

Annales du Contrôle National de Qualité des analyses de biologie médicale

Marqueurs sériques maternels de la trisomie 21	17T211	Septembre 2017
---	--------	----------------

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

Avril 2018

Marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 2017

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

	17T211
Expédition	11/09/2017
Clôture	9/10/2017
Edition des comptes-rendus individuels	24/11/2017
Echantillons - Paramètres contrôlés	17TA : AFP hCG hCG β estriol libre 17TB : PAPP-A hCG β
Nombre de laboratoires concernés*	86
Nombre de laboratoires participants**	86

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

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

Résumé des opérations 2017

Une opération de contrôle du dépistage de la trisomie 21 fœtale par les marqueurs sériques maternels ont été réalisées en 2017.

Au total, 86 laboratoires étaient concernés. Lors de l'opération 17T211, un échantillon permettait de contrôler les marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 utilisés pour le dépistage au second trimestre et un échantillon permettait de contrôler les paramètres utilisés pour le dépistage au premier trimestre.

Les résultats devaient être rendus en unité et en Multiple de la Médiane (MoM). A partir de simulations de dossiers de patientes, le laboratoire devait effectuer un calcul de risque combinant l'âge maternel, les marqueurs sériques et éventuellement la clarté nucale puis interpréter le résultat. Trois calculs de risque étaient demandés lors de l'opération 17T211 (2^e trimestre, 2^e trimestre séquentiel intégré, 1^{er} trimestre). Le taux sérique d'AFP devait être commenté. Les caractéristiques générales des résultats obtenus pour les marqueurs sériques maternels lors de cette opération sont rapportées dans le tableau I.

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

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

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

tableau I : Récapitulatif des résultats « toutes techniques » obtenus lors de l'opération 17T211.

Paramètres			Echantillon 17TA		Echantillon 17TB	
			Résultat	MoM	Résultat	MoM
2T	AFP	Nombre total de résultats	85	85		
		Médiane (kUI/L - MoM)	27,8	0,64		
		CV (%)	11,3	8,1		
	hCG	Nombre total de résultats	28	28		
Médiane (UI/L - MoM)		31 336	1,27			
CV (%)		7,3	6,4			
hCGβ	Nombre total de résultats	57	57			
	Médiane (UI/L - MoM)	16,5	1,30			
	CV (%)	4,9	5,7			
Estriol libre	Nombre total de résultats	5	5			
	Médiane (nmol/L - MoM)	2,9	0,63			
	CV (%)	7,7	7,1			
1T	PAPP-A	Nombre total de résultats			86	86
		Médiane (mUI/L - MoM)			2 248	0,33
CV (%)				25,3	20,8	
hCGβ	Nombre total de résultats			86	86	
	Médiane (UI/L - MoM)			73,2	2,17	
	CV (%)			6,0	14,7	

- 2T : deuxième trimestre
- 1T : premier trimestre

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 5. 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 (17TA) ou au premier trimestre (17TB). Ils ont été lyophilisés et répondent aux spécifications suivantes :

- Echantillon 17TA - 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.
- Echantillon 17TB - utilisation de prélèvements de femmes entre 33 et 37 ans dont l'âge gestationnel est compris entre 11,0 et 13,0 semaines d'aménorrhée.

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

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

tableau II : Renseignements cliniques donnés lors des opérations 17T211.

	17TA-2T	17TA-2TSI	17TB-1T
Grossesse monofoetale	oui	oui	oui
Tabac	non	non	non
Origine	européenne	européenne	Afrique subsaharienne
Antécédent de trisomie 21	non	non	non
Date de naissance	15/11/1987	15/11/1987	07/07/1983
Date de début de grossesse (DDG)	30/05/2017	30/05/2017	-
Date échographie	-	16/08/2017	11/09/2017
Longueur Cranio-Caudale (LCC)	-	72 mm	72 mm
Clarté Nucale (CN)	-	2,0 mm	2,1 mm
Date de prélèvement	11/09/2017	11/09/2017	11/09/2017
Poids	45 kg	45 kg	65 kg

Les résultats des différents marqueurs ont conduit aux commentaires consensus suivants :
17T211 – 17TA-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 »

17T211 – 17TA-2TSI : interprétation consensus : « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 » et « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de non fermeture du tube neural..... »

17T211 – 17TB-1T : « la patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21 »

Echantillon 17TA - dépistage deuxième trimestre (2T) et deuxième trimestre séquentiel intégré (2TSI)

Choix des combinaisons de dosage

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

Trois combinaisons sont réalisées : les doubles tests (hCG + AFP ou hCG β + AFP) et le triple test (hCG β + AFP + estriol libre). Le double test hCG β + AFP prédomine avec 62% des participants ayant choisi cette combinaison en 2017.

tableau III : Combinaisons utilisées pour le dépistage de la trisomie 21 deuxième trimestre en 2017.

Code	Paramètres dosés	17T211 – 17TA
		Nombre d'utilisateurs
P1	AFP, hCG	27
P3	AFP, hCG β	53
P4	AFP, hCG β , estriol libre	5

Réactifs utilisés pour le dépistage 2T

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

Quatre systèmes de dosage ont été utilisés lors des opérations 17T211 (tableau IV). La répartition entre les différents systèmes est assez homogène.

Les dosages de l'AFP et de l'hCG β ont été réalisés respectivement avec 4 et 3 réactifs différents. Seul un réactif a été utilisé pour doser l'hCG (ROCHE) et l'estriol libre (PERKIN ELMER).

tableau IV – Systèmes de dosage utilisés pour le dépistage T21 deuxième trimestre lors de l'opération 17T211.

Automates / distributeurs	Nombre d'utilisateurs
	17T211 – 17TA
DELFLIA Xpress , PERKIN ELMER	29
AutoDELFLIA, PERKIN ELMER	3
Kryptor, THERMOFISHER	26
Cobas - Modular, ROCHE DIAGNOSTIC	27

Résultats des participants – dépistage 2T

1– AFP

Les résultats concernant le dosage de l'AFP sont donnés dans les tableaux V et VI. Le dosage de l'AFP est effectué par 85 laboratoires. Un résultat en kUI/L et un résultat en MoM ont été exclus des calculs statistiques.

La dispersion inter-laboratoires intra-réactif est généralement acceptable pour les résultats rendus en kUI/L avec des CVnp compris entre 2,8 et 5,2%. Après transformation des résultats en MoM, les CVnp sont compris entre 3,4 et 5,6%.

Les figures 1 et 2 illustrent les résultats individuels en fonction de la trousse utilisée. L'écart de résultat entre les différentes trouses est faible avec des résultats médians variant de 24,5 à 28,7 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 (15,1%) ; cependant, les résultats diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal-Wallis, $p < 0,005$).

La transformation des résultats en MoM, diminue légèrement l'écart de résultat entre les différentes trouses (9,4%) avec des résultats médians variant entre 0,60 et 0,66. Les résultats exprimés en MoM demeurent réactif-dépendants, ils diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal-Wallis, $p < 0,005$).

tableau V : Résultats obtenus pour l'AFP (résultats exprimés en kUI/L) lors de l'opération 17T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	84	27,75	100,0	11,29
Auto Delfia /Delfia Xpress AFP	KC	28	24,50	88,3	2,80
Auto Delfia hAFP/Free hCG dual	KD	3	25,70	92,6	N.C.
Kryptor AFP	KN	26	28,35	102,2	3,27
Cobas AFP	RD	27	28,70	103,4	5,17

tableau VI : Résultats obtenus pour l'AFP (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 17T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	84	0,64	100,0	8,05
Auto Delfia /Delfia Xpress AFP	KC	28	0,60	93,0	3,40
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	3	0,63	97,7	N.C
Kryptor AFP	KN	26	0,66	102,3	3,65
Cobas AFP	RD	27	0,66	102,3	5,62

N : nombre de résultats.

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

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

N.C. : Non Calculé

figure 1 : Résultats individuels obtenus pour l'AFP (kUI/L) lors de l'opération 17T211.

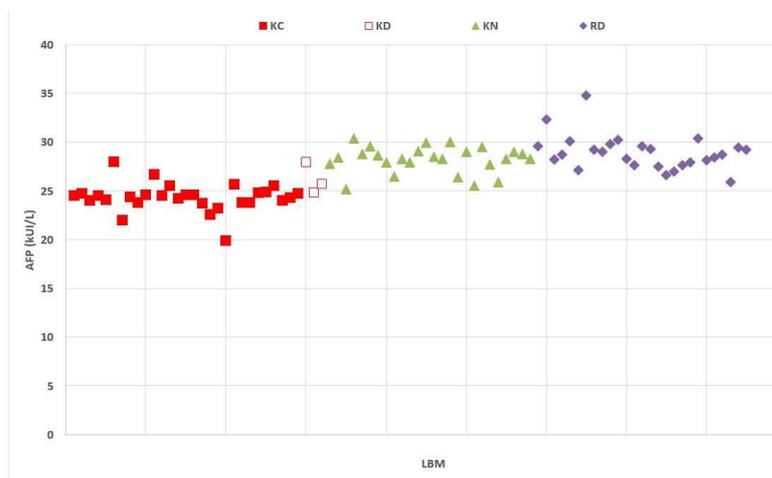
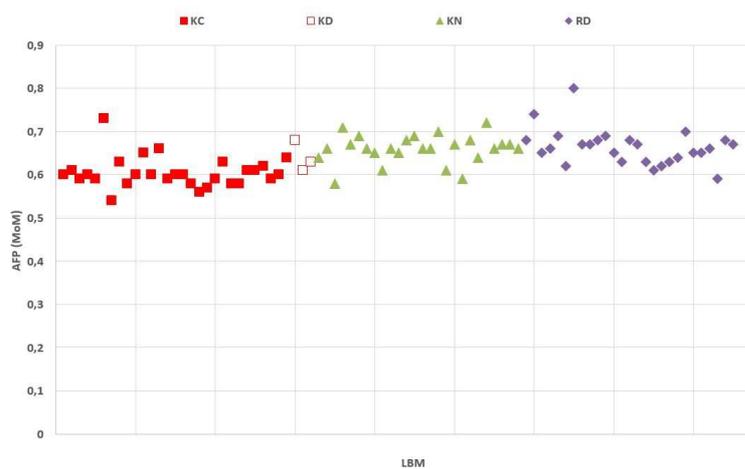


figure 2 : Résultats individuels obtenus pour l'AFP (MoM) lors de l'opération 17T211.



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

2- hCG

Le dosage de l'hCG a été effectué par 27 laboratoires soit 32% des participants. Les résultats concernant le dosage de l'hCG sont donnés dans les tableaux VII et VIII. Un résultat en UI/L a été exclu des calculs statistiques.

Une seule trousse a été utilisée, la trousse Cobas ROCHE [RD]. La dispersion inter-laboratoires intra-réactif des résultats rendus en UI/L est acceptable, proche de 7% (tableau VIII). Après transformation des résultats en MoM, le CVnp est du même ordre (6,4%).

Les figures 3 et 4 illustrent les résultats individuels obtenus.

tableau VII : Résultats obtenus pour l'hCG (résultats exprimés en UI/L) lors de l'opération 17T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	26	31336	100,0	7,31
Cobas hCG	RD	26	31336	100,0	7,31

tableau VIII : Résultats obtenus pour l'hCG (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 17T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	27	1,27	100,0	6,42
Cobas hCG	RD	27	1,27	100,0	6,42

N : nombre de résultats.

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

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

figure 3 : Résultats individuels obtenus pour l'hCG (UI/L) lors de l'opération 17T211.

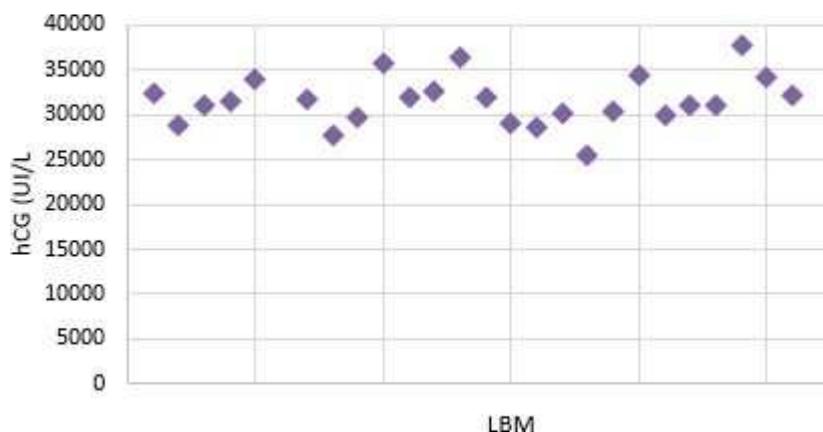
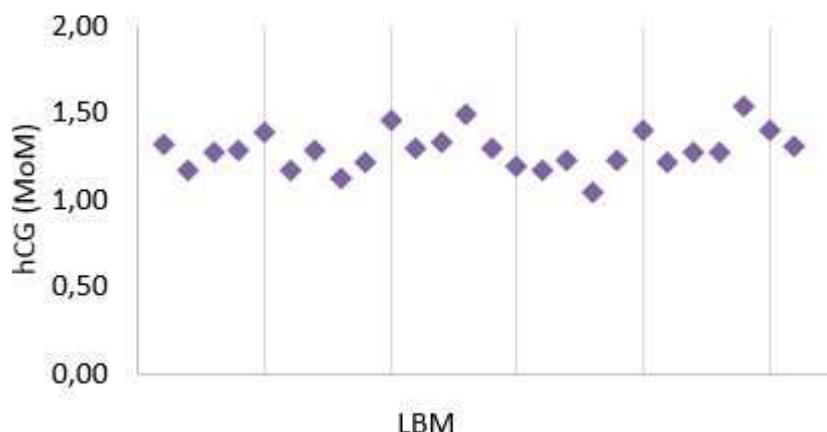


figure 4 : Résultats individuels obtenus pour l'hCG (MoM) lors de l'opération 17T211.



3 - hCG β

Le dosage de l'hCG β a été effectué par 57 laboratoires soit 66% des participant. Les résultats concernant le dosage de l'hCG β sont donnés dans les tableaux IX et X. Un résultat en UI/L a été exclu des calculs statistiques.

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

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

Lorsque les résultats sont exprimés en UI/L aucune différence significative n'est notée et l'écart entre la médiane des trousses est de 7,0%.

La transformation des résultats en MoM, augmente l'écart de résultat entre les différentes trousses (13,8%) avec des résultats médians variant entre 1,17 et 1,35. Les résultats exprimés en MoM diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal-Wallis, $p < 0,005$).

tableau IX : Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en UI/L) lors de l'opération 17T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	56	16,50	100,0	4,94
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	29	16,30	98,8	4,09
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	3	15,70	95,2	N.C.
Kryptor BhCG libre	KN	24	16,85	102,1	5,28

tableau X : Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 17T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	57	1,30	100,0	5,70
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	29	1,26	96,9	4,12
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	3	1,17	90,0	N.C.
Kryptor BhCG libre	KN	25	1,35	103,8	4,67

N : nombre de résultats.

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

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

N.C. : Non Calculé

figure 5 : Résultats individuels obtenus pour l'hCGβ (UI/L) lors de l'opération 17T211.

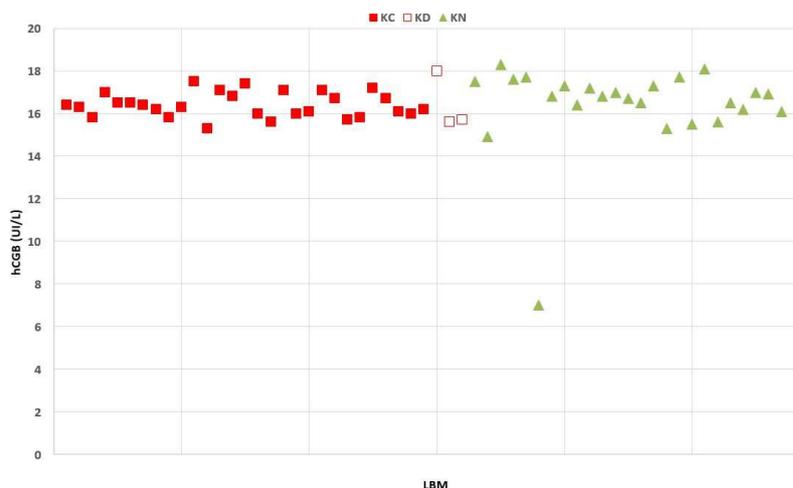
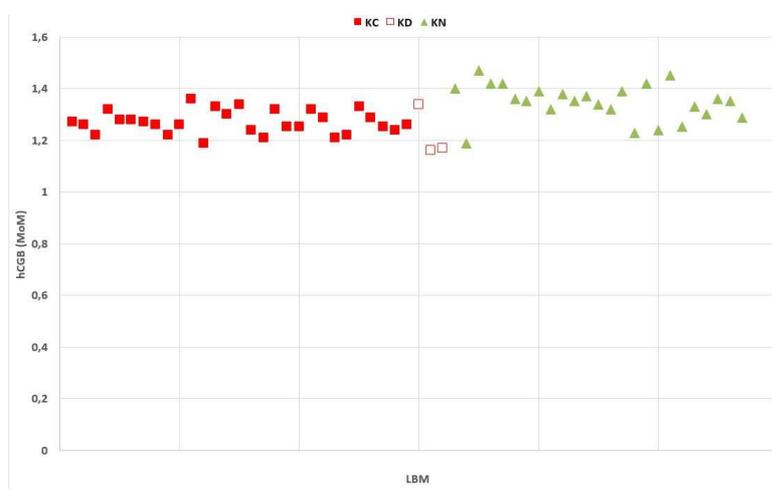


figure 6 : Résultats individuels obtenus pour l'hCGβ (MoM) lors de l'opération 17T211.



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

4- Estriol libre

Le dosage de l'estriol libre a été effectué par 5 laboratoires soit 5,8% des participants.

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

La dispersion inter-laboratoire des résultats bruts est correcte (CVnp : 7,7%). Après transformation des résultats en MoM, la dispersion (CVnp : 7,1%) est similaire.

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

Réactifs	Code	N	Médiane	CVnp (%)
Auto Delfia/Delfia Xpress uE3 PERKIN ELMER	KC	Résultats en nmol/L		
		5	2,9	7,7
		Résultats en MoM		
		5	0,63	7,1

N : nombre de résultats

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

Calcul du risque de trisomie 21 et interprétation des résultats

Lors de l'opération 17T211, le risque calculé médian « tous systèmes analytiques » confondus est de 1/546. Le tableau XII récapitule les risques calculés médians en fonction de la procédure et du système de dosage utilisé.

Concernant le risque de défaut de fermeture du tube neural, tous les laboratoires ont trouvé une AFP inférieure à 2,5 MoM et 83/85 laboratoires ont conclu « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de défaut de fermeture du tube neural » (seuil consensuel de 2,5 MoM acté lors du congrès de médecine fœtale, Morzine 2005). Deux laboratoires n'ont pas rendu de conclusion.

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

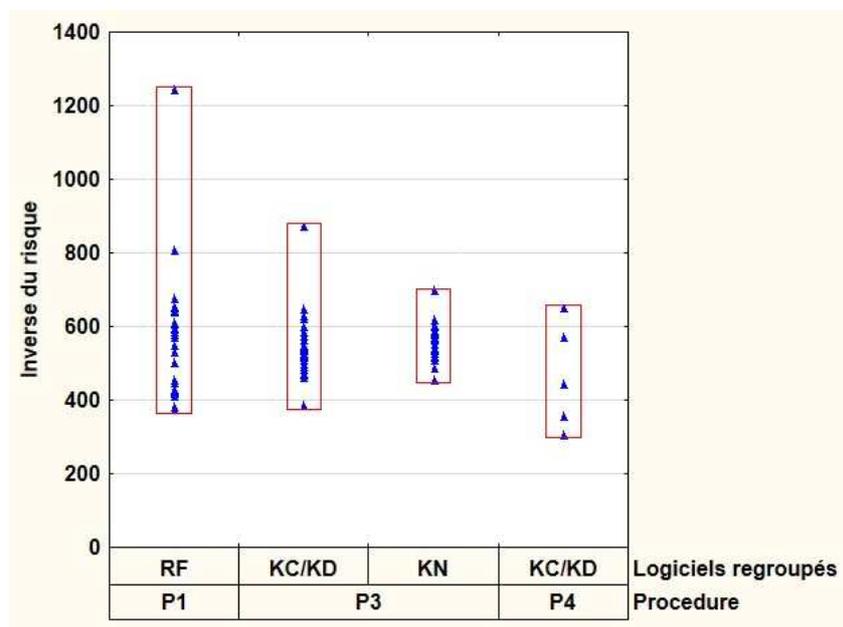
La procédure utilisée n'influe pas sur le calcul de risque. De même, le logiciel utilisé n'influe pas sur le calcul de risque (figure 7).

A noter, les résultats obtenus avec les versions 3.2 et 4.0 du logiciel Lifecycle ont été regroupés (un seul laboratoire utilise encore le logiciel version 3.2).

tableau XII : Risques calculés médians selon les procédures et les systèmes de dosage utilisés lors de l'opération 17T211.

Echantillon	Procédure	Système, Distributeur	Risque calculé médian
17TA	AFP, hCG	Cobas, ROCHE DIAGNOSTIC	1/579
	AFP et hCG β	AutoDELFIA, PERKIN ELMER	1/527
		Kryptor, THERMOFISHER	1/565
	AFP, hCG β et estriol libre	AutoDELFIA, PERKIN ELMER	1/443

figure 7 : Résultats individuels obtenus pour l'inverse du risque calculé dépistage deuxième trimestre lors de l'opération 17211 en fonction de la procédure et du logiciel de calcul utilisé. Les boîtes représentent la dispersion intra-procédure et la dispersion intra-logiciel. Les triangles représentent les résultats individuels.



Code Procédure	Paramètres dosés	Code logiciel	Logiciels, Distributeurs
P1	AFP, hCG	KC/KD	Lifecycle version 3.2 et 4.0, PERKIN ELMER
P3	AFP, hCG β	KN	Fast screen pre I plus version 2.1 et 3.0, THERMOFISHER
P4	AFP, hCG β , estriol libre	RF	Ssdw Lab version 6.1, ROCHE DIAGNOSTIC

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

Les résultats biologiques bruts obtenus avec l'échantillon 17TA devaient également être utilisés, combinés aux renseignements cliniques et échographiques (Clarté Nucale et Longueur Cranio Caudale) fournis, pour effectuer un calcul de risque dans le cadre du dépistage séquentiel intégré du 2^e trimestre.

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 XIII. La valeur modale qui est la valeur la plus fréquemment notée varie selon le logiciel entre 1,11 et 1,26 MoM.

tableau XIII : Clarté nucale exprimée en MoM, valeurs modales obtenues lors de l'opération 16T211 pour l'échantillon 17TA.

code	logiciels	Valeur modale (MoM)
-	Tous logiciels	1,17
KC/KD	Life cycle version 3.2 et 4.0, PERKIN ELMER	1,17
KN	Fast screen pre I plus version 2.1 et 3.0, THERMOFISHER	1,26
RF	Ssdw Lab version 6.1, ROCHE DIAGNOSTIC	1,11

2- AFP

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

L'écart maximal entre les résultats médians obtenus par la technique rendant les résultats les plus élevés et celle donnant les résultats les plus faibles est de 9,4%, identique à l'écart observé pour les MoM dépistage 2^e trimestre.

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

tableau XIV : 2TSI - Résultats obtenus pour l'AFP (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 17T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	84	0,64	100,0	7,76
Auto Delfia /Delfia Xpress AFP	KC	29	0,60	93,0	4,32
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	3	0,63	97,7	N.C.
Kryptor AFP	KN	25	0,66	102,3	5,05
Cobas AFP	RD	27	0,66	102,3	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.

N.C. : Non Calculé

3- hCG

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

Une seule trousse a été utilisée, la trousse Cobas ROCHE [RD]. La dispersion inter-laboratoires intra-réactif des résultats est acceptable (6,4%)

tableau XV : 2TSI - Résultats obtenus pour l'hCG (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 17T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	27	1,27	100,0	6,42
Cobas hCG	RD	27	1,27	100,0	6,42

N : nombre de résultats.

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

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

4- hCG β

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

L'écart maximal entre les résultats médians obtenus par la technique rendant les résultats les plus élevés et celle donnant les résultats les plus faibles est de 14,7%, du même ordre que l'écart observé pour les MoM dépistage 2^e trimestre (15,9%).

tableau XVI : 2TSI - Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 17T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	55	1,29	100,0	6,90
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	29	1,26	97,7	3,82
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	3	1,17	90,7	N.C.
Kryptor BhCG libre	KN	23	1,36	105,4	5,45

N : nombre de résultats.

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

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

N.C. : Non Calculé

5- Estriol libre

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

tableau XVII : 2TSI - Résultats obtenus pour l'estriol libre (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 17T211.

Réactifs	Code	N	Médiane	CVnp (%)
Auto Delfia/Delfia Xpress uE3 PERKIN ELMER	KC	5	0,63	7,7

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

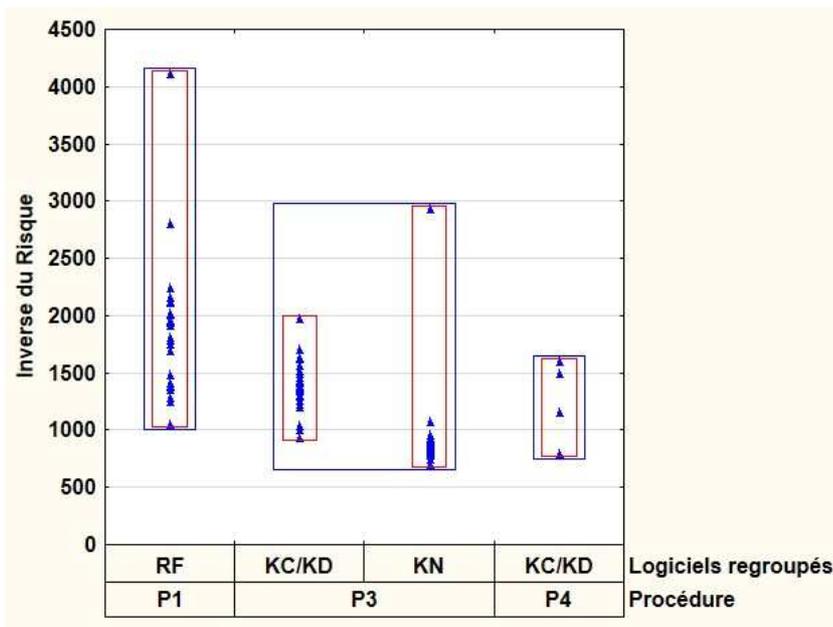
Lors de l'opération 17T211, le risque calculé médian « tous systèmes analytiques » confondus est de 1/1363. Quatre-vingt-quatre laboratoires calculent un risque inférieur à 1/250 et 83/84 laboratoires concluent « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 » (tableau XVIII et figure 8). Un laboratoire n'a pas rendu de conclusion.

Les variations observées sur le calcul de risque sont associées au logiciel utilisé. Le risque calculé avec le logiciel ROCHE est légèrement plus faible (figure 8).

tableau XVIII : Risques calculés médians selon les procédures et les systèmes de dosage utilisés lors de l'opération 17T211

Echantillon	Procédure	Système, Distributeur	Risque calculé médian
17TA	AFP, hCG	Cobas, ROCHE DIAGNOSTIC	1/1912
	AFP et hCG β	AutoDELFIA, PERKIN ELMER	1/1371
		Kryptor, THERMOFISHER	1/874
	AFP, hCG β et estriol libre	AutoDELFIA, PERKIN ELMER	1/1196

figure 8 : Résultats individuels obtenus pour l'inverse du risque calculé dépistage séquentiel intégré 2^e trimestre lors de l'opération 17T211 en fonction de la procédure et du logiciel de calcul utilisé. Les boîtes représentent la dispersion intra-procédure et la dispersion intra-logiciel. Les triangles représentent les résultats individuels.



Code Procédure	Paramètres dosés	Code logiciel	Logiciels, Distributeurs
P1	AFP, hCG	KC/KD	Lifecycle version 3.2 et 4.0, PERKIN ELMER
P3	AFP, hCG β	KN	Fast screen pre I plus version 2.1 et 3.0, THERMOFISHER
P4	AFP, hCG β , estriol libre	RF	Ssdw Lab version 6.1, ROCHE DIAGNOSTIC

Echantillon 17TB – dépistage premier trimestre

Quatre-vingt-six laboratoires ont rendu des résultats.

Réactifs utilisés pour le dépistage premier trimestre

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

Trois systèmes « réactifs/automates » ont été utilisés lors des opérations 17T211 (tableau XIX et figure 9). La répartition entre les trois systèmes restants est assez homogène.

figure 9 : Répartition des réactifs utilisés pour le dépistage T21 premier trimestre lors de l'opération 17T211.

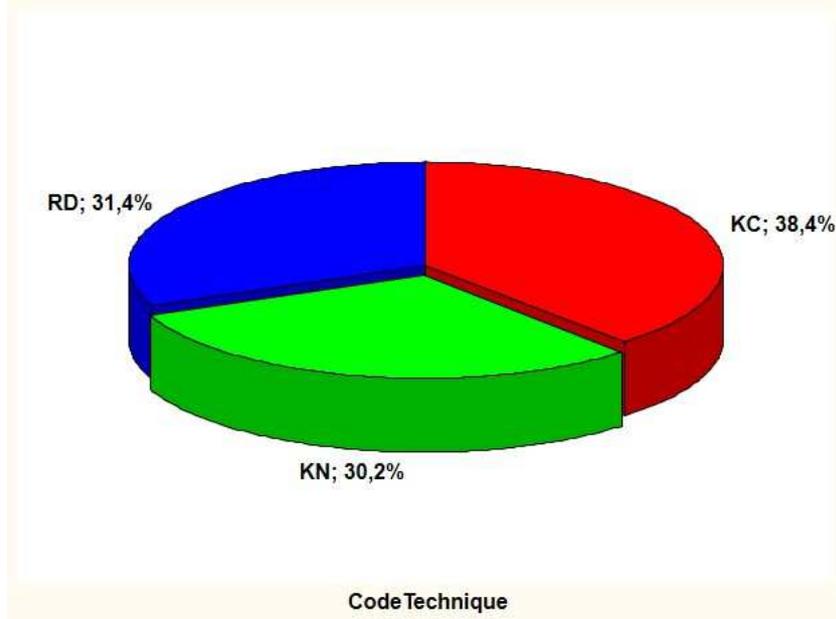


tableau XIX – Réactifs utilisés pour le dépistage T21 premier trimestre lors de l'opération 17T211.

Code	réactifs, distributeurs	Nombre d'utilisateurs
		17T211 – 17TB
KC	AutoDELFIA, DELFIA XPress PERKIN	33
KN	Kryptor, THERMOFISHER	26
RD	Cobas, ROCHE DIAGNOSTIC	27

Résultats des participants

1- Clarté nucale

Le calcul des MoM de clarté nucale a été réalisé par 86 laboratoires. Les résultats concernant le calcul des MoM de CN sont donnés dans le tableau XX. La valeur modale varie entre 1,33 et 1,17 MoM.

tableau XX : Clarté nucale exprimée en MoM, valeurs modales obtenues lors de l'opération 17T211 - échantillon 17TB.

code	logiciels	Valeur modale (MoM)
-	Tous logiciels	1,23
KD/KC	Life cycle version 3.2 et 4.0 PERKIN ELMER	1,23
KN	Fast screen pre I plus version 2.1 et 3.0, THERMOFISHER	1,33
RF	Ssdw Lab version 6 .1, ROCHE DIAGNOSTIC	1,17

2- hCG β

Les résultats concernant le dosage de l'hCG β sont donnés dans les tableaux XXI et XXII. Un résultat en UI/L 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 3,7 et 5,5%. Des résultats équivalents (de 4,4% à 5,5%) sont obtenus après transformation des résultats en MoM.

Les figures 10 et 11 illustrent les résultats individuels en fonction de la trousse de réactif utilisée. Les résultats exprimés en UI/L diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal-Wallis, $p < 0,001$). L'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts (trousse DELFIA PERKIN ELMER [KC]) et la médiane de la trousse donnant les résultats les plus bas (trousse Cobas ROCHE [RD]) est de 8,2%.

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 DELFIA PERKIN ELMER [KC]) est augmentée (23,5% versus 8,2%).

tableau XXI : Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en UI/L) lors de l'opération 17T211

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	85	73,20	100,0	5,97
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	33	74,50	101,8	3,98
Kryptor BhCG libre	KN	25	74,40	101,6	3,69
Cobas hCGB	RD	27	68,40	93,4	5,53

tableau XXII : Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 17T211

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	86	2,17	100,0	14,74
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	33	2,06	94,7	4,86
Kryptor BhCG libre	KN	26	2,17	100,0	4,43
Cobas hCGB	RD	27	2,57	118,2	5,48

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 10 : Résultats individuels obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en UI/L) lors de l'opération 17T211-échantillon 17TB.

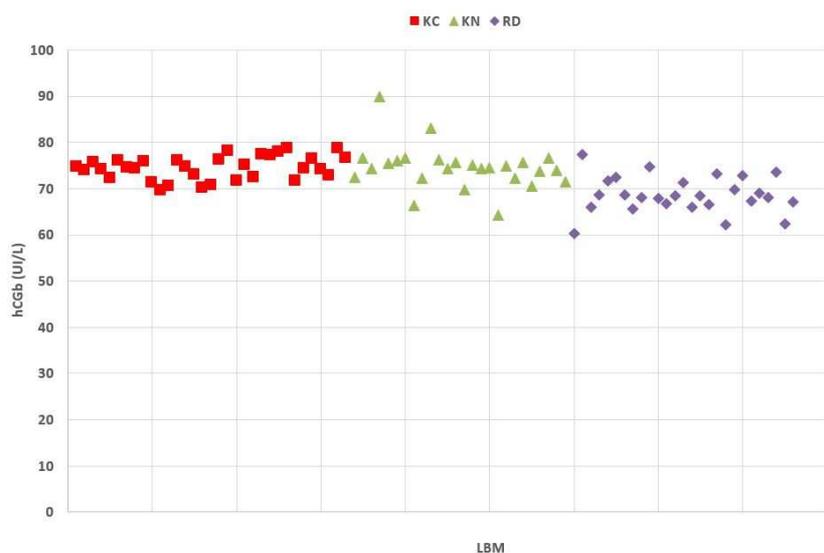
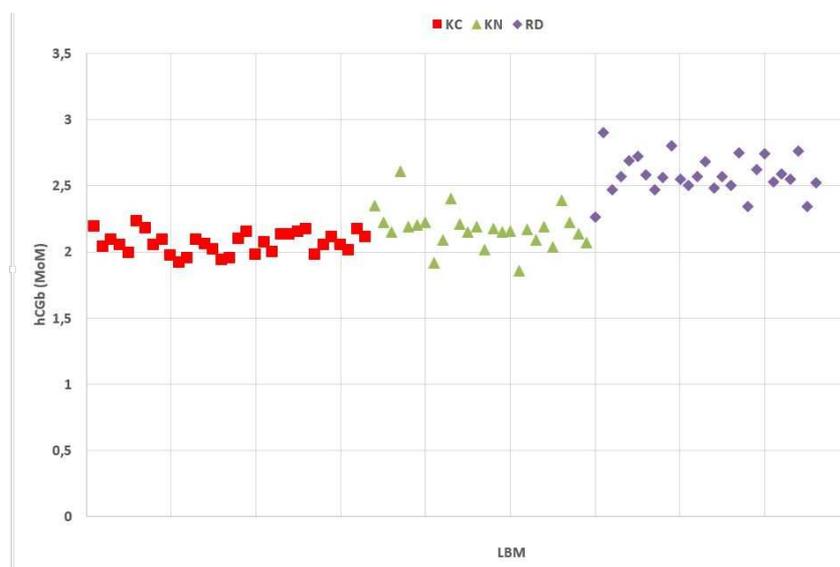


figure 11 : Résultats individuels obtenus pour l'hCG β (MoM) lors de l'opération 17T211 – échantillon 17TB



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

3- PAPP-A

Les résultats concernant le dosage de PAPP-A sont donnés dans les tableaux XXIII et XXIV. Deux résultats en mUI/L et 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 3,2% et 5,6% (tableau XXIV). Des résultats équivalents sont obtenus après transformation des résultats en MoM (de 4,0% à 6,7%).

Les figures 12 et 13 illustrent les résultats individuels obtenus en fonction de la trousse utilisée. Les résultats exprimés en mUI/L diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal-Wallis, $p < 0,001$). L'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts (THERMOFISHER [KN]) et celle donnant les résultats les plus bas (PERKIN ELMER [KC]) est important (36,6%).

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 (ROCHE [RD]) et celle donnant les résultats les plus bas (PERKIN ELMER [KC]) reste du même ordre (30,3% versus 36,6%).

tableau XXIII – Résultats obtenus pour la PAPP-A (résultats exprimés en mUI/L) lors de l'opération 17T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	84	2248	100,0	25,31
Auto Delfia/ Delfia Xpress PAPP-A	KC	33	1647	73,3	3,20
Kryptor PAPP-A	KN	24	2470	109,9	4,74
Cobas PAPP-A	RD	27	2309	102,7	5,55

tableau XXIV – Résultats obtenus pour la PAPP-A (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 17T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	82	0,33	100,0	20,78
Auto Delfia/ Delfia Xpress PAPP-A	KC	33	0,32	97,0	4,63
Kryptor PAPP-A	KN	23	0,33	100,0	6,74
Cobas PAPP-A	RD	26	0,42	127,3	3,97

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 la PAPP-A (mUI/L) lors de l'opération 17T211.

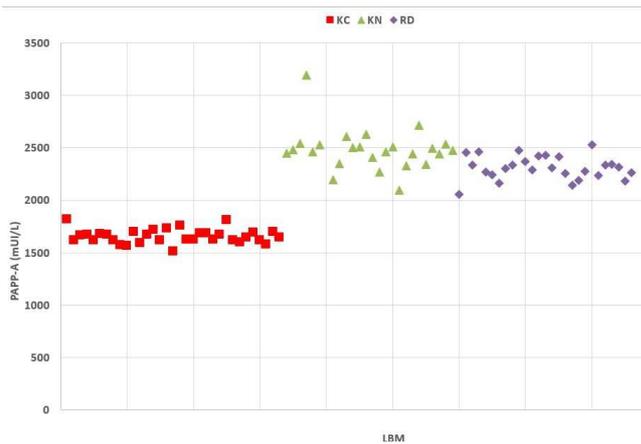
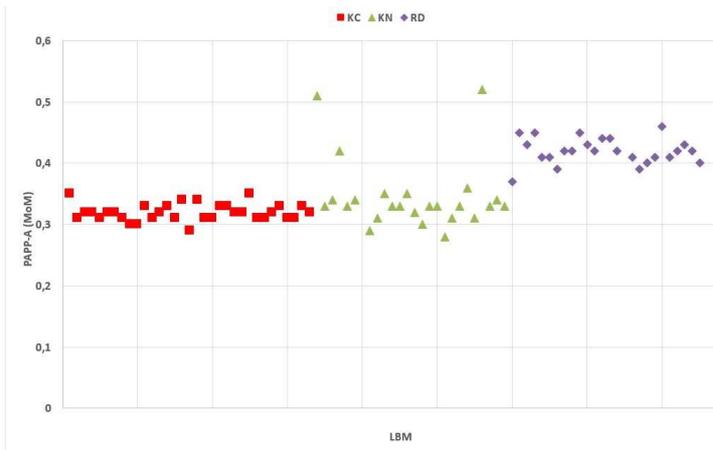


figure 13– Résultats individuels obtenus pour la PAPP-A (MoM) lors de l'opération 17T211.



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

3- Calcul du risque de trisomie et interprétation des résultats

Lors de l'opération 17T211, le risque calculé médian « tous systèmes analytiques » confondus était de 1/78 et l'interprétation consensus : « la patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21 » (tableau XXV).

Quatre-vingt-six laboratoires ont calculé un risque supérieur à 1/250 et ont conclu «la patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21».

La figure 14 illustre les résultats individuels obtenus en fonction du logiciel utilisé.

Le tableau XXVI récapitule les résultats médians obtenus par les différents systèmes réactif/logiciel utilisés lors de l'opération 17T211. C'est le système PERKIN ELMER qui calcule le risque médian le plus faible.

Le tableau XXVII récapitule l'ensemble des résultats médians obtenus par les différents systèmes « réactif/logiciel » lors de l'opération 17T211. On notera que le système ROCHE rend pour les marqueurs sériques, des résultats en MoM plus élevés. Une situation identique était notée lors de l'opération 16T212. Les résultats globaux obtenus via le club utilisateur devront être soigneusement analysés afin de vérifier si les résultats obtenus au cours de l'année 2017 vont dans le même sens. L'ANSM prévoit d'interroger la société ROCHE à ce sujet.

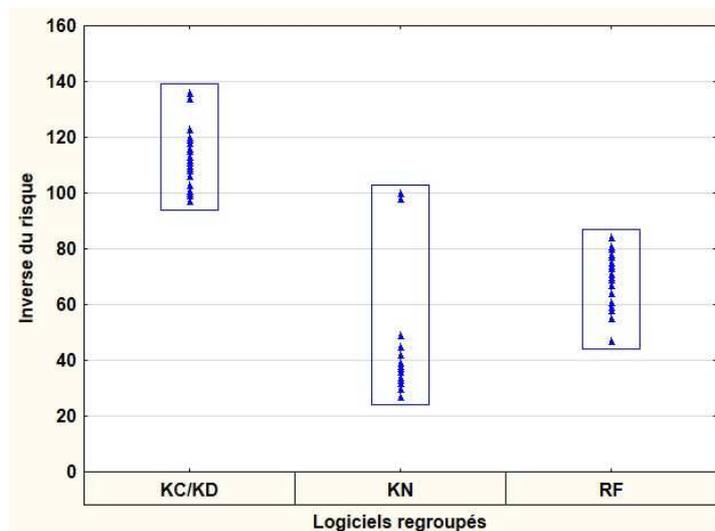
tableau XXV : Résultat du calcul de risque tous « systèmes analytiques » confondus et interprétation consensus pour le dépistage 1T lors de l'opération 17T211.

Echantillon	Risque calculé médian	Interprétation consensus	Nb de laboratoires en accord avec l'interprétation consensus
17TB	1/78	la patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21	86/86

tableau XXVI : Risques calculés médians et interprétations données pour le dépistage 1T lors de l'opération 17T211 selon les systèmes de dosages utilisés.

Echantillon	Système de dosage, Distributeur	Risque calculé médian
17TB	DELFIAXPress / AutoDELFIAX, logiciel Lifecycle v. 3.2 et 4.0, PERKIN ELMER	1/112
	Kryptor, logiciel Fast screen pré I plus, v. 2.0 et 2.1, THERMOFISHER	1/37
	Cobas, ROCHE	1/73

figure 14 : Résultats individuels obtenus pour l'inverse du risque calculé pour le dépistage 1T lors de l'opération 17T211 en fonction du logiciel de calcul utilisé. Les boîtes représentent la dispersion intra-logiciel. Les triangles représentent les résultats individuels.



Code logiciel	Logiciels, Distributeurs
KC/KD	Lifecycle version 3.2 et 4.0, PERKIN ELMER
KN	Fast screen Pré I plus version 2.1 et 3.0, THERMOFISHER
RF	Ssdw Lab version 6.1, ROCHE DIAGNOSTICS

tableau XXVII: récapitulatif des résultats médians obtenus par les différents systèmes « réactif/logiciel » utilisés lors de l'opération 17T211

Réactif/logiciel - distributeur	hCG β (MoM)	PAPP-A (MoM)	CN (MoM)	Risque
KC/ KC-KD - PERKIN	2,06	0,32	1,23	1/112
KN/KN - THERMOFISHER	2,17	0,33	1,33	1/37
RD/RF - ROCHE	2,57	0,42	1,17	1/73

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 de l'opération 17T211 sont regroupées dans le tableau XXVIII.

Les résultats sont satisfaisants avec :

- 94,6% de « résultats conformes » (résultats évalués en « A » ou en « B ») pour l'échantillon 17TA, dépistage deuxième trimestre.
- 95,6% pour l'échantillon 17TB, dépistage premier trimestre.

tableau XXVIII – Limites acceptables appliquées lors de l'opération 17T211.

	Echantillons	
	17TA-2T	17TB-1T
AFP (kUI/L) – AFP (MoM)	12%	-
hCG (UI/L – hCG (MoM)	12%	-
hCG β (UI/L) - hCG β (MoM)	12%	-
estriol libre (nmol/L) – estriol libre (MoM)	15%	-
hCG β (UI/L - hCG β (MoM)		12%
PAPP-A (mUI/L) – PAPP-A (MoM)		12%

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 CV_{np} inférieurs à 8%.

De plus, tous les laboratoires ont commenté de façon logique leurs résultats et ont tous rendu la conclusion consensus et la 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 17TA 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'hCG β et la PAPP-A est très bonne avec des CV_{np} très fréquemment inférieur à 5%. Après transformation en MoM, les résultats rendus avec le système ROCHE sont légèrement plus élevés. L'ANSM prévoit d'interroger la société ROCHE sur ce sujet. Enfin, les laboratoires ont commenté de façon logique les résultats, rendant une conclusion consensus cohérente en regard du profil des marqueurs sériques /clarté nucale proposé.