

# 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

06T211

2006

Edition : juin 2008

# Marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 2006

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

	<b>06T211</b>
Expédition	13/11/06
Clôture	04/12/06
Edition des compte-rendus individuels	27/02/07
Echantillon - Paramètres contrôlés	06T21A : AFP hCG totale β-hCG libre estriol libre
Nombre de laboratoires concernés*	77
Nombre de laboratoires participants**	76

\* 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 de l'opération 2006

Un contrôle du dépistage de la trisomie 21 fœtale par les marqueurs sériques maternels a été réalisé en novembre 2006.

Au total 77 laboratoires étaient concernés, 76 laboratoires ont participé, parmi ceux-ci 4 laboratoires n'ont pas rendu de résultats (modification d'activité), les résultats de 72 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 tests et rendu des résultats en unités et en Multiple de la Médiane (MoM). A partir d'une simulation d'un dossier de patiente comportant date de naissance, date de début de grossesse, date de prélèvement et poids maternel, le laboratoire devait effectuer un calcul de risque combinant âge maternel et marqueurs sériques et interpréter le résultat. Les caractéristiques générales des résultats obtenus pour les marqueurs sériques maternels lors de cette opération sont rapportées dans le tableau I.

Les résultats observés sont globalement satisfaisants : bonne participation des laboratoires au contrôle national de qualité (76/77), utilisation de techniques présentant une précision correcte. Il faut cependant noter la persistance d'une différence inter-technique même après le calcul en MoM pour la mesure de l'AFP et de la β-hCG libre.

**tableau I** : Récapitulatif du résultat « toutes techniques » des marqueurs sériques obtenus lors de l'opération 06T211

	<b>Paramètre</b>	<b>Résultat</b>	<b>MoM</b>
Nombre total de résultats	<b>AFP</b>	72	72
Médiane (kUI/l - MoM)		29,25	1,11
CV (%)		8,8	6,7
Nombre total de résultats	<b>hCG totale</b>	50	50
Médiane (UI/l - MoM)		54964	1,58
CV (%)		12,0	7,7
Nombre total de résultats	<b>β-hCG libre</b>	22	22
Médiane (UI/l - MoM)		42,15	2,28
CV (%)		7,3	10,7
Nombre total de résultats	<b>Estriol libre</b>	7	7
Médiane (nmol/l - MoM)		3,0	1,23
CV (%)		8,9	5,4

## Méthode statistique et expression des résultats

Le traitement statistique des données comporte plusieurs étapes :

- Elimination des valeurs aberrantes : elle se fait 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) précédemment calculées. Un résultat est considéré comme aberrant s'il est à l'extérieur des limites externes.
- Calcul de la valeur cible : vu le nombre faible de résultats, c'est la médiane, tous réactifs confondus ainsi que la médiane par réactif selon la trousse 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.
- Comparaison des résultats par des tests non paramétriques (test de Kruskal et Wallis, test U de Mann et Whitney). Les résultats sont significativement différents si  $p < 0,05$ .
- 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 transformé en MoM, la valeur du marqueur ne devrait plus dépendre de l'âge gestationnel ni du système analytique utilisé.

## Définition de l'échantillon

L'échantillon commercial a été préparé 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 le pool ont été prélevés en août 2005 puis conservés congelés. Le pool final répond 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 renseignements cliniques donnés sur le bordereau-réponse étaient les suivants :

Grossesse monofoetale

Date de naissance : 04/06/1968

Date de début de grossesse : 15/06/2006

Date de prélèvement : 14/09/2006

Poids : 65 kg

Avant l'envoi, l'expert F. Muller a contrôlé les échantillons pour vérifier les concentrations cibles des marqueurs sériques et la bonne stabilité de l'échantillon à 4°C.

Les résultats des différents marqueurs devaient conduire au commentaire suivant « la patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21 ». L'échantillon a été envoyé aux laboratoires sous forme liquide.

## Résultats des participants

### 1- Réception de l'échantillon

L'envoi et la réception des échantillons se sont bien déroulés, la très grande majorité de laboratoires participants (98,6%) a reçu l'échantillon en moins de 72 heures. Un seul laboratoire a reçu son échantillon au bout de 8 jours (Nouméa), ses résultats n'en sont pas affectés et ont donc été inclus dans l'analyse statistique.

Lors de l'opération 06T211, 4 bordereaux-réponses ont été rendus sans résultat (modification d'activité), les résultats de 72 laboratoires ont été pris en considération.

## 2- Choix des marqueurs

Les marqueurs utilisés sont détaillés dans le tableau II. 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.

En théorie, plusieurs combinaisons sont possibles :

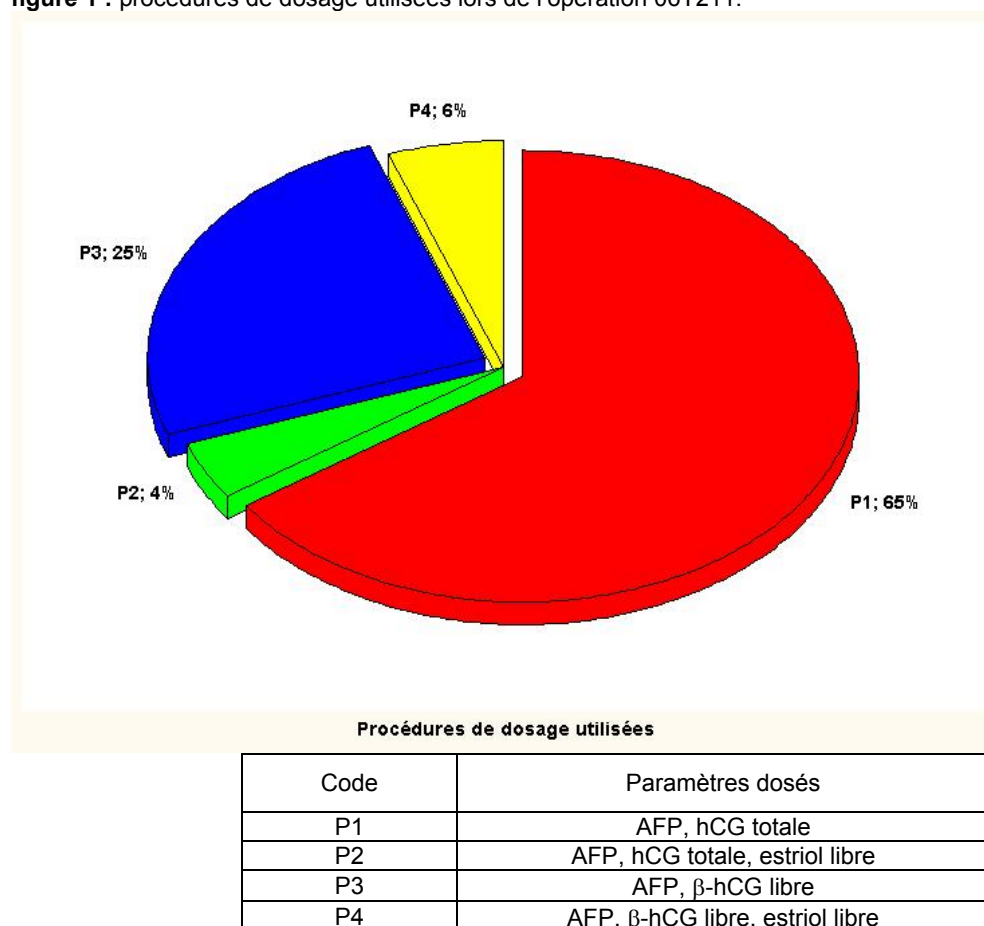
- double test (hCG totale ou  $\beta$ -hCG libre + AFP ou estriol libre)
- triple test (hCG totale ou  $\beta$ -hCG libre + AFP + estriol libre)
- les combinaisons à quatre marqueurs ne sont pas autorisées.

Dans la pratique (figure 1), seuls les doubles tests (hCG totale + AFP ou  $\beta$ -hCG libre + AFP) et les triples test (hCG totale + AFP + estriol libre ou  $\beta$ -hCG libre + AFP + estriol libre) sont utilisés avec une nette prédominance pour le double test hCG totale + AFP (65% des participants ont choisi cette procédure).

**tableau II** : marqueurs sériques maternels utilisés pour le dépistage de la trisomie 21 lors de l'opération 06T211.

marqueurs sériques	nombre (%) d'utilisateurs
AFP	72 (100%)
hCG totale	50 (69,4%)
$\beta$ -hCG libre	22 (30,6%)
estriol	7 (9,7%)

**figure 1** : procédures de dosage utilisées lors de l'opération 06T211.



## 3- Réactifs utilisés

Les dosages concernant les marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 sont tous effectués sur automate. Les laboratoires participants travaillent tous en système homogène : pour le dosage des marqueurs sériques et le calcul du risque, l'automate choisi est bien utilisé avec les réactifs provenant du même industriel et le logiciel associé.

Sept systèmes « réactifs/automates » ont été utilisés lors de l'opération 06T211. C'est le système Kryptor, [KN] qui est le plus utilisé (24% des utilisateurs).

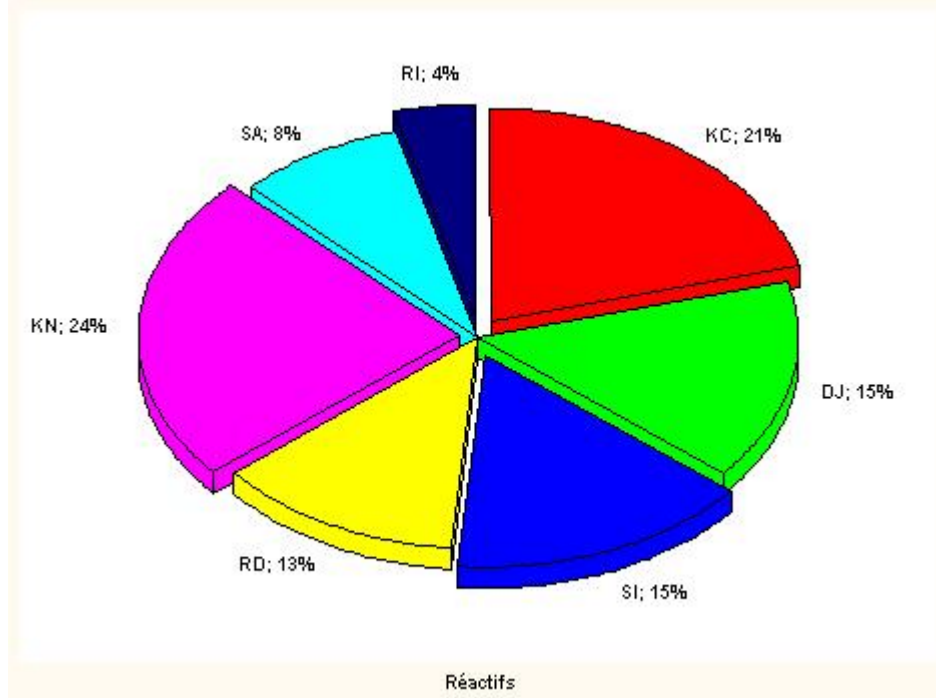
Le dosage de l'AFP et de l'hCG totale peut être réalisé avec 7 réactifs différents. Seuls 2 réactifs permettent de doser la  $\beta$ -hCG libre (Kryptor, BRAHMS France et DELFIA, PERKIN ELMER) et l'estriol libre (Immulite, DPC et DELFIA, PERKIN ELMER). Pour l'estriol libre, un seul réactif a été utilisé : DELFIA, PERKIN ELMER (tableau III).

L'AFP étant le facteur commun de tous les laboratoires, nous présentons la répartition des réactifs utilisés pour le dosage de l'AFP lors de l'opération 06T211 dans la figure 2.

**tableau III** : nombre total de réactifs utilisés pour doser les marqueurs sériques maternels pour le dépistage de la trisomie 21 lors de l'opération 06T211 :

Marqueurs sériques	Nombre total de réactifs utilisés
AFP	7
hCG total	7
$\beta$ -hCG libre	2
estriol	1

**figure 2** : répartition des réactifs utilisés lors de l'opération 06T211 pour le dosage de l'AFP.



Code	réactifs, distributeurs
DJ	Axsym, ABBOTT DIAG.
KC	DELFIA/ AutoDELFIA , PERKIN ELMER
KN	Kryptor, BRAHMS France
RD	Elecsys, ROCHE DIAG.
RI	ACS: 180, BAYER
SA	Immulite, DPC
SI	ADVIA Centaur, BAYER

## AFP

Le dosage de l'AFP est effectué par 72 laboratoires soit 100% des participants. Les résultats concernant le dosage de l'AFP sont donnés dans les tableaux IV et V. Un résultat aberrant (76,3 kUI/l) a été exclu des calculs statistiques (il est à noter que le résultat en MoM correspondant est normal). La dispersion inter-laboratoire intra-réactif est acceptable avec pour les résultats rendus en kUI/l, des CVnp compris entre 3,0 et 13,5%. Des résultats équivalents sont obtenus après transformation des résultats en MoM (CVnp compris entre 3,1 et 9,5%).

Les figures 3 et 4 illustrent les résultats individuels en fonction de la trousse utilisée. Les résultats exprimés en kUI/l diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal-Wallis,  $p < 0,005$ ). La trousse ADVIA Centaur [SI] donne des résultats significativement plus hauts que toutes les autres trousse. L'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts : trousse ADVIA Centaur [SI] et la médiane de la trousse donnant les résultats les plus bas : trousse Immulite [SA] est de 20%. Après calcul des MoM, l'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts : trousse ADVIA Centaur [SI] et la médiane de la trousse donnant les résultats les plus bas : trousse Elecsys [RD] est de 12,6%. Cependant, les résultats exprimés en MoM diffèrent toujours significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal-Wallis,  $p < 0,005$ ). Les résultats obtenus avec la trousse ADVIA Centaur [SI] demeurent significativement plus forts que les résultats obtenus avec les trousse Elecsys [RD] et Kryptor [KN].

**Tableau IV** – Résultats obtenus pour l'AFP (résultats exprimés en kUI/l).

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp
	<b>Tous réactifs</b>	72	29,25	100,0%	8,81
<b>AxSYM AFP</b>	<b>DJ</b>	11	29,90	102,2%	6,20
<b>Delfia /Auto Delfia /Delfia Xpress AFP</b>	<b>KC</b>	15	28,20	96,4%	2,63
<b>Kryptor AFP</b>	<b>KN</b>	17	29,80	101,9%	6,09
<b>Elecsys AFP</b>	<b>RD</b>	9	28,40	97,1%	3,13
<b>ACS:180 AFP</b>	<b>RI</b>	3			
<b>Immulite / Imm. 2000/ Imm. 2500 AFP</b>	<b>SA</b>	6	26,35	90,1%	13,50
<b>AD VIA Centaur AFP</b>	<b>SI</b>	11	32,20	110,1%	2,99

Pour la trousse ACS : 180 Bayer [RI], les résultats obtenus sont les suivants : 30,5, 33,1 et 33,9 kUI/l.

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

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp
	<b>Tous réactifs</b>	72	1,11	100,0%	6,68
<b>AxSYM AFP</b>	<b>DJ</b>	11	1,14	102,7%	5,85
<b>Delfia /Auto Delfia /Delfia Xpress AFP</b>	<b>KC</b>	15	1,13	101,8%	5,25
<b>Kryptor AFP</b>	<b>KN</b>	17	1,08	97,3%	5,49
<b>Elecsys AFP</b>	<b>RD</b>	9	1,04	93,7%	3,21
<b>ACS:180 AFP</b>	<b>RI</b>	3			
<b>Immulite / Imm. 2000/ Imm. 2500 AFP</b>	<b>SA</b>	6	1,10	98,6%	9,48
<b>AD VIA Centaur AFP</b>	<b>SI</b>	11	1,18	106,3%	3,14

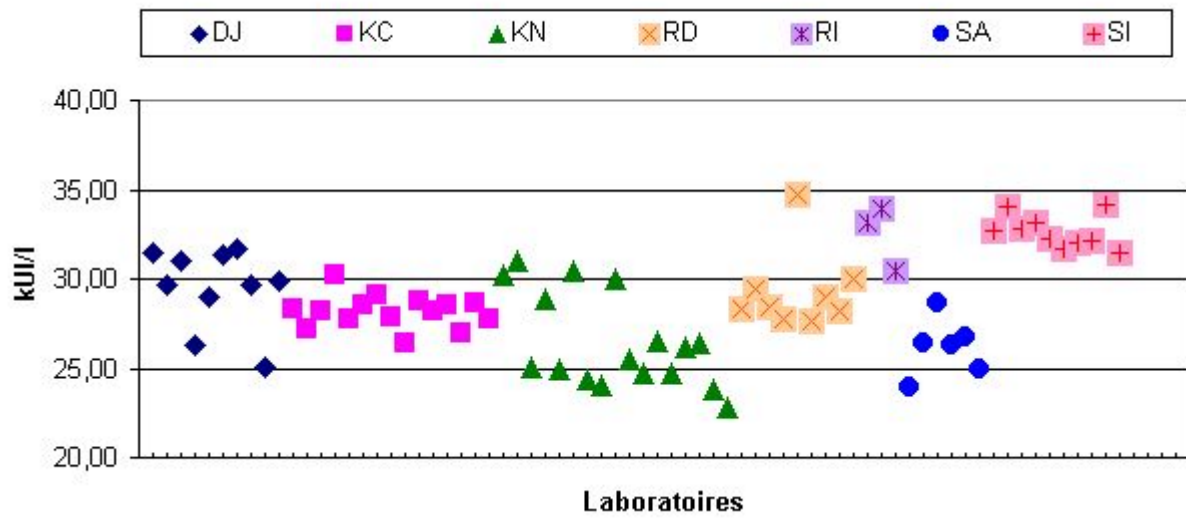
Pour la trousse ACS : 180 Bayer [RI], les résultats obtenus sont les suivants : 1,06, 1,15 et 1,18 MoM.

N : nombre de résultats.

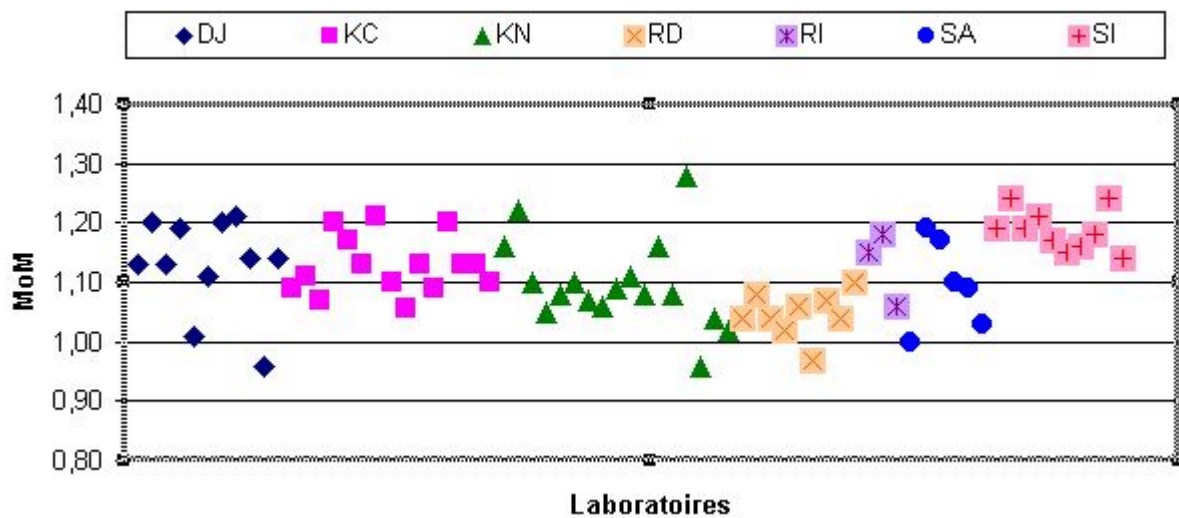
R : rapport entre la médiane par trousse et la médiane tous réactifs confondus.

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

**figure 3** – Résultats individuels obtenus pour l'AFP (kU/l) lors de l'opération 06T211 (après exclusion d'un résultat aberrant).



**figure 4** – Résultats individuels obtenus pour l'AFP (MoM) lors de l'opération 06T211.



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

## hCG totale

Le dosage de l'hCG totale a été effectué par 50 laboratoires soit 69% des participants. Les résultats concernant le dosage de l'hCG totale sont donnés dans les tableaux VI et VII. Les 2 trousse les plus utilisées sont les trousse Axsym [DJ] et ADVIA Centaur [SI] avec 11 utilisateurs chacune. La dispersion inter-laboratoires intra-réactif des résultats rendus en UI/l est acceptable avec des CVnp compris entre 1,3% et 9,1% (tableau VI). Après expression des résultats en MoM, les résultats sont équivalents.

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,  $p < 0,0001$ ). Les résultats rendus par le réactif Axsym [DJ] sont significativement plus élevés que les résultats des autres trousse. L'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts (Axsym [DJ]) et celle donnant les résultats les plus bas (Elecsys [RD]) est de 50%.

Après calcul des MoM, l'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts (Delfia [KC]) et celle donnant les résultats les plus bas (ADVIA Centaur [SI]) est fortement diminué (écart de 10%). Les résultats du réactif Axsym sont ramenés dans le couloir de dispersion des autres réactifs (figure 6). Les résultats exprimés en MoM ne sont pas réactif-dépendants. Ceci souligne l'intérêt de l'utilisation des MoM.

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

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp
	<b>Tous réactifs</b>	50	54965	100,0%	12,02
<b>Axsym bêta hCG totale</b>	<b>DJ</b>	11	76700	139,5%	9,08
<b>Delfia/ Auto Delfia hCG</b>	<b>KC</b>	5	54100	98,4%	2,26
<b>Kryptor hCG + bêta</b>	<b>KN</b>	5	54450	99,1%	1,31
<b>Elecsys hCG</b>	<b>RD</b>	9	49056	89,3%	6,60
<b>ACS:180 hCG totale</b>	<b>RI</b>	3			
<b>Immulite/ Imm. 2000/ Imm. 2500 hCG</b>	<b>SA</b>	6	54638	99,4%	1,25
<b>AD VIA Centaur hCG totale</b>	<b>SI</b>	11	55664	101,3%	3,67

Pour la trousse ACS : 180 Bayer [RI], les résultats obtenus sont les suivants : 54 257, 46 698 et 60 310 UI/l.

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

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp
	<b>Tous réactifs</b>	50	1,58	100,0%	7,74
<b>Axsym bêta hCG totale</b>	<b>DJ</b>	11	1,56	98,7%	9,03
<b>Delfia/ Auto Delfia hCG</b>	<b>KC</b>	5	1,68	106,3%	1,32
<b>Kryptor hCG + bêta</b>	<b>KN</b>	5	1,64	103,8%	5,88
<b>Elecsys hCG</b>	<b>RD</b>	9	1,58	100,0%	8,45
<b>ACS:180 hCG totale</b>	<b>RI</b>	3			
<b>Immulite/ Imm. 2000/ Imm. 2500 hCG</b>	<b>SA</b>	6	1,59	100,6%	1,59
<b>AD VIA Centaur hCG totale</b>	<b>SI</b>	11	1,52	96,2%	3,90

Pour la trousse ACS : 180 Bayer [RI], les résultats obtenus sont les suivants : 1,17, 1,45 et 1,51 MoM.

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 5 – Résultats individuels obtenus pour l'hCG totale (UI/l) lors de l'opération 06T211.

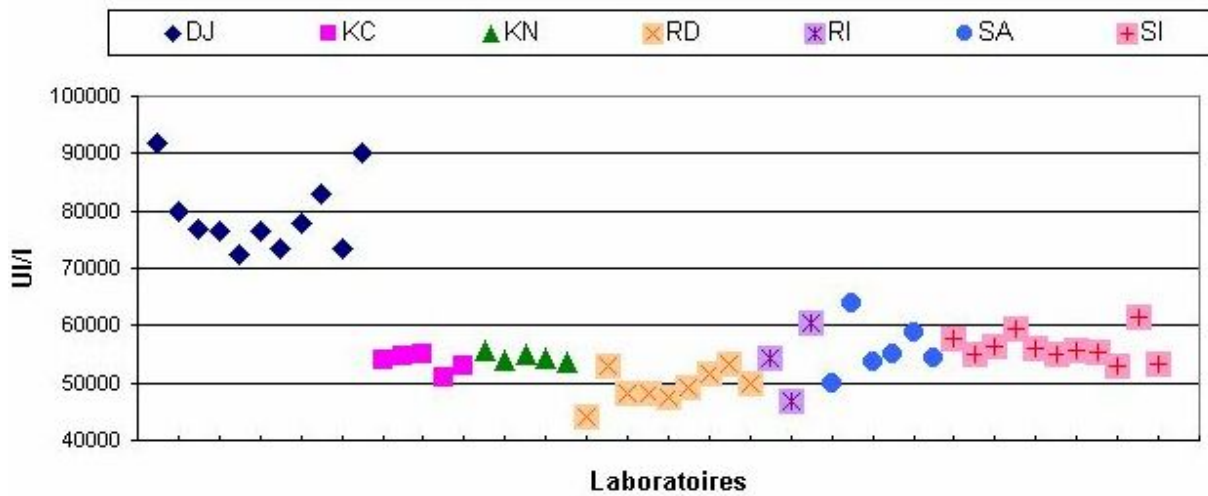
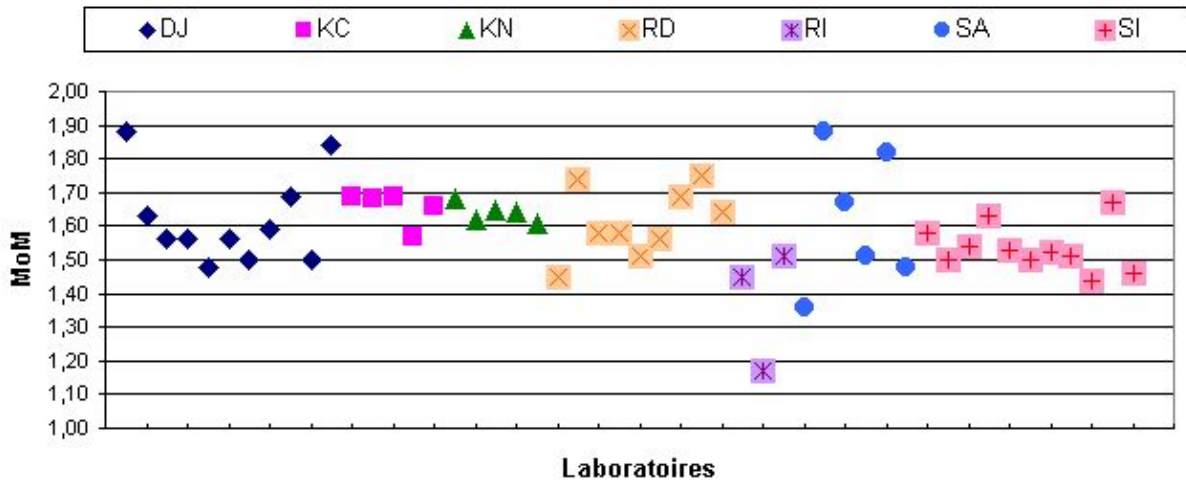


figure 6 – Résultats individuels obtenus pour l'hCG totale (MoM) lors de l'opération 06T211.



Code	trousse, distributeur
DJ	Axsym, ABBOTT DIAG
KC	DELFLA / AutoDELFLA, PERKIN ELMER
KN	Kryptor, BRAHMS France
RD	Elecsys, ROCHE DIAG
RI	ACS : 180, BAYER
SA	Immulite, DPC
SI	ADVIA Centaur, BAYER

## β-hCG libre

Le dosage de la β-hCG libre a été effectué par 22 laboratoires soit 31% des participants. Les résultats concernant le dosage de la β-hCG libre sont donnés dans le tableau VIII et IX. Les 2 trousse utilisées sont les trousse Delfia [KC] et Kryptor [KN]. La dispersion intra-réactif des résultats est correcte avec des CV<sub>np</sub> compris entre 4,6% et 6,9% (tableau VIII) sans modification notable après expression des résultats en MoM (tableau IX).

Les figures 7 et 8 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 U de Mann-

Whitney,  $p < 0,0001$ ). Les résultats rendus par le réactif Kryptor [KN] sont significativement plus élevés, toutefois l'écart entre la médiane des 2 trousse est modéré (9,5%).

Le passage en MoM ne modifie pas cet écart (11,4%) et les résultats exprimés en MoM demeurent réactif dépendants (test U de Mann-Whitney,  $p < 0,0001$ ).

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

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp
	Tous réactifs	22	42,15	100,0%	7,25
Delfia/ Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	10	39,35	93,4%	6,88
Kryptor BhCG libre	KN	12	43,35	102,8%	4,57

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

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp
	Tous réactifs	22	2,28	100,2%	10,71
Delfia/ Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	10	2,08	91,2%	12,21
Kryptor BhCG libre	KN	12	2,34	102,6%	4,75

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 7 – Résultats individuels obtenus pour la  $\beta$ -hCG libre (UI/l) lors de l'opération 06T211.

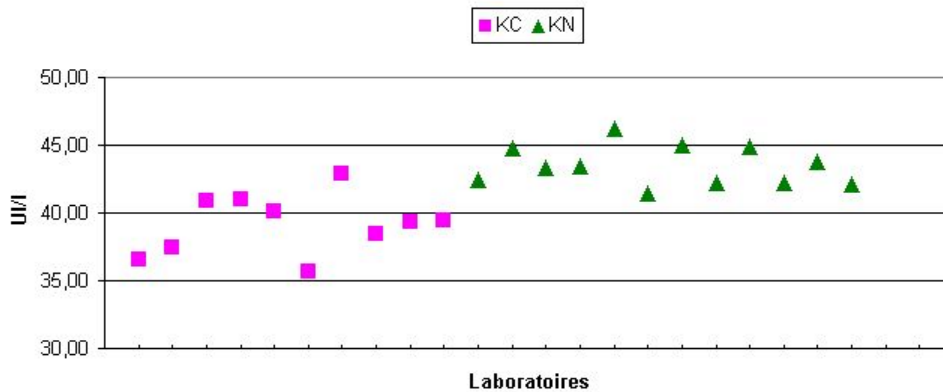
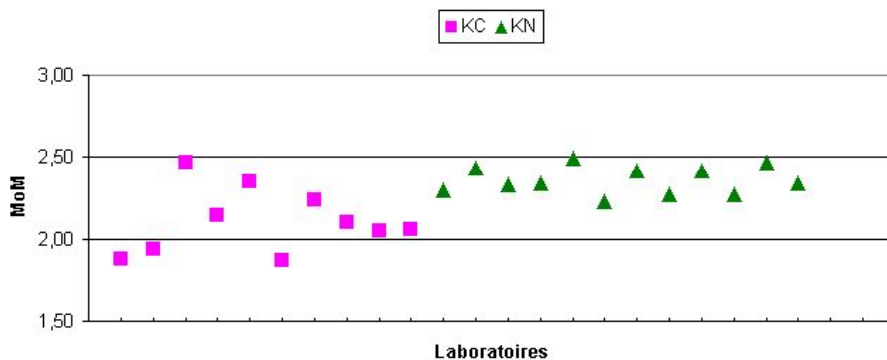


figure 8 – Résultats individuels obtenus pour la  $\beta$ -hCG libre (MoM) lors de l'opération 06T211.



Code	trousse, distributeur
KC	DELFLA / AutoDELFLA, PERKIN ELMER
KN	Kryptor, BRAHMS France

## 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 les tableaux X et XI. Une seule trousse est utilisée, la trousse Delfia [KC]. La dispersion intra-réactif des résultats est correcte. Après transformation des résultats en MoM, les résultats sont équivalents.

Les figures 9 et 10 illustrent les résultats individuels obtenus. La dispersion inter-technique de l'estriol libre ne peut pas être étudiée puisqu'il y a un seul réactif. Pour ce réactif, le CVnp des résultats bruts et en MoM est bon

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

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp
	Tous réactifs	7	3,00	100,0%	8,90
Delfia/ Auto Delfia/ Delfia Xpress uE 3	KC	7	3,00	100,0%	8,90

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

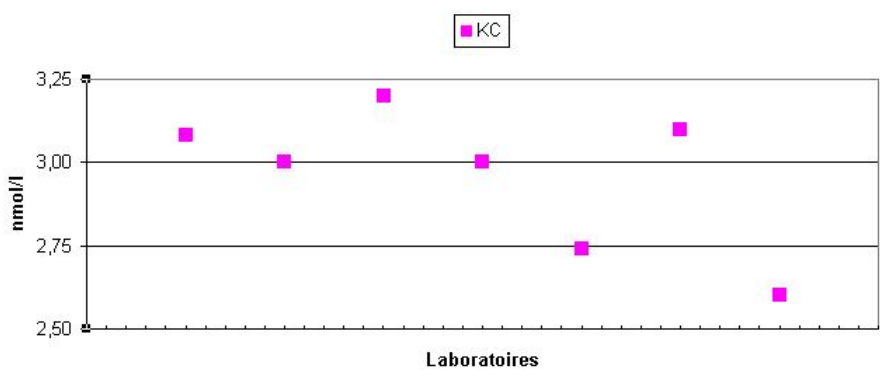
Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp
	Tous réactifs	7	1,23	100,0%	5,42
Delfia/ Auto Delfia/ Delfia Xpress uE 3	KC	7	1,23	100,0%	5,42

N: nombre de résultats

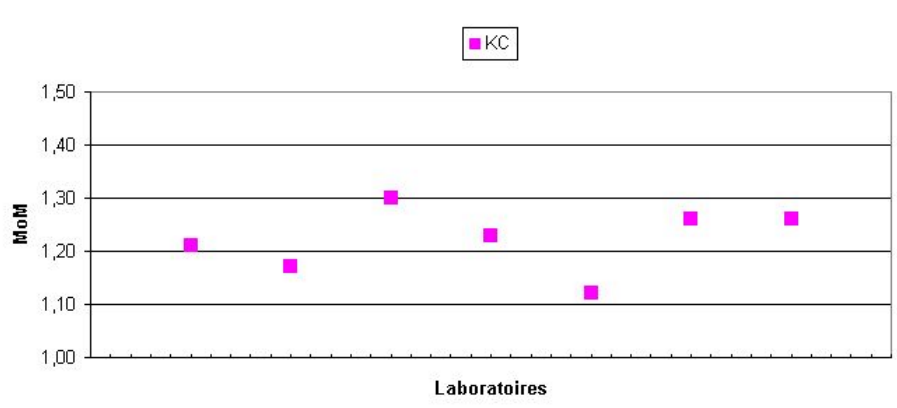
R : rapport entre la médiane par trousse et la médiane tous réactifs confondus

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

**figure 9** – Résultats individuels obtenus pour l'estriol libre (nmol/l) lors de l'opération 06T211.



**figure 10** – Résultats individuels obtenus pour l'estriol libre (MoM) lors de l'opération 06T211.



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

Lors de l'opération 06T211, le risque calculé médian tous réactifs est de 1/173 et l'interprétation consensus est : « la patiente appartient 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.

Soixante-trois laboratoires calculent un risque supérieur à 1/250 et concluent « la patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21 ». Neuf laboratoires calculent un risque inférieur à 1/250 et concluent logiquement l'inverse à savoir « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 ». Parmi eux, 5 sont des utilisateurs de la technologie Bayer et 4 des utilisateurs de la technologie Perkin-Elmer (tableau XIII, figure 11).

Les 5 utilisateurs Bayer (4 ADVIA Centaur et 1 ACS : 180), présentent tous le même profil, leurs résultats d'hCG en MoM sont significativement plus bas que ceux des autres utilisateurs Bayer (test U de Mann-Whitney,  $p < 0,05$ ) et leurs résultats d'AFP en MoM sont un peu plus hauts (différence non significative). L'effet cumulé de ces deux facteurs explique le basculement dans le groupe à « faible risque ».

Les 4 utilisateurs Perkin-Elmer ayant donné une conclusion différente du consensus, utilisent tous un triple test : pour trois d'entre eux, la combinaison « AFP, hCG totale, estriol libre » et le 4<sup>e</sup> laboratoire la combinaison « AFP,  $\beta$ -hCG libre, estriol libre » (tableau XIV).

Pour l'automate Perkin-Elmer, deux logiciels étaient utilisables lors de l'opération 06T211, le logiciel Multicalc [KD] (6 utilisateurs) et le logiciel Lifecycle [KC] (9 utilisateurs). Le logiciel Multicalc est en cours de remplacement par le logiciel Lifecycle. Le logiciel Multicalc a été utilisé dans 3 des 4 cas discordants. Une étude complémentaire a montré que si les données brutes de ces 3 laboratoires sont introduites dans le logiciel Lifecycle, le calcul du risque aurait été ramené au risque consensuel.

**tableau XII** – Résultat tous réactifs et interprétation consensus lors de l'opération 06T211.

Echantillon	Risque calculé médian	Interprétation consensus	Nb de laboratoires en accord avec l'interprétation consensus
06T21A	1/173	la patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21	63/72

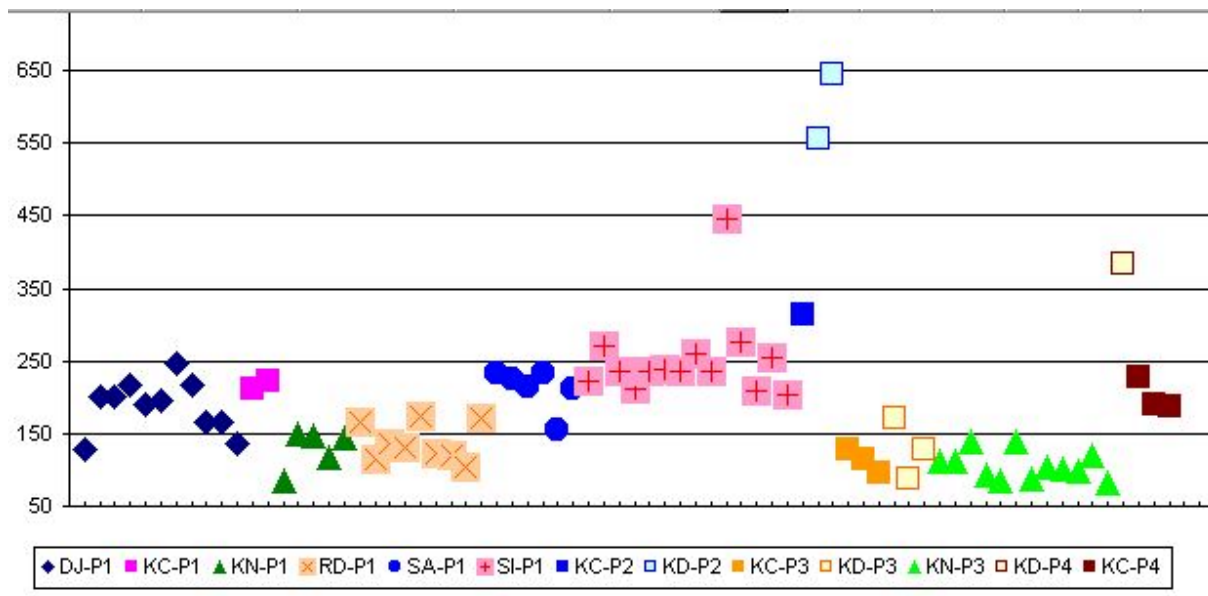
**tableau XIII** –risques calculés médians et interprétations données lors de l'opération 06T211 selon le réactif utilisé

Echantillon	Trousse, Distributeur	Risque calculé médian	Nb de laboratoires en accord avec l'interprétation consensus
06T21A	Axsym, ABBOTT DIAG	1/196	11 / 11
	DELFA / AutoDELFA, PERKIN ELMER	1/190	<b>11 / 15</b>
	Kryptor, BRAHMS France	1/111	17 / 17
	Elecsys, ROCHE DIAG	1/132	9 / 9
	Immulite, DPC	1/220	6 / 6
	ACS : 180 / ADVIA Centaur, BAYER	1/237	<b>9 / 14</b>

**tableau XIV** –risques calculés médians et interprétations données lors de l’opération 06T211 selon les marqueurs utilisés.

Echantillon	Procédure	Trousse, Distributeur	Risque calculé médian	Nb de laboratoires en accord avec l'interprétation consensus
06T21A	AFP et hCG totale (P1)	Axsym, ABBOTT DIAG	1/196	11 / 11
		DELFI A / AutoDELFI A, PERKIN ELMER	1/212	3 / 3
		Kryptor, BRAHMS France	1/144	5 / 5
		Elecsys, ROCHE DIAG	1/132	9 / 9
		Immulite, DPC	1/220	6 / 6
		ACS : 180 / ADVIA Centaur, BAYER	1/237	<b>9 / 14</b>
	AFP, hCG totale et estriol libre (P2)	DELFI A / AutoDELFI A, PERKIN ELMER	1/555	<b>0 / 3</b>
	AFP et β-hCG libre (P3)	DELFI A / AutoDELFI A, PERKIN ELMER	1/127	5 / 5
		Kryptor, BRAHMS France	1/103	12 / 12
	AFP, β-hCG libre et estriol libre (P4)	DELFI A / AutoDELFI A, PERKIN ELMER	1/209	<b>3 / 4</b>

**figure 11** – Résultats individuels obtenus pour l'inverse du risque calculé lors de l’opération 06T211 en fonction de la procédure et du logiciel de calcul utilisé.



Code Procédure	Paramètres dosés
P1	AFP, hCG totale
P2	AFP, hCG totale, estriol libre
P3	AFP, β-hCG libre
P4	AFP, β-hCG libre, estriol libre

Code logiciel	Logiciels, Distributeurs
DJ	Software Maciel, ABBOTT DIAG.
KC	Lifecycle, PERKIN ELMER
KD	Multicalc, PERKIN ELMER
KN	Cis line Prenat'screen, BRAHMS France
RD	Santosha, ROCHE DIAG.
SA	Prisca, DPC
SI	Logiciel T21, BAYER

## Commentaires

La précision analytique des dosages (dispersion inter-laboratoires intra-réactif) est bonne pour tous les paramètres avec des CVnp globalement toujours inférieurs à 10% malgré des effectifs faibles.

Lorsque la dispersion inter-technique globale des résultats bruts est importante (hCG totale), le calcul des MoM améliore nettement la dispersion inter-technique assurant ainsi son objectif qui est de s'affranchir des écarts entraînés par la diversité des réactifs utilisés. Ainsi, pour l'hCG totale, le CVnp passe de 12 % pour les valeurs brutes à 7,7% pour les valeurs en MoM.

Pour l'AFP et la  $\beta$ -hCG libre, l'écart inter-technique des résultats bruts étant moins important (8,8 et 7,2% respectivement) l'effet de l'expression en MoM est moins probant avec une dispersion inter-technique du même ordre voir supérieure (6,7 et 10,7% respectivement).

Avec les réactifs Perkin-Elmer, pour deux des paramètres dosés (AFP et  $\beta$ -hCG libre), les CVnp des résultats calculés en MoM sont plus grands que ceux des résultats bruts. On peut s'interroger, pour ce groupe, sur l'homogénéité des médianes de référence utilisées.

Le calcul du risque conduit dans 63 cas sur 72 à une interprétation identique. Neuf divergences sont observées :

- quatre sont liées à l'utilisation d'un 3<sup>e</sup> marqueur. Il n'est cependant pas possible de juger de la pertinence du résultat du calcul de risque puisque l'échantillon testé est un pool de sérum dont les issues de grossesse ne sont pas connues et non un sérum unique correspondant à un cas de grossesse avec trisomie 21 fœtale.
- pour les 5 autres, l'utilisation d'un seuil unique de calcul de risque, 1/250 pour déclarer ou non la patiente comme appartenant à un groupe à risque, pénalise les résultats situés à la limite de ce seuil.

Grâce aux données du contrôle national de qualité, le laboratoire doit pouvoir vérifier l'ensemble de sa démarche et comparer ses résultats à ceux obtenus par l'ensemble des participants. Il faut rappeler que le principal intérêt est la mise en évidence d'éventuelles distorsions de réponse par rapport au groupe utilisateur.

## Conclusion

L'analyse des résultats des laboratoires contrôlés a montré :

1. Une participation satisfaisante des laboratoires.
2. L'utilisation de réactifs présentant une précision correcte (toujours inférieure à 10%).
3. Une amélioration de la dispersion des résultats exprimés en MoM lorsque l'écart inter-technique des valeurs brutes est important, cependant cette transformation en MoM est moins probante lorsque l'écart est plus faible.
4. En regard des résultats rendus pour le calcul de risque, les interprétations données par les laboratoires sont cohérentes.