

# Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale

**Marqueurs sériques  
maternels de la trisomie 21**

**11T211 et 11T212**

**juin et décembre 2011**

**Dosage des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 :**

- deuxième trimestre (AFP, hCG, hCG $\beta$ , estriol libre)

- premier trimestre (hCG $\beta$ , PAPP-A)

**Juin 2012**

# Marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 2011

Michèle NOEL (ANSM <sup>1</sup>)  
Françoise MULLER (Hôpital Robert Debré, Paris)

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

	11T211	11T212
Expédition	14/06/2011	5/12/2011
Clôture	11/07/2011	02/01/2012
Edition des compte-rendus individuels	13/10/2011	08/03/2012
Echantillon - Paramètres contrôlés	11TA : AFP hCG hCG $\beta$ estriol libre 11TB : PAPP-A hCG $\beta$	11TC : PAPP-A hCG $\beta$
Nombre de laboratoires concernés*	83	83
Nombre de laboratoires participants**	82	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 2011

Deux opérations de contrôle du dépistage de la trisomie 21 fœtale par les marqueurs sériques maternels ont été réalisées en 2011.

Au total, 83 laboratoires étaient concernés. Lors de l'opération 11T211, 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 11T212 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 11T211 (2<sup>e</sup> trimestre, 2<sup>e</sup> trimestre séquentiel intégré, 1<sup>er</sup> trimestre), un seul (1<sup>er</sup> trimestre) lors de l'opération 11T212. 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.

En 2011, pour la première fois, les résultats individuels des laboratoires ont été appréciés en fonction de limites acceptables.

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 11T211 et 11T212

Paramètres			11T211				11T212	
			Echantillon 11TA		Echantillon 11TB		Echantillon 11TC	
			Résultat	MoM	Résultat	MoM	Résultat	MoM
2T	AFP	Nombre total de résultats	82	82				
		Médiane (kUI/l - MoM)	24,5	0,66				
		CV (%)	8,9	9,0				
	hCG	Nombre total de résultats	48	48				
Médiane (UI/l - MoM)		54 170	3,27					
CV (%)		7,9	8,2					
hCGβ	Nombre total de résultats	34	34					
	Médiane (UI/l - MoM)	37,5	3,61					
	CV (%)	4,5	18,7					
Estriol libre	Nombre total de résultats	6	6					
	Médiane (nmol/l - MoM)	3,7	0,86					
	CV (%)	6,2	6,9					
1T	PAPP-A	Nombre total de résultats			81	81	80	80
		Médiane (nmol/l - MoM)			6 164	1,74	1 946	0,46
CV (%)				24,0	14,0	33,0	25,8	
hCGβ	Nombre total de résultats			81	81	80	80	
	Médiane (nmol/l - MoM)			29,9	0,81	60,7	1,86	
	CV (%)			10,2	10,0	10,3	9,2	

- 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 (11TA) ou au premier trimestre (11TB et 11TC). Les sérums constituant les pools ont été conservés congelés jusqu'au moment de l'envoi et répondent aux spécifications suivantes :

- Echantillon 11TA - 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 11TB et 11TC - 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 11T211 et 11T212.

	11T211			11T212
	11TA-2T	11TA-2TSI	11TB-1T	11TC-1T
Grossesse monofoetale	oui	oui	oui	oui
Tabac	oui	oui	non	non
Date de naissance	01/01/1981	01/01/1981	01/01/1981	01/01/1974
Date de début de grossesse	01/03/2011	01/03/2011	-	-
Date échographie	-	09/05/2011	14/06/2011	05/12/2011
Longueur Cranio-Caudale (LCC)	-	65 mm	64 mm	70 mm
Clarté Nucale (CN)	-	2,4 mm	2,5 mm	1,9 mm
Date de prélèvement	14/06/2011	14/06/2011	14/06/2011	05/12/2011
Poids	64 kg	64 kg	64 kg	65 kg

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

11T211 – 11TA-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..... »

11T211 – 11TA-2TSI : : « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 » et « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de non fermeture du tube neural..... »

11T211 – 11TB-1T : « la patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21 »

11T212 – 11TC-1T : « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 »

## Réception des échantillons

L'envoi et la réception des échantillons se sont dans l'ensemble bien déroulés. Un incident de livraison a été signalé lors de l'opération 11T211. La très grande majorité des laboratoires participants (11T211 : 93,9% et 11T212 : 96,3%) ont reçu l'échantillon en moins de 72 heures. Les résultats des laboratoires ayant reçu les échantillons plus tardivement, s'ils ont été affectés, ont été exclus de l'analyse statistique.

# 11T211

## Echantillon 11TA - 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 $\beta$  et l'AFP ou l'estriol libre.

tableau III : Marqueurs sériques maternels utilisés pour le dépistage de la trisomie 21 deuxième trimestre en 2011.

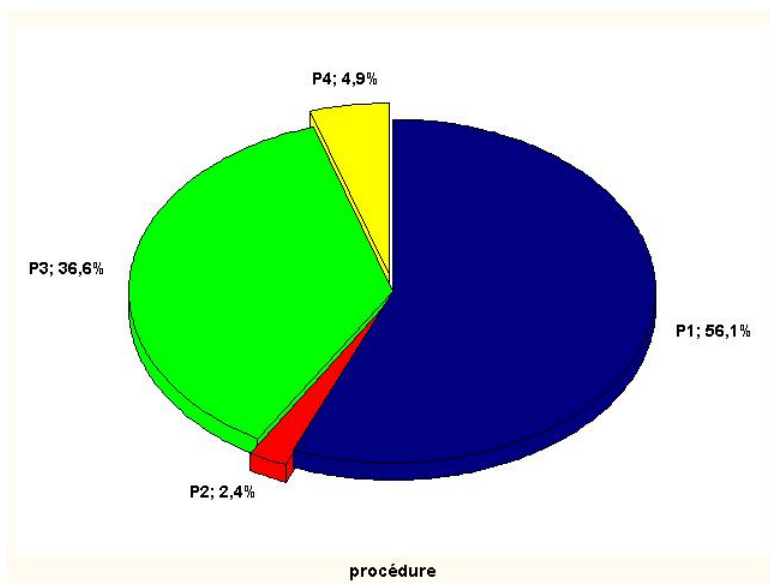
Marqueurs sériques	Nombre (%) d'utilisateurs
	<b>11T211 – 11TA</b>
AFP	82 (100%)
hCG	48 (59%)
hCG $\beta$	34 (41%)
estriol	6 (7,3%)

Quatre combinaisons sont réalisées (figure 1 et tableau IV) : les doubles tests (hCG + AFP ou hCG $\beta$  + AFP) et les triples tests (hCG + AFP + estriol libre ou hCG $\beta$  + AFP + estriol libre). Le double test hCG + AFP prédomine nettement avec 56,1 % des participants ayant choisi cette combinaison en 2011.

tableau IV : Combinaisons utilisées pour le dépistage de la trisomie 21 deuxième trimestre en 2011.

Code	Paramètres dosés	11T211 – 11TA
		% utilisateurs
P1	AFP, hCG	56,1
P2	AFP, hCG, estriol libre	2,4
P3	AFP, hCG $\beta$	36,6
P4	AFP, hCG $\beta$ , estriol libre	4,9

figure 1 : Combinaisons utilisées pour le dépistage de la trisomie 21 deuxième trimestre lors de l'opération 11T211.



## Réactifs utilisés pour le dépistage 2T

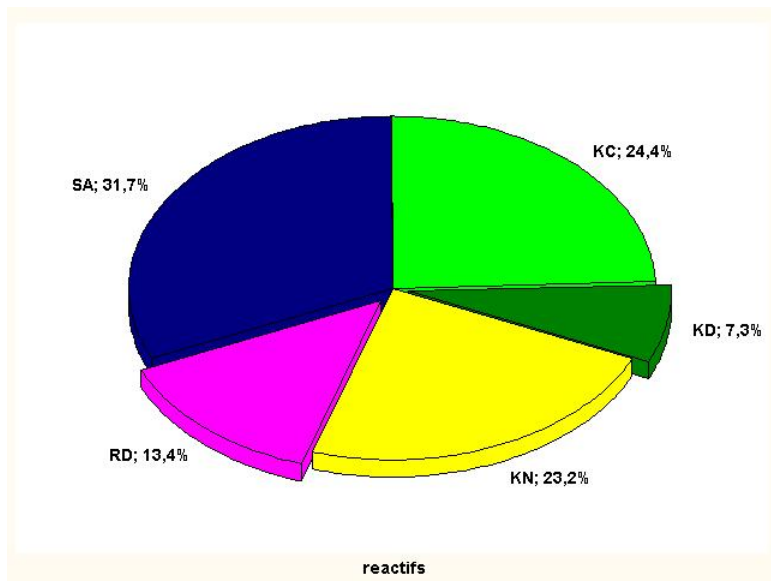
Conformément à la réglementation, les laboratoires participants travaillent tous en système homogène : pour le dosage des marqueurs sériques et le calcul du risque, l'automate choisi est utilisé avec les réactifs provenant du même industriel et le (les) logiciel(s) associé(s).

Cinq systèmes « réactifs/automates » ont été utilisés lors des opérations 11T211 (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 $\beta$  (Kryptor, BRAHMS France, DELFIA et DELFIA Dual, PERKIN ELMER) et un seul réactif a été utilisé pour doser l'estriol libre (DELFIA, PERKIN ELMER).

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

**figure 2** : Répartition des réactifs utilisés pour le dépistage T21 deuxième trimestre lors de l'opération 11T211 pour le dosage de l'AFP.



**tableau V** – Réactifs utilisés pour le dépistage T21 deuxième trimestre lors de l'opération 11T211 pour le dosage de l'AFP.

Code	réactifs, distributeurs	Nombre d'utilisateurs
		11T211 – 11TA
KC	AutoDELFIA AFP , PERKIN ELMER	20
KD	AutoDELFIA AFP/ $\beta$ -hCG dual , PERKIN ELMER	6
KN	Kryptor AFP, THERMOFISHER	19
RD	Cobas AFP, ROCHE DIAGNOSTIC	11
SA	Immulite AFP, SIEMENS	26

## Résultats des participants – dépistage 2T

### 1 – AFP

Les résultats concernant le dosage de l'AFP sont donnés dans les tableaux VI et VII. Le dosage de l'AFP est effectué par 82 laboratoires. Un résultat en kUI/l et un résultat en MoM ont été exclus des calculs statistiques. La dispersion inter-laboratoires intra-réactif est acceptable pour les résultats rendus en kUI/l avec des CVnp compris entre 2,3 et 6,6%. Après transformation des résultats en MoM, les CVnp sont du même ordre, compris entre 3,2 et 6,2%.

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 22,9 à 26,4 kUI/l. C'est la trousse Kryptor THERMOFISHER [KN] qui donne les résultats les plus hauts. L'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts et la médiane de la trousse donnant les résultats les plus bas, trousse DELFIA PERKIN ELMER (KC), est modéré (14,3%); 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 du même ordre (18,2%) avec des résultats médians variant entre 0,61 et 0,73. 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		81	24,50	100,0	8,93
Auto Delfia /Delfia Xpress AFP	KC	20	22,90	93,5	3,24
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	6	23,15	94,5	2,25
Kryptor AFP	KN	19	26,40	107,8	2,53
Cobas AFP	RD	10	25,75	105,1	5,76
Immulite 2000 AFP	SA	26	24,40	99,6	6,61

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

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		81	0,66	100,0	8,99
Auto Delfia /Delfia Xpress AFP	KC	20	0,61	92,4	3,34
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	6	0,62	93,2	4,81
Kryptor AFP	KN	19	0,69	104,5	3,22
Cobas AFP	RD	11	0,73	110,6	5,08
Immulite 2000 AFP	SA	25	0,66	100,0	6,18

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 11T211.

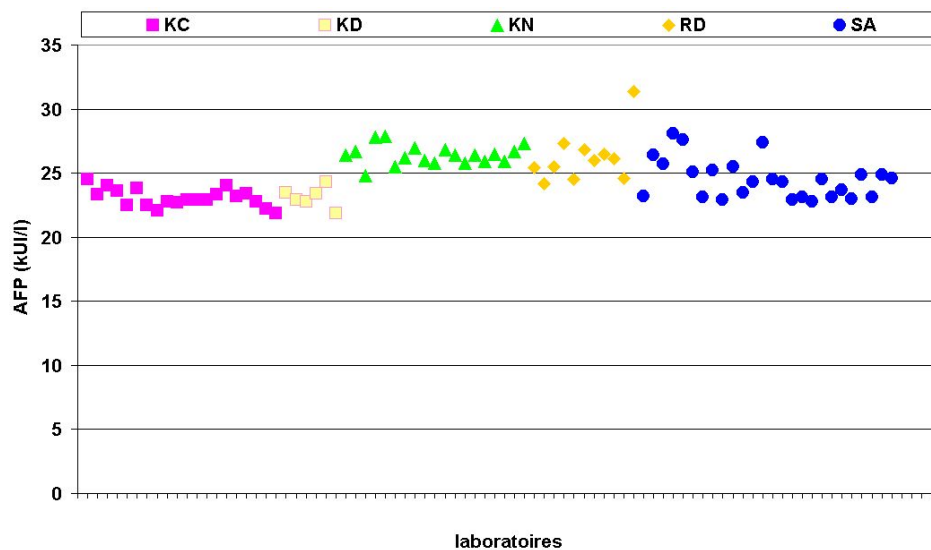
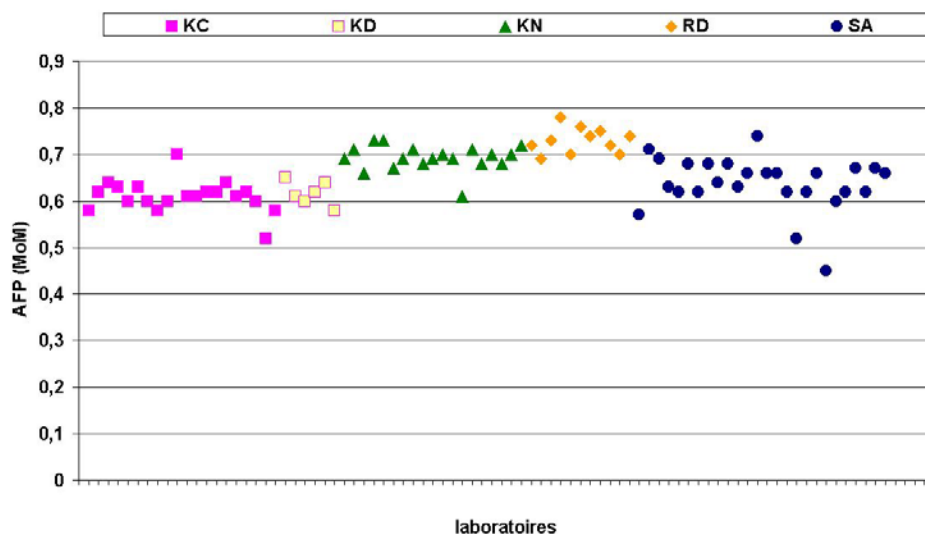


figure 4 : Résultats individuels obtenus pour l'AFP (MoM) lors de l'opération 11T211



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



## 2- hCG

Le dosage de l'hCG a été effectué par 48 laboratoires soit 58,5% des participants. Les résultats concernant le dosage de l'hCG sont donnés dans les tableaux VIII et IX. Un résultat en UI/l et trois résultats en MoM ont été exclus des calculs statistiques. Les trousse les plus utilisées sont les trousse Immulite SIEMENS [SA] et Cobas ROCHE [RD]. La dispersion inter-laboratoires intra-réactif des résultats rendus en UI/l est acceptable, avec des CVnp compris entre 4,3% et 7,4% (tableau VIII). Certains laboratoires n'ayant pas tenu compte du facteur tabac, la transformation des résultats en MoM accroît la dispersion inter-laboratoires intra-réactif.

Les figures 5 et 6 illustrent les résultats individuels obtenus en fonction de la trousse utilisée. Lorsque les résultats sont exprimés en UI/l, aucune différence significative n'est notée. L'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts (Immulite SIEMENS (SA)) et celle donnant les résultats les plus bas (Cobas ROCHE [RD]) est de 10,2%. Après conversion en MoM, l'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts (Cobas ROCHE [RD]) et celle donnant les résultats les plus bas (AutoDelfia PERKIN [KC]) est de 7,2%. Toutefois, les résultats exprimés après transformation en MoM diffèrent selon la trousse utilisée (test de Kruskal-Wallis,  $p < 0,05$ ).

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

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		47	54170	100,0	7,91
Auto Delfia hCG	KC	4	55630	102,7	4,34
Kryptor hCG	KN	7	53540	98,8	6,84
Cobas hCG	RD	10	50251	92,8	6,07
Immuline 2000 hCG	SA	26	55772	103,0	7,42

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

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		45	3,27	100,0	8,16
Auto Delfia hCG	KC	4	3,15	96,5	7,64
Kryptor hCG	KN	7	3,35	102,4	10,18
Cobas hCG	RD	10	3,39	103,7	4,48
Immuline 2000 hCG	SA	24	3,22	98,5	6,79

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 11T211.

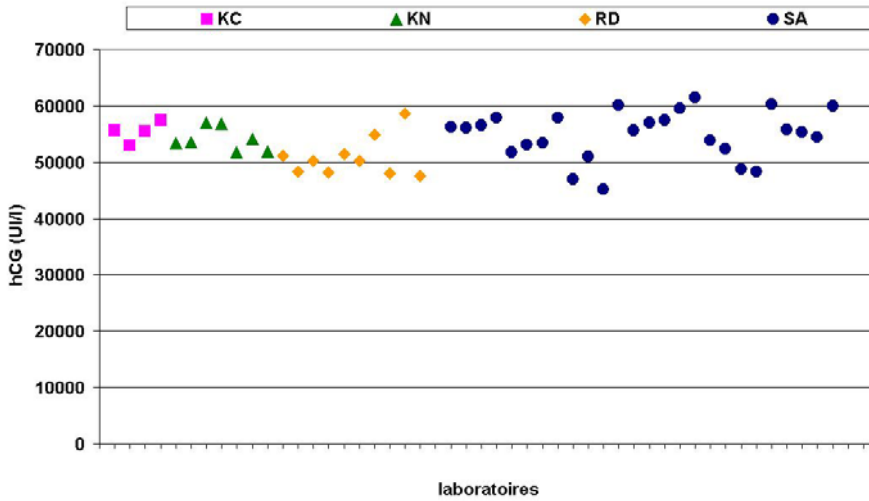
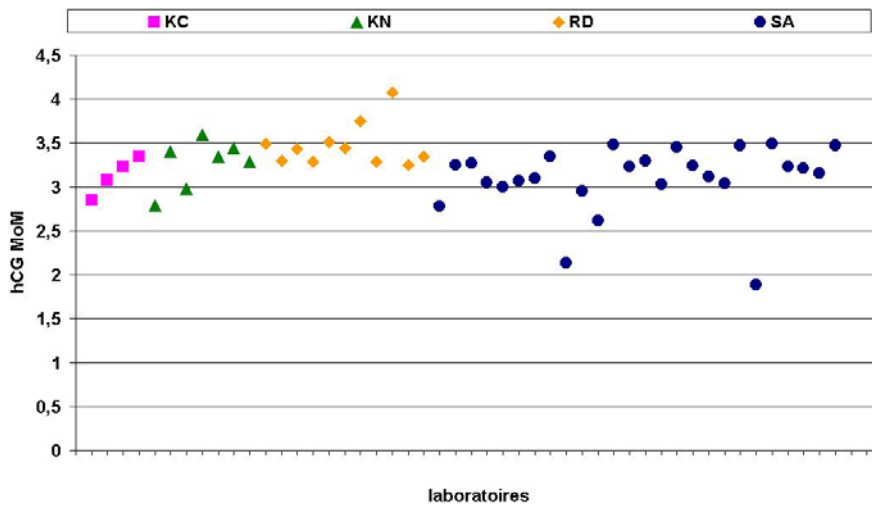


figure 6 : Résultats individuels obtenus pour l'hCG (MoM) lors de l'opération 11T211.



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

### 3 - hCG $\beta$

Le dosage de l'hCG $\beta$  a été effectué par 34 laboratoires soit 41,5% des participants. Les résultats concernant le dosage de l'hCG $\beta$  sont donnés dans les tableaux X et XI. Deux résultats en UI/l et un résultat en MoM ont été exclus des calculs statistiques. La dispersion inter-laboratoires intra-réactif des résultats exprimés en valeur brute ou en MoM est correcte, avec des CVnp compris entre 3,4 et 5,6% d'une part et 4,1% et 6,0% d'autre part.

Les figures 7 et 8 illustrent les résultats individuels obtenus en fonction de la trousse utilisée. Les résultats exprimés en UI/l diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal-Wallis,  $p < 0,005$ ). Pour les résultats exprimés en unités, l'écart entre la médiane des trouses est faible (5,9%). C'est la trousse AutoDelfia PERKIN qui donne les résultats les hauts. Le passage en MoM augmente cet écart (28,3%) et les résultats exprimés en MoM demeurent réactif-dépendant (test de Kruskal-Wallis,  $p < 0,0001$ ).

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

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		32	37,45	100,0	4,45
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	16	38,90	103,9	5,62
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	6	36,20	96,7	4,51
Kryptor BhCG libre	KN	10	36,70	98,0	3,38

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

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		33	3,51	100,0	18,69
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	16	3,39	96,7	5,95
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	6	3,24	92,2	4,11
Kryptor BhCG libre	KN	11	4,23	120,5	4,21

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 $\beta$  (UI/l) lors de l'opération 11T211.

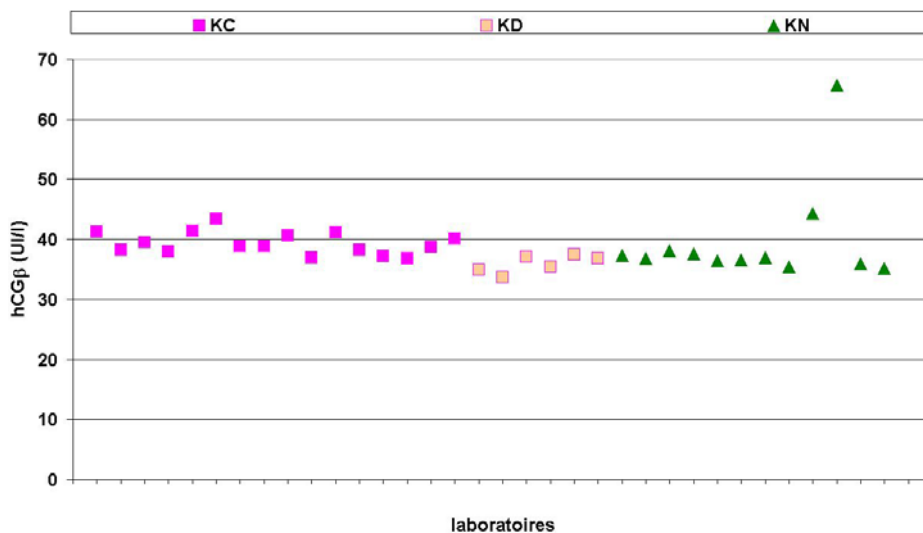
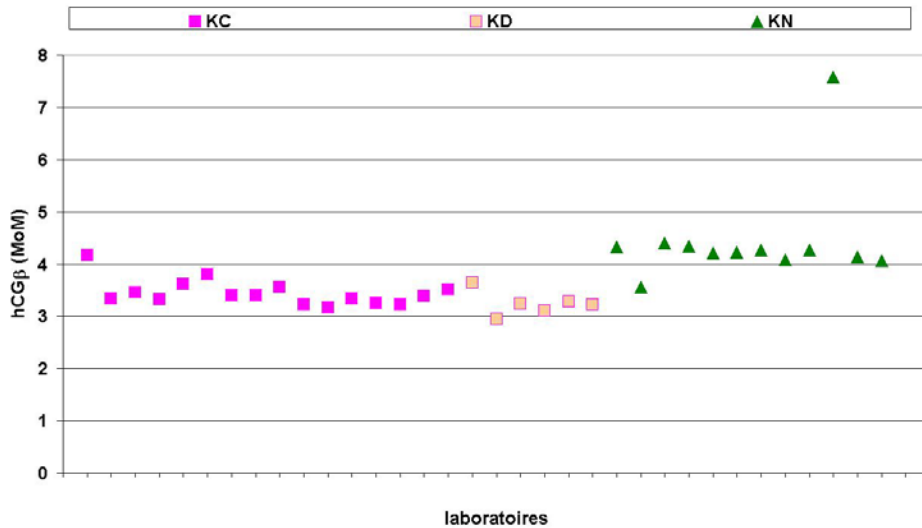


figure 8 : Résultats individuels obtenus pour l'hCGβ (MoM) lors de l'opération 11T211.



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

#### 4- Estriol libre

Le dosage de l'estriol libre a été effectué par 6 laboratoires soit 7,3% des participants. Les résultats concernant le dosage de l'estriol libre sont donnés dans le tableau XII. Une seule trousse est utilisée, la trousse Auto Delfia PERKIN [KC]. La dispersion inter-laboratoire des résultats bruts est correcte (CVnp : 6,2%). La transformation des résultats en MoM ne modifie pas la dispersion (CVnp : 6,9%).

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

Réactifs	Code	N	Médiane	CVnp (%)
Auto Delfia/Delfia Xpress uE3 PERKIN ELMER	KC	Résultats en nmol/l		
		6	3,70	6,2
		Résultats en MoM		
		6	0,86	6,9

N: nombre de résultats

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

#### 5- Calcul du risque de trisomie 2T et interprétation des résultats

Lors de l'opération 11T211, le risque calculé médian « tous systèmes analytiques » confondus est de 1/48 et l'interprétation consensus est : « la patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21 », complétée par le commentaire « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de défaut de fermeture du tube neural » (tableau XIII). Rappelons que l'interprétation du risque calculé pour la patiente s'effectue par rapport à un seuil fixé à 1/250 au moment du dosage. De plus, une élévation sérique de l'AFP au-delà du seuil consensuel de 2,5 MoM (consensus du congrès de médecine fœtale, Morzine 2005) doit amener à conclure : le risque de « défaut de fermeture du tube neural » est accru.

Tous les laboratoires ont calculé un risque 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 l'hCGβ et l'AFP est plus fort que celui calculé par les laboratoires dosant l'hCG et l'AFP (différence significative), ce qui est sans doute lié à la fabrication de l'échantillon (modification de l'équilibre hCG – fraction β-libre). Lors de cette opération, sept laboratoires n'ont pas pris en compte le

facteur tabac, leurs résultats en MoM pour l'hCG ou l'hCGβ étaient inférieurs à ceux rendus par leur groupe utilisateurs. Ceci a eu pour conséquence d'augmenter l'hétérogénéité des résultats d'hCG et d'hCGβ, ainsi qu'un léger accroissement de la dispersion du calcul de risque.

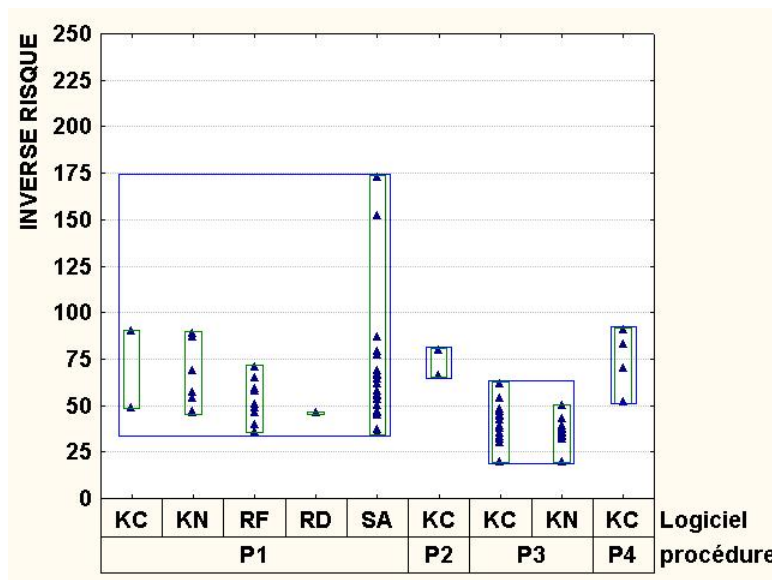
**tableau XIII** : Résultat du calcul de risque dépistage deuxième trimestre « tous systèmes analytiques » confondus et interprétation consensus lors de l'opération 11T211.

Echantillon	Risque calculé médian	Interprétation consensus	Nb de laboratoires en accord avec l'interprétation consensus
11TA	1/48	La patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21	82/82

**tableau XIV** : Risques calculés médians selon les marqueurs et les procédures de dosage utilisés lors de l'opération 11T211.

Echantillon	Procédure	Trousse, Distributeur	Risque calculé médian
11TA	AFP, hCG	AutoDELFI, PERKIN ELMER	1/70
		Kryptor, THERMOFISHER	1/57
		Cobas, ROCHE DIAGNOSTIC	1/49
		Immulate, SIEMENS	1/56
	AFP, hCG et estriol libre	AutoDELFI, PERKIN ELMER	1/73
	AFP et hCGβ	AutoDELFI, PERKIN ELMER	1/43
		Kryptor, THERMOFISHER	1/36
	AFP, hCGβ et estriol libre	AutoDELFI, PERKIN ELMER	1/77

**figure 9** : Résultats individuels obtenus pour l'inverse du risque calculé dépistage deuxième trimestre lors de l'opération 11T211 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	Fast screen pre I plus, THERMOFISHER
P3	AFP, hCGβ	RD	Santosh / Ssdw Lab version 5, ROCHE DIAGNOSTIC
P4	AFP, hCGβ, estriol libre	SA	Prisca (version 4), SIEMENS

## Résultats des participants – dépistage séquentiel intégré 2<sup>e</sup> trimestre (2TSI)

Les résultats biologiques bruts obtenus avec l'échantillon 11TA 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<sup>e</sup> trimestre.

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

### 1- Clarté nucale

Le calcul des MoM de clarté nucale a été réalisé par 77 laboratoires. Les résultats concernant le calcul des MoM de la clarté nucale sont donnés dans le tableau XV. Plusieurs versions logiciel peuvent coexister au sein d'un même système automate-réactif-logiciel.

La valeur modale qui est la valeur la plus fréquemment notée, varie selon le logiciel entre 1,44 et 1,60 MoM.

Pour PERKIN ELMER, les résultats en MoM de la clarté nucale diffèrent selon la version logiciel utilisée.

**tableau XV** : Clarté nucale exprimée en MoM, valeurs modales obtenues lors de l'opération 11T211 pour l'échantillon 11TA.

code	logiciels	Valeur modale (MoM)
-	Tous logiciels	1,44
KC	Life cycle version 2.2, PERKIN ELMER	1,60
KD	Life cycle version 3.1, PERKIN ELMER	1,48
KN	Fast screen pre I plus, THERMOFISHER	1,54
RD/RF	Santosha / Ssdw Lab version 5, ROCHE DIAGNOSTIC	1,44
SA	Prisca (version 4), SIEMENS	1,44

### 2- AFP

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

Quatre vingt 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 (DDG) n'est pas exactement le même (décalage maximal : 6 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 24,1%, légèrement augmenté en regard de l'écart observé pour les MoM dépistage 2<sup>e</sup> trimestre (24,1% versus 18,2%).

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

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
<b>toutes techniques</b>		80	0,58	100,0	11,18
<b>Auto Delfia /Delfia Xpress AFP</b>	<b>KC</b>	19	0,54	93,1	4,12
<b>Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual</b>	<b>KD</b>	6	0,55	94,0	4,07
<b>Kryptor AFP</b>	<b>KN</b>	19	0,61	105,2	4,86
<b>Cobas AFP</b>	<b>RD</b>	11	0,68	117,2	6,54
<b>Immulite 2000 AFP</b>	<b>SA</b>	25	0,57	98,3	6,50

### 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. Quatre résultats ont été exclus des calculs statistiques (facteur tabac non pris en compte).

L'écart maximal entre les résultats médians obtenus par les techniques rendant les résultats les plus élevés et celle donnant les résultats les plus faibles est de 3,3%, en diminution en regard de l'écart observé pour les MoM dépistage 2<sup>e</sup> trimestre (3,3 % versus 7,2%).

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

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		43	3,86	100,0	7,30
Auto Delfia hCG	KC	3	3,75	97,2	N.C.
Kryptor hCG	KN	6	3,88	100,5	11,65
Cobas hCG	RD	11	3,86	100,0	7,11
Immulite 2000 hCG	SA	23	3,88	100,5	7,64

N.C. : Non Calculé

### 4- hCG $\beta$

Les résultats concernant le calcul des MoM de l'hCG $\beta$  sont donnés dans le tableau XVIII. Trente trois laboratoires ont rendu un résultat. Un résultat a été exclu des calculs statistiques.

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 37,9%, augmenté en regard de l'écart observé pour les MoM dépistage 2<sup>e</sup> trimestre (37,9% versus 28,3%).

tableau XVIII : Résultats obtenus pour l'hCG $\beta$  (résultats exprimés en MoM).

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		32	4,02	100,0	20,40
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	15	3,91	97,4	6,07
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	6	3,69	91,9	4,02
Kryptor BhCG libre	KN	11	5,21	129,8	12,81

### 5- Estriol libre

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

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

Réactifs	Code	N	Médiane	CVnp (%)
Auto Delfia/Delfia Xpress uE3 PERKIN ELMER	KC	6	0,70	3,1

## 6- Calcul du risque de trisomie séquentiel intégré 2<sup>e</sup> trimestre et interprétation des résultats

Lors de l'opération 11T211, le risque calculé médian « tous systèmes analytiques » confondus est de 1/22, et l'interprétation consensus est : « la patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21 » (tableau XX).

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 XXI et figure 10).

Bien que la procédure utilisée n'influe pas sur la conclusion donnée, le risque calculé par les laboratoires dosant l'hCG $\beta$  et l'AFP est plus fort que celui calculé par les laboratoires dosant l'hCG et l'AFP (différence significative), ce qui est sans doute lié à la fabrication de l'échantillon (modification de l'équilibre hCG – fraction  $\beta$ -libre).

**tableau XX** : Résultat du calcul de risque dépistage séquentiel intégré 2<sup>e</sup> trimestre « tous systèmes analytiques » confondus et interprétation lors de l'opération 11T211.

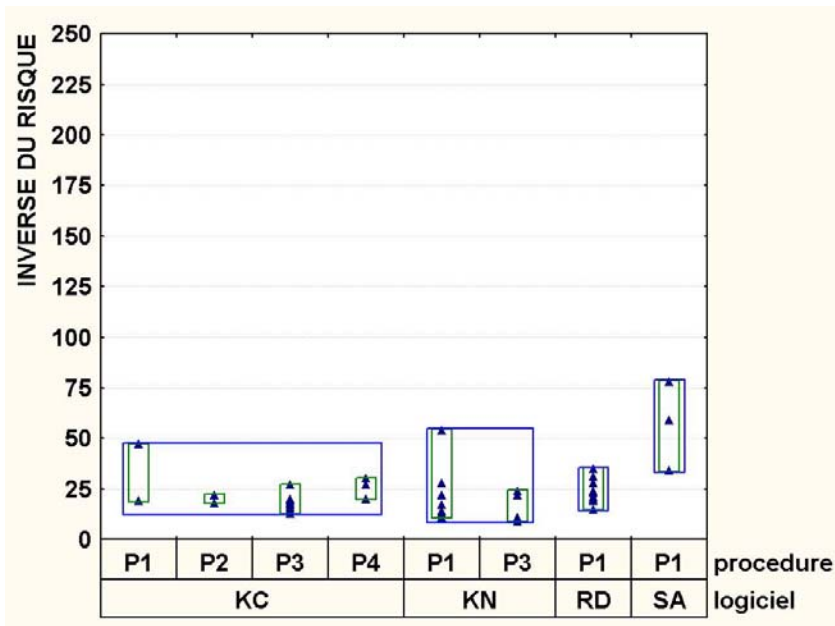
Echantillon	Risque calculé médian	Interprétation	Nb de laboratoires en accord avec l'interprétation consensus
11TA	1/22	La patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21	80/80

**tableau XXI** : Risques calculés médians selon les marqueurs et les procédures de dosage utilisés lors de l'opération 11T211.

Echantillon	Procédure	Trousse, Distributeur	Risque calculé médian
11TA	AFP, hCG	AutoDELFIA, PERKIN ELMER	1/33
		Kryptor, THERMOFISHER	1/17
		Elecsys, ROCHE DIAGNOSTIC	1/23
		Immulite, SIEMENS	1/34
	AFP, hCG et estriol libre	AutoDELFIA, PERKIN ELMER	1/19
	AFP et hCG $\beta$	AutoDELFIA, PERKIN ELMER	1/19
	Kryptor, THERMOFISHER	1/10	
AFP, hCG $\beta$ et estriol libre	AutoDELFIA, PERKIN ELMER	1/27	



**figure 10** : Résultats individuels obtenus pour l'inverse du risque calculé dépistage séquentiel intégré 2<sup>e</sup> trimestre lors de l'opération 11T211 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	Fast screen pre I plus, THERMOFISHER
P3	AFP, hCG $\beta$	RD	Santosha / Ssdw Lab version 5, ROCHE DIAGNOSTIC
P4	AFP, hCG $\beta$ , estriol libre	SA	Prisca (version 4), SIEMENS

## Echantillon 11TB – dépistage premier trimestre

Quatre vingt un laboratoires ont rendu des résultats.

Un laboratoire ne réalisait pas encore le dépistage premier trimestre.

## Réactifs utilisés pour le dépistage premier trimestre

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

Quatre systèmes « réactifs/automates » ont été utilisés lors des opérations 11T211 (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 11T211.

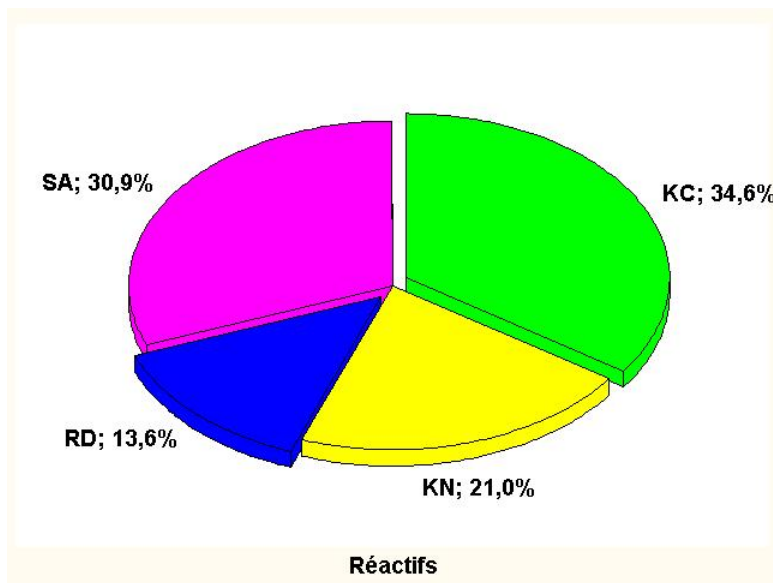


tableau XXII – Réactifs utilisés pour le dépistage T21 premier trimestre lors de l'opération 11T211.

Code	réactifs, distributeurs	Nombre d'utilisateurs
		11T211 – 11TB
KC	AutoDELFLIA, PERKIN ELMER	28
KN	Kryptor, THERMOFISHER	17
RD	Cobas, ROCHE DIAGNOSTIC	11
SA	Immulite , SIEMENS	25

## Résultats des participants

### 1- Clarté nucale

Le calcul des MoM de clarté nucale a été réalisé par 81 laboratoires. Les résultats concernant le calcul des MoM de CN sont donnés dans le tableau XXIII. La valeur modale varie entre 1,52 et 1,67 MoM. Pour PERKIN ELMER les résultats en MoM de la clarté nucale diffèrent selon la version logiciel utilisée. Le logiciel Life cycle version 2.2 est encore utilisé par 2 laboratoires.

tableau XXIII : Clarté nucale exprimée en MoM, valeurs modales obtenues lors de l'opération 11T211 pour l'échantillon 11TB.

code	logiciels	Valeur modale (MoM)
-	Tous logiciels	1,52
KC	Life cycle version 2.2 PERKIN ELMER	1,67
KD	Life cycle version 3.1 PERKIN ELMER	1,55
KP	Fast screen pre I plus, BRAHMS France	1,62
RF	Ssdw Lab version 5, ROCHE DIAGNOSTIC	1,52
SA	Prisca (version 4), SIEMENS	1,52

## 2- hCG $\beta$

Les résultats concernant le dosage de l'hCG $\beta$  sont donnés dans les tableaux XXIV et XXV. Deux résultats en UI/l et 3 résultats exprimés en MoM ont été exclus des calculs statistiques.

La dispersion inter-laboratoires intra-réactif est acceptable, avec pour les résultats rendus en UI/l, des CVnp compris entre 3,4 et 9,0%. Des résultats équivalents sont obtenus après transformation des résultats en MoM.

Les figures 12 et 13 illustrent les résultats individuels en fonction de la trousse de réactif utilisée. Les résultats exprimés en UI/l diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal-Wallis,  $p < 0,001$ ). L'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts (trousse Immulite SIEMENS [SA]) et la médiane de la trousse donnant les résultats les plus bas (trousse Cobas ROCHE [RD]) est de 22,2%. Après transformation des résultats en MoM, bien que les résultats demeurent réactif-dépendants, 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 diminué (13,5%).

tableau XXIV : Résultats obtenus pour l'hCG $\beta$  (résultats exprimés en UI/l) lors de l'opération 11T211

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		79	29,90	100,0	10,16
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	28	30,70	102,7	8,99
Kryptor BhCG libre	KN	16	28,90	96,7	3,40
Cobas hCGB	RD	11	25,50	85,3	5,23
Immulite 2000 BhCG libre	SA	24	32,15	107,5	6,80

tableau XXV : Résultats obtenus pour l'hCG $\beta$  (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 11T211

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		78	0,81	100,0	10,01
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	28	0,77	95,1	8,13
Kryptor BhCG libre	KN	16	0,77	95,1	4,54
Cobas hCGB	RD	10	0,88	108,6	6,91
Immulite 2000 BhCG libre	SA	24	0,88	108,0	6,53

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 11T211.

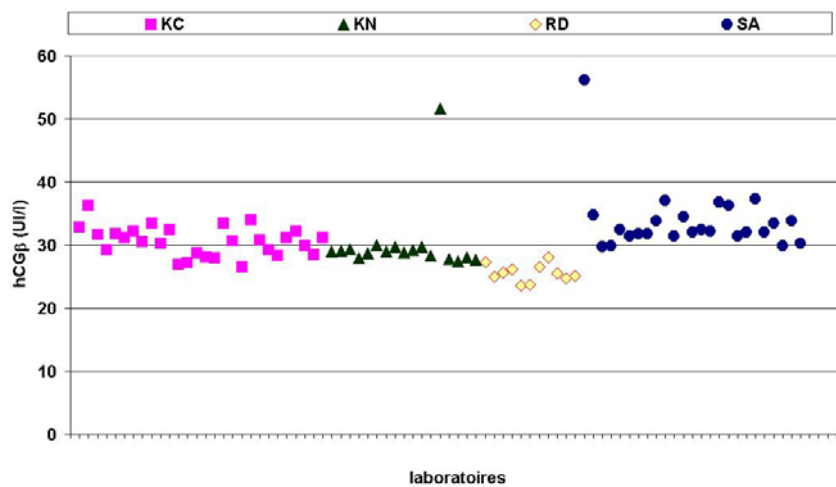
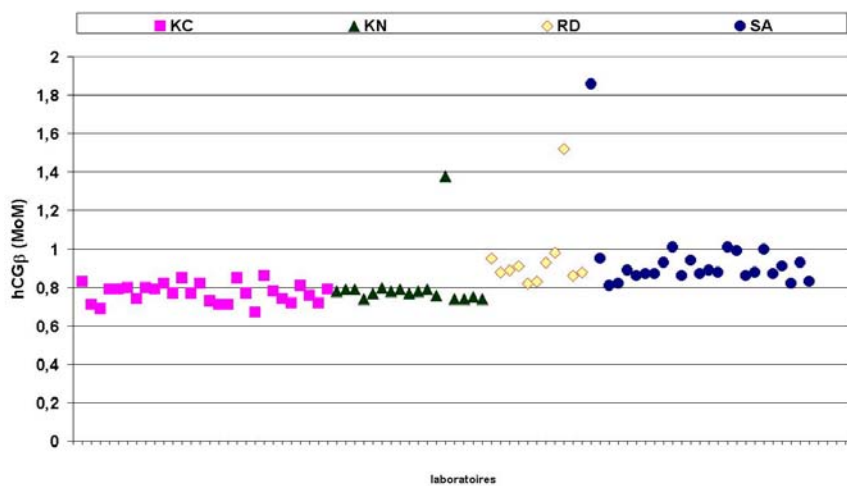


figure 13 : Résultats individuels obtenus pour l'hCGβ (MoM) lors de l'opération 11T211



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

### 3- PAPP-A

Les résultats concernant le dosage de PAPP-A sont donnés dans les tableaux XXVI et XXVII. Deux résultats en MoM ont été exclus des calculs statistiques. La dispersion inter-laboratoires intra-réactif des résultats rendus en mUI/l est acceptable avec des CVnp compris entre 3,9% et 7,0% (tableau XXVI). Des résultats équivalents sont obtenus après transformation des résultats en MoM.

Les figures 14 et 15 illustrent les résultats individuels obtenus en fonction de la trousse utilisée. Les résultats exprimés en mUI/l diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal-Wallis,  $p < 0,001$ ). L'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts (Immulite SIEMENS [SA]) et celle donnant les résultats les plus bas (AutoDelfia PERKIN ELMER [KC]) est important 36,2%.

Les résultats exprimés en MoM demeurent réactif-dépendants (test de Kruskal-Wallis significatif,  $p < 0,001$ ). Toutefois, l'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts (Immulite SIEMENS [SA]) et celle donnant les résultats les plus bas (AutoDelfia PERKIN ELMER [KC]) se réduit (19,3% versus 36,2%).

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

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		81	6164	100,0	23,91
Auto Delfia/ Delfia Xpress PAPP-A	KC	28	4538	73,6	5,01
Kryptor PAPP-A	KN	17	6448	104,6	5,59
Cobas PAPP-A	RD	11	5993	97,2	3,92
Immulite 2000 PAPP-A	SA	25	6770	109,8	6,95

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

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		80	1,74	100,0	13,99
Auto Delfia/ Delfia Xpress PAPP-A	KC	28	1,62	93,4	4,69
Kryptor PAPP-A	KN	17	1,64	94,5	5,65
Cobas PAPP-A	RD	11	1,94	111,8	4,20
Immulite 2000 PAPP-A	SA	24	1,96	112,7	6,64

N : nombre de résultats.

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

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

figure 14 – Résultats individuels obtenus pour la PAPP-A (mUI/l) lors de l'opération 11T211.

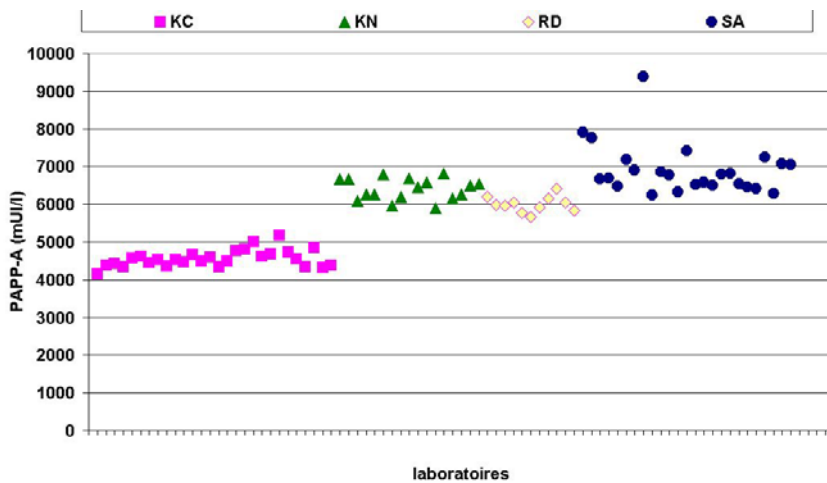
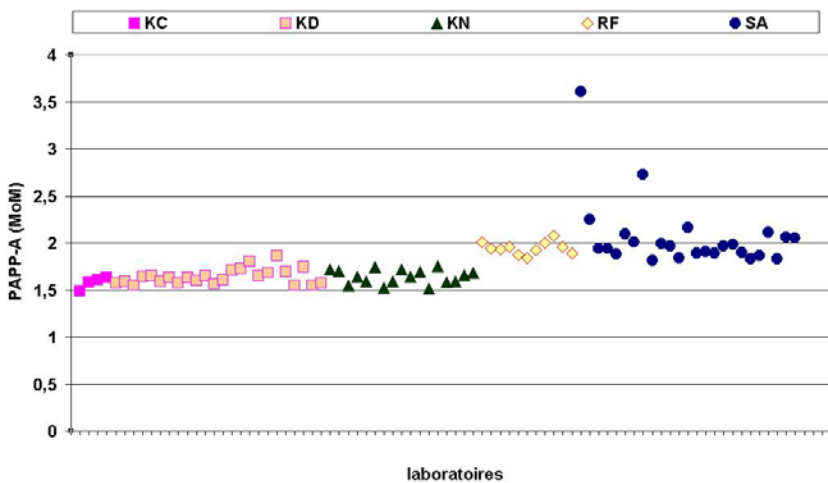


figure 15 – Résultats individuels obtenus pour la PAPP-A (MoM) lors de l'opération 11T211.



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

### 3- Calcul du risque de trisomie et interprétation des résultats

Lors de l'opération 11T211, le risque calculé médian « tous systèmes analytiques » confondus était de 1/2863 et l'interprétation consensus : « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 » (tableau XXVIII).

Quatre vingt un laboratoires ont calculé un risque inférieur à 1/250 et 80 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 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 11T211. C'est le système Immulite/Prisca SIEMENS qui calcule le risque le plus faible.

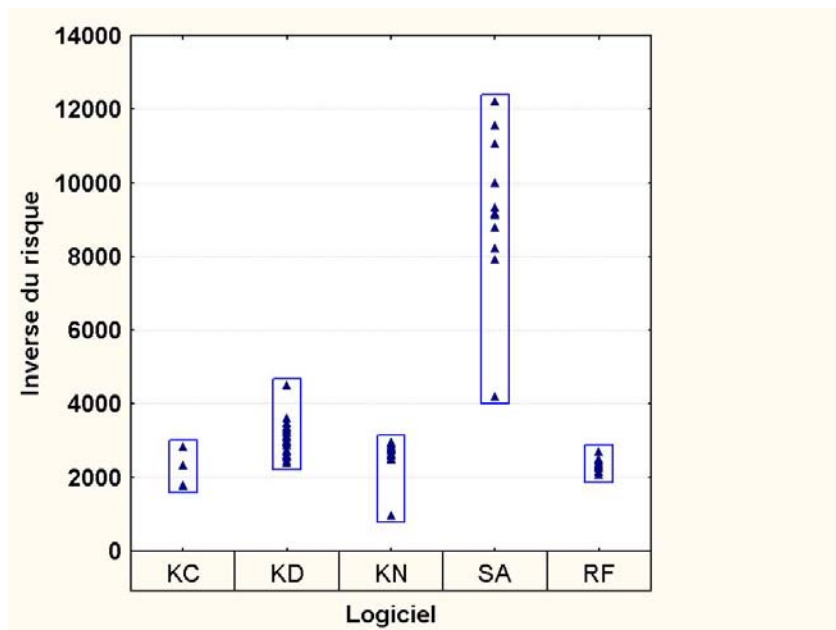
**tableau XXVIII** : Résultat du calcul de risque tous « systèmes analytiques » confondus et interprétation consensus pour le dépistage 1T lors de l'opération 11T211.

Echantillon	Risque calculé médian	Interprétation consensus	Nb de laboratoires en accord avec l'interprétation consensus
11TB	1/2863	la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21	80/81

**tableau XXIX** : Risques calculés médians et interprétations données pour le dépistage 1T lors de l'opération 11T211 selon les systèmes de dosages utilisés.

Echantillon	Système de dosage, Distributeur	Risque calculé médian
11TB	DELFIA / AutoDELFIA, logiciel Lifecycle 2.2, PERKIN ELMER	1/1777
	DELFIA / AutoDELFIA, logiciel Lifecycle 3.1, PERKIN ELMER	1/2898
	Kryptor, THERMOFISHER	1/2665
	Cobas, ROCHE	1/2390
	Immulite, SIEMENS	1/10000

**figure 16** : Résultats individuels obtenus pour l'inverse du risque calculé pour le dépistage 1T lors de l'opération 11T211 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
KN	Fast screen Pré I plus, THERMOFISHER
RD	Ssdw Lab version 5, ROCHE DIAGNOSTICS
SA	Prisca, SIEMENS MEDICAL SOLUTION DIAGNOSTIC

**tableau XXX** : récapitulatif des résultats médians obtenus par les différents systèmes « réactif/logiciel » utilisés lors de l'opération 11T211

Réactif/logiciel/distributeur	hCG $\beta$ (MoM)	PAPP-A (MoM)	CN (MoM)	Risque
KC/KC - PERKIN	0,70	1,60	1,67	1/1777
KC/KD - PERKIN	0,78	1,63	1,55	1/2898
KN/KP - BRAHMS	0,77	1,64	1,62	1/2665
RD/RF - ROCHE	0,88	1,94	1,52	1/2390
SA/SA - SIEMENS	0,88	1,96	1,52	1/10000

## 11T212

### Echantillon 11TC - 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 11T211 (tableau XXXI).

**tableau XXXI** – Réactifs utilisés pour le dépistage T21 premier trimestre lors de l'opération 11T212.

Code	réactifs, distributeurs	Nombre d'utilisateurs
		11T212 – 11TC
KC	AutoDELFIA, PERKIN ELMER	26
KN	Kryptor, BRAHMS France	18
RD	Cobas, ROCHE DIAGNOSTIC	12
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 1,08 et 1,19 MoM. Pour PERKIN ELMER le logiciel Lifecycle version 2.2 est encore utilisé par un laboratoire.

**tableau XXXII** : Clarté nucale exprimée en MoM, valeurs modales obtenues lors de l'opération 11T212 pour l'échantillon 11TC.

code	logiciels	Valeur modale (MoM)
-	Tous logiciels	1,08
KC	Life cycle version 2.2 PERKIN ELMER	1,19
KD	Life cycle version 3.1 PERKIN ELMER	1,12
KP	Fast screen pre I plus, BRAHMS France	1,17
RF	Ssdw Lab version 5, ROCHE DIAGNOSTIC	1,08
SA	Prisca (version 4), SIEMENS	1,08



## 2- hCG $\beta$

Les résultats concernant le dosage de l'hCG $\beta$  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/l, des CVnp compris entre 2,3 et 5,7%. Des résultats équivalents sont obtenus après transformation des résultats en MoM (1,7 à 6,5%).

Les figures 17 et 18 illustrent les résultats individuels en fonction de la trousse de réactif utilisée. Les résultats exprimés en UI/l diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal-Wallis,  $p < 0,001$ ). L'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts (trousse Immulite SIEMENS [SA]) et la médiane de la trousse donnant les résultats les plus bas (trousse Cobas ROCHE [RD]) est de 25,5%. La transformation des résultats en MoM réduit l'écart entre la médiane des trouses donnant les résultats les plus hauts (trousse Immulite SIEMENS [SA]) et la médiane de la trousse donnant les résultats les plus bas (trousse Kryptor BRAHMS [KN]) (16,4%). Cependant, les résultats demeurent réactif-dépendants (test de Kruskal-Wallis,  $p < 0,001$ ).

**tableau XXXIII** : Résultats obtenus pour l'hCG $\beta$  (résultats exprimés en UI/l). lors de l'opération 11T212

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		79	60,70	100,0	10,26
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	26	61,15	100,7	5,21
Kryptor BhCG libre	KN	17	57,10	94,1	2,27
Cobas hCGB	RD	12	52,15	85,9	5,19
Immulate 2000 BhCG libre	SA	24	67,60	111,4	5,65

**tableau XXXIV** : Résultats obtenus pour l'hCG $\beta$  (résultats exprimés en MoM). lors de l'opération 11T212

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		79	1,86	100,0	9,17
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	26	1,82	97,8	2,95
Kryptor BhCG libre	KN	17	1,75	94,1	1,69
Cobas hCGB	RD	12	1,99	107,0	4,94
Immulate 2000 BhCG libre	SA	24	2,05	110,2	6,42

N : nombre de résultats.

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

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

figure 17 : Résultats individuels obtenus pour l'hCG $\beta$  (résultats exprimés en UI/l) lors de l'opération 11T212.

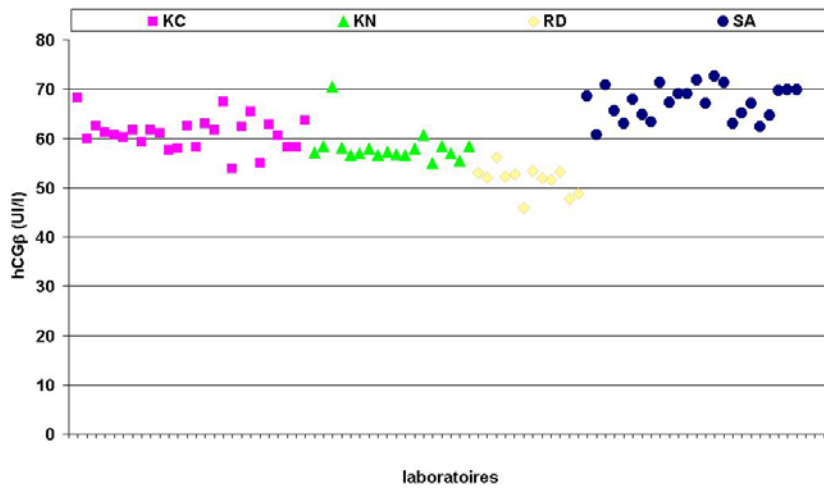
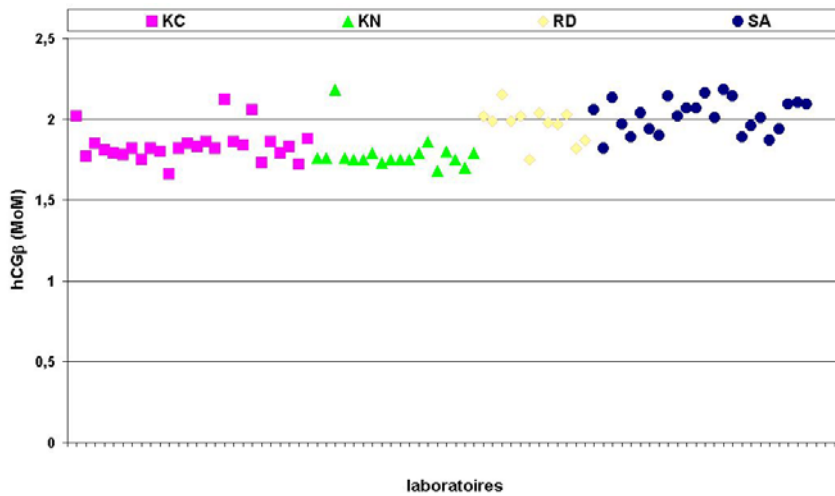


figure 18 : Résultats individuels obtenus pour l'hCG $\beta$  (MoM) lors de l'opération 11T212



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

### 3- PAPP-A

Les résultats concernant le dosage de la PAPP-A sont donnés dans les tableaux XXXV et XXXVI. Trois résultats en MoM ont été exclus des calculs statistiques (laboratoires d'outremer travaillant avec des médianes spécifiques).

La dispersion inter-laboratoires intra-réactif des résultats rendus en mUI/l est acceptable avec des CVnp compris entre 1,9% et 6,2% (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 53,2%.

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 (44,5% versus 53,2%). Les résultats exprimés en MoM demeurent réactif-dépendants (test de Kruskal-Wallis significatif,  $p < 0,001$ ).

tableau XXXV – Résultats obtenus pour la PAPP-A (résultats exprimés en mUI/l) lors de l'opération 11T212.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		80	1946	100,0	33,23
Auto Delfia/ Delfia Xpress PAPP-A	KC	26	1344	69,1	3,10
Kryptor PAPP-A	KN	18	2056	105,6	3,86
Cobas PAPP-A	RD	12	1819	93,4	1,86
Immulite 2000 PAPP-A	SA	24	2380	122,3	6,23

tableau XXXVI – Résultats obtenus pour la PAPP-A (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 11T212.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques		77	0,46	100,0	25,78
Auto Delfia/ Delfia Xpress PAPP-A	KC	26	0,43	93,5	5,17
Kryptor PAPP-A	KN	17	0,45	97,8	4,94
Cobas PAPP-A	RD	12	0,51	110,9	1,09
Immulite 2000 PAPP-A	SA	22	0,63	138,0	6,13

N : nombre de résultats.

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

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

figure 19 – Résultats individuels obtenus pour la PAPP-A (mUI/l) lors de l'opération 11T212.

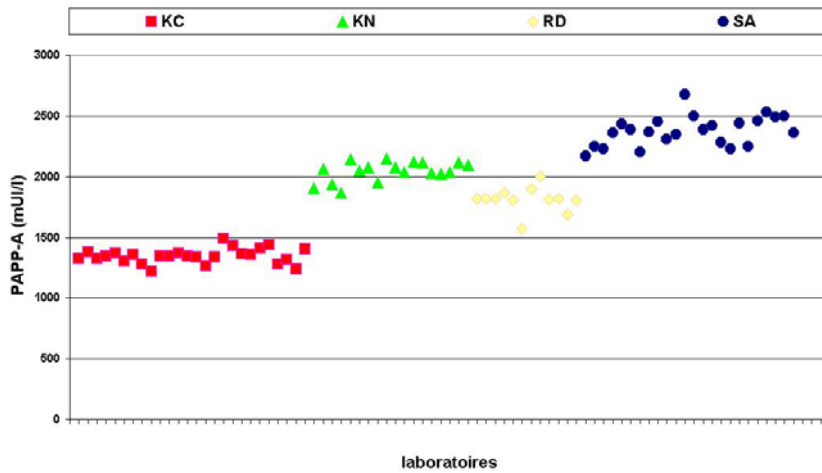
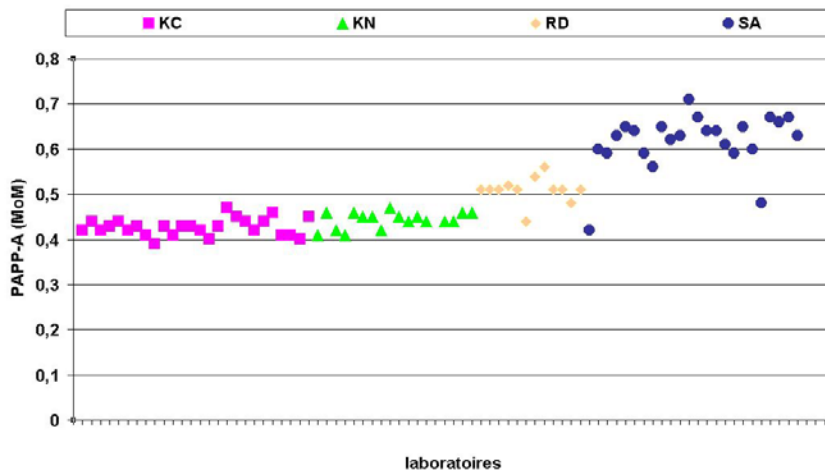


figure 20 – Résultats individuels obtenus pour la PAPP-A (MoM) lors de l'opération 11T212.



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

### 3- Calcul du risque de trisomie et interprétation des résultats

Lors de l'opération 11T212, le risque calculé médian « tous systèmes analytiques » confondus était de 1/135 et l'interprétation consensus : « la patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21 » (tableau XXVII).

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

Un seul laboratoire utilise encore la version 2.2 du logiciel (Lifecycle, PERKIN). Le calcul de risque est 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 11T212. Comme pour l'opération 11T211, c'est le système Immulite/Prisca SIEMENS qui calcule le risque le plus faible.

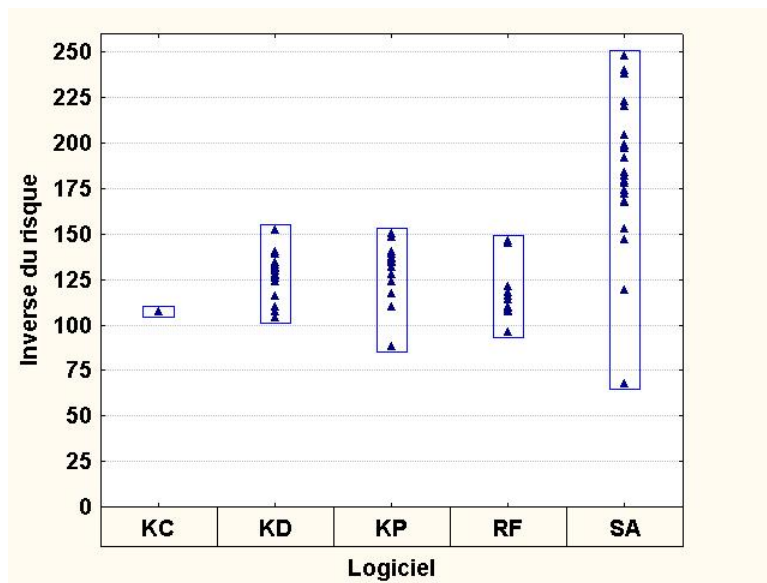
**tableau XXXVII** : Résultat du calcul de risque tous « systèmes analytiques » confondus et interprétation consensus pour le dépistage 1<sup>er</sup> trimestre lors de l'opération 11T212.

Echantillon	Risque calculé médian	Interprétation consensus	Nb de laboratoires en accord avec l'interprétation consensus
11TC	1/135	la patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21	80/80

**tableau XXXVIII** : Risques calculés médians et interprétations données pour le dépistage 1<sup>er</sup> trimestre lors de l'opération 11T212 selon les systèmes de dosages utilisés.

Echantillon	Système de dosage, Distributeur	Risque calculé médian
11TC	DELFIA / AutoDELFA, logiciel Lifecycle 2.2, PERKIN ELMER	1/107
	DELFIA / AutoDELFA, logiciel Lifecycle 3.1, PERKIN ELMER	1/131
	Kryptor, THERMOFISHER	1/135
	Cobas, ROCHE	1/115
	Immulite, SIEMENS	1/192

**figure 20** : Résultats individuels obtenus pour l'inverse du risque calculé pour le dépistage 1<sup>er</sup> trimestre lors de l'opération 11T212 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 XXXIX** : récapitulatif des résultats médians obtenus par le différents systèmes « réactif/logiciel » utilisés lors de l'opération 11T212

Réactif/logiciel/distributeur	hCGβ (MoM)	PAPP-A (MoM)	CN (MoM)	Risque
KC/KC - PERKIN	1,66	0,41	1,19	1/107
KC/KD - PERKIN	1,82	0,43	1,12	1/131
KN/KP - THERMOFISHER	1,75	0,45	1,17	1/135
RD/RF - ROCHE	1,99	0,51	1,08	1/115
SA/SA - SIEMENS	2,05	0,63	1,08	1/192

## Evaluation des résultats individuels par des limites acceptables

Pour mieux apprécier les résultats obtenus par chaque laboratoire, des limites acceptables (LA) ont été définies. Elles ont été établies en fonction de l'état de l'art. Elles tiennent compte à la fois des performances analytiques des réactifs contrôlés et de l'interprétation clinique.

Le mode d'évaluation d'un résultat (R) rendu par un laboratoire prend en compte :

- une valeur cible M (médiane obtenue pour la même technique)
- une limite acceptable (LA).

L'écart relatif entre le résultat R et la cible M est calculé grâce à la formule suivante :  $(R-M)*100 / M$  puis comparé à la LA appliquée. Il est exprimé sous forme de lettres (A, B, C, D) et le sens de l'écart est indiqué par le signe « + » ou « - ».

Un résultat est considéré comme acceptable (« bon résultat ») s'il ne s'écarte pas de la cible de plus d'une LA. Au-delà, le résultat est considéré comme « à contrôler ». Plus précisément :

- pour un écart inférieur à 0,5 LA, le résultat est évalué en A, A+ou A-
- pour un écart compris entre 0,5 et 1 LA, le résultat est évalué en B+ ou B-
- pour un écart compris entre 1 et 2 LA, le résultat est évalué en C+ ou C-
- pour un écart supérieur à 2 LA, le résultat est évalué en D+ ou D-

Les LA appliquées lors des opérations 11T211 et 11T212 sont regroupées dans le tableau XXXX.

Les résultats sont satisfaisants avec :

- 92,6% de « bons résultats » (résultats évalués en « A » ou en « B ») pour l'échantillon 11TA, dépistage deuxième trimestre
- 96,5% pour l'échantillon 11TC, dépistage premier trimestre.

**tableau XXXX** – Limites acceptables appliquées lors des opérations 11T211 et 11T212.

	Echantillons	
	11TA-2T	11TC-1T
AFP (kUI/l) – AFP (MoM)	10%	-
hCG (UI/l) – hCG (MoM)	12%	-
hCGβ (UI/l) - hCGβ (MoM)	10%	-
Oestriol libre (nmol/l) – Oestriol libre (MoM)	15%	-
hCGβ (UI/l) - hCGβ (MoM)		12%
PAPP-A (mUI/l) – PAPP-A (MoM)		12%

## Conclusion générale

Concernant le dépistage deuxième trimestre, la précision analytique des différentes trouses de dosage est bonne pour tous les paramètres avec des CVnp inférieurs à 10% pour les résultats exprimés en unité malgré des effectifs faibles.

En 2011, l'un des objectifs du contrôle national de qualité des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 était de contrôler un des facteurs intervenant dans le calcul de risque : le tabagisme maternel. La non prise en compte du facteur tabac par certains laboratoires a eu pour conséquence une plus grande hétérogénéité des résultats d'hCG et d'hCGβ exprimés en MoM et un léger accroissement de la dispersion du calcul de risque.

Toutefois, tous les laboratoires ont commenté de façon logique le résultat, rendant une conclusion consensus cohérente en regard du profil des marqueurs sériques de l'échantillon 11TA.

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 marqueurs sériques maternel 2T obtenus pour l'échantillon 11TA devaient être utilisés combinés à une mesure de clarté nucale pour effectuer un calcul de risque. La CN du cas clinique proposé, située dans la zone pathologique (CN = 2,4 mm/ LCC = 65mm), a conduit à des résultats en MoM de CN différant selon le logiciel utilisé et variant entre 1,44 et 1,60 MoM. Dans tous les cas, le risque calculé était supérieur à 1/250. Les laboratoires ont tous rendu la conclusion consensus.

Concernant le dépistage premier trimestre, la précision analytique des différentes trouses utilisées pour doser l'hCGβ et la PAPP-A est bonne (CVnp <10%).

Pour la PAPP-A, comme en 2010, 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 des résultats en MoM.

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. Pour les deux échantillons, les laboratoires ont commenté de façon logique les résultats, rendant une conclusion consensus cohérente en regard du profil des marqueurs sériques /clarté nucale proposé.

Les résultats 2011 du Contrôle National de Qualité des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 sont globalement satisfaisants.