87
	Kryptor, THERMOFISHER, logiciel Fast screen pre I plus, 1.3.5	1/95
	Kryptor, THERMOFISHER, logiciel Fast screen pre I plus, 1.5	1/63
	Cobas, ROCHE	1/93
	Immulite, SIEMENS	1/102

figure 16 : Résultats individuels obtenus pour l'inverse du risque calculé pour le dépistage 1T lors de l'opération 12T211 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
KN	Fast screen Pré I plus version 1.3.5, THERMOFISHER
KP	Fast screen Pré I plus version 1.5, THERMOFISHER
RF	Ssdw Lab version 5 et 6, ROCHE DIAGNOSTICS
SA	Prisca, SIEMENS MEDICAL SOLUTION DIAGNOSTIC

tableau XXX : récapitulatif des résultats médians obtenus par les différents systèmes « réactif/logiciel » utilisés lors de l'opération 12T211

Réactif/logiciel - distributeur	hCGβ (MoM)	PAPP-A (MoM)	CN (MoM)	Risque
KC/KD - PERKIN	2,88	0,81	1,72	1/87
KN/KN - THERMOFISHER	2,96	1,05	1,80	1/95
KN/KP - THERMOFISHER	2,65	0,81	1,87	1/63
RD/RF - ROCHE	3,38	1,00	1,69	1/93
SA/SA - SIEMENS	3,46	1.24	1,69	1/102

12T212

Echantillon 12TC - dépistage premier trimestre (1T)

Quatre vingt trois laboratoires ont rendu des résultats. Un laboratoire a 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 12T211 (tableau XXXI).

tableau XXXI – Réactifs utilisés pour le dépistage T21 premier trimestre lors de l'opération 12T212.

Code	réactifs, distributeurs	Nombre d'utilisateurs
		12T212 – 12TC
KC	AutoDELFIA, PERKIN ELMER	26
KN	Kryptor, THERMOFISHER	18
RD	Cobas, ROCHE DIAGNOSTIC	15
SA	Immulite , SIEMENS	24

Résultats des participants

1- Clarté nucale

Le calcul des MoM de CN a été réalisé par 83 laboratoires. Les résultats concernant le calcul des MoM de CN sont donnés dans le tableau XXXII. La valeur modale varie entre 1,08 et 1,24 MoM. Pour THERMOFISHER deux versions de logiciel co-existent. Les résultats en MoM de la clarté nucale diffèrent selon la version du logiciel utilisée.

tableau XXXII : Clarté nucale exprimée en MoM, valeurs modales obtenues lors de l'opération 12T212 pour l'échantillon 12TC.

code	logiciels	Valeur modale (MoM)
-	Tous logiciels	1,08
KC	Life cycle version 3.2 PERKIN ELMER	1,16
KN	Fast screen pre I plus version 1.3.5, THERMOFISHER	1,20
KP	Fast screen pre I plus version 1.5, THERMOFISHER	1,24
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 XXXIII et XXXIV. Deux résultats aberrants en MoM 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 2,9 et 5,4%. Des résultats équivalents sont obtenus après transformation des résultats en MoM (3,0 à 5,0%).

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 15,6%. 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]) (14,3%). Les résultats demeurent réactif-dépendants (test de Kruskal-Wallis, $p < 0,001$).

tableau XXXIII : Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en UI/l). lors de l'opération 12T212 – échantillon 12TC

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		83	66,40	100,0	7,59
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	26	67,40	101,5	5,44
Kryptor BhCG libre	KN	18	65,05	98,0	2,93
Cobas hCGB	RD	15	60,80	91,6	5,12
Immulite 2000 BhCG libre	SA	24	71,20	107,2	3,23

tableau XXXIV : Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en MoM). lors de l'opération 12T212 – échantillon 12TC.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		81	2,13	100,0	7,48
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	26	2,05	96,5	4,96
Kryptor BhCG libre	KN	18	2,00	93,7	3,62
Cobas hCGB	RD	15	2,30	108,0	3,87
Immulite 2000 BhCG libre	SA	22	2,20	103,1	2,96

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'hCG β (résultats exprimés en UI/l) lors de l'opération 12T212 – échantillon 12TC.

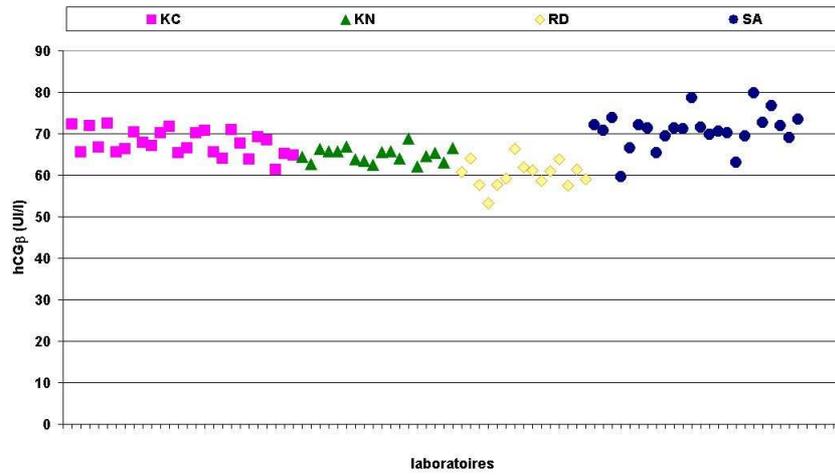
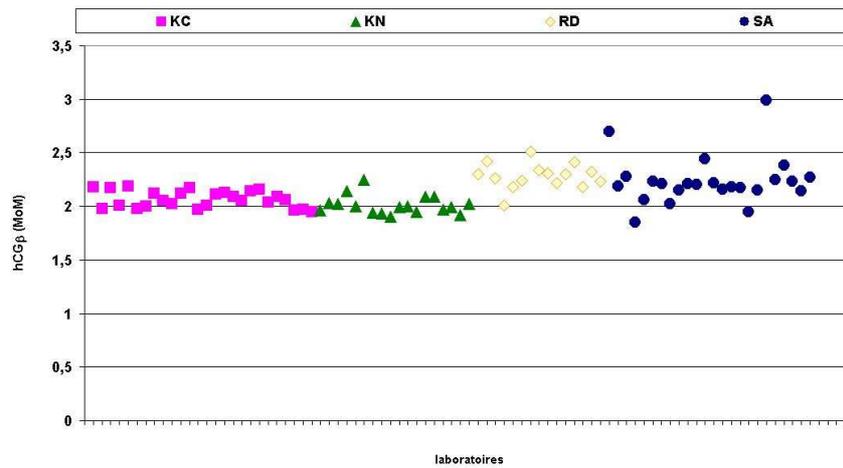


figure 18 : Résultats individuels obtenus pour l'hCG β (MoM) lors de l'opération 12T212 – échantillon 12TC



Code	trousse, distributeur
KC	DELFLA / AutoDELFLA, PERKIN ELMER
KN	Kryptor, THERMOFISHER
RD	Cobas, ROCHE DIAGNOSTIC
SA	Immulate, SIEMENS

3- PAPP-A

Les résultats concernant le dosage de la PAPP-A sont donnés dans les tableaux XXXV et XXXVI. Quatre résultats en MoM ont été exclus des calculs statistiques.

La dispersion inter-laboratoires intra-réactif des résultats rendus en mUI/l est acceptable avec des CVnp compris entre 4,7% et 8,3% (tableau XXXV). Des résultats équivalents sont obtenus après transformation des résultats en MoM (4,3 à 8,5%).

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 (50,8%).

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 (46,8% versus 50,8%). Les résultats exprimés en MoM demeurent réactif-dépendants (test de Kruskal-Wallis significatif, $p < 0,001$).

tableau XXXV – Résultats obtenus pour la PAPP-A (résultats exprimés en mUI/l) lors de l'opération 12T212 – échantillon 12TC.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		83	4013	100,0	29,81
Auto Delfia/ Delfia Xpress PAPP-A	KC	26	2866	71,4	4,68
Kryptor PAPP-A	KN	18	4198	104,6	4,71
Cobas PAPP-A	RD	15	3923	97,8	5,35
Immulite 2000 PAPP-A	SA	24	4905	122,2	8,31

tableau XXXVI – Résultats obtenus pour la PAPP-A (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 12T212 – échantillon 12TC.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		79	0,79	100,0	25,34
Auto Delfia/ Delfia Xpress PAPP-A	KC	26	0,74	93,7	4,26
Kryptor PAPP-A	KN	16	0,70	88,6	5,03
Cobas PAPP-A	RD	15	0,90	113,9	5,77
Immulite 2000 PAPP-A	SA	22	1,07	135,4	8,49

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 12T212 – échantillon 12TC.

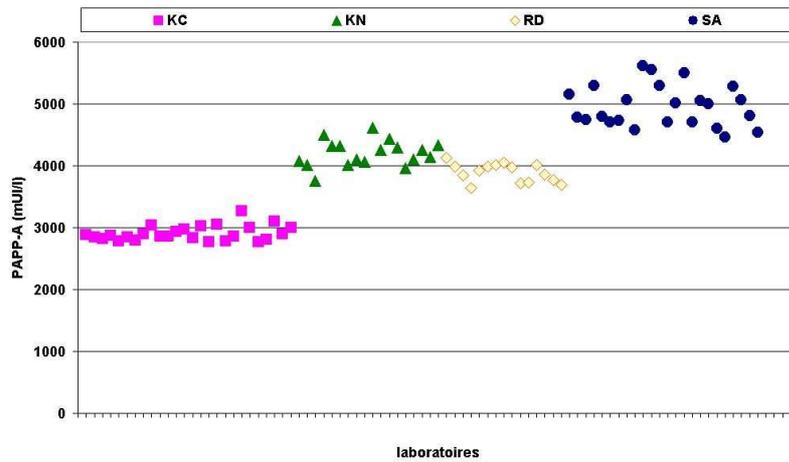
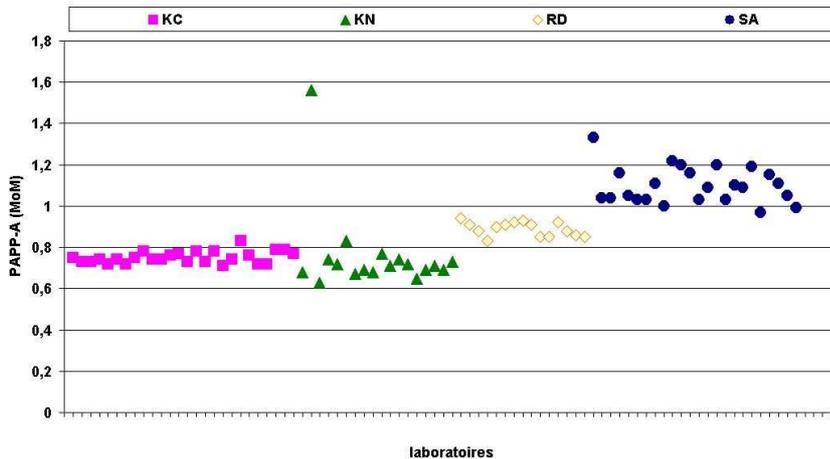


figure 20 – Résultats individuels obtenus pour la PAPP-A (MoM) lors de l'opération 12T212 – échantillon 12TC.



Code	trousse, distributeur
KC	DELFLIA / 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 12T212, le risque calculé médian « tous systèmes analytiques » confondus était de 1/681 et l'interprétation consensus : « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 » (tableau XXXVII).

Pour le logiciel Fast screen pre I plus THERMOFISHER, un seul laboratoire utilise encore la version 1.3.5. Les deux versions différentes du logiciel co-existent conduisant à un calcul de risque légèrement différent (tableau XXXVIII).

Quatre vingt deux laboratoires ont calculé un risque inférieur à 1/250 et ont conclu « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 ». Un laboratoire a calculé un risque supérieur à 1/250 et conclu « la patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21 ». Ce résultat est dû à l'utilisation pour le calcul de risque d'une valeur erronée de MoM de CN.

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

Le tableau XXXIX récapitule les résultats médians obtenus par les différents systèmes réactif/logiciel utilisés lors de l'opération 12T212. Comme pour l'opération 12T211, c'est le système Immulite/Prisca SIEMENS qui calcule le risque le plus faible.

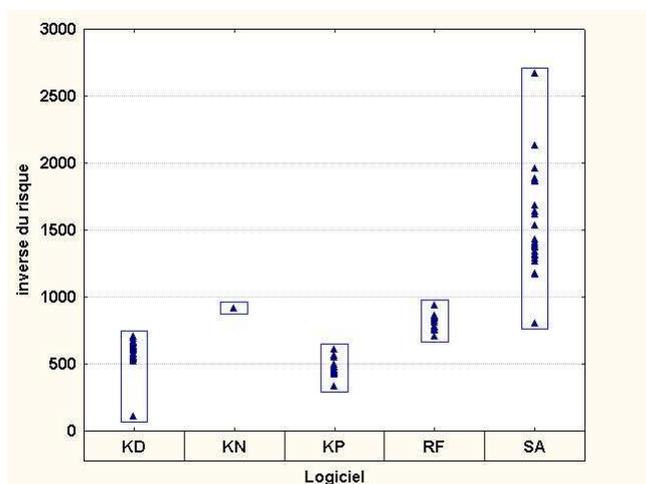
tableau XXXVII : Résultat du calcul de risque tous « systèmes analytiques » confondus et interprétation consensus pour le dépistage 1^{er} trimestre lors de l'opération 12T212.

Echantillon	Risque calculé médian	Interprétation consensus	Nb de laboratoires en accord avec l'interprétation consensus
12TC	1/681	la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21	82/83

tableau XXXVIII : Risques calculés médians et interprétations données pour le dépistage 1^{er} trimestre lors de l'opération 12T212 selon les systèmes de dosages utilisés.

Echantillon	Système de dosage, Distributeur	Risque calculé médian
12TC	DELFLIA / AutoDELFLIA, logiciel Lifecycle 3.2, PERKIN ELMER	1/611
	Kryptor, THERMOFISHER, logiciel Fast screen pre I plus, 1.3.5	1/917
	Kryptor, THERMOFISHER, logiciel Fast screen pre I plus, 1.5	1/460
	Cobas, ROCHE	1/823
	Immuliite, SIEMENS	1/1480

figure 21 : Résultats individuels obtenus pour l'inverse du risque calculé pour le dépistage 1^{er} trimestre lors de l'opération 12T212 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
KN	Fast screen Pré I plus version 1.3.5, THERMOFISHER
KP	Fast screen Pré I plus version 1.5, THERMOFISHER
RF	Ssdw Lab version 5 et 6, ROCHE DIAGNOSTICS
SA	Prisca, SIEMENS MEDICAL SOLUTION DIAGNOSTIC

tableau XXXIX : récapitulatif des résultats médians obtenus par les différents systèmes « réactif/logiciel » utilisés lors de l'opération 12T212

Réactif/logiciel/distributeur	hCG β (MoM)	PAPP-A (MoM)	CN (MoM)	Risque
KC/KC - PERKIN	2,10	0,74	1,16	1/611
KN/KN - THERMOFISHER			1,20	1/917
KN/KP - THERMOFISHER	2,00	0,70	1,24	1/460
RD/RF - ROCHE	2,30	0,90	1,08	1/823
SA/SA - SIEMENS	2,20	1,07	1,08	1/1480

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 fonction de l'état de l'art. Elles tiennent compte à la fois des performances analytiques des réactifs contrôlés et de l'interprétation clinique.

Les LA appliquées lors des opérations 12T211 et 12T212 sont regroupées dans le tableau XXXX.

Les résultats sont satisfaisants avec :

- 95,8% de « bons résultats » (résultats évalués en « A » ou en « B ») pour l'échantillon 12TA, dépistage deuxième trimestre.
- 94,7% pour l'échantillon 12TB, dépistage premier trimestre.
- 95,1% pour l'échantillon 12TC, dépistage premier trimestre

tableau XXXX – Limites acceptables appliquées lors des opérations 12T211 et 12T212.

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

Conclusion générale

Concernant le dépistage au deuxième trimestre, la précision analytique des différentes trousse de dosage est correcte pour tous les paramètres avec des CV_{np} inférieurs à 10% pour les résultats exprimés en unité malgré des effectifs faibles.

Tous les laboratoires ont commenté de façon logique le résultat, rendant une conclusion consensus cohérente en regard du profil des marqueurs sériques de l'échantillon 12TA.

De plus, tous les laboratoires ont commenté le résultat d'AFP et ont donné la conclusion consensus souhaitée.

Concernant le dépistage au deuxième trimestre séquentiel intégré, les résultats des marqueurs sériques maternels 2T obtenus pour l'échantillon 12TA devaient être utilisés combinés à une mesure de clarté nucale pour effectuer un calcul de risque. La CN du cas clinique proposé était située dans la zone pathologique (CN = 2,8 mm/ LCC = 60 mm). Les résultats en MoM de CN variaient selon le logiciel utilisé entre 1,79 et 1,96 MoM. Pour le cas étudié, lorsque les MoM de clarté nucale sont

supérieurs ou égaux à 1,9 MoM (utilisateurs de l'automate Kryptor [KN]), le risque calculé est supérieur à 1/250.

Concernant le dépistage au premier trimestre, la précision intra-technique des différentes trouses utilisées pour doser l'hCG β et la PAPP-A est correcte (CVnp <10%).

Pour la PAPP-A, comme en 2010 et en 2011, quelle que soit la concentration étudiée, la dispersion inter-techniques des résultats exprimés en mUI/l est importante. La transformation des résultats de mUI/l en MoM ne corrige pas cet écart. L'ANSM s'est rapproché des fabricants pour mieux comprendre les sources de ces écarts. L'absence de matériel de référence de niveaux supérieur pour la PAPP-A explique pour partie la dispersion des concentrations en mUI/l.

Le profil des marqueurs sériques au premier trimestre des deux échantillons envoyés aux laboratoires agréés, 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.

Les résultats 2012 du Contrôle National de Qualité des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 sont globalement satisfaisants.