

Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale

| | | |
|--|------------------|-----------------------|
| Marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 | 10T211 et 10T212 | Juin et décembre 2010 |
|--|------------------|-----------------------|

Dosage des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 :

- deuxième trimestre (AFP, hCG, hCG β , estriol libre)
- premier trimestre (hCG β , PAPP-A)

Jun 2012

Marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 2010

Michèle NOEL (ANSM ¹)
Françoise MULLER (Hôpital Robert Debré, Paris)

(1) : L'ANSM se substitue à l'Afssaps depuis le 1er mai 2012

| | 10T211 | 10T212 |
|---------------------------------------|---|------------------------------|
| Expédition | 28/06/2010 | 29/11/2010 |
| Clôture | 26/07/2010 | 27/12/2010 |
| Edition des compte-rendus individuels | 11/10/2010 | 16/03/2011 |
| Echantillon - Paramètres contrôlés | 10TA : AFP, hCG, hCG β , estriol libre 10TB : PAPP-A hCG β | 10TC : PAPP-A hCG β |
| Nombre de laboratoires concernés* | 83 | 83 |
| Nombre de laboratoires participants** | 83 | 83 |

* 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 2010

Deux opérations de contrôle du dépistage de la trisomie 21 fœtale par les marqueurs sériques maternels ont été réalisées en 2010. Lors de l'opération 10T211, le contrôle des marqueurs sériques du premier trimestre et le calcul de risque dans le cadre du dépistage séquentiel intégré deuxième trimestre étaient effectués par l'Afssaps pour la première fois.

Au total 83 laboratoires étaient concernés, la participation a été de 100%.

Lors de l'opération 10T211, 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 10T212 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 10T211 (2^e trimestre, 2^e trimestre séquentiel intégré, 1^{er} trimestre), un seul (1^{er} trimestre) lors de l'opération 10T212. 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 10T211 (2T et 1T) et 10T212 (1T).

| Paramètres | | | 10T211 | | | | 10T212 | |
|------------|---------------|---------------------------|------------------|------|------------------|------|------------------|------|
| | | | Echantillon 10TA | | Echantillon 10TB | | Echantillon 10TC | |
| | | | Résultat | MoM | Résultat | MoM | Résultat | MoM |
| 2T | AFP | Nombre total de résultats | 83 | 83 | | | | |
| | | Médiane (kUI/l - MoM) | 32,2 | 1,06 | | | | |
| | | CV (%) | 5,8 | 5,6 | | | | |
| | hCG | Nombre total de résultats | 49 | 49 | | | | |
| | | Médiane (UI/l - MoM) | 32 590 | 1,23 | | | | |
| | | CV (%) | 6,2 | 6,9 | | | | |
| | hCGβ | Nombre total de résultats | 34 | 34 | | | | |
| | | Médiane (UI/l - MoM) | 16,5 | 1,13 | | | | |
| | | CV (%) | 4,3 | 8,9 | | | | |
| | Estriol libre | Nombre total de résultats | 7 | 7 | | | | |
| | | Médiane (nmol/l - MoM) | 3,6 | 1,07 | | | | |
| | | CV (%) | 12,4 | 11,1 | | | | |
| 1T | PAPP-A | Nombre total de résultats | | | 78 | 78 | 80 | 80 |
| | | Médiane (nmol/l - MoM) | | | 2 808 | 0,65 | 3 403 | 0,84 |
| | | CV (%) | | | 27,0 | 25,4 | 28,0 | 17,4 |
| | hCGβ | Nombre total de résultats | | | 78 | 78 | 79 | 79 |
| | | Médiane (nmol/l - MoM) | | | 48,0 | 1,56 | 37,4 | 1,11 |
| | | CV (%) | | | 6,6 | 8,8 | 8,5 | 8,0 |

- 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 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 (10TA) ou au premier trimestre (10TB et 10TC). Les sérums constituant les pools ont été conservés congelés jusqu'au moment de l'envoi et répondent aux spécifications suivantes :

- Echantillon 10TA - 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 10TB et 10TC - 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 10T211 et 10T212.

| | 10T211 | | | 10T212 |
|-------------------------------|------------|------------|------------|------------|
| | 10TA-2T | 10TA-2TSI | 10TB-1T | 10TC-1T |
| Grossesse monofoetale | oui | oui | oui | oui |
| Tabac | non | non | non | non |
| Date de naissance | 01/01/1980 | 01/01/1980 | 01/01/1974 | 01/01/1980 |
| Date de début de grossesse | 20/03/2010 | - | - | - |
| Date échographie | - | 30/05/2010 | 20/06/2010 | 27/11/2010 |
| Longueur Cranio-Caudale (LCC) | - | 60 mm | 60 mm | 65 mm |
| Clarté Nucale (CN) | - | 2,8 mm | 2,3 mm | 1,6 mm |
| Date de prélèvement | 26/06/2010 | 26/06/2010 | 26/06/2010 | 29/11/2010 |
| Poids | 65 kg | 65 kg | 65 kg | 65 kg |

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

- 10T211 – 10TA-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..... »
- 10T211 – 10TA-2TSI : réponse non consensuelle
- 10T211 – 10TB-1T : « la patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21 »
- 10T212 – 10TC-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 bien déroulés. La très grande majorité des laboratoires participants (97,6%) ont reçu l'échantillon en moins de 72 heures. Les résultats des laboratoires ayant reçu les échantillons plus tardivement n'en sont pas affectés et ont donc été inclus dans l'analyse statistique.

10T211

Echantillon 10TA - 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 2010.

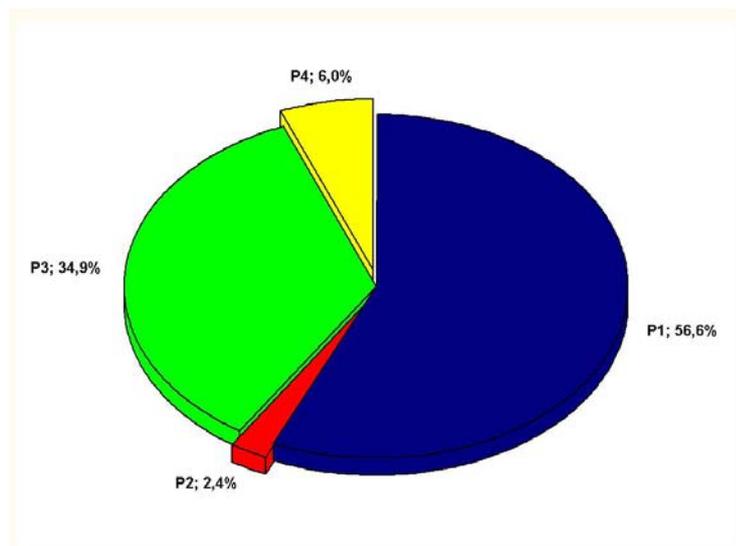
| Marqueurs sériques | Nombre (%) d'utilisateurs |
|--------------------|---------------------------|
| | 10T211 – 10TA |
| AFP | 83 (100%) |
| hCG | 49 (59%) |
| hCG β | 34 (41%) |
| estriol | 7 (8,4%) |

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 2010.

tableau IV : Combinaisons utilisées pour le dépistage de la trisomie 21 deuxième trimestre en 2010.

| Code | Paramètres dosés | 10T211 – 10TA |
|------|----------------------------------|-----------------------|
| | | Nombre d'utilisateurs |
| P1 | AFP, hCG | 47 |
| P2 | AFP, hCG, estriol libre | 2 |
| P3 | AFP, hCG β | 29 |
| P4 | AFP, hCG β , estriol libre | 5 |

figure 1 : Combinaisons utilisées pour le dépistage de la trisomie 21 deuxième trimestre lors de l'opération 10T211.



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 le (les) logiciel(s) associé(s).

Cinq systèmes « réactifs/automates » ont été utilisés lors des opérations 10T211 (tableau V). La répartition entre les différents systèmes est assez homogène.

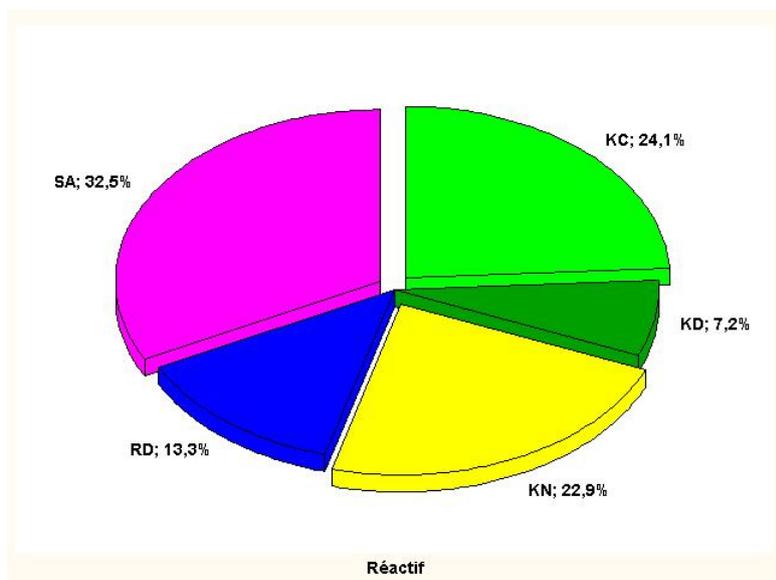
Les dosages de l'AFP et de l'hCG ont été réalisés respectivement avec 5 et 4 réactifs différents. Seuls 3 réactifs ont été utilisés pour doser l'hCG β (Kryptor, BRAHMS France, DELFIA et DELFIA Dual, PERKIN ELMER) et un seul réactif a été utilisé pour doser l'estriol libre (DELFLIA, PERKIN ELMER).

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 10T211 sur la figure 2.

tableau V – Réactifs utilisés pour le dépistage T21 deuxième trimestre lors de l'opération 10T211 pour le dosage de l'AFP.

| Code | réactifs, distributeurs | Nombre d'utilisateurs |
|------|---|-----------------------|
| | | 10T211 – 10TA |
| KC | AutoDELFLIA AFP , PERKIN ELMER | 20 |
| KD | AutoDELFLIA AFP/ β -hCG dual , PERKIN ELMER | 6 |
| KN | Kryptor AFP, BRAHMS France | 19 |
| RD | Cobas AFP, ROCHE DIAGNOSTIC | 11 |
| SA | Immulite AFP, SIEMENS | 27 |

figure 2 : Répartition des réactifs utilisés pour le dépistage T21 deuxième trimestre lors de l'opération 10T211 pour le dosage de l'AFP.



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. La dispersion inter-laboratoires intra-réactif est acceptable pour les résultats rendus en kUI/l avec des CVnp compris entre 3,3 et 5,7%. Après transformation des résultats en MoM, les Cvnp sont du même ordre, compris entre 3,5 et 9,4%.

Les figures 3 et 4 illustrent les résultats individuels en fonction de la trousse utilisée. L'écart de résultat entre les différentes trousses est faible avec des résultats médians variant de 31,1 à 34,1 kUI/l, c'est la trousse Kryptor BRAHMS [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 (9,8%). Cependant, les résultats diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal-Wallis, $p < 0,001$). Après transformation des résultats en MoM, l'écart de résultat entre les différentes trousses est du même ordre (10,0%) avec des résultats médians variant entre 1,0 et 1,1. Toutefois, 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).

| Réactifs | Code | N | Mediane | R (%) | CVnp (%) |
|---------------------------------|------|----|---------|-------|----------|
| toutes techniques | | 83 | 32,20 | 100,0 | 5,76 |
| Auto Delfia /Delfia Xpress AFP | KC | 20 | 31,05 | 96,4 | 4,54 |
| Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual | KD | 6 | 31,35 | 97,4 | 5,67 |
| Kryptor AFP | KN | 19 | 34,10 | 105,9 | 3,26 |
| Cobas AFP | RD | 11 | 32,20 | 100,0 | 4,83 |
| Immulite 2000 AFP | SA | 27 | 32,80 | 101,9 | 4,52 |

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

| Réactifs | Code | N | Mediane | R (%) | CVnp (%) |
|---------------------------------|------|----|---------|-------|----------|
| toutes techniques | | 83 | 1,06 | 100,0 | 5,59 |
| Auto Delfia /Delfia Xpress AFP | KC | 20 | 1,00 | 93,9 | 8,94 |
| Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual | KD | 6 | 1,04 | 98,1 | 4,28 |
| Kryptor AFP | KN | 19 | 1,07 | 100,9 | 3,46 |
| Cobas AFP | RD | 11 | 1,10 | 103,8 | 9,43 |
| Immulite 2000 AFP | SA | 27 | 1,07 | 100,9 | 4,85 |

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 10T211.

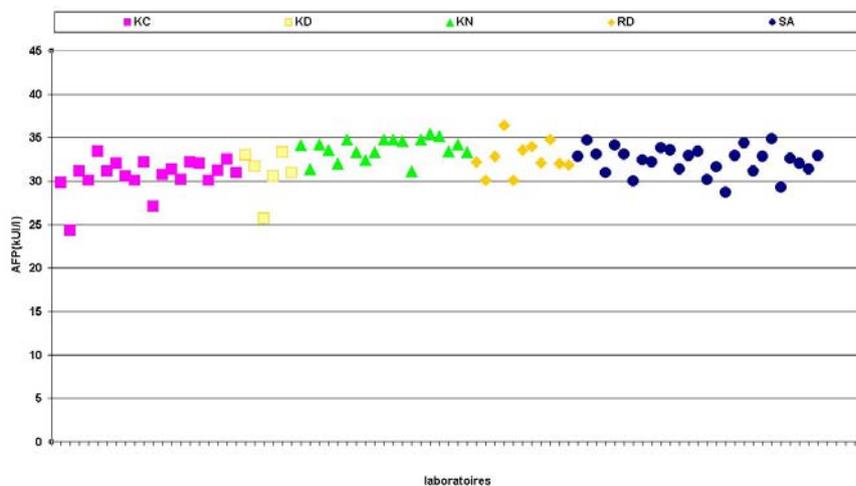
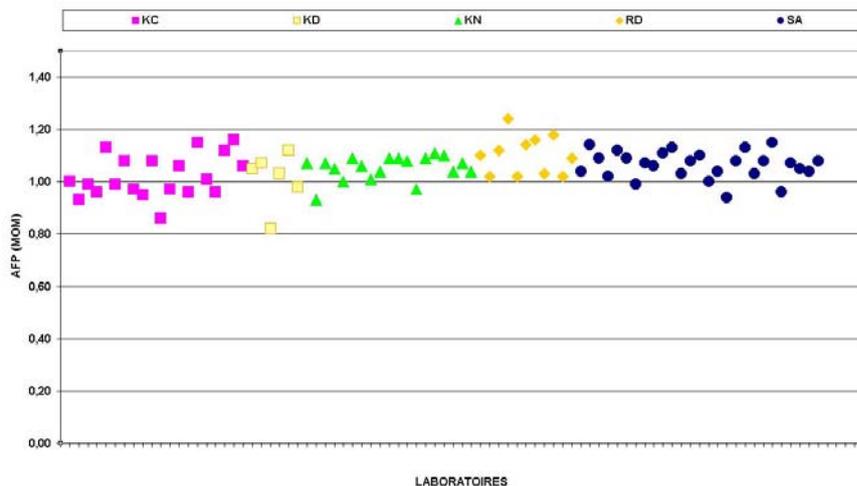


figure 4 : Résultats individuels obtenus pour l'AFP (MoM) lors de l'opération 10T211



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

2- hCG

Le dosage de l'hCG a été effectué par 49 laboratoires soit 59% des participants. Les résultats concernant le dosage de l'hCG sont donnés dans les tableaux VIII et IX. Les troussees les plus utilisées sont les troussees Immulite SIEMENS [SA] et Cobas ROCHE [RD] avec 27 et 11 utilisateurs respectivement. La dispersion inter-laboratoires intra-réactif des résultats rendus en UI/l est acceptable, avec des CVnp compris entre 2,7% et 5,2% (tableau VIII). Après transformation des résultats en MoM, la dispersion inter-laboratoires intra-réactif est équivalente (4,3 à 5,9%).

Les figures 5 et 6 illustrent les résultats individuels obtenus en fonction de la trousse utilisée. Les résultats exprimés en UI/l et après transformation en MoM diffèrent selon la trousse utilisée (test de Kruskal-Wallis <0,05). Lorsque les résultats sont exprimés en UI/l, 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 (Cobas ROCHE [RD]) est de 10%. Après conversion en MoM, l'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts (Auto Delfia PERKIN [KC]) et celle donnant les résultats les plus bas (Immulite SIEMENS [SA]) est de 10,8%.

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

| Réactifs | Code | N | Mediane | R (%) | CVnp (%) |
|--------------------|------|----|---------|-------|----------|
| toutes techniques | | 49 | 32590 | 100,0 | 6,23 |
| Auto Delfia hCG | KC | 4 | 33080 | 101,5 | 2,66 |
| Kryptor hCG + bêta | KN | 7 | 32137 | 98,6 | 5,19 |
| Cobas hCG | RD | 11 | 30072 | 92,3 | 4,79 |
| Immulite 2000 hCG | SA | 27 | 33350 | 102,3 | 4,55 |

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

| Réactifs | Code | N | Mediane | R (%) | CVnp (%) |
|--------------------|------|----|---------|-------|----------|
| toutes techniques | | 49 | 1,23 | 100,0 | 6,93 |
| Auto Delfia hCG | KC | 4 | 1,33 | 107,7 | 5,59 |
| Kryptor hCG + bêta | KN | 7 | 1,29 | 104,9 | 5,17 |
| Cobas hCG | RD | 11 | 1,26 | 102,4 | 5,88 |
| Immulite 2000 hCG | SA | 27 | 1,20 | 97,6 | 4,32 |

N : nombre de résultats.

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

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

figure 5 : Résultats individuels obtenus pour l'hCG (UI/l) lors de l'opération 10T211.

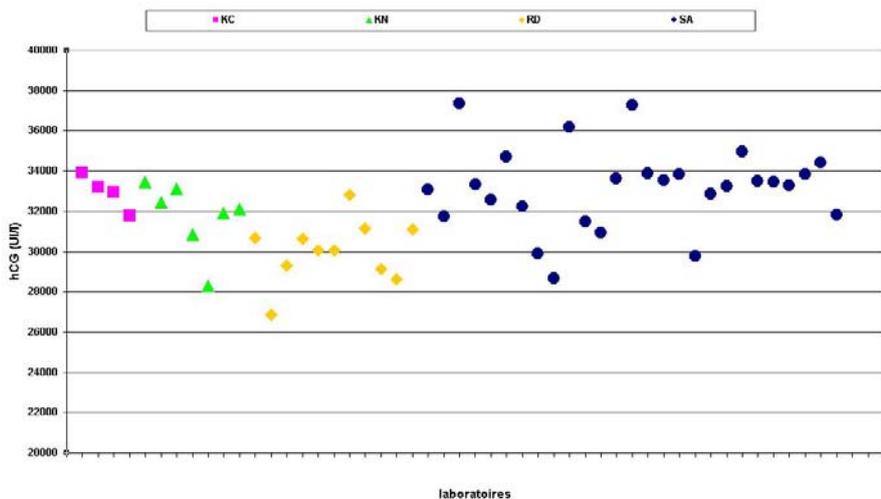
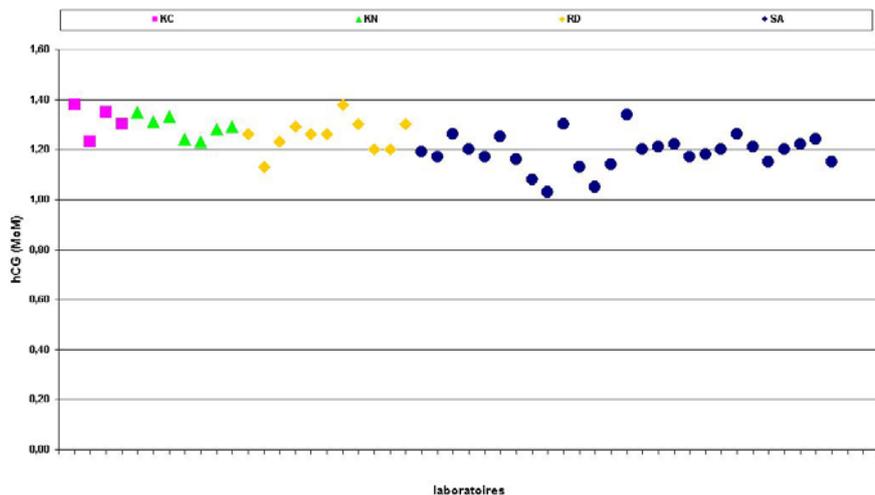


figure 6 : Résultats individuels obtenus pour l'hCG (MoM) lors de l'opération 10T211.



| Code | trousse, distributeur |
|------|-------------------------|
| KC | AutoDELFI, PERKIN ELMER |
| KN | Kryptor, BRAHMS France |
| RD | Cobas, ROCHE DIAGNOSTIC |
| SA | Immulate, SIEMENS |

3- hCG

Le dosage de l'hCG β a été effectué par 34 laboratoires soit 41% 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 UI/l ou en MoM est correcte, avec des CVnp compris entre 3,6 et 6,0% d'une part et 2,1% et 10,4% 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. L'écart entre la médiane des trouses est faible (1,2%). Le passage en MoM augmente cet écart (12,1%) et les résultats exprimés en MoM diffèrent significativement selon le réactif utilisé (test de Kruskal-Wallis, $p < 0,0001$).

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

| Réactifs | Code | N | Mediane | R (%) | CVnp (%) |
|---------------------------------------|------|----|---------|-------|----------|
| toutes techniques | | 34 | 16,55 | 100,0 | 4,26 |
| Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre | KC | 16 | 16,60 | 100,3 | 6,03 |
| Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual | KD | 6 | 16,50 | 99,7 | 4,94 |
| Kryptor BhCG libre | KN | 12 | 16,40 | 99,1 | 3,62 |

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

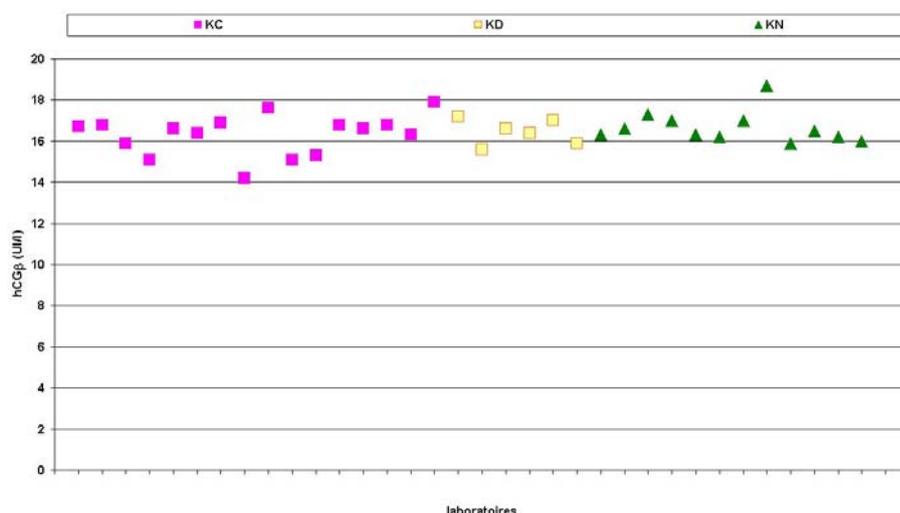
| Réactifs | Code | N | Mediane | R (%) | CVnp (%) |
|---------------------------------------|------|----|---------|-------|----------|
| toutes techniques | | 34 | 1,13 | 100,0 | 8,86 |
| Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre | KC | 16 | 1,07 | 94,7 | 10,39 |
| Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual | KD | 6 | 1,08 | 95,6 | 2,06 |
| Kryptor BhCG libre | KN | 12 | 1,20 | 106,2 | 3,55 |

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 10T211.



Bien que la procédure utilisée n'influe pas sur la conclusion donnée, le risque calculé par les laboratoires dosant l'hCG β , l'AFP et l'oestriol libre est plus faible (différence significative). Enfin pour les laboratoires dosant hCG et AFP, le risque calculé par les utilisateurs du système Kryptor [KN] est significativement plus fort (figure 9).

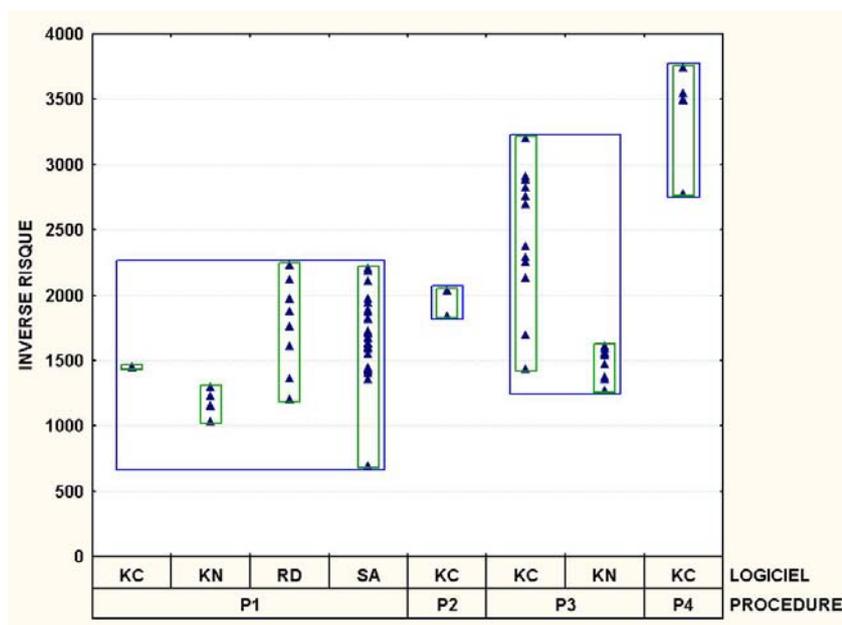
tableau XIII : Résultat du calcul de risque dépistage deuxième trimestre « tous systèmes analytiques » confondus et interprétation consensus lors de l'opération 10T211.

| Echantillon | Risque calculé médian | Interprétation consensus | Nb de laboratoires en accord avec l'interprétation consensus |
|-------------|-----------------------|--|--|
| 10TA | 1/1675 | 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 procédures de dosage utilisés lors de l'opération 10T211.

| Echantillon | Procédure | Trousse, Distributeur | Risque calculé médian |
|-----------------------------------|---------------------------|--------------------------|-----------------------|
| 10TA | AFP, hCG | AutoDELFIA, PERKIN ELMER | 1/1 451 |
| | | Kryptor, BRAHMS France | 1/1 155 |
| | | Cobas, ROCHE DIAGNOSTIC | 1/1 878 |
| | AFP, hCG et estriol libre | Immulite, SIEMENS | 1/1 711 |
| | | AutoDELFIA, PERKIN ELMER | 1/1 941 |
| | | AutoDELFIA, PERKIN ELMER | 1/1 518 |
| AFP et hCG β | Kryptor, BRAHMS France | 1/1 538 | |
| AFP, hCG β et estriol libre | AutoDELFIA, PERKIN ELMER | 1/3 500 | |

figure 9 : Résultats individuels obtenus pour l'inverse du risque calculé dépistage deuxième trimestre lors de l'opération 10T211 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 | Lifecycle version 2.2 / version 3.1, PERKIN ELMER |
| P2 | AFP, hCG, estriol libre | KN | Cis line Prenat'screen / Fast screen pre I plus / Fast screen pre II, BRAHMS France |
| P3 | AFP, hCG β | RD | Santoshia / Ssdw Lab version 5, ROCHE DIAGNOSTIC |
| P4 | AFP, hCG β , estriol libre | SA | Prisca (version 4), SIEMENS |

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

Les résultats biologiques bruts obtenus avec l'échantillon 10TA 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.

Deux laboratoires ne réalisaient pas encore le dépistage séquentiel intégré deuxième trimestre.

1- Clarté nucale

Le calcul des MoM de clarté nucale (CN) a été réalisé par 76 laboratoires. Les résultats concernant le calcul des MoM de la clarté nucale sont donnés dans le tableau XV. Un laboratoire n'a pas utilisé le logiciel intégré dans son automate pour effectuer le calcul de MoM. Plusieurs versions logiciels peuvent coexister au sein d'un même système automate-réactif-logiciel. Pour PERKIN ELMER, les résultats en MoM de la clarté nucale diffèrent selon la version logiciel utilisée.

La valeur modale varie selon le logiciel entre 1,79 et 1,96 MoM.

tableau XV : Clarté nucale exprimée en MoM, valeurs modales obtenues lors de l'opération 10T211 pour l'échantillon 10TA.

| code | logiciels | Valeur modale |
|-------|---|---------------|
| - | Tous logiciels | 1,79 |
| KC | Life cycle version 2.2 PERKIN ELMER - | 1,96 |
| KD | Life cycle version 3.1 PERKIN ELMER | 1,81 |
| KP/KN | Cis line Prenat'screen / Fast screen pre I plus / Fast screen pre II, BRAHMS France | 1,90 |
| RD/RF | Santoshia / 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 un laboratoires ont rendu un résultat.

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 n'est pas exactement le même (décalage maximal : 3 jours).

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 13,6%, légèrement augmenté en regard de l'écart observé pour les MoM dépistage 2^e trimestre (13,6% versus 9,8%).

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

| Réactifs | Code | N | Mediane | R (%) | CVnp (%) |
|---------------------------------|------|----|---------|-------|----------|
| toutes techniques | | 81 | 1,04 | 100,0 | 6,77 |
| Auto Delfia /Delfia Xpress AFP | KC | 20 | 0,94 | 89,9 | 10,90 |
| Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual | KD | 6 | 0,99 | 95,2 | 7,48 |
| Kryptor AFP | KN | 19 | 1,03 | 99,0 | 2,88 |
| Cobas AFP | RD | 11 | 1,09 | 104,8 | 4,76 |
| Immulite 2000 AFP | SA | 25 | 1,05 | 101,0 | 5,29 |

3- hCG

Les résultats concernant le calcul des MoM de l'hCG sont donnés dans le tableau XVII. Quarante sept 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 13,8%, légèrement augmenté en regard de l'écart observé pour les MoM dépistage 2^e trimestre (13,8% versus 10,8%).

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

| Réactifs | Code | N | Mediane | R (%) | CVnp (%) |
|--------------------|------|----|---------|-------|----------|
| toutes techniques | | 47 | 1,27 | 100,0 | 7,59 |
| Auto Delfia hCG | KC | 4 | 1,36 | 107,1 | 6,54 |
| Kryptor hCG + bêta | KN | 7 | 1,40 | 110,2 | 5,29 |
| Cobas hCG | RD | 11 | 1,31 | 103,1 | 4,53 |
| Immulite 2000 hCG | SA | 25 | 1,23 | 96,9 | 5,73 |

4- hCGβ

Les résultats concernant le calcul des MoM de l'hCGβ sont donnés dans le tableau XVIII. Trente quatre 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 10,2%, légèrement diminué en regard de l'écart observé pour les MoM dépistage 2^e trimestre (10,2% versus 12,1%).

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

| Réactifs | Code | N | Mediane | R (%) | CVnp (%) |
|---------------------------------------|------|----|---------|-------|----------|
| toutes techniques | | 34 | 1,19 | 100,0 | 7,79 |
| Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre | KC | 16 | 1,17 | 98,3 | 10,93 |
| Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual | KD | 6 | 1,16 | 97,5 | 11,50 |
| Kryptor BhCG libre | KN | 12 | 1,29 | 108,4 | 7,47 |

5- Estriol libre

Dans le cadre du dépistage séquentiel intégré 2^e trimestre le calcul des MoM d'estriol libre a été réalisé par 7 laboratoires (tableau XIX).

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

| Réactifs | Code | N | Médiane | CVnp (%) |
|--|------|---|---------|----------|
| Auto Delfia/Delfia Xpress uE3 PERKIN ELMER | KC | 7 | 0,98 | 4,5 |

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

Lors de l'opération 10T211, le risque calculé médian « tous systèmes analytiques » confondus est de 1/294. Il n'y a pas d'interprétation consensus. Trente et un laboratoires ont conclu : « la patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21 », et 50 laboratoires : « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 » (tableau XX).

La procédure utilisée n'influe ni sur la conclusion donnée ni sur le calcul de risque (différence non significative, tableau XXI). Le logiciel utilisé via les MoM de CN calculés influe sur le calcul de risque et sur la conclusion donnée. Lorsque les MoM de clarté nucale sont supérieurs ou égaux à 1,9 MoM, le risque calculé est supérieur à 1/250. Le risque calculé par les utilisateurs du système Kryptor [KN] et par les utilisateurs du système AutoDelfia logiciel Life cycle version 2.2 PERKIN ELMER est significativement plus fort (figure 10).

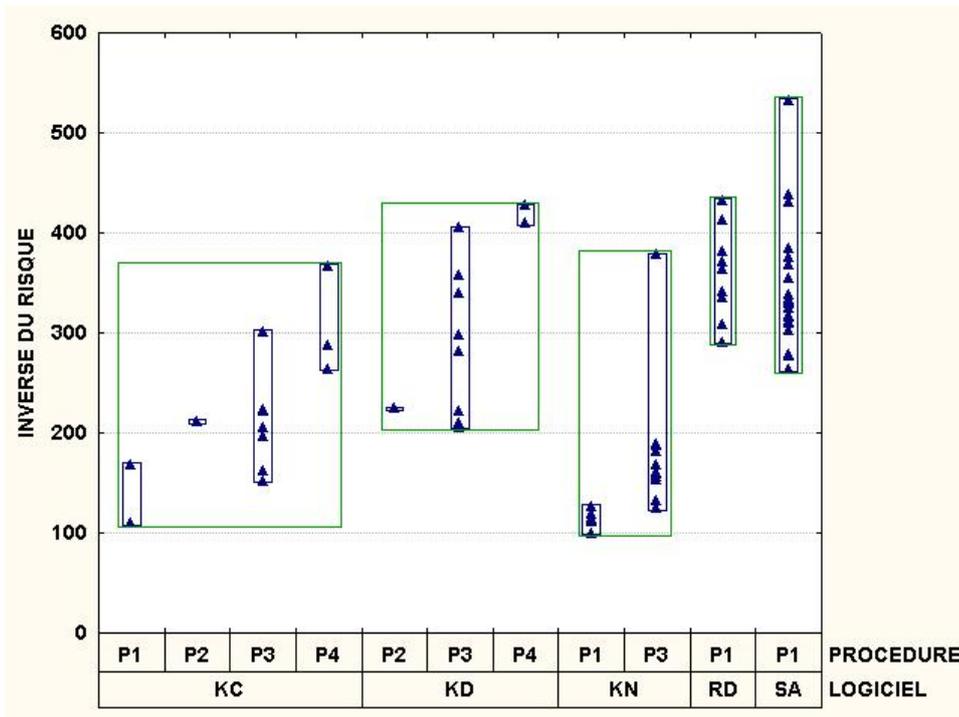
tableau XX : Résultat du calcul de risque dépistage séquentiel intégré 2^e trimestre « tous systèmes analytiques » confondus et interprétation lors de l'opération 10T211.

| Echantillon | Risque calculé médian | Interprétation | Nb de laboratoires |
|-------------|-----------------------|--|--------------------|
| 10TA | 1/294 | La patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 | 50/81 |
| | | La patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21 | 31/81 |

tableau XXI : Risques calculés médians selon les marqueurs et les procédures de dosage utilisés lors de l'opération 10T211.

| Echantillon | Procédure | Trousse, Distributeur | Risque calculé médian |
|-------------|-----------------------------------|---------------------------|-----------------------|
| 10TA | AFP, hCG | AutoDELFIA, PERKIN ELMER | 1/139 |
| | | Kryptor, BRAHMS France | 1/112 |
| | | Elecsys, ROCHE DIAGNOSTIC | 1/371 |
| | | Immulite, SIEMENS | 1/393 |
| | AFP, hCG et estriol libre | AutoDELFIA, PERKIN ELMER | 1/218 |
| | AFP et hCG β | AutoDELFIA, PERKIN ELMER | 1/ 222 |
| | | Kryptor, BRAHMS France | 1/161 |
| | AFP, hCG β et estriol libre | AutoDELFIA, PERKIN ELMER | 1/367 |

figure 10 : Résultats individuels obtenus pour l'inverse du risque calculé dépistage séquentiel intégré 2^e trimestre lors de l'opération 10T211 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 | Lifecycle version 2.2 , PERKIN ELMER |
| P2 | AFP, hCG, estriol libre | KD | version 3.1, PERKIN ELMER |
| P3 | AFP, hCG β | KN | Cis line Prenat'screen / Fast screen pre I plus / Fast screen pre II, BRAHMS France |
| P4 | AFP, hCG β , estriol libre | RD | Santosha / Ssdw Lab version 5, ROCHE |
| | | SA | Prisca (version 4), SIEMENS |

Echantillon 10TB – dépistage premier trimestre

Soixante dix huit laboratoires ont rendu des résultats.

Cinq laboratoires ne réalisaient pas encore le dépistage premier trimestre.

Réactifs utilisés pour le dépistage premier trimestre

Conformément à la réglementation, les laboratoires 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 10T211 (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 10T211.

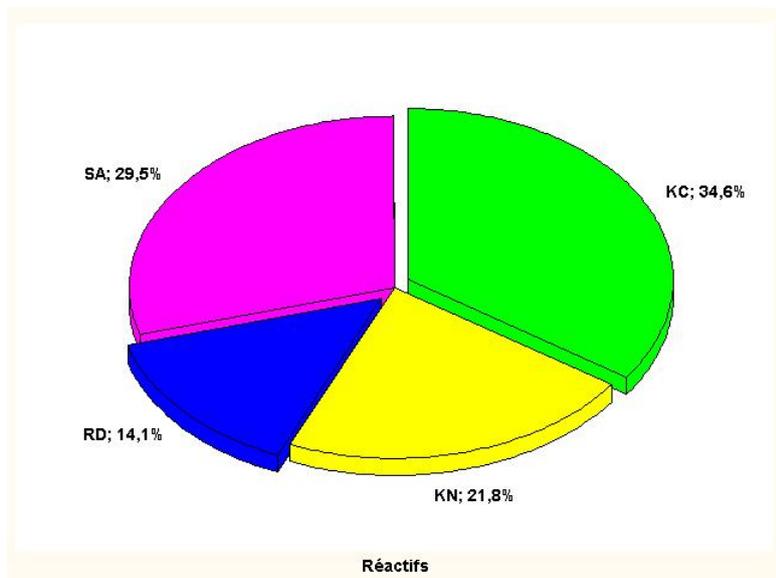


tableau XXII – Réactifs utilisés pour le dépistage T21 premier trimestre lors de l'opération 10T211.

| Code | réactifs, distributeurs | Nombre d'utilisateurs |
|------|---------------------------|-----------------------|
| | | 10T211 – 10TB |
| KC | AutoDELFLIA, PERKIN ELMER | 27 |
| KN | Kryptor, BRAHMS France | 17 |
| RD | Cobas, ROCHE DIAGNOSTIC | 11 |
| SA | Immulate , SIEMENS | 23 |

Résultats des participants

1- Clarté nucale

Le calcul des MoM de clarté nucale a été réalisé par 78 laboratoires. Les résultats concernant le calcul des MoM de CN sont donnés dans le tableau XXIII. La valeur modale varie entre 1,47 et 1,61 MoM. Pour PERKIN ELMER 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 10T211 pour l'échantillon 10TB.

| code | logiciels | Valeur modale (MoM) |
|------|---------------------------------------|---------------------|
| - | Tous logiciels | 1,47 |
| KC | Life cycle version 2.2 PERKIN ELMER | 1,61 |
| KD | Life cycle version 3.1 PERKIN ELMER | 1,49 |
| KP | Fast screen pre I plus, BRAHMS France | 1,56 |
| RF | Ssdw Lab version 5, ROCHE DIAGNOSTIC | 1,47 |
| SA | Prisca (version 4), SIEMENS | 1,47 |

2- hCG β

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

La dispersion inter-laboratoires intra-réactif est acceptable, avec pour les résultats rendus en UI/l, des CVnp compris entre 1,6 et 8,7%. Des résultats équivalents sont obtenus après transformation des résultats en MoM sauf pour le logiciel Fastscreen pre I (BRAHMS) [KP] pour lequel le CVnp passe de 4,7% pour les résultats bruts à 11,0% pour les résultats exprimés en MoM. La distribution des résultats en MoM pour les utilisateurs du système Kryptor n'est pas homogène, les résultats se répartissent en deux groupes. Le calcul de risque est réalisé pour ce logiciel en utilisant le degré d'extrême (DoE) et non les MoM qui ne sont calculés que pour permettre la comparaison de l'ensemble des résultats. Un fichier tableur a été créé par le club utilisateur afin de permettre le passage DoE / MoM. Le calcul se fait soit en utilisant l'âge gestationnel au moment du prélèvement et les concentrations des marqueurs sériques maternels soit en utilisant la LCC et les DoE des marqueurs sériques maternels. Selon le mode de calcul choisi (âge gestationnel ou LCC), lorsque la date de prélèvement et la date d'échographie diffèrent, les MoM calculés ne sont pas identiques. Ainsi les 2 populations observées lors de l'opération 10T211 s'expliquaient par l'utilisation de l'un ou de l'autre mode de calcul. Cette observation a été rapporté à la société Brahms et l'erreur a été rectifiée (cf résultats 10T212).

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 16,5%. Après transformation des résultats en MoM, les résultats demeurent réactif-dépendants et l'écart entre la médiane des trouses donnant les résultats les plus hauts (trousse Cobas ROCHE [RD]) et la médiane de la trousse donnant les résultats les plus bas : trousse Kryptor BRAHMS [KN] est équivalent (18,3%).

tableau XXIV : Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en UI/l) lors de l'opération 10T211

| Réactifs | Code | N | Mediane | R (%) | CVnp (%) |
|---------------------------------------|------|----|---------|-------|----------|
| toutes techniques | | 78 | 48,00 | 100,0 | 6,56 |
| Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre | KC | 27 | 48,40 | 100,8 | 5,51 |
| Kryptor BhCG libre | KN | 17 | 47,00 | 97,9 | 4,73 |
| Cobas hCGB | RD | 11 | 43,00 | 89,6 | 1,55 |
| Immuline 2000 BhCG libre | SA | 23 | 50,10 | 104,4 | 8,73 |

tableau XXV : Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 10T211

| Réactifs | Code | N | Mediane | R (%) | CVnp (%) |
|---------------------------------------|------|----|---------|-------|----------|
| toutes techniques | | 78 | 1,56 | 100,0 | 8,79 |
| Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre | KC | 27 | 1,56 | 100,0 | 5,70 |
| Kryptor BhCG libre | KN | 17 | 1,42 | 91,0 | 10,96 |
| Cobas hCGB | RD | 11 | 1,68 | 107,7 | 1,32 |
| Immuline 2000 BhCG libre | SA | 23 | 1,55 | 99,4 | 9,09 |

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 10T211.

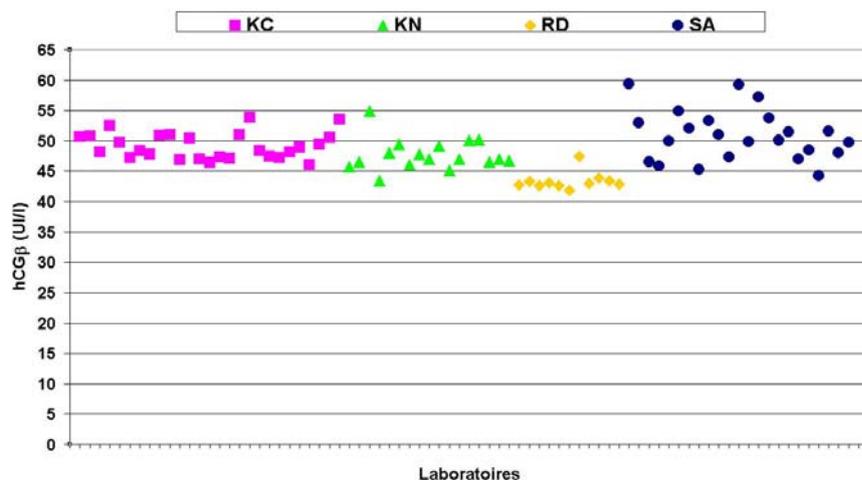
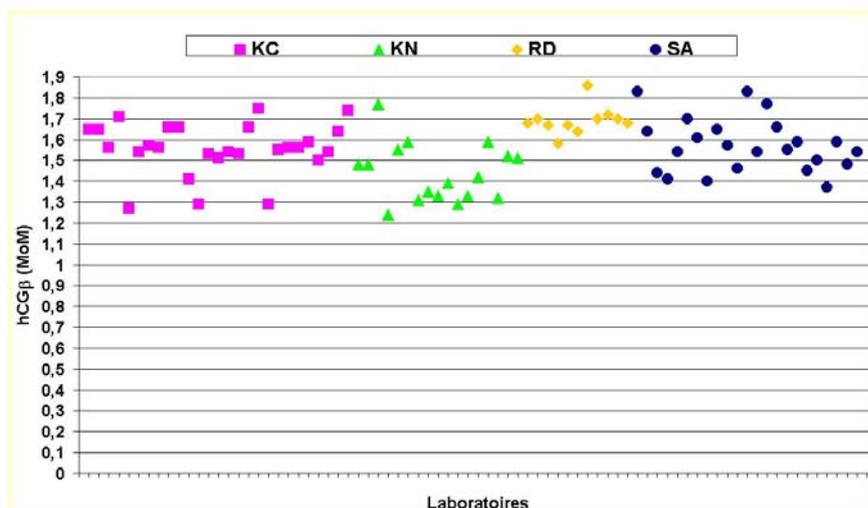


figure 13 : Résultats individuels obtenus pour l'hCGβ (MoM) lors de l'opération 10T211



| Code | trousse, distributeur |
|------|-------------------------------------|
| KC | DELFLIA / AutoDELFLIA, PERKIN ELMER |
| KN | Kryptor, BRAHMS France |
| RD | Cobas, ROCHE DIAGNOSTIC |
| SA | Immulite, SIEMENS |

3- PAPP-A

Les résultats concernant le dosage de la PAPP-A sont donnés dans les tableaux XXVI et XXVII.

En juin 2010, lors de l'opération 10T211, la société SIEMENS [SA] a re-standardisé son réactif Immulite [SA]. Lors de l'opération 10T211, 8 laboratoires utilisaient des lots pré « re-standardisation » (médiane 2115 mUI/l) et 15 laboratoires des lots post « re-standardisation » (médiane : 3630 mUI/l). Pour ce réactif, la médiane et le CV_{np} intra-technique des résultats exprimés en mUI/l n'ont donc pas été calculés. Comme le calcul des MoM prenait en compte la re-standardisation, après transformation en MoM les résultats des groupes pré et post « re-standardisation » sont similaires (différence non significative).

Pour les autres réactifs la dispersion inter-laboratoires intra-réactif des résultats rendus en mUI/l est acceptable avec des CV_{np} compris entre 4,3% et 6,4% (tableau XXVI).

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 (Kryptor BRAHMS [KN]) et celle donnant les résultats les plus bas (AutoDelfia PERKIN ELMER [KC]) est important (45,6%).

Les résultats exprimés en MoM sont toujours réactif-dépendants (test de Kruskal-Wallis significatif), p<0,001). 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 (AutoDelfia PERKIN ELMER [KC]) ne s'améliore pas (40,4%).

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

| Réactifs | Code | N | Médiane | R (%) | CVnp (%) |
|-----------------------------------|------|----|---------|-------|----------|
| toutes techniques | | 78 | 2808 | 100,0 | 26,93 |
| Auto Delfia/ Delfia Xpress PAPP-A | KC | 27 | 2075 | 73,9 | 6,43 |
| Kryptor PAPP-A | KN | 17 | 3021 | 107,6 | 4,74 |
| Cobas PAPP-A | RD | 11 | 2869 | 102,2 | 4,29 |
| Immulite 2000 PAPP-A | SA | 23 | N.C. | N.C. | N.C. |

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

| Réactifs | Code | N | Médiane | R (%) | CVnp (%) |
|-----------------------------------|------|----|---------|-------|----------|
| toutes techniques | | 78 | 0,65 | 100,0 | 25,37 |
| Auto Delfia/ Delfia Xpress PAPP-A | KC | 27 | 0,57 | 87,7 | 7,80 |
| Kryptor PAPP-A | KN | 17 | 0,59 | 90,8 | 10,05 |
| Cobas PAPP-A | RD | 11 | 0,77 | 118,5 | 4,81 |
| Immulite 2000 PAPP-A | SA | 23 | 0,80 | 123,1 | 4,63 |

N : nombre de résultats.

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

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

N.C . Non Calculé

figure 14 – Résultats individuels obtenus pour la PAPP-A (mUI/l) lors de l'opération 10T211.

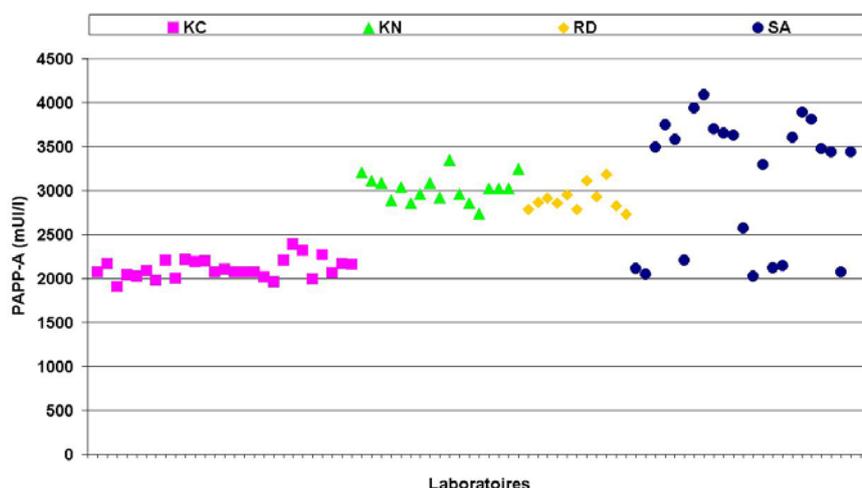
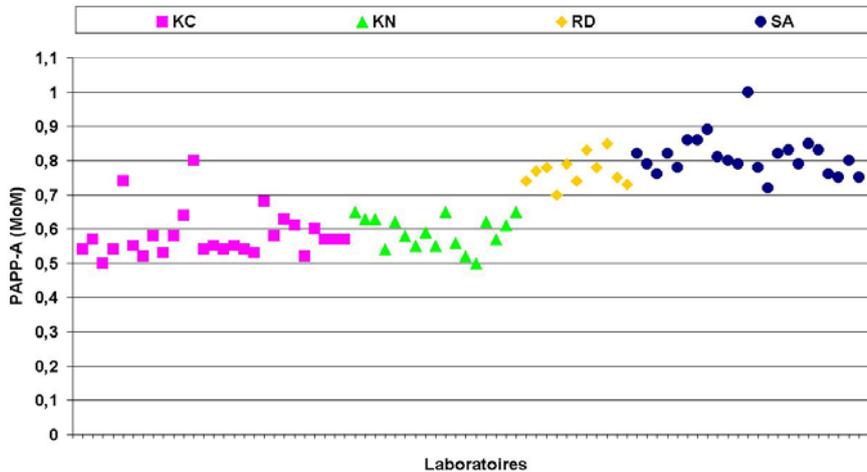


figure 15 – Résultats individuels obtenus pour la PAPP-A (MoM) lors de l'opération 10T211.



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

3- Calcul du risque de trisomie et interprétation des résultats

Lors de l'opération 10T211, le risque calculé médian « tous systèmes analytiques » confondus était de 1/107 et l'interprétation consensus : « la patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21 » (tableau XXVIII).

Soixante quatorze laboratoires ont calculé un risque supérieur à 1/250 et ont conclu « la patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21 ». Quatre laboratoires calculent un risque inférieur à 1/250 et concluent logiquement à l'inverse « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 ». Pour ces 4 laboratoires, tous utilisateurs du système Immulate SIEMENS, les résultats de PAPP-A exprimés en MoM sont parmi les plus élevés du groupe.

Pour un même logiciel (Lifecycle, PERKIN) deux versions différentes du logiciel co-existent conduisant à un calcul de risque légèrement différent (tableau XXIX).

Lors de cette opération, la dispersion des résultats du calcul de risque de quatre logiciels (Life cycle version 2.2, PERKIN ; Lifecycle version 3.1, PERKIN ; Fast screen Pré I plus, BRAHMS France ; Ssdw Lab version 5, ROCHE) est faible. Les résultats obtenus avec le logiciel Prisca, SIEMENS sont plus dispersés (figure 16).

Le tableau XXX récapitule les résultats médians obtenus par les différents systèmes réactif/logiciel utilisés lors de l'opération 10T211. C'est le système Immulate/Prisca SIEMENS qui calcule le risque le plus faible.

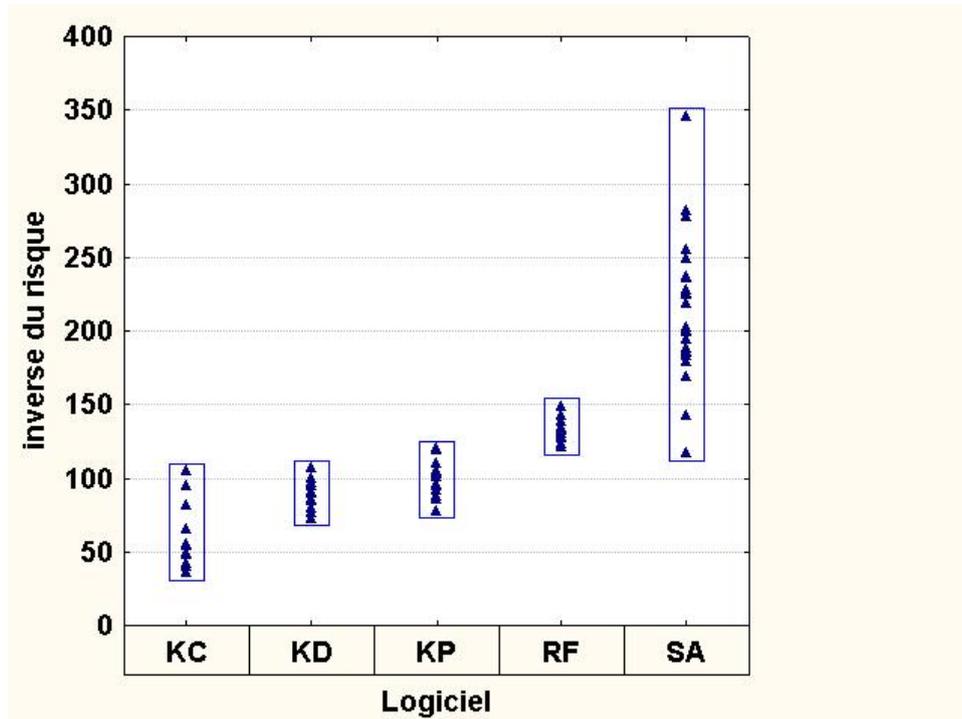
tableau XXVIII : Résultat du calcul de risque tous « systèmes analytiques » confondus et interprétation consensus pour le dépistage 1T lors de l'opération 10T211.

| Echantillon | Risque calculé médian | Interprétation consensus | Nb de laboratoires en accord avec l'interprétation consensus |
|-------------|-----------------------|--|--|
| 10TB | 1/107 | La patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21 | 74/78 |

tableau XXIX : Risques calculés médians et interprétations données pour le dépistage 1T lors de l'opération 10T211 selon les systèmes de dosages utilisés.

| Echantillon | Système de dosage, Distributeur | Risque calculé médian |
|-------------|---|-----------------------|
| 10TB | DELFI A / AutoDELFI A, logiciel Lifecycle 2.2, PERKIN ELMER | 1/51 |
| | DELFI A / AutoDELFI A, logiciel Lifecycle 3.1, PERKIN ELMER | 1/90 |
| | Kryptor, BRAHMS France | 1/103 |
| | Cobas, ROCHE | 1/133 |
| | Immulinite, SIEMENS | 1/203 |

figure 16 : Résultats individuels obtenus pour l'inverse du risque calculé pour le dépistage 1T lors de l'opération 10T211 en fonction du logiciel de calcul utilisé. Les boîtes représentent la dispersion intra-procédure et la dispersion intra-logiciel. Les triangles représentent les résultats individuels.



| Code logiciel | Logiciels, Distributeurs |
|---------------|---|
| KC | Lifecycle version 2.2, PERKIN ELMER |
| KD | Lifecycle version 3.1, PERKIN ELMER |
| KP | Fast screen Pré I plus, BRAHMS France |
| RF | Ssdw Lab version 5, ROCHE DIAGNOSTICS |
| SA | Prisca, SIEMENS MEDICAL SOLUTION DIAGNOSTIC |

tableau XXX : récapitulatif des résultats médians obtenus par le différents systèmes « réactif/logiciel » utilisés lors de l'opération 10 T211

| Réactif/logiciel/distributeur | hCGβ (MoM) | PAPP-A (MoM) | CN (MoM) | Risque |
|-------------------------------|------------|--------------|----------|--------|
| KC/KC - PERKIN | 1,54 | 0,55 | 1,61 | 1/52 |
| KC/KD - PERKIN | 1,57 | 0,59 | 1,49 | 1/90 |
| KN/KP - BRAHMS | 1,42 | 0,59 | 1,56 | 1/103 |
| RD/RF - ROCHE | 1,68 | 0,77 | 1,47 | 1/133 |
| SA/SA - SIEMENS | 1,55 | 0,80 | 1,47 | 1/203 |

10T212

Echantillon 10TC - dépistage premier trimestre (1T)

Quatre vingt laboratoires ont rendu des résultats. Trois laboratoires ont déclaré ne pas encore 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 10T211 (tableau XXXI).

tableau XXXI – Réactifs utilisés pour le dépistage T21 premier trimestre lors de l'opération 10T212.

| Code | Réactifs, distributeurs | Nombre d'utilisateurs |
|------|--------------------------|-----------------------|
| | | 10T212 – 10TC |
| KC | AutoDELFIA, PERKIN ELMER | 28 |
| KN | Kryptor, BRAHMS France | 17 |
| RD | Cobas, ROCHE DIAGNOSTIC | 11 |
| SA | Immulite , SIEMENS | 24 |

Résultats des participants

1- Clarté nucale

Le calcul des MoM de CN a été réalisé par 80 laboratoires. Les résultats concernant le calcul des MoM de CN sont donnés dans le tableau XXXII. La valeur modale varie entre 0,96 et 1,07 MoM. Le logiciel Lifecycle PERKIN ELMER version 2.2 est encore utilisée par 5 utilisateurs (15 utilisateurs lors de l'opération 10T211).

tableau XXXII : Clarté nucale exprimée en MoM, valeurs modales obtenues lors de l'opération 10T212 pour l'échantillon 10TC.

| Code | Logiciels | Valeur modale (MoM) |
|------|---------------------------------------|---------------------|
| - | Tous logiciels | 0,96 |
| KC | Life cycle version 2.2 PERKIN ELMER | 1,07 |
| KD | Life cycle version 3.1 PERKIN ELMER | 0,98 |
| KP | Fast screen pre I plus, BRAHMS France | 1,03 |
| RF | Ssdw Lab version 5, ROCHE DIAGNOSTIC | 0,96 |
| SA | Prisca (version 4), SIEMENS | 0,96 |

2- hCGβ

Les résultats concernant le dosage de l'hCGβ sont donnés dans les tableaux XXXIII et XXXIV. Un résultat aberrant a été exclu des calculs statistiques.

La dispersion inter-laboratoires intra-réactif est acceptable, avec pour les résultats rendus en UI/I, des CVnp compris entre 2,8 et 5,3%. Des résultats équivalents sont obtenus après transformation des résultats en MoM (2,5 à 5,6%).

Les figures 17 et 18 illustrent les résultats individuels en fonction de la trousse de réactif utilisée. Les résultats exprimés en UI/I 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 25,9%. La transformation des résultats en MoM réduit l'écart (14,4%). Cependant, les résultats demeurent réactif-dépendants (test de Kruskal-Wallis, $p < 0,001$).

tableau XXXIII : Résultats obtenus pour l'hCGβ (résultats exprimés en UI/l). lors de l'opération 10T212

| Réactifs | Code | N | Mediane | R (%) | CVnp (%) |
|---------------------------------------|------|----|---------|-------|----------|
| toutes techniques | | 79 | 37,40 | 100,0 | 8,52 |
| Auto Delfia/ Delfia Xpress hCGβ libre | KC | 27 | 37,60 | 100,5 | 4,73 |
| Kryptor hCGβ libre | KN | 17 | 35,90 | 96,0 | 4,13 |
| Cobas hCGβ | RD | 11 | 31,50 | 84,2 | 2,82 |
| Immulite 2000 hCGβ libre | SA | 24 | 39,65 | 106,0 | 5,28 |

tableau XXXIV : Résultats obtenus pour l'hCGβ (résultats exprimés en MoM). lors de l'opération 10T212

| Réactifs | Code | N | Mediane | R (%) | CVnp (%) |
|---------------------------------------|------|----|---------|-------|----------|
| toutes techniques | | 79 | 1,11 | 100,0 | 8,01 |
| Auto Delfia/ Delfia Xpress hCGβ libre | KC | 27 | 1,09 | 98,2 | 4,76 |
| Kryptor hCGβ libre | KN | 17 | 1,04 | 93,7 | 3,92 |
| Cobas hCGβ | RD | 11 | 1,17 | 105,4 | 2,53 |
| Immulite 2000 hCGβ libre | SA | 24 | 1,19 | 107,2 | 5,61 |

N : nombre de résultats.

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

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

figure 17 : Résultats individuels obtenus pour l'hCGβ (résultats exprimés en UI/l) lors de l'opération 10T212.

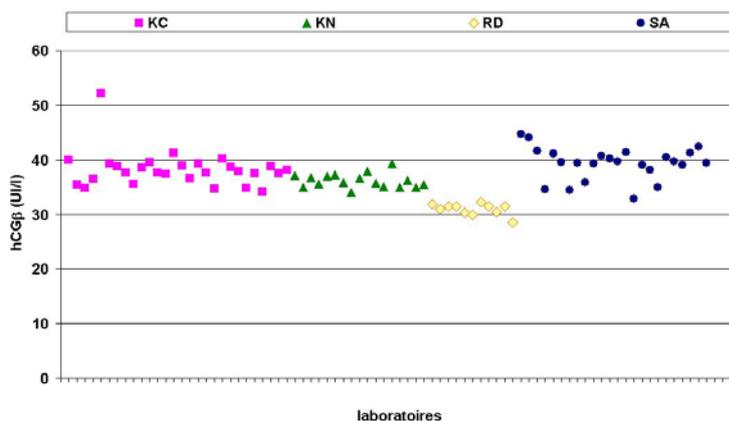
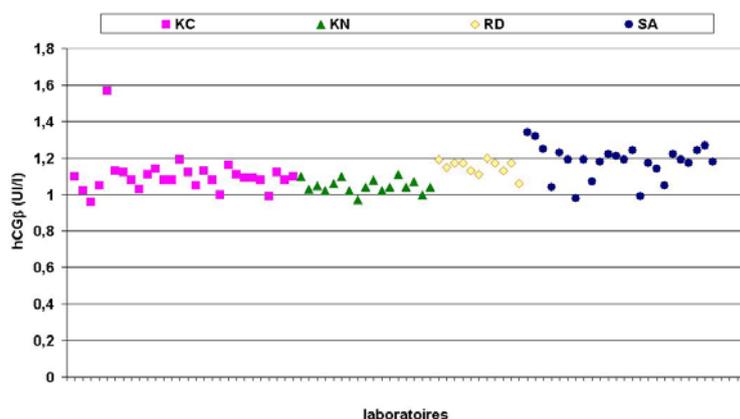


figure 18 : Résultats individuels obtenus pour l'hCGβ (MoM) lors de l'opération 10T212



| Code | trousse, distributeur |
|------|-------------------------------------|
| KC | DELFLIA / AutoDELFLIA, PERKIN ELMER |
| KN | Kryptor, BRAHMS France |
| RD | Cobas, ROCHE DIAGNOSTIC |
| SA | Immulite, SIEMENS |

3- PAPP-A

Les résultats concernant le dosage de la PAPP-A sont donnés dans les tableaux XXXV et XXXVI.

La dispersion inter-laboratoires intra-réactif des résultats rendus en mUI/l est acceptable avec des CVnp compris entre 4,0% et 8,8% (tableau XXXV).

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 (64,6%).

Après calcul des 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 (AutoDelfia PERKIN ELMER [KC]) s'améliore (28,3% versus 64,6%). Toutefois, les résultats exprimés en MoM sont toujours 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 10T212.

| Réactifs | Code | N | Mediane | R (%) | CVnp (%) |
|-----------------------------------|------|----|---------|-------|----------|
| toutes techniques | | 80 | 3403 | 100,0 | 27,82 |
| Auto Delfia/ Delfia Xpress PAPP-A | KC | 28 | 2530 | 74,3 | 4,01 |
| Kryptor PAPP-A | KN | 17 | 3570 | 104,9 | 6,18 |
| Cobas PAPP-A | RD | 11 | 3370 | 99,0 | 7,68 |
| Immulite 2000 PAPP-A | SA | 24 | 4165 | 122,4 | 8,81 |

tableau XXXVI – Résultats obtenus pour la PAPP-A (résultats exprimés en MoM) lors de l’opération 10T212.

| Réactifs | Code | N | Mediane | R (%) | CVnp (%) |
|------------------------------------|------|----|---------|-------|----------|
| toutes techniques | | 80 | 0,84 | 100,0 | 17,43 |
| Auto Delfia/ Delfia Xpress PAPP -A | KC | 28 | 0,78 | 92,9 | 4,28 |
| Kryptor PAPP-A | KN | 17 | 0,81 | 96,4 | 5,49 |
| Cobas PAPP -A | RD | 11 | 1,00 | 119,0 | 7,41 |
| Immulite 2000 PAPP-A | SA | 24 | 0,99 | 117,3 | 8,84 |

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 19 – Résultats individuels obtenus pour la PAPP-A (mUI/l) lors de l’opération 10T212.

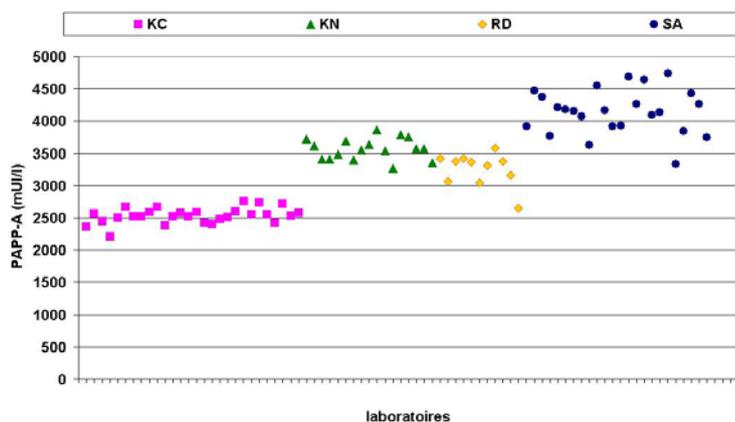
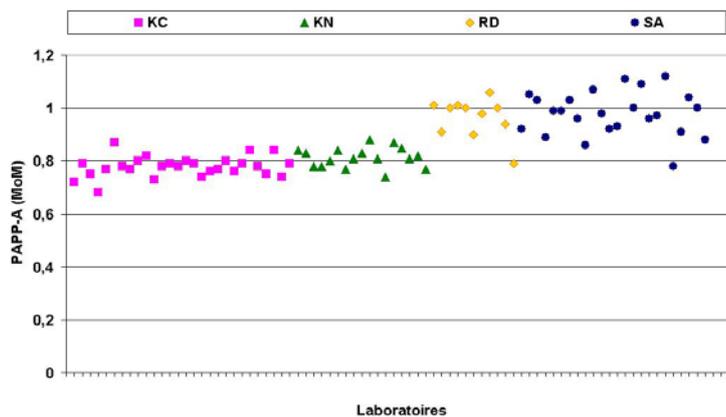


figure 20 – Résultats individuels obtenus pour la PAPP-A (MoM) lors de l’opération 10T212.



| Code | trousse, distributeur |
|------|------------------------------------|
| | DELFIA / AutoDELFINA, PERKIN ELMER |
| KN | Kryptor, BRAHMS France |
| RD | Cobas, ROCHE DIAGNOSTIC |
| SA | Immulite, SIEMENS |

3- Calcul du risque de trisomie et interprétation des résultats

Lors de l'opération 10T212, le risque calculé médian « tous systèmes analytiques » confondus était de 1/6196 et l'interprétation consensus : « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 » (tableau XXXVII).

Les laboratoires ont tous calculé un risque inférieur à 1/250 et ont conclu « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 ».

Pour un même logiciel (Lifecycle, PERKIN) deux versions différentes du logiciel co-existent conduisant à un calcul de risque légèrement différent (tableau XXXVIII) sans implication sur la conclusion rendue.

Lors de cette opération, après exclusion des valeurs aberrantes, la dispersion des résultats du calcul de risque de cinq logiciels est correcte (figure 20).

Le tableau XXXIX récapitule les résultats médians obtenus par les différents systèmes réactif/logiciel utilisés lors de l'opération 10T212. Comme pour l'opération 10T211, c'est le système Immulite/Prisca SIEMENS qui calcule le risque le plus faible.

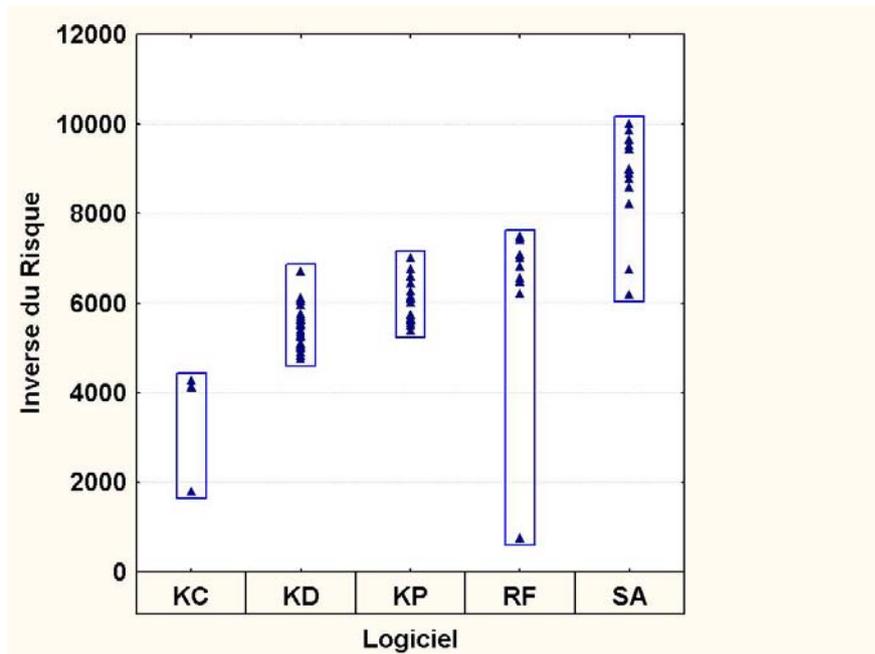
tableau XXXVII : Résultat du calcul de risque tous « systèmes analytiques » confondus et interprétation consensus pour le dépistage 1T lors de l'opération 10T212.

| Echantillon | Risque calculé médian | Interprétation consensus | Nb de laboratoires en accord avec l'interprétation consensus |
|-------------|-----------------------|--|--|
| 10TC | 1/6196 | La patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 | 80/80 |

tableau XXXVIII : Risques calculés médians et interprétations données pour le dépistage 1T lors de l'opération 10T212 selon les systèmes de dosages utilisés.

| Echantillon | Système de dosage, Distributeur | Risque calculé médian |
|-------------|---|-----------------------|
| 10TC | DELFLA / AutoDELFLA, logiciel Lifecycle 2.2, PERKIN ELMER | 1/4200 |
| | DELFLA / AutoDELFLA, logiciel Lifecycle 3.1, PERKIN ELMER | 1/5400 |
| | Kryptor, BRAHMS France | 1/6018 |
| | Cobas, ROCHE | 1/6912 |
| | Immulite, SIEMENS | 1/9746 |

figure 20 : Résultats individuels obtenus pour l'inverse du risque calculé pour le dépistage 1T lors de l'opération 10T212 en fonction du logiciel de calcul utilisé. Les boites représentent la dispersion intra-procédure et la dispersion intra-logiciel. Les triangles représentent les résultats individuels.



| Code logiciel | Logiciels, Distributeurs |
|---------------|---|
| KC | Lifecycle version 2.2, PERKIN ELMER |
| KD | Lifecycle version 3.1, PERKIN ELMER |
| KN | Fast screen Pré I plus, BRAHMS France |
| RD | Ssdw Lab version 5, ROCHE DIAGNOSTICS |
| SA | Prisca, SIEMENS MEDICAL SOLUTION DIAGNOSTIC |

tableau XXXIX : récapitulatif des résultats médians obtenus par le différents systèmes « réactif/logiciel » utilisés lors de l'opération 10 T212

| Réactif/logiciel/distributeur | hCG β (MoM) | PAPP-A (MoM) | CN (MoM) | Risque |
|-------------------------------|-------------------|--------------|----------|--------|
| KC/KC - PERKIN | 1,05 | 0,79 | 1,07 | 1/4200 |
| KC/KD - PERKIN | 1,09 | 0,78 | 0,98 | 1/5400 |
| KN/KP - BRAHMS | 1,04 | 0,81 | 1,03 | 1/6018 |
| RD/RF - ROCHE | 1,17 | 1,00 | 0,96 | 1/6912 |
| SA/SA - SIEMENS | 1,19 | 0,99 | 0,96 | 1/9746 |

Conclusion générale

L'arrêté du 3 juillet 2009, fixant les bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic prénatal utilisant les marqueurs sériques maternels (MSM) de la trisomie 21 a mis en place à côté du dépistage deuxième trimestre, le dépistage séquentiel intégré deuxième trimestre et le dépistage premier trimestre. Les 2 opérations réalisées en 2010 par l'Afssaps avaient pour but de contrôler la bonne mise en place de ces nouvelles stratégies.

Concernant le dépistage deuxième trimestre, comme en 2006, 2007, 2008 et 2009, la précision analytique des différentes trousses de dosages est bonne pour tous les paramètres avec des CVnp inférieurs à 10% pour les résultats bruts malgré des effectifs faibles.

Dans le cadre du dépistage 2T, le profil des marqueurs sériques de l'échantillon 10TA envoyé aux laboratoires agréés, conduisait à un calcul de risque inférieur à 1/250. Tous les laboratoires ont obtenu un résultat inférieur à 1/250 et commenté de façon logique le résultat, rendant une conclusion cohérente en regard du résultat.

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

Concernant le dépistage deuxième trimestre séquentiel intégré, les résultats des MSM 2T obtenus pour l'échantillon 10TA devaient être utilisés combinés à une mesure de CN pour effectuer un calcul de risque. La CN du cas clinique proposé, située dans la zone pathologique (CN = 2,8 mm/ LCC = 60mm), a conduit à des calculs de MoM de CN différant selon le logiciel utilisé et variant entre 1,79 et 1,96 MoM. Pour des MoM de CN ≥ 1.90 , le risque calculé est supérieur à 1/250. Dans les autres cas, le risque calculé est inférieur à 1/250. Toutefois, les laboratoires ont tous rendu une conclusion cohérente en regard du résultat.

Concernant le dépistage premier trimestre, la précision analytique des différentes trousses utilisées pour doser l'hCG β et la PAPP-A est bonne.

Pour la PAPP-A, quelle que soit la concentration étudiée, la dispersion des résultats exprimés en mUI/l ou en MoM est importante. L'écart inter-technique est insuffisamment corrigé par la transformation en MoM des résultats.

Le profil des marqueurs sériques premier trimestre des deux échantillons envoyés aux laboratoires agréés se situait de part et d'autre de la valeur seuil. Dans les deux cas, les laboratoires ont commenté de façon logique le résultat, rendant une conclusion cohérente en regard du résultat.

Les résultats 2010 du Contrôle National de Qualité des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 sont globalement satisfaisants.