

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

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

Marqueurs sériques maternels  
de la trisomie 21

07T211 et 07T212

juin et octobre 2007

Edition : novembre 2008

# Marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 2007

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

|                                       | 07T211   | 07T212  |
|---------------------------------------|--|---|
| Expédition                            | 04/06/07   | 29/10/07  |
| Clôture                               | 02/07/07   | 26/11/07  |
| Edition des compte-rendus individuels | 19/08/07   | 08/02/08  |
| Echantillon - Paramètres contrôlés    | 07TA : AFP,<br>hCG totale,<br>β-hCG libre<br>estriol libre | 07TB : AFP,<br>hCG totale,<br>β-hCG libre,<br>estriol libre |
| Nombre de laboratoires concernés*     | 74   | 73  |
| Nombre de laboratoires participants** | 72   | 72  |

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

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

## Résumé des opérations 2007

Deux opérations de contrôle du dépistage de la trisomie 21 fœtale par les marqueurs sériques maternels ont été réalisées en 2007.

Au total 74 (07T211) et 73 laboratoires (07T212) étaient concernés, la participation est supérieure à 97%.

Suite à l'arrêt de commercialisation des réactifs Abbott, 5 laboratoires lors de la première opération 2007 et 2 laboratoires lors de la deuxième opération, n'ont pas rendu de résultats. Les résultats de 67 et de 70 laboratoires ont été exploités.

Les laboratoires devaient doser les marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 selon la procédure en cours dans leur laboratoire (double ou triple test) et rendre leurs résultats en unités et en Multiple de la Médiane (MoM). A partir d'une simulation d'un dossier de patiente comportant les dates de naissance, de début de grossesse, de prélèvement, le poids maternel et l'imprégnation tabagique, le laboratoire devait effectuer un calcul de risque combinant l'âge maternel et les marqueurs sériques puis interpréter le résultat. De plus, lors de la seconde opération, le taux sérique d'AFP devait être commenté. Les caractéristiques générales des résultats obtenus pour les marqueurs sériques maternels lors de ces 2 opérations sont rapportées dans le tableau I.

Les résultats observés sont globalement satisfaisants : bonne participation des laboratoires au Contrôle national de qualité, utilisation de techniques présentant une précision correcte, réponse homogène du groupe en terme de commentaire du risque et du taux d'AFP.

tableau I : Récapitulatif des résultats « toutes techniques » obtenus lors des opérations 07T211 et 07T212

| Paramètre     |                           | 07T211   |      | 07T212   |      |
|---------------|---------------------------|----------|------|----------|------|
|               |                           | Résultat | MoM  | Résultat | MoM  |
| AFP           | Nombre total de résultats | 67       | 67   | 70       | 70   |
|               | Médiane (kUI/l - MoM)     | 38,6     | 1,41 | 103,6    | 3,47 |
|               | CV (%)                    | 5,0      | 6,6  | 6,2      | 6,8  |
| hCG totale    | Nombre total de résultats | 45       | 45   | 47       | 47   |
|               | Médiane (UI/l - MoM)      | 22047    | 0,68 | 31940    | 1,24 |
|               | CV (%)                    | 8,1      | 8,8  | 8,4      | 7,8  |
| β-hCG libre   | Nombre total de résultats | 21       | 21   | 23       | 23   |
|               | Médiane (UI/l - MoM)      | 10,0     | 0,57 | 14,5     | 1,07 |
|               | CV (%)                    | 5,2      | 7,2  | 3,6      | 6,2  |
| Estriol libre | Nombre total de résultats | 8        | 8    | 7        | 7    |
|               | Médiane (nmol/l - MoM)    | 3,2      | 1,27 | 3,1      | 0,94 |
|               | CV (%)                    | 12,0     | 5,4  | 4,8      | 4,7  |

## Méthode statistique et expression des résultats

Le traitement statistique des données comporte plusieurs étapes :

- Elimination des valeurs aberrantes par la méthode de Tukey. Il s'agit d'une méthode non paramétrique qui permet de positionner chaque résultat en fonction des limites externes (LOF et UOF) calculées. Un résultat est considéré comme aberrant s'il est à l'extérieur des limites externes.
- Calcul de la valeur cible : vu le faible nombre de résultats, c'est la médiane, tous réactifs confondus ainsi que la médiane par réactif qui est utilisée. Cette dernière n'est calculée que si l'effectif est supérieur à 3.
- Calcul du paramètre statistique estimant la dispersion : un coefficient de variation non paramétrique (CV np) est calculé si l'effectif est supérieur à 4. 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 ensuite calculé.

La comparaison des résultats est effectuée par les tests non paramétriques appropriés (test de Kruskal et Wallis, test U de Mann et Whitney). Les résultats sont significativement différents si  $p < 0,05$ .

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

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 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.

## Définition des échantillons

Les échantillons ont été préparés à partir du mélange, sans surcharge, de sérums de femmes enceintes prélevées pour dosage des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21. Les sérums constituant les pools ont été conservés congelés jusqu'au moment de l'envoi et répondent aux spécifications suivantes : utilisation de prélèvements de femmes entre 33 et 37 ans dont l'âge gestationnel est compris entre 16,0 et 16,9 semaines d'aménorrhée. Les échantillons ont été envoyés aux laboratoires sous forme liquide.

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

**tableau II** : Renseignements cliniques donnés lors des opérations 07T211 et 07T212.

|                            | 07T211     | 07T212     |
|----------------------------|------------|------------|
| Grossesse monofoetale      | oui        | oui        |
| Tabac                      | non        | non        |
| Date de naissance          | 01/01/1977 | 01/01/1978 |
| Date de début de grossesse | 04/03/2007 | 07/07/2007 |
| Date de prélèvement        | 04/06/2007 | 13/10/2007 |
| Poids                      | 65 kg      | 68 kg      |

Avant l'envoi, l'expert F. Muller a contrôlé la reproductibilité de 10 échantillons pris au hasard et la bonne stabilité des échantillons après 4 jours à 4°C. Les résultats des différents marqueurs devaient conduire aux commentaires suivants :

07T211 : « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 »

07T212 : « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 »

« la patiente appartient à un groupe à risque accru de non fermeture du tube neural..... »

## Réception des échantillons

L'envoi et la réception des échantillons se sont bien déroulés, la très grande majorité de laboratoires participants, 95,8% des participants pour l'opération 07T211 et 97,2% pour l'opération 07T212 ont reçu l'échantillon en moins de 72 heures. Seuls trois laboratoires ont reçu leurs échantillons plus tardivement, leurs résultats n'en sont pas affectés et ont donc été inclus dans l'analyse statistique.

Lors de l'opération 07T211, 5 bordereaux-réponses ont été rendus sans résultat (arrêt temporaire de l'activité lié au retrait des réactifs Abbott), les résultats de 67 laboratoires ont été pris en considération.

Lors de l'opération 07T212, 2 bordereaux-réponses ont été rendus sans résultat (même raison), les résultats de 70 laboratoires ont été pris en considération.

## Choix des marqueurs

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

**tableau III** : marqueurs sériques maternels utilisés pour le dépistage de la trisomie 21 en 2007.

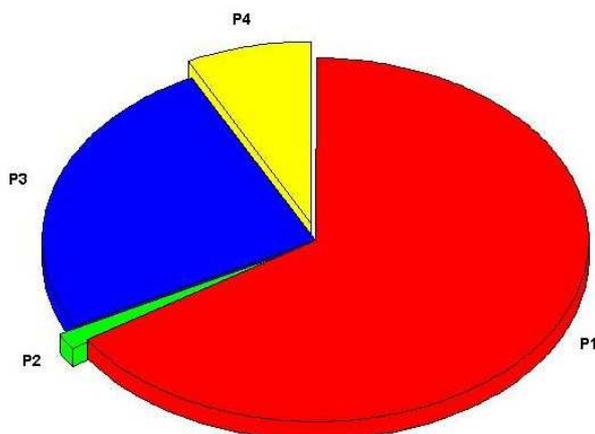
| marqueurs sériques | nombre (%) d'utilisateurs |            |
|--------------------|---------------------------|------------|
|                    | 07T211                    | 07T212     |
| AFP                | 67 (100%)                 | 70 (100%)  |
| hCG totale         | 45 (67,2%)                | 47 (67,1%) |
| $\beta$ -hCG libre | 22 (32,8%)                | 23 (32,8%) |
| estriol            | 8 (11,9%)                 | 7 (10%)    |

Plusieurs combinaisons sont réalisées (figure 1 et tableau IV), les doubles tests (hCG totale + AFP ou  $\beta$ -hCG libre + AFP) et les triples tests (hCG totale + AFP + estriol libre ou  $\beta$ -hCG libre + AFP + estriol libre) avec une nette prédominance pour le double test hCG totale + AFP (68,6 puis 65,7% des participants ont choisi cette combinaison en 2007).

**tableau IV** : Combinaisons utilisées pour le dépistage de la trisomie 21 en 2007.

| Code | Paramètres dosés                       | 07T211         | 07T212         |
|------|--|----------------|----------------|
|      |  | % utilisateurs | % utilisateurs |
| P1   | AFP, hCG totale                        | 68,6           | 65,7           |
| P2   | AFP, hCG totale, estriol libre         | 1,5            | 1,4            |
| P3   | AFP, $\beta$ -hCG libre                | 22,4           | 25,7           |
| P4   | AFP, $\beta$ -hCG libre, estriol libre | 7,5            | 7,2            |

**figure 1** : Combinaisons utilisées lors de l'opération 07T211.



## Réactifs utilisés

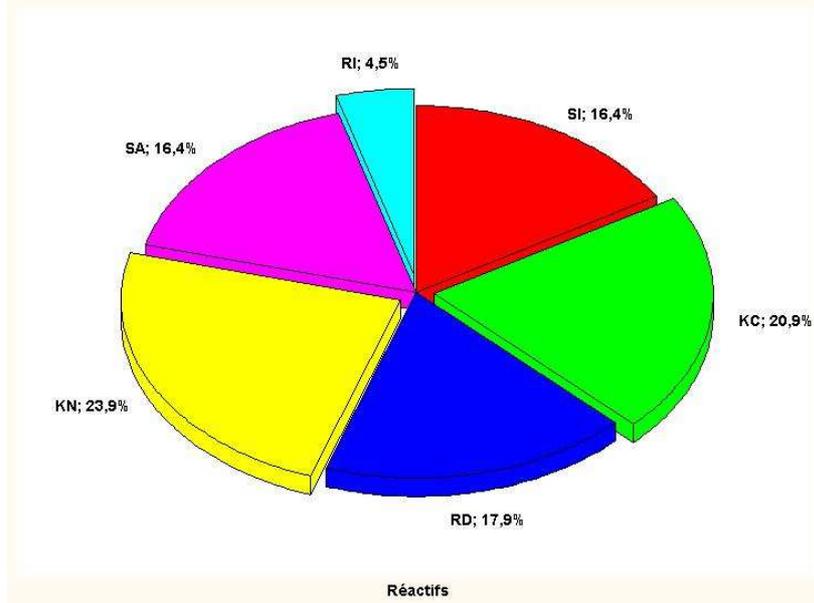
Conformément à la réglementation, les laboratoires participants travaillent tous en système homogène : pour le dosage des marqueurs sériques et le calcul du risque, l'automate choisi est utilisé avec les réactifs provenant du même industriel et le logiciel associé.

Six systèmes « réactifs/automates » ont été utilisés lors des opérations 07T211 et 07T212. Le système ACS : 180 SIEMENS [RI] tend à ne plus être utilisé, les 5 autres systèmes sont répartis de façon homogène. C'est le système Kryptor BRAHMS [KN] qui est le plus employé (24% puis 23% des utilisateurs).

Le dosage de l'AFP et de l'hCG totale ont été réalisés avec 6 réactifs différents. Seuls 2 réactifs ont été utilisés pour doser la  $\beta$ -hCG libre (Kryptor, BRAHMS France et DELFIA, 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 07T211 sur la figure 2.

figure 2 : répartition des réactifs utilisés lors de l'opération 07T211 pour le dosage de l'AFP.



| Code | réactifs, distributeurs             |
|------|-------------------------------------|
| KC   | DELFLIA/ AutoDELFLIA , PERKIN ELMER |
| KN   | Kryptor, BRAHMS France              |
| RD   | Elecsys, ROCHE DIAG.                |
| RI   | ACS: 180, SIEMENS                   |
| SA   | Immulate, SIEMENS                   |
| SI   | ADVIA Centaur, SIEMENS              |

# 07T211

## Echantillon 07TA

### Résultats des participants

#### 1- AFP

Le dosage de l'AFP est effectué par 67 laboratoires. Les résultats concernant le dosage de l'AFP sont donnés dans les tableaux V et VI. Un résultat aberrant (24,9 kUI/l – 0,93 MoM) a été exclu des calculs statistiques. La dispersion inter-laboratoires intra-réactif est acceptable que les résultats soient rendus en kUI/l ou en MoM, avec des CVnp compris respectivement entre 3,3 et 7,7% (résultats bruts) et 2,5 et 9,2% (résultats en MoM).

Les figures 3 et 4 illustrent les résultats individuels en fonction de la trousse utilisée. L'écart de résultat entre les différentes trouses est faible avec des résultats médians variant de 36,2 à 40,4 kUI/l. Cependant, les résultats diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal-Wallis,  $p < 0,005$ ), c'est la trousse ADVIA Centaur SIEMENS [SI] qui donne les résultats les plus hauts. L'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts : trousse ADVIA Centaur SIEMENS [SI] et la médiane de la trousse donnant les résultats les plus bas : trousse Immulite SIEMENS [SA] est de 10,9%. Après transformation des résultats en MoM, l'écart de résultat entre les différentes trouses est encore plus faible avec des résultats médians variant entre 1,38 et 1,48, sans différence significative. La dispersion inter-techniques des résultats bruts ou exprimés en MoM est équivalente (5% versus 6,6%). L'écart entre les résultats bruts n'est sans doute pas suffisant pour être réduit par le calcul des MoM.

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

| Réactifs                               | Code | N  | Mediane | R (%) | CVnp (%) |
|--|------|----|---------|-------|----------|
| Toutes techniques                      |      | 66 | 38,5    | 100,0 | 5,00     |
| Delfia /Auto Delfia /Delfia Xpress AFP | KC   | 13 | 37,3    | 96,8  | 5,96     |
| Kryptor AFP                            | KN   | 16 | 38,9    | 100,9 | 3,81     |
| Elecsys AFP                            | RD   | 12 | 38,8    | 100,5 | 3,25     |
| ACS:180 AFP                            | RI   | 3  |         |       |          |
| Immulite / Imm. 2000/ Imm. 2500        | SA   | 11 | 36,2    | 93,9  | 5,53     |
| AD VIA Centaur AFP                     | SI   | 11 | 40,4    | 104,8 | 7,71     |

Pour la trousse ACS : 180 Siemens [RI], les résultats obtenus sont les suivants : 39,3, 41,8 et 43,7 kUI/l.

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

| Réactifs                               | Code | N  | Mediane | R (%) | CVnp (%) |
|--|------|----|---------|-------|----------|
| Toutes techniques                      |      | 65 | 1,41    | 100,0 | 6,57     |
| Delfia /Auto Delfia /Delfia Xpress AFP | KC   | 13 | 1,48    | 105,0 | 9,27     |
| Kryptor AFP                            | KN   | 16 | 1,38    | 98,2  | 2,54     |
| Elecsys AFP                            | RD   | 12 | 1,39    | 98,6  | 3,20     |
| ACS:180 AFP                            | RI   | 3  |         |       |          |
| Immulite / Imm. 2000/ Imm. 2500        | SA   | 10 | 1,47    | 103,9 | 6,20     |
| AD VIA Centaur AFP                     | SI   | 11 | 1,43    | 101,4 | 7,78     |

Pour la trousse ACS : 180 Siemens [RI], les résultats obtenus sont les suivants : 1,38, 1,41 et 1,48 MoM.

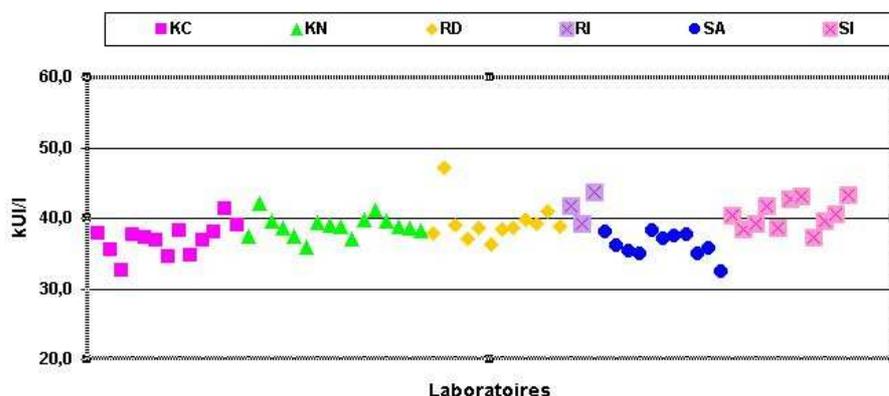
NB : un laboratoire a rendu son résultat d'AFP uniquement en kUI/l.

N : nombre de résultats.

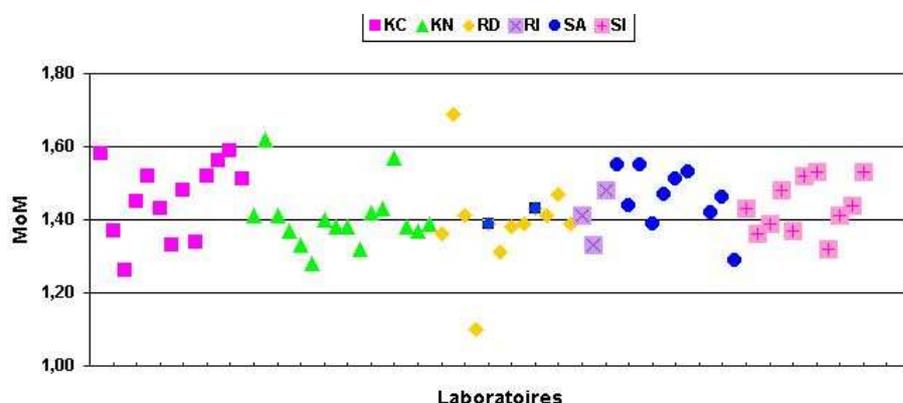
R : rapport entre la médiane par trousse et la médiane toutes techniques.

CVnp : coefficient de variation non paramétrique calculé à partir de la médiane (voir paragraphe méthode statistique) et exprimé en %.

**figure 3** – Résultats individuels obtenus pour l'AFP (kUI/l) lors de l'opération 07T211 (après exclusion d'un résultat aberrant).



**figure 4** – Résultats individuels obtenus pour l'AFP (MoM) lors de l'opération 07T211.



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

## 2- hCG totale

Le dosage de l'hCG totale a été effectué par 45 laboratoires soit 67% des participants. Les résultats concernant le dosage de l'hCG totale sont donnés dans les tableaux VII et VIII. Les trousse les plus utilisées sont les trousse Elecsys ROCHE [RD], Immulite SIEMENS [SA] et ADVIA Centaur SIEMENS [SI] avec 12, 11 et 11 utilisateurs respectivement. La dispersion inter-laboratoires intra-réactif des résultats rendus en UI/l est acceptable, avec des CV<sub>np</sub> compris entre 3,4% et 8,8% (tableau VII). Après expression des résultats en MoM, les résultats sont équivalents sauf pour Immulite [SA] pour lequel la dispersion atteint 14%. Ceci pourrait être lié à l'utilisation de valeurs de références différentes d'un laboratoire à un autre.

Les figures 5 et 6 illustrent les résultats individuels obtenus en fonction de la trousse utilisée. Lorsque les résultats sont exprimés en UI/l, ils diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal Wallis,  $p = 0,01$ ). L'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts (ADVIA Centaur [SI]) et celle donnant les résultats les plus bas (Elecsys [RD]) est de 10%.

Après conversion en MoM, les différences inter-réactifs ne sont plus significatives.

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

| Réactifs                           | Code | N  | Mediane | R (%) | CVnp (%) |
|------------------------------------|------|----|---------|-------|----------|
| Toutes techniques                  |      | 45 | 22047   | 100,0 | 8,13     |
| Delfia/ Auto Delfia hCG            | KC   | 4  | 21665   | 98,3  |          |
| Kryptor hCG + bêta                 | KN   | 4  | 22250   | 100,9 |          |
| Elecsys hCG                        | RD   | 12 | 20500   | 93,0  | 7,31     |
| ACS:180 hCG total                  | RI   | 3  |         |       |          |
| Immulite/ Imm. 2000/ Imm. 2500 hCG | SA   | 11 | 22380   | 101,5 | 8,75     |
| AD VIA Centaur hCG                 | SI   | 11 | 22767   | 103,3 | 3,41     |

Pour la trousse ACS : 180 Siemens [RI], les résultats obtenus sont les suivants : 18083, 21905 et 24008 UI/l.

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

| Réactifs                           | Code | N  | Mediane | R (%) | CVnp (%) |
|------------------------------------|------|----|---------|-------|----------|
| Toutes techniques                  |      | 44 | 0,68    | 100,0 | 8,79     |
| Delfia/ Auto Delfia hCG            | KC   | 4  | 0,70    | 103,7 |          |
| Kryptor hCG + bêta                 | KN   | 4  | 0,70    | 103,7 |          |
| Elecsys hCG                        | RD   | 12 | 0,71    | 105,2 | 7,05     |
| ACS:180 hCG total                  | RI   | 3  |         |       |          |
| Immulite/ Imm. 2000/ Imm. 2500 hCG | SA   | 10 | 0,68    | 100,0 | 14,00    |
| AD VIA Centaur hCG                 | SI   | 11 | 0,65    | 96,3  | 4,56     |

Pour la trousse ACS : 180 Siemens [RI], les résultats obtenus sont les suivants : 0,50, 0,61 et 0,67 MoM.  
NB : un laboratoire a rendu son résultat d'hCG totale uniquement en UI/l.

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 (voir paragraphe méthode statistique) et exprimé en %.

figure 5 – Résultats individuels obtenus pour l'hCG totale (UI/l) lors de l'opération 07T211.

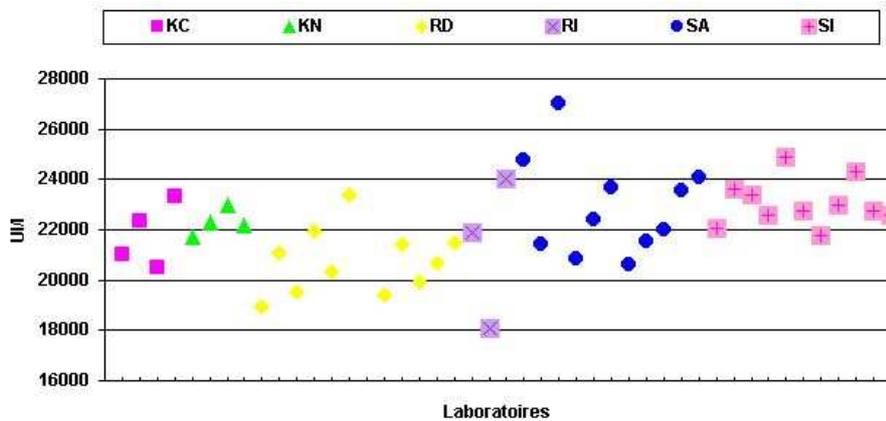
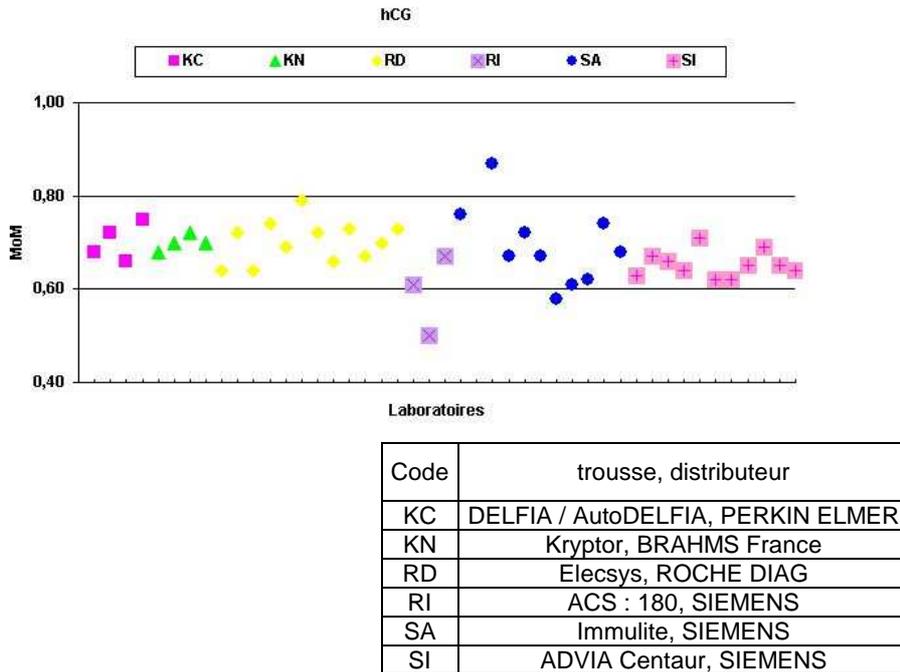


figure 6 – Résultats individuels obtenus pour l'hCG totale (MoM) lors de l'opération 07T211.



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

Le dosage de la  $\beta$ -hCG libre a été effectué par 22 laboratoires soit 32,8% des participants. Un résultat aberrant (6,4 UI/l – 0,34 MoM) a été exclu des calculs statistiques. Les résultats concernant le dosage de la  $\beta$ -hCG libre sont donnés dans les tableaux IX et X. La dispersion intra-réactif des résultats exprimés en valeur brute ou en MoM est correcte, avec des CVnp compris entre 2,6% et 9,3%.

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 (test U de Mann et Whitney). L'écart entre la médiane des 2 trousses est faible (4,1%).

Le passage en MoM augmente cet écart (8,8%) et les résultats exprimés en MoM sont significativement différents (test U de Mann-Whitney,  $p < 0,0001$ ).

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

| Réactifs                                      | Code | N  | Mediane | R (%) | CVnp (%) |
|---|------|----|---------|-------|----------|
| Toutes techniques                             |      | 21 | 10,00   | 100,0 | 5,19     |
| Delfia/ Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre | KC   | 9  | 9,60    | 96,0  | 6,22     |
| Kryptor BhCG libre                            | KN   | 12 | 10,05   | 100,5 | 2,58     |

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

| Réactifs                                      | Code | N  | Mediane | R (%) | CVnp (%) |
|---|------|----|---------|-------|----------|
| Toutes techniques                             |      | 21 | 0,57    | 100,0 | 7,15     |
| Delfia/ Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre | KC   | 9  | 0,52    | 91,2  | 9,27     |
| Kryptor BhCG libre                            | KN   | 12 | 0,57    | 100,0 | 3,25     |

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 (voir paragraphe méthode statistique) et exprimé en %.

figure 7 – Résultats individuels obtenus pour la  $\beta$ -hCG libre (UI/l) lors de l'opération 07T211.

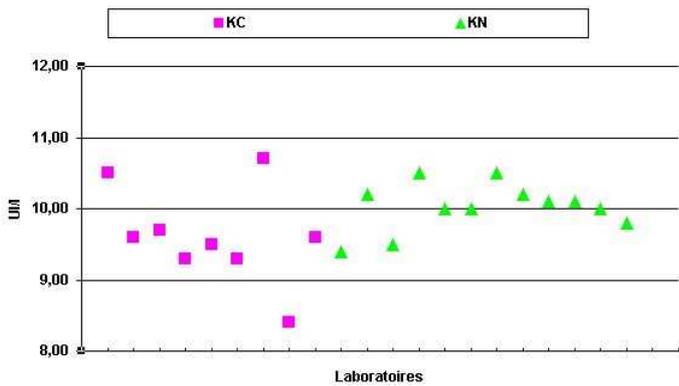
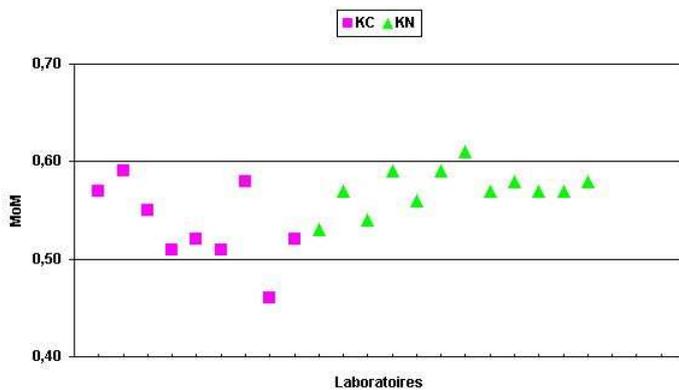


figure 8 – Résultats individuels obtenus pour la  $\beta$ -hCG libre (MoM) lors de l'opération 07T211.



| Code | trousse, distributeur               |
|------|-------------------------------------|
| KC   | DELFLIA / AutoDELFLIA, PERKIN ELMER |
| KN   | Kryptor, BRAHMS France              |

#### 4- Estriol libre

Le dosage de l'estriol libre a été effectué par 8 laboratoires soit 11,9% des participants. Les résultats concernant le dosage de l'estriol libre sont donnés dans le tableau XI. Une seule trousse est utilisée, la trousse Delfia PERKIN [KC]. La dispersion intra-réactif des résultats bruts est correcte (CVnp : 12%). La transformation des résultats en MoM diminue la dispersion (CVnp : 5,4%).

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

| Réactifs  | Code | N                | Médiane | CVnp (%) |
|---|------|------------------|---------|----------|
| Delfia/Auto Delfia/Delfia Xpress uE3 PERKIN ELMER | KC   | Résultats bruts  |         |          |
|   |      | 8                | 3,24    | 11,99    |
|   |      | Résultats en MoM |         |          |
|   |      | 8                | 1,27    | 5,38     |

N: nombre de résultats

CVnp : coefficient de variation non paramétrique calculé à partir de la médiane (voir paragraphe méthode statistique) exprimé en %.

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

Lors de l'opération 07T211, le risque calculé médian « tous systèmes analytiques » confondus est de 1/8515 et l'interprétation consensus est : « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 » (tableau XII). En France, l'interprétation du risque calculé pour la patiente s'effectue par rapport à un seuil fixé à 1/250 au moment du dosage.

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

La combinaison de marqueurs utilisée n'influe pas sur le calcul du risque et donc sur la conclusion donnée.

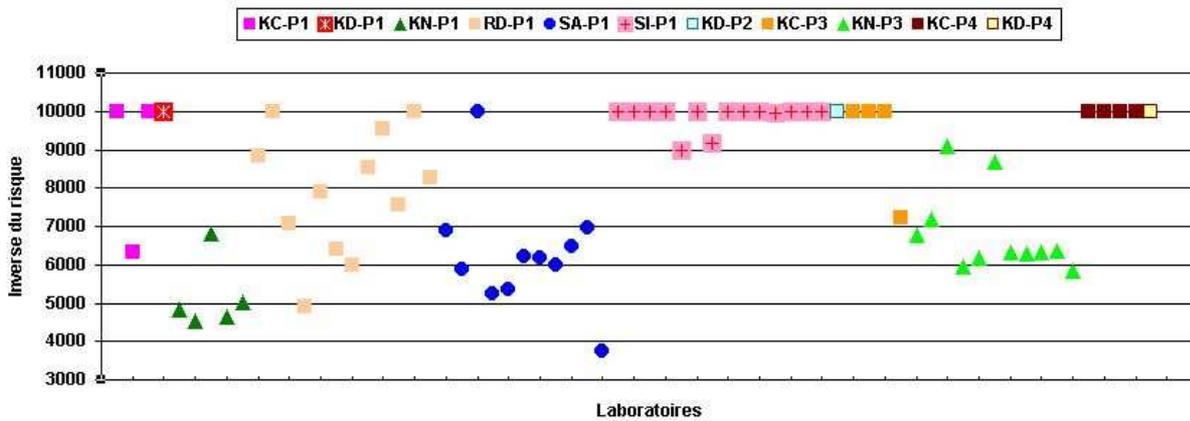
**tableau XII** – Résultat tous « systèmes analytiques » et interprétation consensus lors de l'opération 07T211.

| Echantillon | Risque calculé médian | Interprétation consensus   | Nb de laboratoires en accord avec l'interprétation consensus |
|-------------|-----------------------|--|--|
| 07TA        | 1/8515                | la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 | 67/67  |

**tableau XIII** –risques calculés médians et interprétations données lors de l'opération 07T211 selon les marqueurs et les systèmes de dosage utilisés.

| Echantillon                                   | Procédure                             | Trousse, Distributeur               | Risque calculé médian | Nb de laboratoires en accord avec l'interprétation consensus |
|---|---------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|--|
| 07TA  | AFP, hCG totale (P1)                  | DELFI A / AutoDELFI A, PERKIN ELMER | 1/19999               | 4 / 4  |
|   |                                       | Kryptor, BRAHMS France              | 1/14840               | 5 / 5  |
|   |                                       | Elecsys, ROCHE DIAG                 | 1/8076                | 12 / 12  |
|   |                                       | Immulite, SIEMENS                   | 1/6170                | 11 / 11  |
|   |                                       | ACS : 180 / ADVIA Centaur, SIEMENS  | 1/10000               | 14 / 14  |
|   | AFP, hCG totale et estriol libre (P2) | DELFI A / AutoDELFI A, PERKIN ELMER | 1/10000               | 1 / 1  |
|   | AFP et $\beta$ -hCG libre (P3)        | DELFI A / AutoDELFI A, PERKIN ELMER | 1/13885               | 4 / 4  |
|   |                                       | Kryptor, BRAHMS France              | 1/6332                | 11 / 11  |
| AFP, $\beta$ -hCG libre et estriol libre (P4) | DELFI A / AutoDELFI A, PERKIN ELMER   | 1/19475                             | 5 / 5                 |  |

**figure 9** – Résultats individuels obtenus pour l'inverse du risque calculé lors de l'opération 07T211 en fonction de la procédure et du logiciel de calcul utilisé (le risque calculé a été limité à 1/10000).



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

## 07T212

### Echantillon 07TB

## Résultats des participants

### 1- AFP

Le dosage de l'AFP est effectué par 70 laboratoires. Les résultats concernant le dosage de l'AFP sont donnés dans les tableaux XIV et XV. La dispersion inter-laboratoires intra-réactif est acceptable avec pour les résultats rendus en kUI/l, des CVnp compris entre 2,6 et 6,4%. Des résultats équivalents sont obtenus après transformation des résultats en MoM (CVnp compris entre 2,7 et 7,7%).

Les figures 10 et 11 illustrent les résultats individuels en fonction de la trousse utilisée. Comme pour 07T211, les résultats exprimés en kUI/l diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal-Wallis,  $p < 0,001$ ). L'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts : trousse ADVIA Centaur SIEMENS [SI] et la médiane de la trousse donnant les résultats les plus bas : trousse Kryptor BRAHMS [KC] est de 15%. Après transformation des résultats en MoM, 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 Kryptor BRAHMS [KN] est de 10%. Lorsque les résultats sont exprimés en MoM, les résultats ne diffèrent plus avec la trousse utilisée.

tableau XIV – Résultats obtenus pour l'AFP (résultats exprimés en kUI/l) lors de l'opération 07T212

| Réactifs                               | Code | N  | Mediane | R (%) | CVnp (%) |
|--|------|----|---------|-------|----------|
| Toutes techniques                      | —    | 70 | 103,6   | 100,0 | 6,17     |
| Delfia /Auto Delfia /Delfia Xpress AFP | KC   | 15 | 99,7    | 96,2  | 4,54     |
| Kryptor AFP                            | KN   | 16 | 103,3   | 99,7  | 2,55     |
| Elecsys AFP                            | RD   | 12 | 108,0   | 104,2 | 4,55     |
| ACS:180 AFP                            | RI   | 2  |         |       |          |
| Immulite / Imm. 2000/ Imm. 2500        | SA   | 14 | 100,1   | 96,6  | 6,37     |
| AD VIA Centaur AFP                     | SI   | 11 | 115,2   | 111,2 | 5,66     |

Pour la trousse ACS : 180 Siemens [RI], les résultats obtenus sont les suivants : 112,5 et 124,9 kUI/l.

tableau XV – Résultats obtenus pour l'AFP (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 07T212.

| Réactifs                               | Code | N  | Mediane | R (%) | CVnp (%) |
|--|------|----|---------|-------|----------|
| Toutes techniques                      | —    | 70 | 3,47    | 100,0 | 6,77     |
| Delfia /Auto Delfia /Delfia Xpress AFP | KC   | 15 | 3,46    | 99,6  | 5,57     |
| Kryptor AFP                            | KN   | 16 | 3,32    | 95,7  | 2,73     |
| Elecsys AFP                            | RD   | 12 | 3,45    | 99,3  | 4,35     |
| ACS:180 AFP                            | RI   | 2  |         |       |          |
| Immulite / Imm. 2000/ Imm. 2500        | SA   | 14 | 3,68    | 106,0 | 7,74     |
| AD VIA Centaur AFP                     | SI   | 11 | 3,68    | 105,9 | 5,64     |

Pour la trousse ACS : 180 Siemens [RI], les résultats obtenus sont les suivants : 3,41 et 3,78 MoM.

N : nombre de résultats.

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

CVnp : coefficient de variation non paramétrique calculé à partir de la médiane (voir paragraphe méthode statistique) et exprimé en %.

figure 12 – Résultats individuels obtenus pour l'AFP (kUI/l) lors de l'opération 07T212.

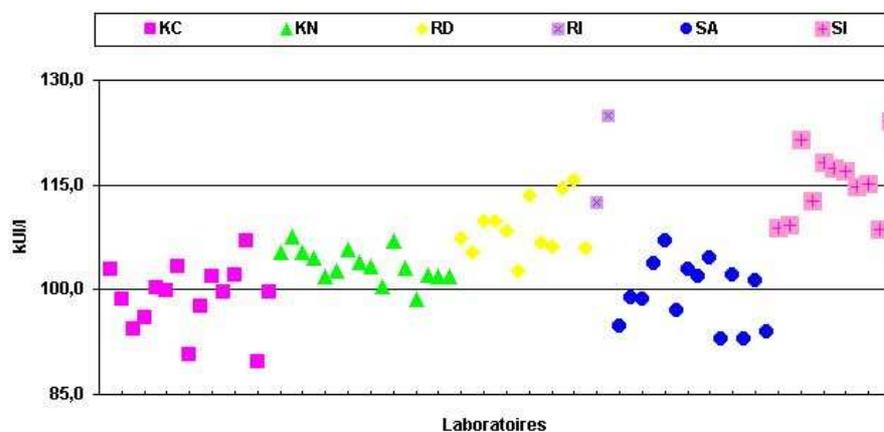
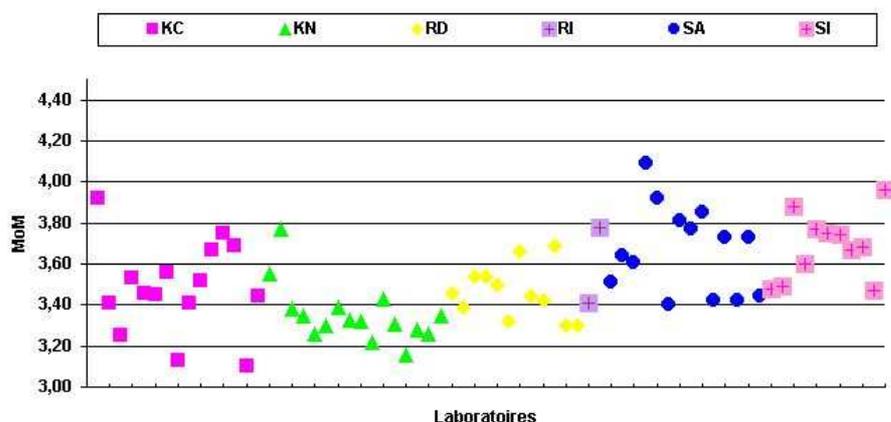


figure 13 – Résultats individuels obtenus pour l'AFP (MoM) lors de l'opération 07T212.



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

## 2- hCG totale

Le dosage de l'hCG totale a été effectué par 47 laboratoires soit 67% des participants. Les résultats concernant le dosage de l'hCG totale sont donnés dans les tableaux XVI et XVII. Les trouses les plus utilisées sont les trouses Immulite SIEMENS [SA], Elecsys ROCHE [RD], et ADVIA Centaur SIEMENS [SI] avec 14, 12 et 11 utilisateurs chacune. La dispersion inter-laboratoires intra-réactif des résultats rendus en UI/l est acceptable avec des CVnp compris entre 4,8% et 10,3% (tableau XVI). Après expression des résultats en MoM, les résultats sont équivalents sauf pour Immulite SIEMENS [SA] pour lequel, comme pour l'opération 07T211, la dispersion s'accroît et atteint 16,7%.

Les figures 12 et 13 illustrent les résultats individuels obtenus en fonction de la trousse utilisée. Lorsque les résultats sont exprimés en UI/l, ils diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal Wallis,  $p < 0,001$ ). L'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts (ADVIA Centaur [SI]) et celle donnant les résultats les plus bas (Elecsys [RD]) est de 15%.

Après calcul des MoM, l'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts (Elecsys ROCHE [RD]) et celle donnant les résultats les plus bas (ADVIA Centaur SIEMENS [SI]) diminue (écart de 9%). De plus, les résultats exprimés en MoM ne sont plus réactif-dépendants.

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

| Réactifs                           | Code | N  | Mediane | R (%) | CVnp (%) |
|------------------------------------|------|----|---------|-------|----------|
| toutes techniques                  | —    | 47 | 31940   | 100,0 | 8,38     |
| Delfia/ Auto Delfia hCG            | KC   | 4  | 30270   | 94,8  | 6,02     |
| Kryptor hCG + bêta                 | KN   | 4  | 31601   | 98,9  | 2,73     |
| Elecsys hCG                        | RD   | 12 | 28872   | 90,4  | 6,95     |
| ACS: 180 hCG total                 | RI   | 2  |         |       |          |
| Immulite/ Imm. 2000/ Imm. 2500 hCG | SA   | 14 | 33180   | 103,9 | 10,27    |
| ADVIA Centaur hCG total            | SI   | 11 | 33798   | 105,8 | 4,84     |

Pour la trousse ACS : 180 Siemens [RI], les résultats obtenus sont les suivants : 27879 et 32712 UI/l.

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

| Réactifs                           | Code | N  | Mediane | R (%) | CVnp (%) |
|------------------------------------|------|----|---------|-------|----------|
| toutes techniques                  | —    | 47 | 1,24    | 100,0 | 7,77     |
| Delfia/ Auto Delfia hCG            | KC   | 4  | 1,27    | 102,4 | 6,27     |
| Kryptor hCG + bêta                 | KN   | 4  | 1,29    | 104,4 | 3,01     |
| Elecsys hCG                        | RD   | 12 | 1,24    | 99,6  | 7,05     |
| ACS:180 hCG total                  | RI   | 2  |         |       |          |
| Immulite/ Imm. 2000/ Imm. 2500 hCG | SA   | 14 | 1,18    | 95,2  | 16,65    |
| AD VIA Centaur hCG total           | SI   | 11 | 1,23    | 99,2  | 4,82     |

Pour la trousse ACS : 180 Siemens [RI], les résultats obtenus sont les suivants : 1,10 et 1,17 MoM.

N : nombre de résultats.

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

CVnp : coefficient de variation non paramétrique calculé à partir de la médiane (voir paragraphe méthode statistique) et exprimé en %.

figure 12 – Résultats individuels obtenus pour l'hCG totale (UI/l) lors de l'opération 07T212.

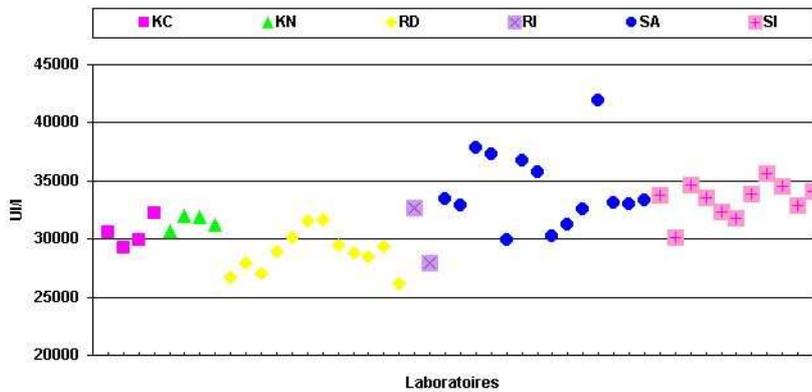
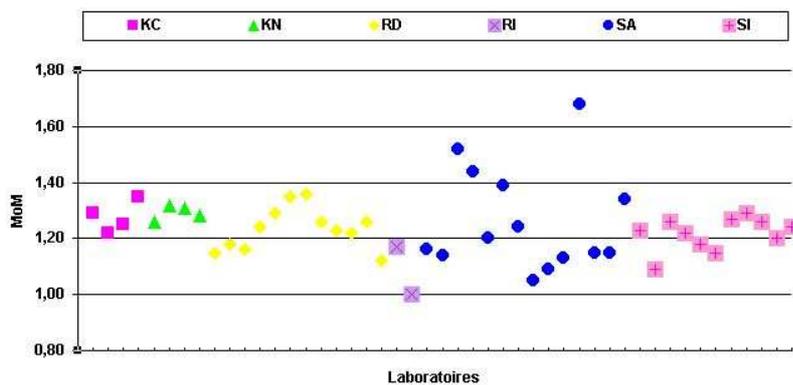


figure 13 – Résultats individuels obtenus pour l'hCG totale (MoM) lors de l'opération 07T212.



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

### 3 – $\beta$ -hCG libre

Le dosage de la  $\beta$ -hCG libre a été effectué par 23 laboratoires soit 32,9% des participants. Les résultats concernant le dosage de la  $\beta$ -hCG libre sont donnés dans les tableaux XVIII et XIX. De même que pour l'opération 07T211, la dispersion intra-réactif des résultats bruts est correcte, avec des CVnp de 3,1% et 3,6% (tableau XIX) sans modification notable après expression des résultats en MoM (tableau XIX).

Les figures 14 et 15 illustrent les résultats individuels obtenus en fonction de la trousse utilisée. De la même façon que pour l'opération 07T211 ; lorsque les résultats sont exprimés en UI/l, aucune différence significative n'est notée (test U de Mann et Whitney). L'écart entre la médiane des 2 trouses est modéré (1,4%).

Le passage en MoM augmente cet écart (7,0%) et les résultats exprimés en MoM sont significativement différents (test U de Mann-Whitney,  $p < 0,0001$ ).

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

| Réactifs                                      | Code | N  | Mediane | R (%) | CVnp (%) |
|---|------|----|---------|-------|----------|
| toutes techniques                             | —    | 23 | 14,50   | 100,0 | 3,58     |
| Delfia/ Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre | KC   | 11 | 14,40   | 99,3  | 3,09     |
| Kryptor BhCG libre                            | KN   | 12 | 14,60   | 100,7 | 3,55     |

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

| Réactifs                                      | Code | N  | Mediane | R (%) | CVnp (%) |
|---|------|----|---------|-------|----------|
| toutes techniques                             | —    | 23 | 1,07    | 100,0 | 6,24     |
| Delfia/ Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre | KC   | 11 | 1,02    | 95,3  | 1,45     |
| Kryptor BhCG libre                            | KN   | 12 | 1,10    | 102,3 | 2,71     |

N : nombre de résultats.

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

CVnp : coefficient de variation non paramétrique calculé à partir de la médiane (voir paragraphe méthode statistique) et exprimé en %.

figure 14 – Résultats individuels obtenus pour la  $\beta$ -hCG libre (UI/l) lors de l'opération 07T212.

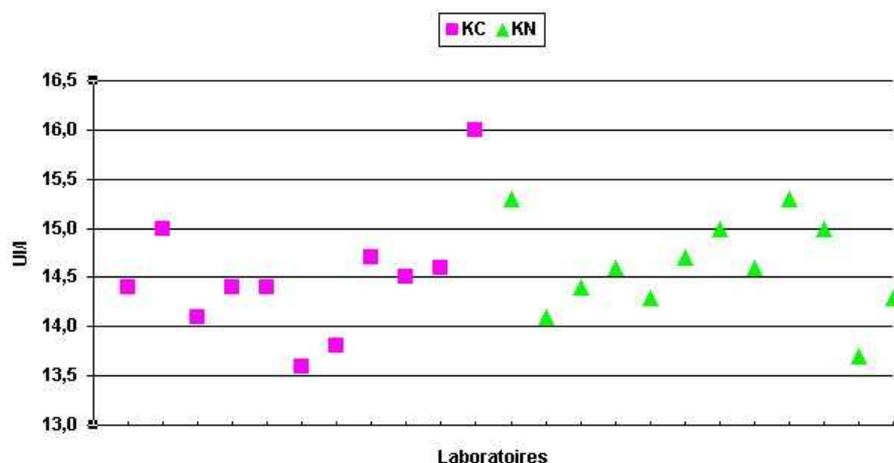
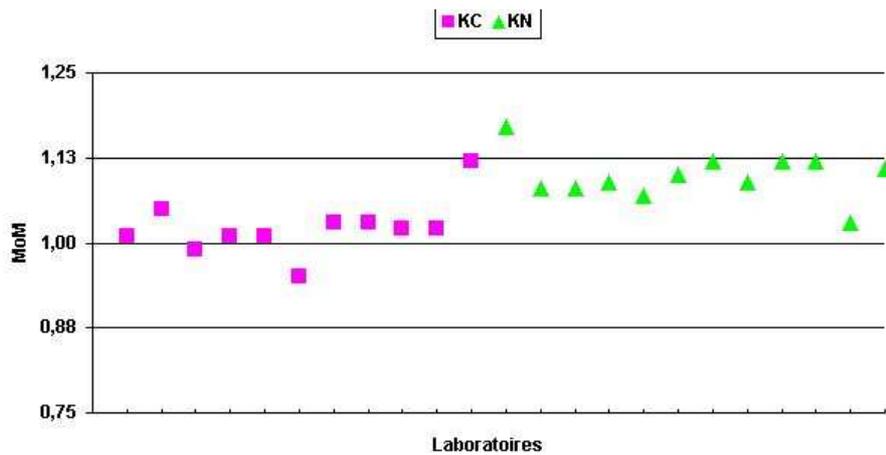


figure 15 – Résultats individuels obtenus pour la  $\beta$ -hCG libre (MoM) lors de l'opération 07T212.



|      |                                     |
|------|-------------------------------------|
| Code | trousse, distributeur               |
| KC   | DELFLIA / AutoDELFLIA, PERKIN ELMER |
| KN   | Kryptor, BRAHMS France              |

#### 4- Estriol libre

Le dosage de l'estriol libre a été effectué par 7 laboratoires soit 10% des participants. Les résultats concernant le dosage de l'estriol libre sont donnés dans le tableau XX. Une seule trousse est utilisée, la trousse Delfia PERKIN [KC]. La dispersion intra-réactif des résultats bruts et des résultats en MoM est correcte (CVnp : 4,8% et 4,7% respectivement).

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

| Réactifs                             | Code | N                | Médiane | CVnp (%) |
|--------------------------------------|------|------------------|---------|----------|
| Delfia/Auto Delfia/Delfia Xpress uE3 | KC   | Résultats bruts  |         |          |
|                                      |      | 7                | 3,10    | 4,78     |
|                                      |      | Résultats en MoM |         |          |
|                                      |      | 7                | 0,94    | 4,73     |

N: nombre de résultats

CVnp : coefficient de variation non paramétrique calculé à partir de la médiane (voir paragraphe méthode statistique) exprimé en %.

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

Lors de l'opération 07T212, le risque calculé médian « tous systèmes analytiques » confondus est de 1/10 000 et l'interprétation consensus est : « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 » complété du commentaire « la patiente appartient à un groupe à risque accru de défaut de fermeture du tube neural » (tableau XXI). Rappelons que le profil « typique » des marqueurs sériques de risque de trisomie 21 consiste en une augmentation de l'hCG ou de sa fraction  $\beta$  libre, une diminution de l'AFP et de l'oestriol. Dans la population des femmes se révélant à risque non accru de trisomie 21, on peut observer une élévation sérique de l'AFP. Au-delà du seuil consensuel de 2,5 MoM (consensus du congrès de médecine fœtale, Morzine 2005), le risque de « défaut de fermeture du tube neural » est accru.

Les 70 laboratoires calculent un risque inférieur à 1/250 et concluent « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 » (tableau XXII et figure 16) quels que soient la combinaison et le système de dosage choisis.

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

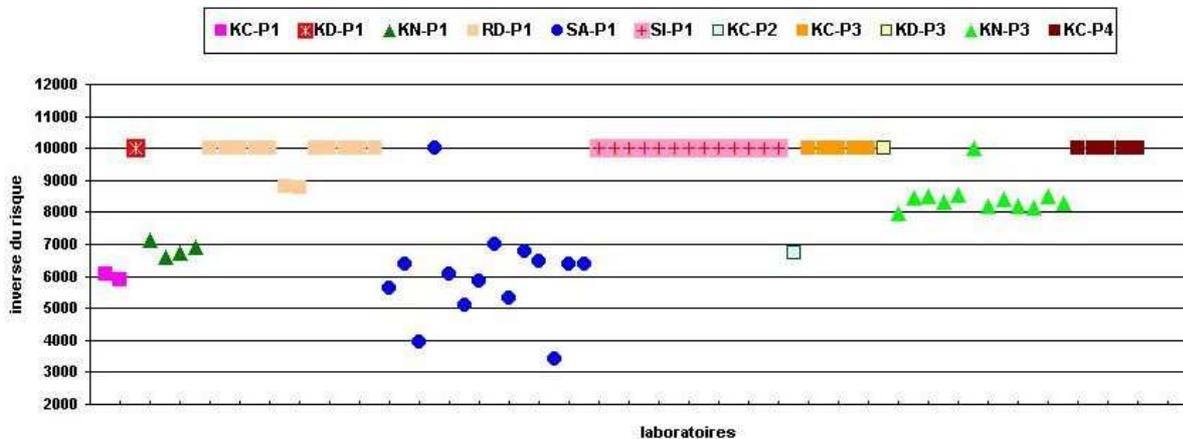
**tableau XXI** – Résultat tous « systèmes analytiques » confondus et interprétation consensus lors de l'opération 07T212.

| Echantillon | Risque calculé médian | Interprétation consensus   | Nb de laboratoires en accord avec l'interprétation consensus |
|-------------|-----------------------|--|--|
| 07TB        | 1/10000               | la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 | 70/70  |

**tableau XXII** –risques calculés médians et interprétations données lors de l'opération 07T212 selon les marqueurs et les systèmes de dosages utilisés.

| Echantillon | Procédure                              | Système de dosage, Distributeur     | Risque calculé médian | Nb de laboratoires en accord avec l'interprétation consensus |
|-------------|--|-------------------------------------|-----------------------|--|
| 07TB        | AFP, hCG totale (P1)                   | DELFIA / AutoDELFINA, PERKIN ELMER  | 1/6066                | 3 / 3  |
|             |  | Kryptor, BRAHMS France              | 1/6819                | 4 / 4  |
|             |  | Elecsys, ROCHE DIAG                 | 1/10000               | 12 / 12  |
|             |  | Immulinite, SIEMENS                 | 1/6210                | 14 / 14  |
|             |  | ACS : 180 / ADVIA Centaur, SIEMENS  | 1/10000               | 13 / 13  |
|             | AFP, hCG totale et estriol libre (P2)  | DELFINA / AutoDELFINA, PERKIN ELMER | (1/6743)              | 1 / 1  |
|             | AFP et β-hCG libre (P3)                | DELFINA / AutoDELFINA, PERKIN ELMER | 1/10000               | 6 / 6  |
|             |  | Kryptor, BRAHMS France              | 1/8359                | 12 / 12  |
|             | AFP, β-hCG libre et estriol libre (P4) | DELFINA / AutoDELFINA, PERKIN ELMER | 1/10000               | 5 / 5  |

**figure 16** – Résultats individuels obtenus pour l'inverse du risque calculé lors de l'opération 07T212 en fonction de la procédure et du logiciel de calcul utilisé.



NB le risque calculé a été plafonné à 1/10000.

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

## Conclusion générale

Durant l'année 2007, deux échantillons ont été adressés aux laboratoires agréés. Le profil des marqueurs sériques des deux échantillons envoyés, se situait en terme de calcul de risque dans une zone très éloignée de la valeur seuil, et tous les laboratoires ont donné la même conclusion ce qui est très satisfaisant. L'échantillon 07TB présentait une AFP élevée (médiane = 3,47 MoM). Tous les laboratoires ont rendu une AFP supérieure à 2,5 MoM, valeur consensuelle signant un risque accru de défaut de fermeture du tube neural et ont conclu dans ce sens.

En 2007, l'arrêt de commercialisation des réactifs Abbott a entraîné un arrêt transitoire de l'activité de 5 puis 2 laboratoires et, secondairement, une modification de la répartition des réactifs avec notamment une augmentation du nombre d'utilisateurs des réactifs Elecsys ROCHE et Immulite SIEMENS qui sont passés respectivement de 9 à 12 pour Elecsys et de 6 à 14 pour Immulite.

Comme en 2006, la précision analytique des différentes trouses de dosages est bonne pour tous les paramètres avec des CVnp pratiquement toujours inférieurs à 10% pour les résultats bruts, ce qui est particulièrement important puisque le calcul de risque amplifie l'erreur analytique.

Cependant, en ce qui concerne l'hCG totale et l'AFP, bien que l'écart de résultats entre les différentes trouses soit faible, les résultats bruts diffèrent significativement avec la trousse utilisée, la transformation des concentrations en MoM annule cette significativité. Pour la  $\beta$ -hCG libre, l'écart entre les résultats bruts est minime et le passage en MoM accroît la différence inter-réactif. L'objectif du calcul des MoM est entre autre, de s'affranchir des écarts liés à l'utilisation de réactifs multiples, on peut constater que pour les résultats obtenus en 2007, cet effet n'est pas patent, sans doute parce que les écarts observés pour les résultats bruts sont trop faibles pour être réduits.

Les données 2007 du Contrôle national de qualité doivent permettre à chaque laboratoire, de comparer les CVnp obtenus pour les résultats bruts et en MoM pour chaque marqueur et chaque trousse. Rappelons qu'une dispersion plus importante des résultats exprimés en MoM traduit un manque d'homogénéité du groupe lié à l'utilisation de valeurs de références différentes d'un laboratoire à un autre. Des problèmes de ce type doivent trouver leur solution au sein du « club utilisateur ».