

# Annales du Contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie Médicale

Dosage des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 :  
AFP  
hCG totale  
 $\beta$ -hCG libre  
estriol libre

Marqueurs sériques maternels  
de la trisomie 21

08T21

juin et octobre 2008

Edition : octobre 2009

# Marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 2008

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

	08T211	08T212
Expédition	02/06/08	22/09/08
Clôture	30/06/08	20/10/08
Edition des compte-rendus individuels	02/09/08	06/01/09
Echantillon - Paramètres contrôlés	08TA : AFP, hCG totale, $\beta$ -hCG libre, estriol libre	08TB : AFP, hCG totale, $\beta$ -hCG libre, estriol libre
Nombre de laboratoires concernés*	74	73
Nombre de laboratoires participants**	72	72

\* Laboratoires ayant déclaré à l'Afssaps 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 2008

Deux opérations de contrôle du dépistage de la trisomie 21 fœtale par les marqueurs sériques maternels ont été réalisées en 2008.

Au total 74 (08T211) et 73 laboratoires (08T212) étaient concernés, la participation est supérieure à 97%.

En 2008, les résultats de 71 et de 72 laboratoires ont été exploités lors des opérations 08T211 et 08T212.

Les laboratoires devaient doser les marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 selon la procédure utilisée dans leur laboratoire (double ou triple test) et rendre leurs résultats en unité et en Multiple de la Médiane (MoM). A partir d'une simulation d'un dossier de patiente comportant les dates de naissance, de début de grossesse, de prélèvement, le poids maternel et l'imprégnation tabagique, le laboratoire devait effectuer un calcul de risque combinant l'âge maternel et les marqueurs sériques puis interpréter le résultat. De même, 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, réponse homogène du groupe 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 08T211 et 08T212

Paramètre		08T211		08T212	
		Résultat	MoM	Résultat	MoM
AFP	Nombre total de participants	71	71	72	72
	Médiane (kUI/l - MoM)	28,3	0,93	39,2	2,16
	CV (%)	8,6	4,8	5,5	8,2
hCG totale	Nombre total de participants	47	46	48	48
	Médiane (UI/l - MoM)	51 280	2,0	38 097	1,75
	CV (%)	5,8	10,5	10,4	15,9
$\beta$ -hCG libre	Nombre total de participants	24	24	24	24
	Médiane (UI/l - MoM)	38,4	2,70	18,9	1,47
	CV (%)	2,9	6,5	4,3	8,1
Estriol libre	Nombre total de participants	9	9	9	9
	Médiane (nmol/l - MoM)	2,8	0,84	3,3	1,44
	CV (%)	6,6	7,1	6,7	10,6

## 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 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 ( $SD / \text{médiane}$ ) 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  $p < 0,05$ .

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

## 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. Les sérums constituant les pools ont été conservés congelés jusqu'au moment de l'envoi et répondent aux spécifications suivantes : 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. Les échantillons ont été envoyés aux laboratoires sous forme liquide.

Avant l'envoi, l'expert F. Muller a contrôlé la reproductibilité de 10 échantillons pris au hasard et la bonne stabilité des échantillons après 4 jours 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 08T211 et 08T212.

	08T211	08T212
Grossesse monofoetale	oui	oui
Tabac	non	non
Date de naissance	01/01/1972	01/01/1978
Date de début de grossesse	10/01/2008	20/06/2008
Date de prélèvement	17/04/2008	20/09/2008
Poids	65 kg	115 kg

Les résultats des différents marqueurs devaient conduire aux commentaires suivants :

08T211 : « la patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21 »  
« la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de non fermeture du tube neural..... »

08T212 : « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 »  
« la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de non fermeture du tube neural..... »

## Réception des échantillons

L'envoi et la réception des échantillons se sont bien déroulés. La très grande majorité de laboratoires participants, 100% pour l'opération 08T211 et 98,6% pour l'opération 08T212, ont reçu l'échantillon en moins de 72 heures. Seul un laboratoire a reçu les échantillons plus tardivement, ses résultats n'en sont pas affectés et ont donc été inclus dans l'analyse statistique.

Lors de l'opération 08T211, un bordereaux-réponse a été rendu sans résultat (arrêt de l'activité), les résultats de 71 laboratoires ont été pris en compte.

Lors de l'opération 08T212, les résultats des 72 laboratoires ont été exploités.

## Choix des marqueurs

Les marqueurs utilisés sont détaillés dans le tableau III. Rappelons que deux marqueurs au moins doivent être dosés, dont l'hCG totale ou le  $\beta$ -hCG libre et l'AFP ou l'estriol libre.

**tableau III** : marqueurs sériques maternels utilisés pour le dépistage de la trisomie 21 en 2008.

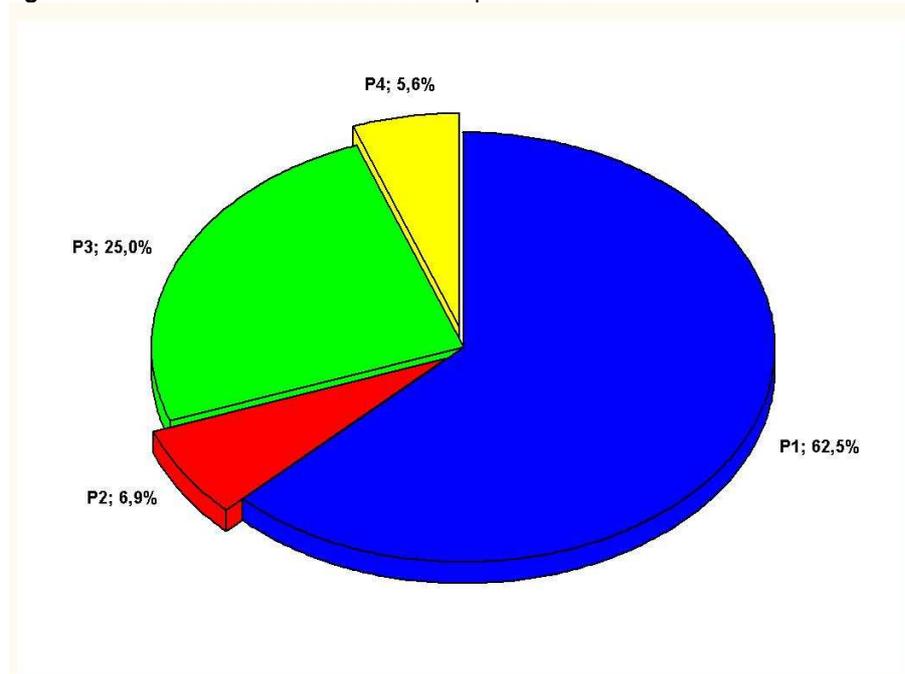
marqueurs sériques	nombre (%) d'utilisateurs	
	08T211	08T212
AFP	71 (100%)	72 (100%)
hCG totale	47 (66,2%)	48 (66,7%)
$\beta$ -hCG libre	24 (33,8%)	24 (33,3%)
estriol	9 (12,7%)	9 (12,5%)

Quatre combinaisons sont réalisées (figure 1 et tableau IV) : les doubles tests (hCG totale + AFP ou  $\beta$ -hCG libre + AFP) et les triples tests (hCG totale + AFP + estriol libre ou  $\beta$ -hCG libre + AFP + estriol libre). Le double test hCG totale + AFP prédomine nettement avec 63,4 puis 62,5% des participants ayant choisi cette combinaison en 2008.

**tableau IV** : Combinaisons utilisées pour le dépistage de la trisomie 21 en 2008.

Code	Paramètres dosés	08T211	08T212
		% utilisateurs	% utilisateurs
P1	AFP, hCG totale	63,4	62,5
P2	AFP, hCG totale, estriol libre	2,8	6,9
P3	AFP, $\beta$ -hCG libre	25,4	25,0
P4	AFP, $\beta$ -hCG libre, estriol libre	8,4	5,6

**figure 1** : Combinaisons utilisées lors de l'opération 08T212.



## Réactifs utilisés

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.

Sept systèmes « réactifs/automates » ont été utilisés lors des opérations 08T211 et 08T212 (tableau V). En 2008, PERKIN ELMER commercialise un nouveau réactif [KD] permettant le dosage simultané de l'AFP et de la  $\beta$ -hCG libre. Les systèmes ACS : 180 SIEMENS [RI] et ADVIA : Centaur [SI] tendent à ne plus être utilisés, les 5 autres systèmes sont répartis de façon homogène.

Le dosage de l'AFP et de l'hCG totale ont été réalisés avec 7 et 6 réactifs différents. Seuls 4 réactifs ont été utilisés pour doser la  $\beta$ -hCG libre (Kryptor, BRAHMS France, Immulite SIEMENS, DELFIA et DELFIA Dual, PERKIN ELMER) et un seul réactif a été utilisé pour doser l'estriol libre (DELFLIA, PERKIN ELMER).

L'AFP étant dosée par tous les laboratoires, quelle que soit la combinaison utilisée, nous présentons la répartition des réactifs utilisés pour le dosage de l'AFP lors de l'opération 08T212 sur la figure 2.

figure 2 : répartition des réactifs utilisés lors de l'opération 08T212 pour le dosage de l'AFP.

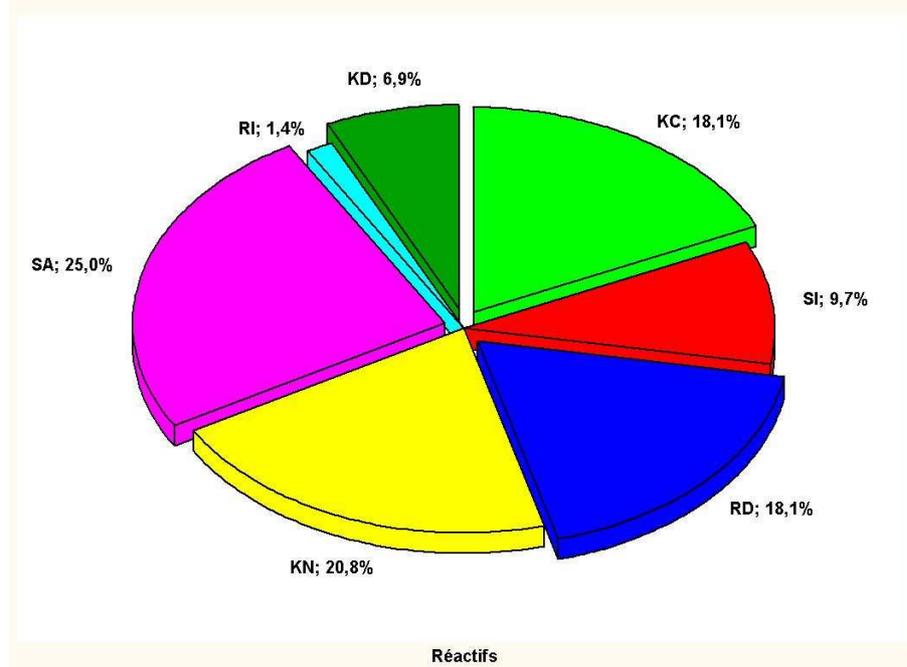


tableau V – Réactifs utilisés lors des opérations 08T211 et 08T212 pour le dosage de l'AFP.

Code	réactifs, distributeurs	Nombre d'utilisateurs	
		08T211	08T212
KC	DELFLIA/ AutoDELFLIA AFP , PERKIN ELMER	12	13
KD	DELFLIA/ AutoDELFLIA AFP/ $\beta$ -hCG dual , PERKIN ELMER	5	5
KN	Kryptor AFP, BRAHMS France	15	15
RD	Elecsys AFP, ROCHE DIAG.	11	13
RI	ACS: 180 AFP, SIEMENS	2	1
SA	Immulite AFP, SIEMENS	17	18
SI	ADVIA Centaur AFP, SIEMENS	9	7

# 08T211

## Echantillon 08TA

### Résultats des participants

#### 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 71 laboratoires. La dispersion inter-laboratoires intra-réactif est acceptable pour les résultats rendus en kUI/l avec des CVnp compris respectivement entre 2,1 et 6,7%. Après transformation des résultats en MoM, seul le réactif Delfia PERKIN ELMER [KC] présente une dispersion accrue (CVnp = 11,4% versus 6,7%). Pour tous les autres réactifs les CVnp sont inférieurs à 5%. Il faut noter que pour les utilisateurs du système PERKIN ELMER [KC], selon la procédure de dosage utilisée par le laboratoire, 2 configurations sont possibles avec d'une part une médiane de référence utilisée par les laboratoires dosant l'AFP et la  $\beta$ -hCG et d'autre part une autre médiane de référence pour les laboratoires dosant l'AFP et l'hCG totale. Ceci se traduit par une augmentation de la dispersion des résultats PERKIN ELMER [KC] lorsqu'ils sont exprimés en MoM.

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 26,1 à 30,6 kUI/l, c'est la trousse ADVIA Centaur SIEMENS [SI] 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 Immulite SIEMENS [SA], est modéré (15,9%). 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 encore plus faible avec des résultats médians variant entre 0,90 et 0,95, sans différence significative. La dispersion inter-réactif exprimée en MoM est plus faible que celle des résultats bruts (4,8% versus 8,6%).

tableau VI – Résultats obtenus pour l'AFP (résultats exprimés en kUI/l).

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		71	28,30	100,0	8,64
Delfia /Auto Delfia /Delfia Xpress AFP	KC	12	27,10	95,8	6,70
Delfia/ Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	5	28,30	100,0	2,10
Kryptor AFP	KN	15	30,10	106,4	2,71
Elecsys AFP	RD	11	28,70	101,4	4,65
ACS:180 AFP	RI	2			
Immulite / Imm. 2000/ Imm. 2500 AFP	SA	17	26,10	92,2	3,41
AD VIA Centaur AFP	SI	9	30,60	108,1	4,00

Pour la trousse ACS : 180 Siemens [RI], les résultats obtenus sont les suivants : 26,0 et 30,1 kUI/l.

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

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		71	0,93	100,0	4,78
Delfia /Auto Delfia /Delfia Xpress AFP	KC	12	0,91	97,8	11,40
Delfia/ Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	5	0,95	102,2	2,34
Kryptor AFP	KN	15	0,94	101,1	3,15
Elecsys AFP	RD	11	0,90	96,8	4,12
ACS:180 AFP	RI	2			
Immulite / Imm. 2000/ Imm. 2500 AFP	SA	17	0,92	98,9	4,43
AD VIA Centaur AFP	SI	9	0,95	102,2	3,90

Pour la trousse ACS : 180 Siemens [RI], les résultats obtenus sont les suivants : 0,77 et 0,89 MoM.

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 08T211.

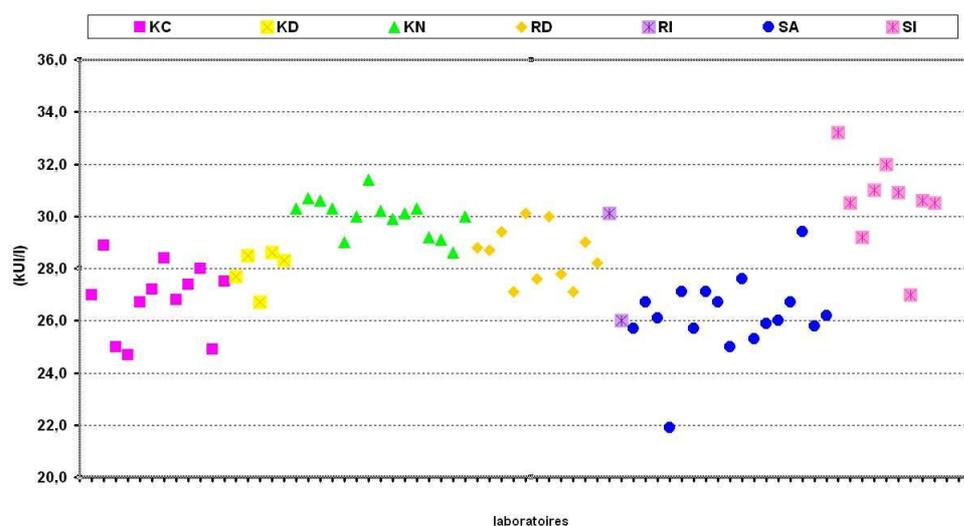
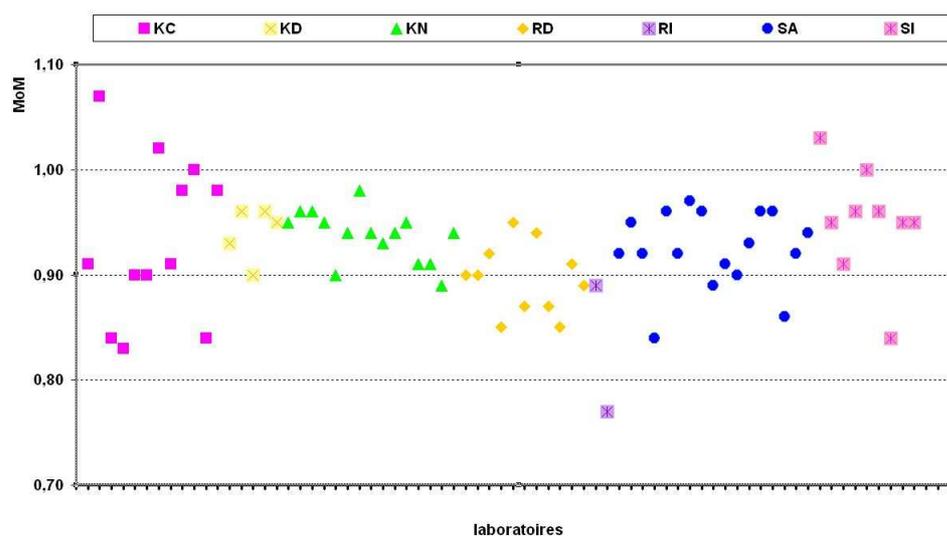


figure 4 – Résultats individuels obtenus pour l'AFP (MoM) lors de l'opération 08T211.



Code	trousse, distributeur
KC	DELFIA / AutoDELFIA, PERKIN ELMER
KD	DELFIA / AutoDELFIA Dual AFP/β-hCG dual, PERKIN ELMER
KN	Kryptor, BRAHMS France
RD	Elecsys, ROCHE DIAG
RI	ACS : 180, SIEMENS
SA	Immulite, SIEMENS
SI	ADVIA Centaur, SIEMENS

## 2- hCG totale

Le dosage de l'hCG totale a été effectué par 47 laboratoires soit 66% des participants. Les résultats concernant le dosage de l'hCG totale sont donnés dans les tableaux VIII et IX. Les trousse les plus utilisées sont les trousse Immulite SIEMENS [SA], Elecsys ROCHE [RD] et ADVIA Centaur SIEMENS [SI] avec 16, 11 et 9 utilisateurs respectivement. La dispersion inter-laboratoires intra-réactif des résultats rendus en UI/l est acceptable, avec des CVnp compris entre 1,3% et 9,7% (tableau VIII). Après transformation des résultats en MoM, les dispersions intra-réactif sont équivalentes. Un résultat aberrant (2,83 MoM) a été exclu des calculs statistiques.

Les figures 5 et 6 illustrent les résultats individuels obtenus en fonction de la trousse utilisée. Lorsque les résultats sont exprimés en UI/l, ils diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal-Wallis,  $p = 0,01$ ). L'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts (ADVIA Centaur [SI]) et celle donnant les résultats les plus bas (Elecsys [RD]) est de 18,50%.

Après conversion en MoM, les différences inter-réactifs demeurent significatives. L'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts (Delfia PERKIN ELMER [KC]) et celle donnant les résultats les plus bas (Immulite SIEMENS [SA]) est de 17%. Notons que la médiane du réactif SIEMENS [SA] lorsque les résultats sont exprimés en UI/l sont proche de la médiane toute technique ( $R = 99,9\%$ ), alors que la médiane des résultats exprimés en MoM se décale vers les valeurs basses ( $R = 88,5\%$ ) évoquant un problème de population de référence. En 2006, pour un échantillon de concentration équivalente, ce phénomène n'avait pas été mis en évidence.

tableau VIII – Résultats obtenus pour l'hCG totale (résultats exprimés en UI/l).

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		47	51280	100,0	5,82
Delfia/ Auto Delfia hCG	KC	5	51670	100,8	1,66
Kryptor hCG + bêta	KN	4	50902	99,3	1,34
Elecsys hCG	RD	11	48593	94,8	5,76
ACS:180 hCG total	RI	2			
Immulite/ Imm. 2000/ Imm. 2500 hCG	SA	16	51252	99,9	6,15
AD VIA Centaur hCG total	SI	9	58110	113,3	9,69

Pour la trousse ACS : 180 Siemens [RI], les résultats obtenus sont les suivants : 51287 et 56899 UI/l.

tableau IX – Résultats obtenus pour l'hCG totale (résultats exprimés en MoM).

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		46	2,00	100,0	10,47
Delfia/ Auto Delfia hCG	KC	5	2,11	105,5	1,75
Kryptor hCG + bêta	KN	4	2,05	102,5	3,95
Elecsys hCG	RD	10	2,03	101,5	5,39
ACS:180 hCG total	RI	2			
Immulite/ Imm. 2000/ Imm. 2500 hCG	SA	16	1,77	88,5	8,06
AD VIA Centaur hCG total	SI	9	2,07	103,5	9,85

Pour la trousse ACS : 180 Siemens [RI], les résultats obtenus sont les suivants : 1,8 et 2,0 MoM. Un résultat aberrant a été exclu des calculs statistiques.

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 5 – Résultats individuels obtenus pour l'hCG totale (UI/l) lors de l'opération 08T211.

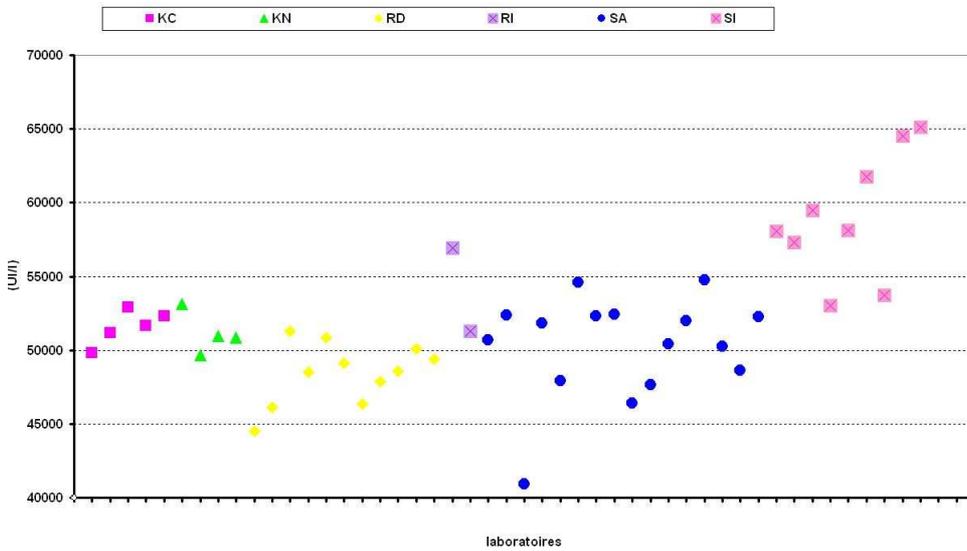
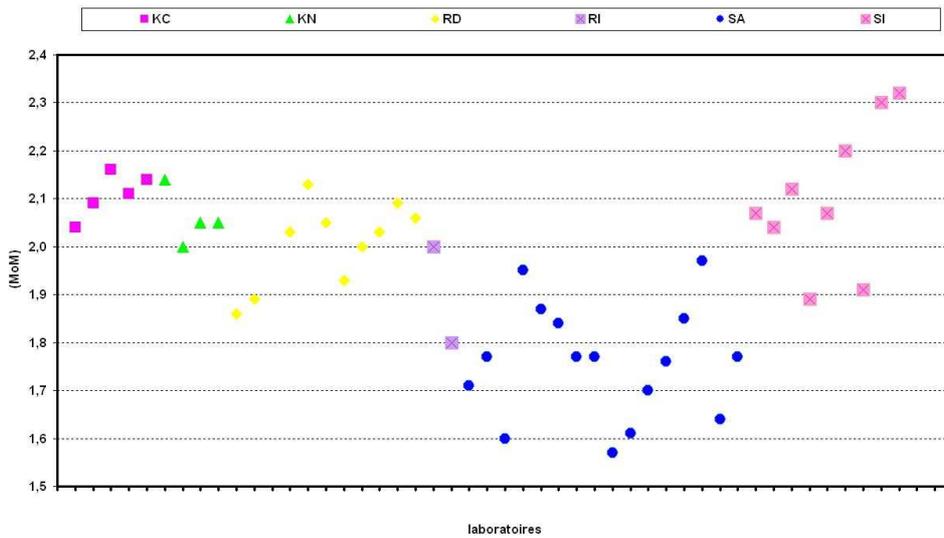


figure 6 – Résultats individuels obtenus pour l'hCG totale (MoM) lors de l'opération 08T211 (un résultat aberrant na été exclu et n'est pas représenté).



Code	trousse, distributeur
KC	DELFLIA / AutoDELFLIA, PERKIN ELMER
KN	Kryptor, BRAHMS France
RD	Elecsys, ROCHE DIAG
RI	ACS : 180, SIEMENS
SA	Immulite, SIEMENS
SI	ADVIA Centaur, SIEMENS

### 3- $\beta$ -hCG libre

Le dosage de la  $\beta$ -hCG libre a été effectué par 24 laboratoires soit 33,8% des participants. Les résultats concernant le dosage de la  $\beta$ -hCG libre sont donnés dans les tableaux X et XI. La dispersion intra-réactif des résultats exprimés en valeur brute ou en MoM est correcte, avec des CVnp compris entre 0,6% et 4,2%.

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. L'écart entre la médiane des trouses est faible (1,6%).

Le passage en MoM augmente cet écart (8,9%) et les résultats exprimés en MoM diffèrent significativement selon le réactif utilisé (test de Kruskal-Wallis,  $p < 0,0001$ ).

**tableau X** – Résultats obtenus pour la  $\beta$ -hCG libre (résultats exprimés en UI/l).

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		24	38,35	100,0	2,85
Delfia/ Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	7	38,40	100,1	3,76
Delfia/ Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	5	38,00	99,1	0,78
Kryptor BhCG libre	KN	11	38,60	100,7	4,03
Immulinite / Imm. 2000/ Imm. 2500 BhCG libre	SA	1			

Pour la trousse Immulinite Siemens [SA], le résultat obtenu est le suivant : 43,7 UI/l.

**tableau XI** – Résultats obtenus pour la  $\beta$ -hCG libre (résultats exprimés en MoM).

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		24	2,70	100,0	6,52
Delfia/ Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	7	2,62	97,0	4,10
Delfia/ Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	5	2,59	95,9	0,57
Kryptor BhCG libre	KN	11	2,83	104,8	4,19
Immulinite / Imm. 2000/ Imm. 2500 BhCG libre	SA	1			

Pour la trousse Immulinite Siemens [SA], le résultat obtenu est le suivant : 3,17 MoM.

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 la  $\beta$ -hCG libre (UI/l) lors de l'opération 08T211.

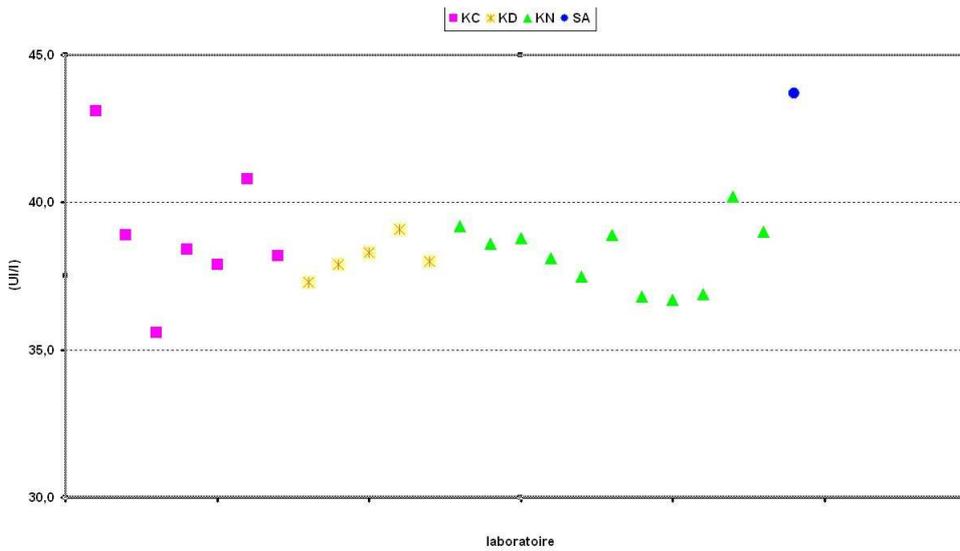
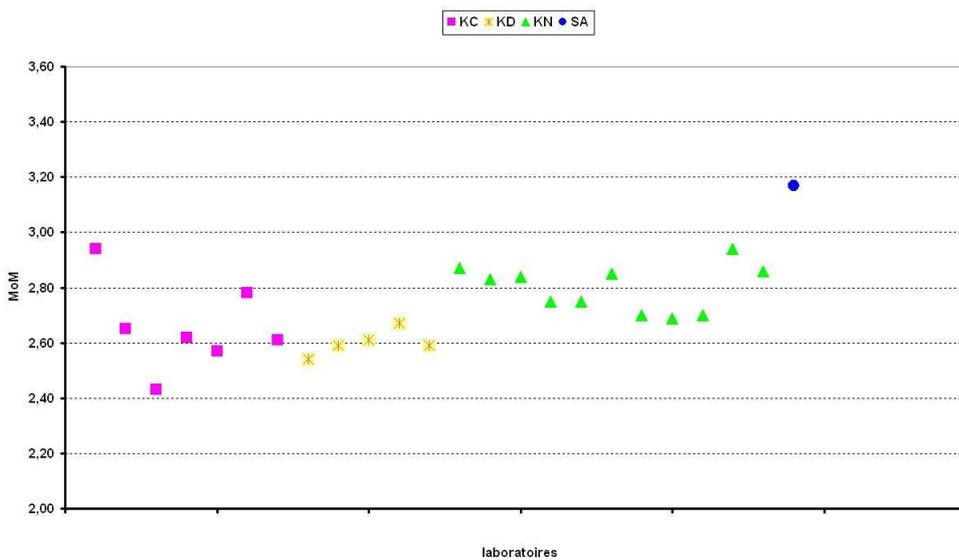


figure 8 – Résultats individuels obtenus pour la  $\beta$ -hCG libre (MoM) lors de l'opération 08T211.



Code	trousse, distributeur
KC	DELFINA / AutoDELFINA, PERKIN ELMER
KD	DELFINA / AutoDELFINA Dual AFP/ $\beta$ -hCG dual, PERKIN ELMER
KN	Kryptor, BRAHMS France
SA	Immulinite, SIEMENS

## 4- Estriol libre

Le dosage de l'estriol libre a été effectué par 9 laboratoires soit 12,7% des participants. Les résultats concernant le dosage de l'estriol libre sont donnés dans le tableau XII. Une seule trousse est utilisée, la trousse Delfia PERKIN [KC]. La dispersion intra-réactif des résultats bruts est correcte (CVnp : 6,6%). La transformation des résultats en MoM ne modifie pas la dispersion (CVnp : 7,1%).

**tableau XII** – Résultats obtenus pour l'estriol libre (résultats exprimés en nmol/l et en MoM).

Réactifs	Code	N	Médiane	CVnp (%)
Delfia/Auto Delfia/Delfia Xpress uE3 PERKIN ELMER	KC	Résultats bruts		
		9	2,78	6,62
		Résultats en MoM		
		9	0,84	7,06

N: nombre de résultats

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

## 5- Calcul du risque de trisomie à mi-terme et interprétation des résultats

Lors de l'opération 08T211, le risque calculé médian « tous systèmes analytiques » confondus est de 1/111 et l'interprétation consensus est : « la patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21 », complétée du commentaire « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de défaut de fermeture du tube neural » (tableau XIII). En France, 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 supérieur à 1/250 et concluent « la patiente appartient 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 ». Bien que la procédure utilisée n'influe pas sur la conclusion donnée, le risque calculé par les laboratoires dosant la  $\beta$ -hCG libre et l'AFP est plus grand (différence significative), ce qui est sans doute lié à la libération artéfactuelle de fraction  $\beta$  libre lors de la fabrication de l'échantillon. Enfin pour les laboratoires dosant hCG et AFP, le risque calculé par les utilisateurs du système Immulite est significativement plus faible (figure 9).

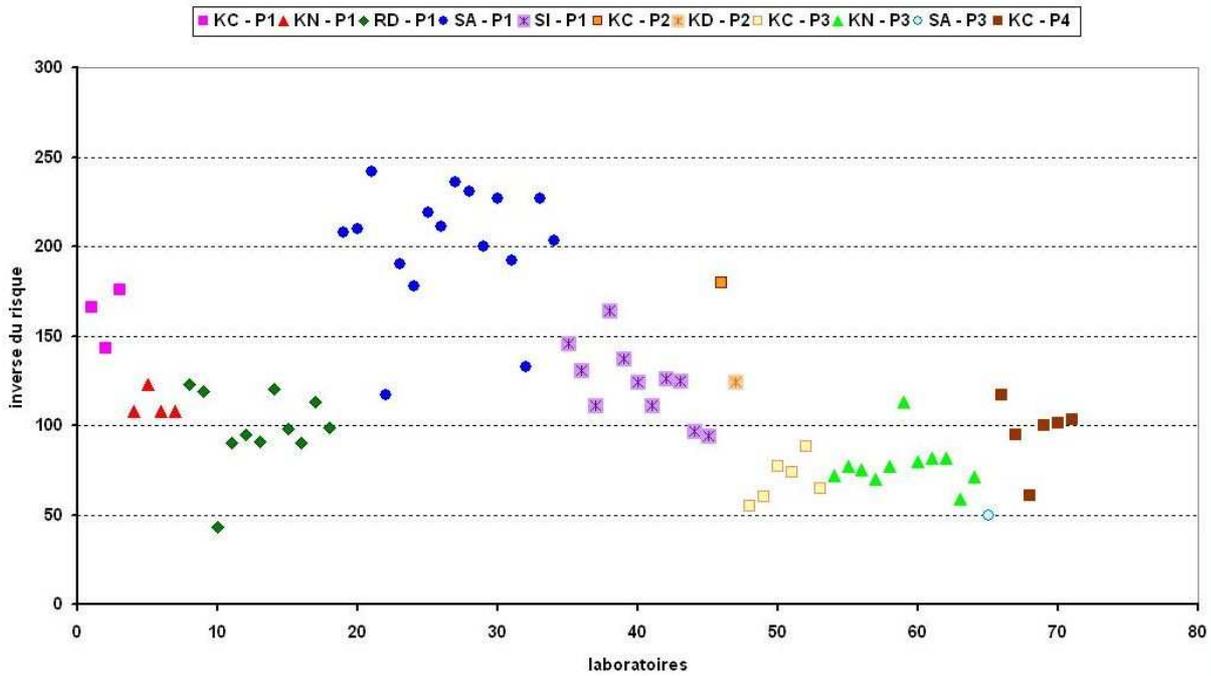
**tableau XIII** – Résultat « tous systèmes analytiques » et interprétation consensus lors de l'opération 08T211.

Echantillon	Risque calculé médian	Interprétation consensus	Nb de laboratoires en accord avec l'interprétation consensus
08TA	1/111	la patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21	71/71

**tableau XIV** –risques calculés médians et interprétations données lors de l'opération 08T211 selon les marqueurs et les systèmes de dosage utilisés.

Echantillon	Procédure	Trousse, Distributeur	Risque calculé médian	Nb de laboratoires en accord avec l'interprétation consensus
08TA	AFP, hCG totale (P1)	DELFLIA / AutoDELFLIA, PERKIN ELMER	1/166	3 / 3
		Kryptor, BRAHMS France	1/108	4 / 4
		Elecsys, ROCHE DIAG	1/98	11 / 11
		Immulite, SIEMENS	1/210	16 / 16
		ACS : 180 / ADVIA Centaur, SIEMENS	1/125	11 / 11
	AFP, hCG totale et estriol libre (P2)	DELFLIA / AutoDELFLIA, PERKIN ELMER	1/152	2 / 2
	AFP et $\beta$ -hCG libre (P3)	DELFLIA / AutoDELFLIA, PERKIN ELMER	1/101	6 / 6
		Kryptor, BRAHMS France	1/77	11 / 11
		Immulite, SIEMENS	1/50	1/1
	AFP, $\beta$ -hCG libre et estriol libre (P4)	DELFLIA / AutoDELFLIA, PERKIN ELMER	1/70	6 / 6

**figure 9** – Résultats individuels obtenus pour l'inverse du risque calculé lors de l'opération 08T211 en fonction de la procédure et du logiciel de calcul utilisé.



Code Procédure	Paramètres dosés	Code logiciel	Logiciels, Distributeurs
P1	AFP, hCG totale	KC	Lifecycle, PERKIN ELMER
P2	AFP, hCG totale, estriol libre	KD	Multicalc, PERKIN ELMER
P3	AFP, β-hCG libre	KN	Cis line Prenat'screen, BRAHMS France
P4	AFP, β-hCG libre, estriol libre	RD	Santosha, ROCHE DIAG.
		SA	Prisca, SIEMENS
		SI	Logiciel T21, SIEMENS

# 08T212

## Echantillon 08TB

### Résultats des participants

#### 1- AFP

Le dosage de l'AFP est effectué par 72 laboratoires. Un résultat aberrant (51,1 kUI/l /2,82 MoM) a été exclu des calculs statistiques. Les résultats concernant le dosage de l'AFP sont donnés dans les tableaux XV et XVI. La dispersion inter-laboratoires intra-réactif est acceptable, avec pour les résultats rendus en kUI/l, des CVnp compris entre 0,6 et 8,6%. Des résultats équivalents sont obtenus après transformation des résultats en MoM (CVnp compris entre 0,8 et 8,4%), sauf pour le réactif Delfia PERKIN ELMER [KC] qui, après transformation des résultats en MoM, présente une dispersion accrue (CVnp = 19,3% versus 5,0%). La coexistence pour le dispositif Delfia PERKIN ELMER [KC] de 2 configurations possibles des médianes de référence (cf. AFP - 08T211) explique cet accroissement.

Les figures 10 et 11 illustrent les résultats individuels en fonction de la trousse de réactif utilisée. Comme pour 08T211, les résultats exprimés en kUI/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 ADVIA Centaur SIEMENS [SI] et la médiane de la trousse donnant les résultats les plus bas : trousse Delfia PERKIN ELMER [KC] est de 13%. Après transformation des résultats en MoM, les résultats demeurent réactif-dépendant (test de Kruskal-Wallis,  $p < 0,001$ ). L'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts : trousse ADVIA Centaur SIEMENS [SI] et la médiane de la trousse donnant les résultats les plus bas : trousse Delfia PERKIN ELMER [KC] est de 23%.

tableau XV – Résultats obtenus pour l'AFP (résultats exprimés en kUI/l) lors de l'opération 08T212

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	71	39,20	100,0	5,48
Delfia /Auto Delfia /Delfia Xpress AFP	KC	13	37,70	96,2	5,01
Delfia/ Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	5	38,00	96,9	0,59
Kryptor AFP	KN	15	40,20	102,6	3,50
Elecsys AFP	RD	13	39,40	100,5	2,45
ACS:180 AFP	RI	1			
Immulite / Imm. 2000/ Imm. 2500 AFP	SA	17	39,10	99,7	8,63
AD VIA Centaur AFP	SI	7	42,70	108,9	1,04

Pour la trousse ACS : 180 Siemens [RI], le résultat obtenu est le suivant : 45,9 kUI/l.  
Un résultat aberrant a été exclu des calculs statistiques.

tableau XVI – Résultats obtenus pour l'AFP (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 08T212.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	71	2,16	100,0	8,24
Delfia /Auto Delfia /Delfia Xpress AFP	KC	13	1,88	87,0	19,32
Delfia/ Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	5	1,89	87,5	0,78
Kryptor AFP	KN	15	2,18	100,9	3,74
Elecsys AFP	RD	13	2,14	99,1	2,25
ACS:180 AFP	RI	1			
Immulite / Imm. 2000/ Imm. 2500 AFP	SA	17	2,16	100,0	8,41
AD VIA Centaur AFP	SI	7	2,36	109,3	1,26

Pour la trousse ACS : 180 Siemens [RI], le résultat obtenu est le suivant : 2,41 MoM.  
Un résultat aberrant a été exclu des calculs statistiques.

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'AFP (kUI/l) lors de l'opération 08T212.

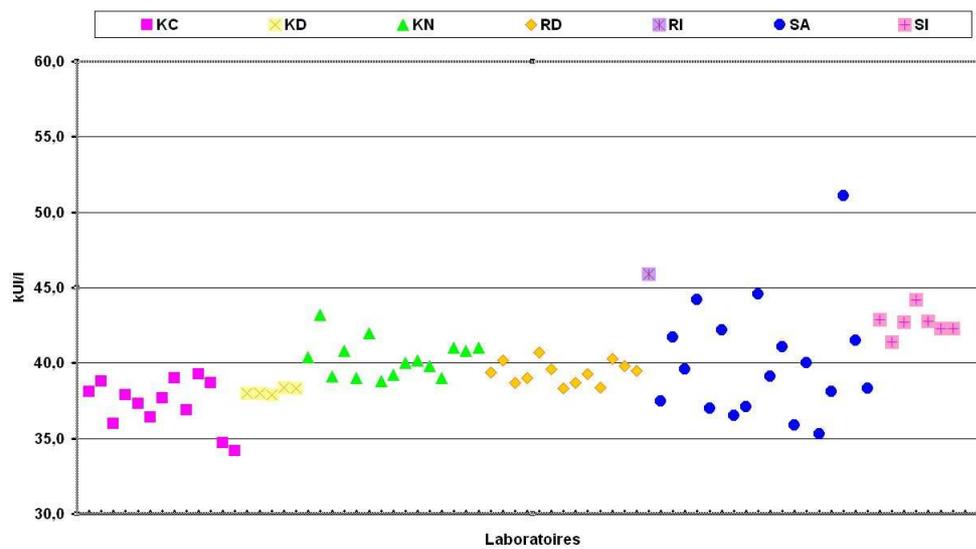
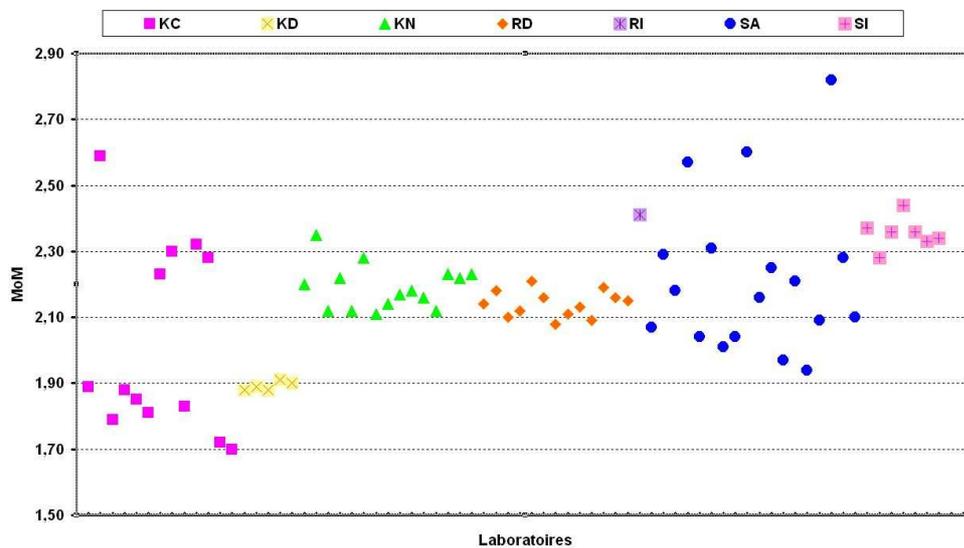


figure 11 – Résultats individuels obtenus pour l'AFP (MoM) lors de l'opération 08T212.



Code	trousse, distributeur
KC	DELFIA / AutoDELFINA, PERKIN ELMER
KD	DELFINA / AutoDELFINA Dual AFP/ $\beta$ -hCG dual, PERKIN ELMER
KN	Kryptor, BRAHMS France
RD	Elecsys, ROCHE DIAG
RI	ACS : 180, SIEMENS
SA	Immulate, SIEMENS
SI	ADVIA Centaur, SIEMENS

## 2- hCG totale

Le dosage de l'hCG totale a été effectué par 48 laboratoires soit 67% des participants. Les résultats concernant le dosage de l'hCG totale sont donnés dans les tableaux XVII et XVIII. Les trousse les plus utilisées sont les trousse Immulite SIEMENS [SA], Elecsys ROCHE [RD], et ADVIA Centaur SIEMENS [SI] avec 17, 13 et 7 utilisateurs chacune. La dispersion inter-laboratoires intra-réactif des résultats rendus en UI/l est acceptable avec des CVnp compris entre 2,3% et 11,0% (tableau XVII). Après transformation des résultats en MoM, les dispersions intra-réactif sont équivalentes.

Les figures 12 et 13 illustrent les résultats individuels obtenus en fonction de la trousse utilisée. Lorsque les résultats sont exprimés en UI/l, ils 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 (ADVIA Centaur [SI]) et celle donnant les résultats les plus bas (Delfia [KC]) est de 24%.

Après calcul des MoM, l'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts (Elecsys ROCHE [RD]) et celle donnant les résultats les plus bas (Immulite SIEMENS [SA]) est équivalent (écart de 27%). De plus, les résultats exprimés en MoM demeurent réactif-dépendants (test de Kruskal-Wallis,  $p < 0,001$ ). Comme pour l'opération 08T211, la médiane du réactif SIEMENS [SA] est proche de la médiane toute technique ( $R = 99,3\%$ ) lorsque les résultats sont exprimés en UI/l, alors que la médiane des résultats exprimés en MoM se décale vers les valeurs basses ( $R = 82,3\%$ ).

tableau XVII – Résultats obtenus pour l'hCG totale (résultats exprimés en UI/l).

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		48	38097	100,0	10,38
Delfia/ Auto Delfia hCG	KC	5	36440	95,7	4,09
Kryptor hCG + bêta	KN	5	39035	102,5	2,28
Elecsys hCG	RD	13	36606	96,1	5,22
ACS:180 hCG total	RI	1			
Immulite/ Imm. 2000/ Imm. 2500 hCG	SA	17	37840	99,3	11,04
ADVIA Centaur hCG total	SI	7	45587	119,7	3,95

Pour la trousse ACS : 180 Siemens [RI], le résultat obtenu est le suivant : 42176 UI/l.

tableau XVIII – Résultats obtenus pour l'hCG totale (résultats exprimés en MoM).

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		48	1,75	100,0	15,88
Delfia/ Auto Delfia hCG	KC	5	1,73	98,9	4,05
Kryptor hCG + bêta	KN	5	1,75	100,0	1,71
Elecsys hCG	RD	13	1,92	109,7	5,41
ACS:180 hCG total	RI	1			
Immulite/ Imm. 2000/ Imm. 2500 hCG	SA	17	1,44	82,3	11,07
ADVIA Centaur hCG total	SI	7	1,80	102,9	2,78

Pour la trousse ACS : 180 Siemens [RI], le résultat obtenu est le suivant : 1,63 MoM.

N : nombre de résultats.

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

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

figure 12 – Résultats individuels obtenus pour l'hCG totale (U/l) lors de l'opération 08T212.

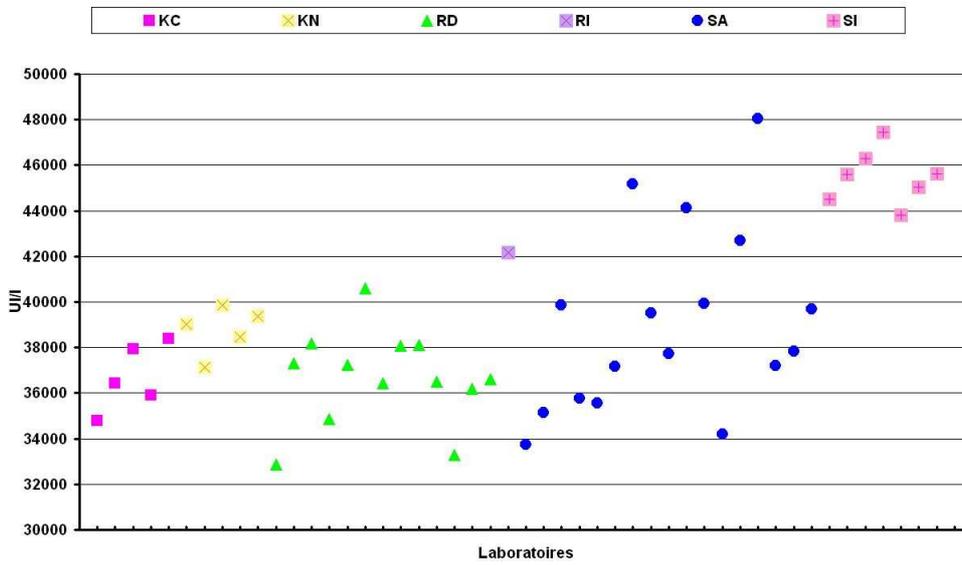
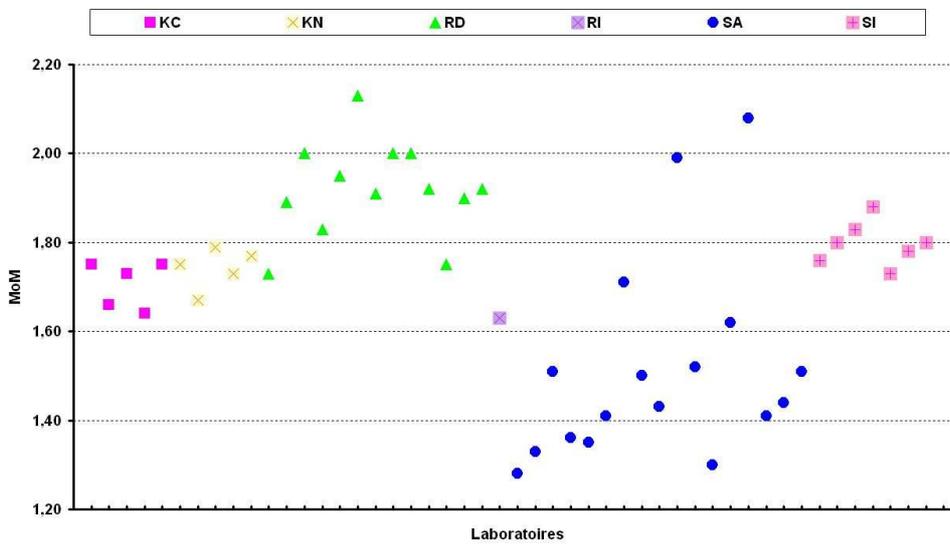


figure 13 – Résultats individuels obtenus pour l'hCG totale (MoM) lors de l'opération 08T212.



Code	trousse, distributeur
KC	DELFINA / AutoDELFINA, PERKIN ELMER
KN	Kryptor, BRAHMS France
RD	Elecsys, ROCHE DIAG
RI	ACS : 180, SIEMENS
SA	Immulite, SIEMENS
SI	ADVIA Centaur, SIEMENS

### 3 – $\beta$ -hCG libre

Le dosage de la  $\beta$ -hCG libre a été effectué par 24 laboratoires soit 33% des participants. Un résultat aberrant (21,5 UI/l /1,59 MoM) a été exclu des calculs statistiques. Les résultats concernant le dosage de la  $\beta$ -hCG libre sont donnés dans les tableaux XIX et XX. De même que pour l'opération 08T211, la dispersion intra-réactif des résultats bruts est correcte, avec des CVnp de 1,2% et 3,7% (tableau XIX) sans modification notable lorsque les résultats sont exprimés en MoM (tableau XX).

Les figures 14 et 15 illustrent les résultats individuels obtenus en fonction de la trousse utilisée. De la même façon que pour l'opération 08T211, lorsque les résultats sont exprimés en UI/l, aucune différence significative n'est notée. L'écart entre la médiane des trousse est modéré (3,2%).

Le passage en MoM augmente cet écart (8,1%) et les résultats exprimés en MoM sont significativement différents (test de Kruskal-Wallis,  $p < 0,001$ ).

tableau XIX – Résultats obtenus pour la  $\beta$ -hCG libre (résultats exprimés en UI/l).

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		23	18,90	100,0	4,31
Delfia/ Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	7	19,40	102,6	2,68
Delfia/ Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	5	18,60	98,4	1,18
Kryptor BhCG libre	KN	10	18,80	99,5	3,65
Immulite / Imm. 2000/ Imm. 2500 BhCG libre	SA	1			

Pour la trousse Immulite Siemens [SA], le résultat obtenu est le suivant : 20,5 UI/l.  
Un résultat aberrant a été exclu des calculs statistiques.

tableau XX – Résultats obtenus pour la  $\beta$ -hCG libre (résultats exprimés en MoM).

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		23	1,47	100,0	8,07
Delfia/ Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	7	1,43	97,3	2,80
Delfia/ Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	5	1,37	93,2	1,46
Kryptor BhCG libre	KN	10	1,55	105,4	3,71
Immulite / Imm. 2000/ Imm. 2500 BhCG libre	SA	1			

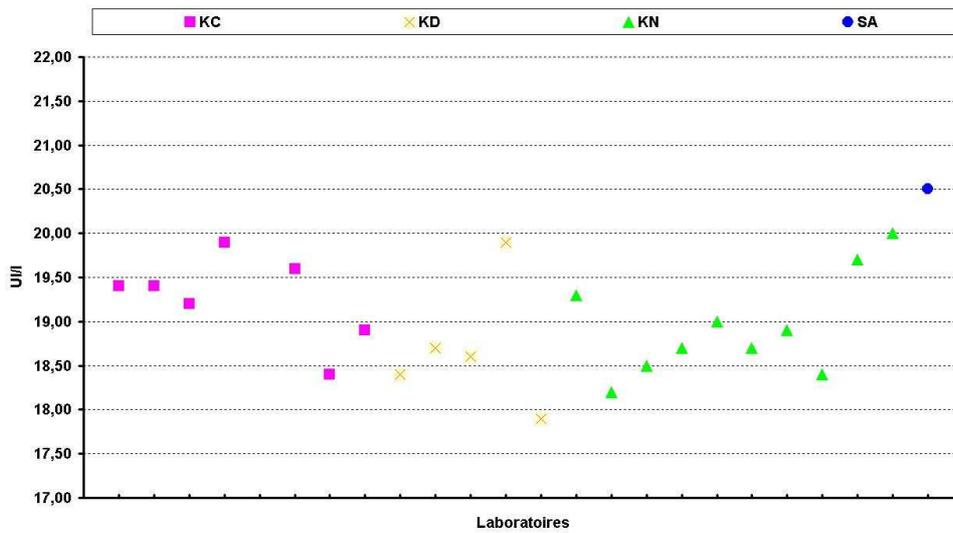
Pour la trousse Immulite Siemens [SA], le résultat obtenu est le suivant : 1,76 MoM.  
Un résultat aberrant a été exclu des calculs statistiques.

N : nombre de résultats.

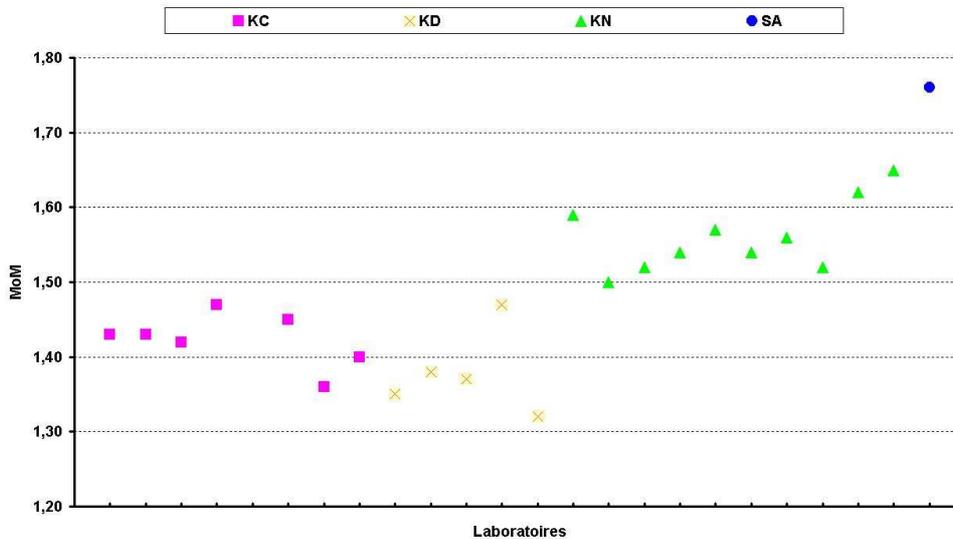
R : rapport entre la médiane par trousse et la médiane tous réactifs confondus.

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

**figure 14** – Résultats individuels obtenus pour la  $\beta$ -hCG libre (UI/l) lors de l'opération 08T212. Un résultat aberrant a été exclu et n'est pas représenté.



**figure 15** – Résultats individuels obtenus pour la  $\beta$ -hCG libre (MoM) lors de l'opération 08T212. Un résultat aberrant a été exclu et n'est pas représenté.



Code	trousse, distributeur
KC	DELFI A / AutoDELFI A, PERKIN ELMER
KD	DELFI A / AutoDELFI A Dual AFP/ $\beta$ -hCG dual, PERKIN ELMER
KN	Kryptor, BRAHMS France
SA	Immuline, SIEMENS

## 4- Estriol libre

Le dosage de l'estriol libre a été effectué par 9 laboratoires soit 13% des participants. Les résultats concernant le dosage de l'estriol libre sont donnés dans le tableau XXI. Une seule trousse est utilisée, la trousse Delfia PERKIN ELMER [KC]. La dispersion intra-réactif des résultats bruts et des résultats en MoM est correcte (CVnp : 6,7% et 10,6% respectivement).

**tableau XXI** – Résultats obtenus pour l'estriol libre (résultats exprimés en nmol/l et en MoM).

Réactifs	Code	N	Médiane	CVnp (%)
Delfia/Auto Delfia/Delfia Xpress uE3 PERKIN ELMER	KC	Résultats bruts		
		9	3,30	6,74
		Résultats en MoM		
		9	1,44	10,55

N: nombre de résultats

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

## 5- Calcul du risque de trisomie à mi-terme et interprétation des résultats

Lors de l'opération 08T212, le risque calculé médian « tous systèmes analytiques » confondus est de 1/2968 et l'interprétation consensus est : « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 » complétée du commentaire « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de défaut de fermeture du tube neural » (tableau XXII).

Les 72 laboratoires calculent un risque inférieur à 1/250 et concluent « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 » (tableau XXII et figure 16) quels que soient la combinaison et le système de dosage choisis. Lors de cette opération, le cas clinique simulait une patiente en surpoids. L'influence du surpoids sur le calcul des MoM de l'hCG et de l'AFP, et donc sur le calcul de risque, était pris en compte pour la première fois.

Quatre laboratoires trouvent une AFP supérieure à 2,5 MoM et concluent logiquement, à l'existence d'un risque accru de non fermeture du tube neural.

On note que sans modifier la conclusion, le risque calculé par les laboratoires dosant la  $\beta$ -hCG libre et l'AFP est plus faible que celui calculé par les laboratoires dosant l'hCG totale et l'AFP (différence significative), ce qui est sans doute lié à la fabrication de l'échantillon (modification de l'équilibre hCG totale – fraction  $\beta$ -libre).

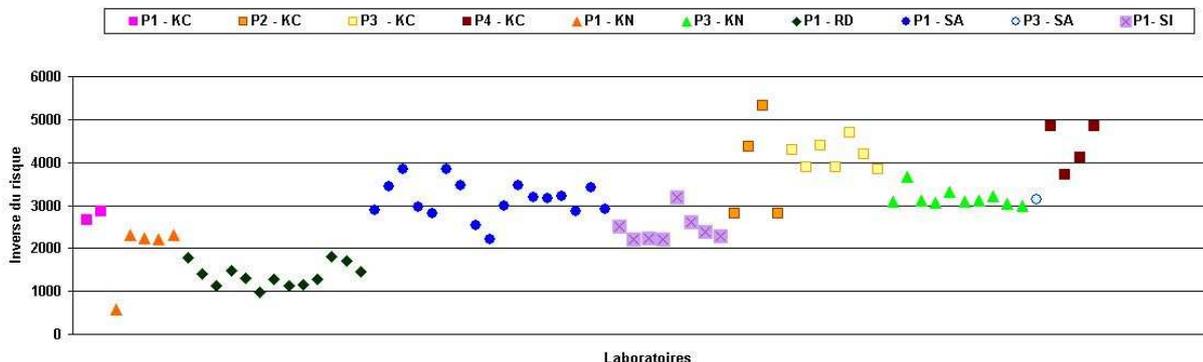
**tableau XXII** – Résultat tous « systèmes analytiques » confondus et interprétation consensus lors de l'opération 08T212.

Echantillon	Risque calculé médian	Interprétation consensus	Nb de laboratoires en accord avec l'interprétation consensus
08TB	1/2968	la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21	72/72

**tableau XXII** –risques calculés médians et interprétations données lors de l'opération 08T212 selon les marqueurs et les systèmes de dosages utilisés.

Echantillon	Procédure	Système de dosage, Distributeur	Risque calculé médian	Nb de laboratoires en accord avec l'interprétation consensus
08TB	AFP, hCG totale (P1)	DELFLIA / AutoDELFLIA, PERKIN ELMER	1/2763	2/2
		Kryptor, BRAHMS France	1/2223	5 / 5
		Elecsys, ROCHE DIAG	1/1312	13/13
		Immulite, SIEMENS	1/3153	18/18
		ACS : 180 / ADVIA Centaur, SIEMENS	1/2333	8/8
	AFP, hCG totale et estriol libre (P2)	DELFLIA / AutoDELFLIA, PERKIN ELMER	1/3591	5/5
	AFP et $\beta$ -hCG libre (P3)	DELFLIA / AutoDELFLIA, PERKIN ELMER	1/4020	7/7
		Kryptor, BRAHMS France	1/3096	10/10
	AFP, $\beta$ -hCG libre et estriol libre (P4)	DELFLIA / AutoDELFLIA, PERKIN ELMER	1/4475	4/4

**figure 16** – Résultats individuels obtenus pour l'inverse du risque calculé lors de l'opération 08T212 en fonction de la procédure et du logiciel de calcul utilisé.



Un résultat a été exclu de la figure, l'inverse du risque calculé par le laboratoire utilisant encore le logiciel Perkin Elmer Multicalc est de 1/10 000. Ce logiciel n'est plus utilisé en 2009.

Code Procédure	Paramètres dosés	Code logiciel	Logiciels, Distributeurs
P1	AFP, hCG totale	KC	Lifecycle, PERKIN ELMER
P2	AFP, hCG totale, estriol libre	KD	Multicalc, PERKIN ELMER
P3	AFP, $\beta$ -hCG libre	KN	Cis line Prenat'screen, BRAHMS France
P4	AFP, $\beta$ -hCG libre, estriol libre	RD	Santosha, ROCHE DIAG.
		SA	Prisca, SIEMENS
		SI	Logiciel T21, SIEMENS

## Conclusion générale

Durant l'année 2008, deux échantillons ont été adressés aux laboratoires agréés. Le profil des marqueurs sériques des deux échantillons envoyés, se situait en termes de calcul de risque de part et d'autre de la valeur seuil. Dans les 2 cas tous les laboratoires ont donné la conclusion consensus souhaitée ce qui est très satisfaisant. De plus, tous les laboratoires ont commenté de façon logique le résultat d'AFP rendant dans tous les cas une conclusion cohérente en regard du résultat.

En 2008, les évolutions techniques commencées en 2007 se poursuivent, les systèmes ACS : 180 et ADVIA Centaur SIEMENS tendent à ne plus être utilisés. On note parallèlement une augmentation du nombre de laboratoires utilisant le système Immulite SIEMENS. Un nouveau réactif est commercialisé par PERKIN ELMER, il permet le dosage simultané de l'AFP et de la  $\beta$ -hCG libre (réactif [KD]) et est utilisé par 5 laboratoires.

Comme en 2006 et 2007, la précision analytique des différentes trousse de dosages est bonne pour tous les paramètres avec des CVnp presque toujours inférieurs à 10% pour les résultats bruts. On peut noter la très bonne reproductibilité du nouveau réactif PERKIN ELMER [KD] (CVnp inférieur à 2,5%). Pour le dosage de l'hCG totale, le système Immulite SIEMENS [SA] est moins performant en termes de dispersion. La dispersion n'est pas lié à la coexistence de deux automates différents (Immulite 2000 et Immulite 2500). En 2008, les résultats obtenus sur l'Immulite 2000 ne diffèrent statistiquement pas des résultats obtenus sur l'Immulite 2500 (test U de Mann et Whitney).

Pour la  $\beta$ -hCG libre, comme en 2006 et en 2007, l'écart entre les résultats bruts est minime et le passage en MoM accroît la différence inter-réactifs.

Concernant les résultats de l'hCG totale et de l'AFP, contrairement aux résultats obtenus en 2006 et 2007, en 2008 dans 3 cas sur 4, la transformation en MoM ne minimise pas l'écart inter-réactifs. L'objectif du calcul des MoM étant entre autre, de s'affranchir des écarts liés à l'utilisation de réactifs multiples, on peut constater que cet effet n'est pas patent, sans doute parce que les écarts observés pour les résultats bruts sont trop faibles pour être réduits. Une deuxième hypothèse serait que les médianes de références soient mal adaptées aux populations étudiées, ce qui pourrait être le cas pour les systèmes SIEMENS (cf. résultats hCG) et PERKIN ELMER (cf. résultats AFP).

Les données 2008 du Contrôle national de qualité montrent que les résultats sont globalement satisfaisants. Toutefois, des améliorations pourraient être apportées en particulier dans la surveillance des médianes de référence. Rappelons que les clubs utilisateurs doivent avoir un rôle prépondérant dans la surveillance des médianes de référence.