

Annales du Contrôle National de Qualité des analyses de biologie médicale

**Marqueurs sériques
maternels de la trisomie 21**

15T211 et 15T212

Mai et Décembre 2015

Dosage des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 :
- deuxième trimestre (AFP, hCG, hCG β , estriol libre)
- premier trimestre (hCG β , PAPP-A)

Janvier 2017

Marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 2015

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

	15T211	15T212
Expédition	18/05/2015	7/12/2015
Clôture	15/06/2015	6/01/2016
Edition des comptes-rendus individuels	28/07/2015	25/02/2016
Echantillons - Paramètres contrôlés	15TA : AFP hCG hCG β estriol libre 15TB : PAPP-A hCG β	15TC : PAPP-A hCG β
Nombre de laboratoires concernés*	87	87
Nombre de laboratoires participants**	87	87

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

** Laboratoires ayant saisi leurs résultats sur le site de l'ANSM avant la date de clôture de l'opération.

Résumé des opérations 2015

Deux opérations de contrôle du dépistage de la trisomie 21 fœtale par les marqueurs sériques maternels ont été réalisées en 2015.

Au total, 87 laboratoires étaient concernés. Lors de l'opération 15T211, 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 15T212 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 15T211 (2^e trimestre, 2^e trimestre séquentiel intégré, 1^{er} trimestre), un seul (1^{er} trimestre) lors de l'opération 15T212. 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 montrent une bonne participation des laboratoires au Contrôle national de qualité et l'utilisation de techniques présentant généralement une précision correcte.

Concernant le dépistage au deuxième trimestre et deuxième trimestre intégré, les résultats sont globalement satisfaisants avec pour les trois analytes des écarts inter-techniques relativement faibles. De plus, les laboratoires ont tous donné la conclusion consensus.

Concernant le dépistage au premier trimestre, 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.

Pour la PAPP-A, l'écart inter-technique des résultats en MoM est trop important. Les résultats du système Siemens s'écartent franchement des résultats obtenus par les 3 autres systèmes. Suite à ce biais, l'ANSM a mis en place des études complémentaires et a pris une décision de police sanitaire le 17/09/2015.

tableau I : Récapitulatif des résultats « toutes techniques » obtenus lors des opérations 15T211 et 15T212

Paramètres		15T211				15T212	
		Echantillon 15TA		Echantillon 15TB		Echantillon 15TC	
		Résultat	MoM*	Résultat	MoM*	Résultat	MoM*
2T	AFP	Nombre total de résultats	84	84			
		Médiane (kUI/L - MoM)	22,1	0,69			
		CV (%)	8,1	6,2			
	hCG	Nombre total de résultats	37	37			
Médiane (UI/L - MoM)		48 820	2,29				
CV (%)		8,4	13,9				
hCGβ	Nombre total de résultats	47	47				
	Médiane (UI/L - MoM)	32,1	2,66				
	CV (%)	6,5	4,7				
Estriol libre	Nombre total de résultats	5	5				
	Médiane (nmol/L - MoM)	2,9	0,86				
	CV (%)	2,6	3,4				
1T	PAPP-A	Nombre total de résultats			85	85	85
		Médiane (mUI/L - MoM)			1 805	0,34	5 600
CV (%)				27,3	14,2	22,4	
hCGβ	Nombre total de résultats			85	83	85	
	Médiane (UI/L - MoM)			64,6	1,87	33,3	
	CV (%)			6,8	8,7	5,3	

• 2T : deuxième trimestre

• 1T : premier trimestre

* Les résultats en MoM des laboratoires d'outremer travaillant avec des médianes spécifiques sont exclus des calculs statistiques.

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 (15TA) ou au premier trimestre (15TB et 15TC). Ils ont été lyophilisés et répondent aux spécifications suivantes :

- Echantillon 15TA - 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 15TB et 15TC - 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.

Avant l'envoi, l'expert F. Muller a contrôlé la reproductibilité et la bonne stabilité des échantillons après 3 jours à température ambiante et à 4°C.

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

tableau II : Renseignements cliniques donnés lors des opérations 15T211 et 15T212.

	15T211			15T212
	15TA-2T	15TA-2TSI	15TB-1T	15TC-1T
Grossesse monofoetale	oui	oui	oui	oui
Tabac	oui	oui	non	non
Origine	européenne	européenne	européenne	européenne
Date de naissance	23/02/1985	23/02/1985	07/01/1990	01/07/1980
Date de début de grossesse	09/02/2015	09/02/2015	-	-
Date échographie	-	17/04/2015	7/05/2015	7/12/2015
Longueur Cranio-Caudale (LCC)	-	50 mm	50 mm	78 mm
Clarté Nucale (CN)	-	0,8 mm	2,1 mm	1,5 mm
Date de prélèvement	18/05/2015	18/05/2015	18/05/2015	07/12/2015
Poids	60 kg	60 kg	55 kg	103 kg

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

15T211 – 15TA-2T : interprétation consensus : « la patiente appartient 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 »

15T211 – 15TA-2TSI : interprétation consensus : « 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..... »

15T211 – 15TB-1T : « la patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21 »

15T212 – 15TC-1T : « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 »

15T211

Echantillon 15TA - dépistage deuxième trimestre (2T) et deuxième trimestre séquentiel intégré (2TSI)

Choix des marqueurs

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

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

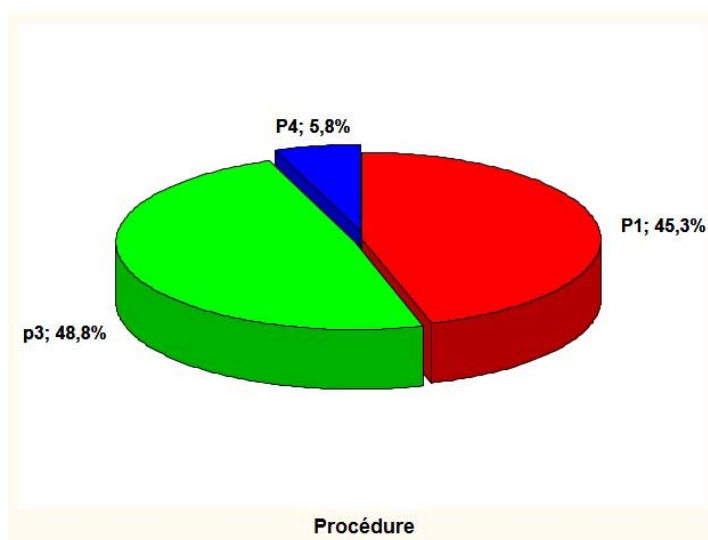
Marqueurs sériques	Nombre (%) d'utilisateurs
	15T211 – 15TA
AFP	86 (100%)
hCG	39 (45%)
hCG β	47 (55%)
Estriol libre	5 (6%)

Trois combinaisons sont réalisées (figure 1 et tableau IV) : les doubles tests (hCG + AFP ou hCG β + AFP) et le triple test (hCG β + AFP + estriol libre). Pour la première fois, le double test hCG β + AFP prédomine avec presque la moitié des participants ayant choisi cette combinaison en 2015.

tableau IV : Combinaisons utilisées pour le dépistage de la trisomie 21 deuxième trimestre en 2015.

Code	Paramètres dosés	15T211 – 15TA
		Nombre d'utilisateurs
P1	AFP, hCG	39
P3	AFP, hCG β	42
P4	AFP, hCG β , estriol libre	5

figure 1 : Combinaisons utilisées pour le dépistage de la trisomie 21 deuxième trimestre lors de l'opération 15T211.



Réactifs utilisés pour le dépistage 2T

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 la(les) version(s) logiciel(s) associée(s).

Cinq systèmes « réactifs/automates » ont été utilisés lors des opérations 15T211 (tableau V). La répartition entre les différents systèmes est assez homogène.

Les dosages de l'AFP et de l'hCG β ont été réalisés respectivement avec 5 et 3 réactifs différents. Seuls 2 réactifs ont été utilisés pour doser l'hCG (SIEMENS et ROCHE) et un seul réactif a été utilisé pour doser l'estriol libre (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 15T211 pour le dosage de l'AFP.

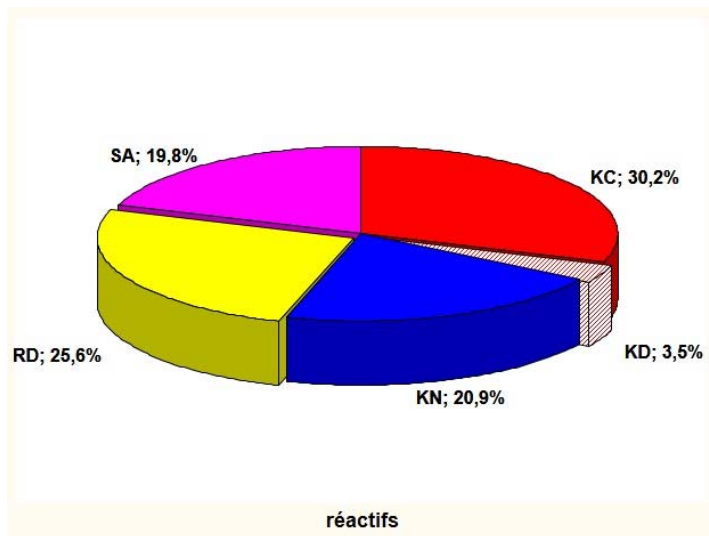


tableau V – Réactifs utilisés pour le dépistage T21 deuxième trimestre lors de l'opération 15T211 pour le dosage de l'AFP.

Code	réactifs, distributeurs	Nombre d'utilisateurs
		15T211 – 15TA
KC	AutoDELFI A AFP , PERKIN ELMER	26
KD	AutoDELFI A AFP/β-hCG dual , PERKIN ELMER	3
KN	Kryptor AFP, THERMOFISHER	18
RD	Cobas AFP, ROCHE DIAGNOSTICS	22
SA	Immulite AFP, SIEMENS	17

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 86 laboratoires. Deux résultats en kUI/L ainsi que deux résultats en MoM (laboratoire d'outremer travaillant avec des médianes spécifiques) 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 4,1 et 6,6%. Après transformation des résultats en MoM, les CVnp sont du même ordre, compris entre 3,4 et 6,7%.

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 20,2 à 23,7 kUI/L. C'est la trousse Cobas ROCHE [RD] 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 AutoDelfia PERKIN ELMER [KC], est modéré (15,8%) ; cependant, les résultats diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal-Wallis, $p < 0,005$). La transformation des résultats en MoM, ne modifie pas l'écart de résultat entre les différentes trouses (14,5%) avec des résultats médians variant entre 0,65 et 0,75. Les résultats exprimés en MoM demeurent réactif-dépendants, 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) lors de l'opération 15T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	84	22,10	100,0	8,05
Auto Delfia /Delfia Xpress AFP	KC	25	20,20	91,4	4,40
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	3	21,90	99,1	N.C.
Kryptor AFP	KN	18	23,05	104,3	4,26
Cobas AFP	RD	21	23,70	107,2	6,57
Immulite 2000 AFP	SA	17	21,70	98,2	4,10

tableau VII : Résultats obtenus pour l'AFP (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 15T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	84	0,69	100,0	6,18
Auto Delfia /Delfia Xpress AFP	KC	26	0,68	98,6	5,72
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	3	0,71	102,9	N.C.
Kryptor AFP	KN	18	0,68	98,6	3,54
Cobas AFP	RD	22	0,75	108,7	6,67
Immulite 2000 AFP	SA	15	0,65	94,2	3,42

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.

N.C. : Non Calculé

figure 3 : Résultats individuels obtenus pour l'AFP (kUI/L) lors de l'opération 15T211.

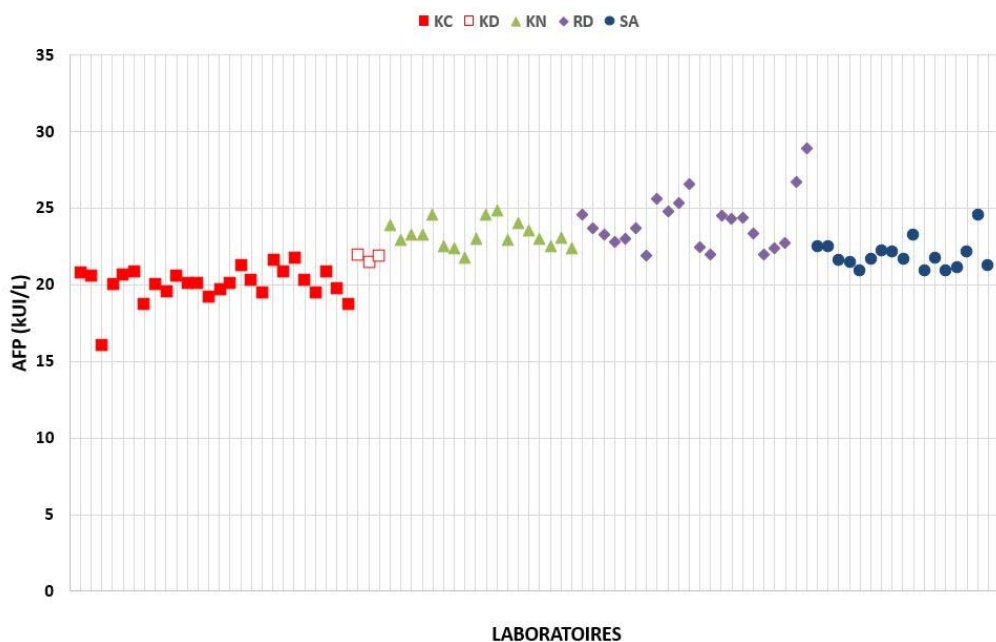
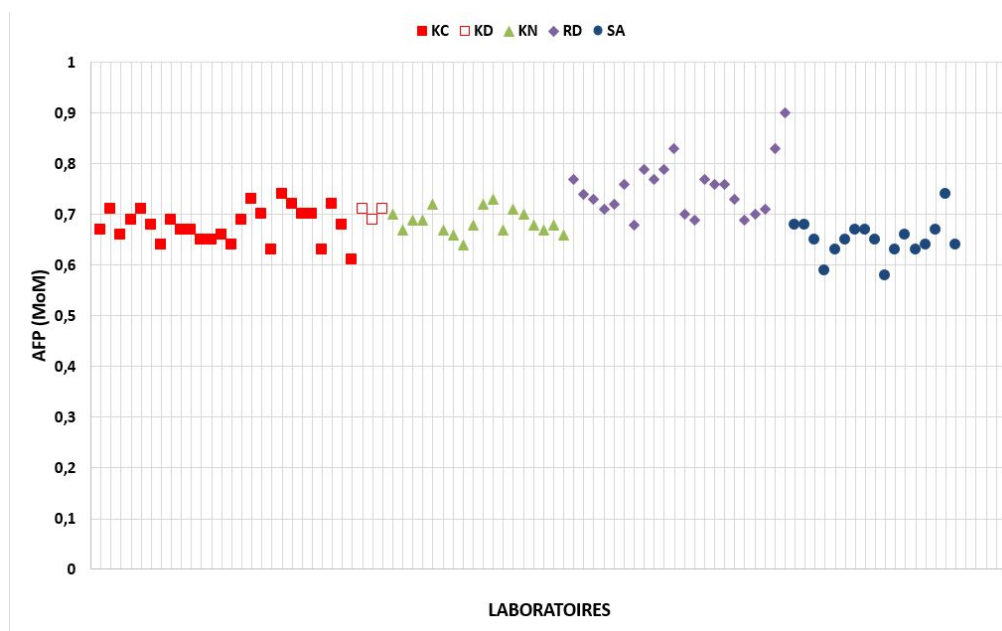


figure 4 : Résultats individuels obtenus pour l'AFP (MoM) lors de l'opération 15T211.



Code	trousse, distributeur
KC	AutoDELFLIA AFP, PERKIN ELMER
KD	AutoDELFLIA Dual AFP/β-hCG, PERKIN ELMER
KN	Kryptor AFP, THERMOFISHER
RD	Cobas AFP, ROCHE DIAGNOSTICS
SA	Immulite AFP, SIEMENS

2- hCG

Le dosage de l'hCG a été effectué par 39 laboratoires soit 45% des participants. Les résultats concernant le dosage de l'hCG sont donnés dans les tableaux VIII et IX. Deux résultats exprimés en UI/L ainsi qu'en MoM (laboratoire d'outremer travaillant avec des médianes spécifiques) ont été exclus des calculs statistiques.

Les trousse utilisées sont la trousse Cobas ROCHE [RD] et la trousse Immulite SIEMENS [SA]. La dispersion inter-laboratoires intra-réactif des résultats rendus en UI/L est acceptable, avec des CVnp proches de 10% (tableau VIII). Après transformation des résultats en MoM, les CVnp sont du même ordre.

Les figures 5 et 6 illustrent les résultats individuels obtenus en fonction de la trousse utilisée. L'écart entre les résultats médians de chacune des deux trousse est très faible (2,3%). Aucune différence significative n'est notée.

Après conversion en MoM, l'écart entre les résultats médians de chacune des deux trousse s'accroît (19,2%). Les résultats exprimés en MoM diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test U de Mann-Whitney, $p < 0,005$).

tableau VIII : Résultats obtenus pour l'hCG (résultats exprimés en UI/L) lors de l'opération 15T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	37	48820	100,0	8,44
Cobas hCG	RD	20	49014	100,4	12,37
Immulite 2000 hCG	SA	17	47877	98,1	8,02

tableau IX : Résultats obtenus pour l'hCG (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 15T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	37	2,29	100,0	13,92
Cobas hCG	RD	22	2,53	110,5	10,18
Immulite 2000 hCG	SA	15	2,09	91,3	9,58

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 15T211.

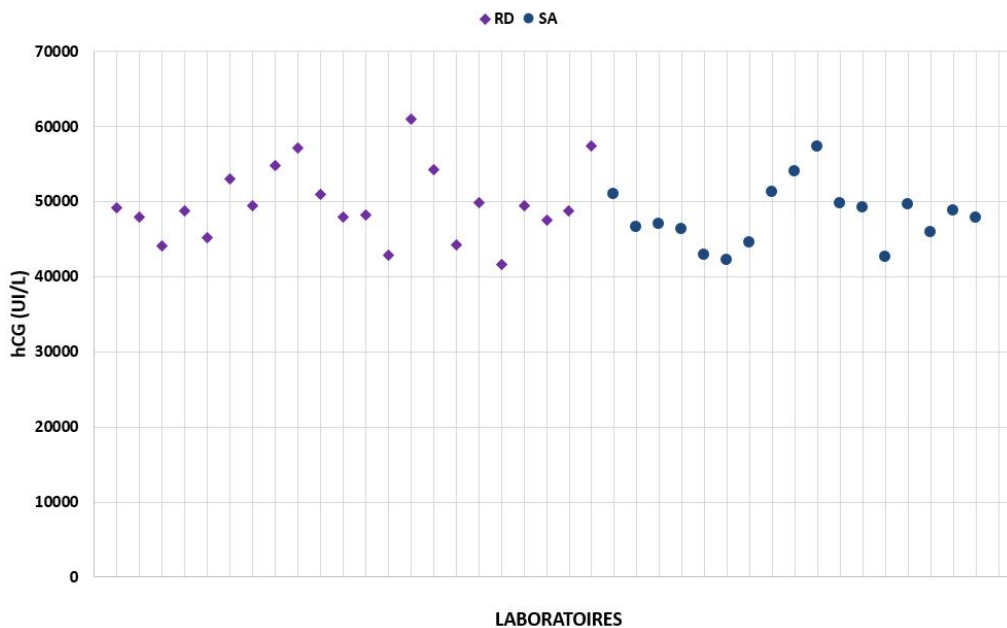
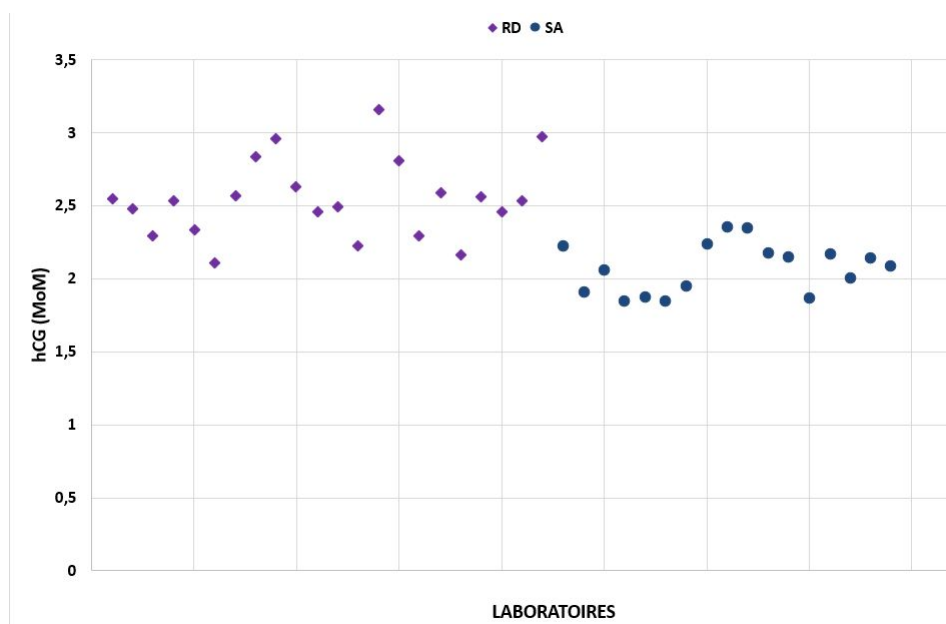


figure 6 : Résultats individuels obtenus pour l'hCG (MoM) lors de l'opération 15T211.



Code	trousse, distributeur
RD	Cobas hCG, ROCHE DIAGNOSTICS
SA	Immulite hCG, SIEMENS

3 - hCG β

Le dosage de l'hCG β a été effectué par 47 laboratoires soit 55% des participants. Les résultats concernant le dosage de l'hCG β sont donnés dans les tableaux X et XI. Aucun résultat n'a été exclu des calculs statistiques.

La dispersion inter-laboratoires intra-réactif des résultats exprimés en UI/L ou en MoM est correcte, avec des CVnp proches de 4,7 %.

Les figures 7 et 8 illustrent les résultats individuels obtenus en fonction de la trousse utilisée.

Lorsque les résultats sont exprimés en UI/L et en MoM, aucune différence significative n'est notée. Pour les résultats exprimés en unités, l'écart entre la médiane des trouses est de 1,0% et de 2,6% pour les résultats exprimés en MoM.

tableau X : Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en UI/L) lors de l'opération 15T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	47	32,10	100,0	4,39
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	26	32,25	100,5	4,65
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	3	31,90	99,4	N.C.
Kryptor BhCG libre	KN	18	31,95	99,5	4,76

tableau XI : Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 15T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	47	2,66	100,0	4,74
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	26	2,63	98,9	4,72
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	3	2,55	95,9	N.C.
Kryptor BhCG libre	KN	18	2,70	101,5	3,84

N : nombre de résultats.

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

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

N.C. : Non Calculé

figure 7 : Résultats individuels obtenus pour l'hCG β (UI/l) lors de l'opération 15T211.

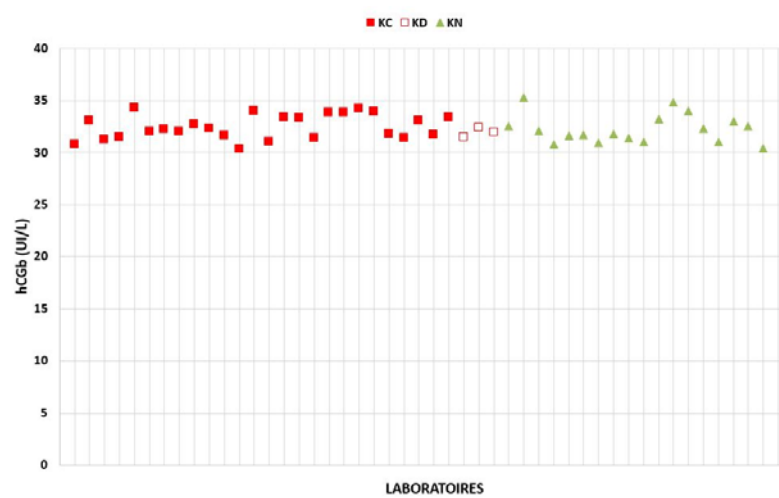
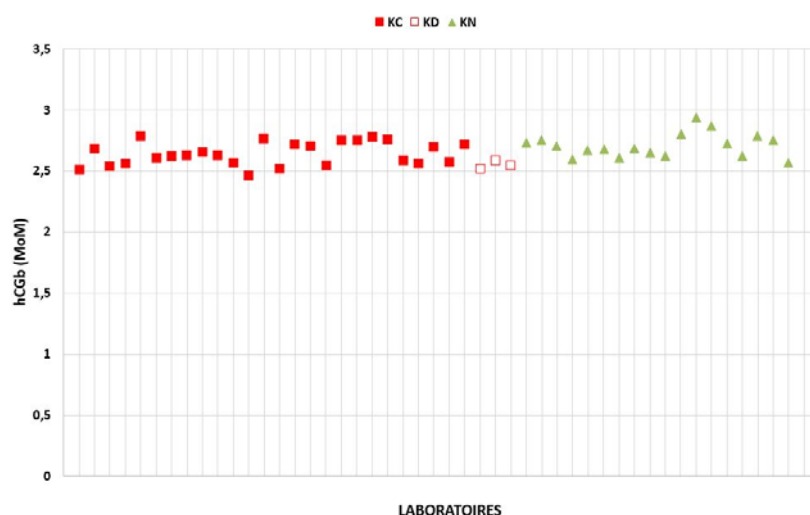


figure 8 : Résultats individuels obtenus pour l'hCG β (MoM) lors de l'opération 15T211.



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

4- Estriol libre

Le dosage de l'estriol libre a été effectué par 5 laboratoires soit 6% 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 : 2,6%). Après transformation des résultats en MoM, la dispersion (CVnp : 3,4%) est similaire.

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		
		5	2,9	2,6
		Résultats en MoM		
		5	0,86	3,4

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 15T211, le risque calculé médian « tous systèmes analytiques » confondus est de 1/122. Le tableau XIII récapitule les risques calculés médians en fonction de la procédure et du système de dosage utilisé.

Concernant le risque de défaut de fermeture du tube neural, 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 » (seuil consensuel de 2,5 MoM acté lors du congrès de médecine fœtale, Morzine 2005).

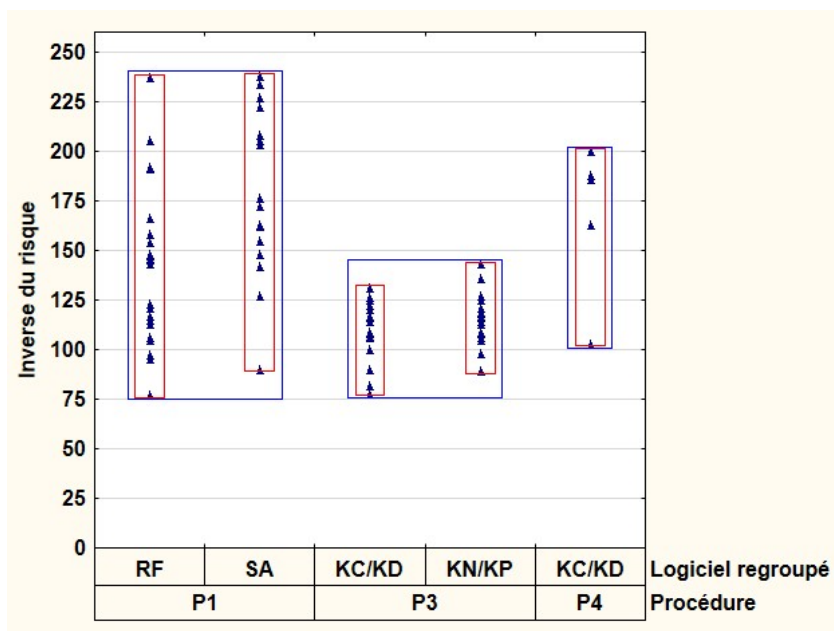
Concernant le dépistage de trisomie 21, quatre-vingt-six laboratoires calculent un risque supérieur à 1/250 et concluent « la patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21 ».

La procédure utilisée influe sur le calcul de risque (différence significative). En effet, le risque calculé par les laboratoires dosant l'hCG β et l'AFP (1/114) est plus fort que celui calculé par les laboratoires dosant l'hCG et l'AFP (1/154), ce qui est sans doute lié à la fabrication de l'échantillon (légère modification de l'équilibre hCG – fraction β libre). Le logiciel utilisé influe également sur le calcul de risque. Le risque calculé avec le logiciel Prisca est significativement plus faible (figure 9). A noter, les résultats obtenus avec les versions 3.2 et 4.0 du logiciel Lifecycle sont identiques et ont été regroupés. Il en est de même avec les résultats obtenus avec les versions 1.5 et 2.0 du logiciel Fast screen pre I plus.

tableau XIII : Risques calculés médians selon les procédures et les systèmes de dosage utilisés lors de l'opération 15T211.

Echantillon	Procédure	Système, Distributeur	Risque calculé médian
15TA	AFP et hCG	Cobas, ROCHE DIAGNOSTICS	1/144
		Immulite, SIEMENS	1/172
	AFP et hCG β	AutoDELFLIA, PERKIN ELMER	1/111
		Kryptor, THERMOFISHER	1/115
	AFP, hCG β et estriol libre	AutoDELFLIA, PERKIN ELMER	1/186

figure 9 : Résultats individuels obtenus pour l'inverse du risque calculé dépistage deuxième trimestre lors de l'opération 15T211 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/KD	Lifecycle version 3.2 et 4.0, PERKIN ELMER
P3	AFP, hCGβ	KP/KN	Fast screen pre I plus version 1.5 et 2.0, THERMOFISHER
P4	AFP, hCGβ, estriol libre	RF	Santosha / Ssdw Lab version 5 et 6, ROCHE DIAGNOSTICS
		SA	Prisca version 4, SIEMENS

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

Les résultats biologiques bruts obtenus avec l'échantillon 15TA devaient également être utilisés, combinés aux renseignements échographiques fournis (Clarté nucale et Longueur Cranio Caudale), pour effectuer un calcul de risque dans le cadre du dépistage séquentiel intégré du 2^e trimestre.

Un laboratoire ne réalisait pas le dépistage séquentiel intégré deuxième trimestre.

1- Clarté nucale

Le calcul des MoM de clarté nucale a été réalisé par 82 laboratoires. Les résultats concernant le calcul des MoM de la clarté nucale sont donnés dans le tableau XIV. La valeur modale qui est la valeur la plus fréquemment notée varie selon le logiciel entre 0,59 et 0,64 MoM.

tableau XIV : Clarté nucale exprimée en MoM, valeurs modales obtenues lors de l'opération 15T211 pour l'échantillon 15TA.

code	logiciels	Valeur modale (MoM)
-	Tous logiciels	0,59
KC/KD	Life cycle version 3.2 et 4.0, PERKIN ELMER	0,61
KP/KN	Fast screen pre I plus version 1.5 et 2.0, THERMOFISHER	0,64
RF	Santosha / Ssdw Lab version 5 et 6, ROCHE DIAGNOSTICS	0,59
SA	Prisca (version 4), SIEMENS	0,59

2- AFP

Quatre-vingt-cinq laboratoires ont rendu un résultat concernant le calcul des MoM de l'AFP (tableau XV). Deux résultats aberrants ont été exclus dont un laboratoire d'outremer travaillant avec des médianes spécifiques

L'écart maximal entre les résultats médians obtenus par la technique rendant les résultats les plus élevés et celle donnant les résultats les plus faibles est de 13%, du même ordre que l'écart observé pour les MoM dépistage 2^e trimestre (14,5%). On notera que les résultats obtenus avec le réactif ROCHE [RD] sont significativement plus élevés que ceux obtenus avec les 3 autres réactifs.

tableau XV : 2TSI - Résultats obtenus pour l'AFP (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 15T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	83	0,69	100,0	6,45
Auto Delfia /Delfia Xpress AFP	KC	26	0,68	98,6	5,72
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	3	0,71	102,9	N.C.
Kryptor AFP	KN	18	0,69	99,3	3,25
Cobas AFP	RD	21	0,74	107,2	5,51
Immulite 2000 AFP	SA	15	0,65	94,2	3,42

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.

N.C. : Non Calculé

3- hCG

Trente-huit laboratoires ont rendu un résultat concernant le calcul des MoM de l'hCG (tableau XVI).

Un résultat a été exclu des calculs statistiques (laboratoire d'outremer travaillant avec des médianes spécifiques).

L'écart maximal entre les résultats médians obtenus par les deux techniques est de 17,5%, peu différent de l'écart observé pour les MoM dépistage 2^e trimestre (19,2%).

tableau XVI : 2TSI - Résultats obtenus pour l'hCG (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 15T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	37	2,32	100,0	13,58
Cobas hCG	RD	22	2,52	108,4	10,02
Immulite 2000 hCG	SA	15	2,11	90,9	9,49

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.

4- hCG β

Quarante-trois laboratoires ont rendu un résultat concernant le calcul des MoM de l'hCG β (tableau XVII).

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 5,6%, du même ordre que l'écart observé pour les MoM dépistage 2^e trimestre (2,6%).

tableau XVII : 2TSI - Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 15T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	47	2,66	100,0	4,46
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	26	2,63	98,7	4,52
Auto Delfia hAFP/Free BhCG dual	KD	3	2,55	95,9	N.C.
Kryptor BhCG libre	KN	18	2,70	101,5	3,23

N : nombre de résultats.

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

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

N.C. : Non Calculé

4- Estriol libre

Dans le cadre du dépistage séquentiel intégré 2^e trimestre le calcul des MoM d'estriol libre a été réalisé par 5 laboratoires (tableau XVIII).

tableau XVIII : 2TSI - Résultats obtenus pour l'estriol libre (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 15T211.

Réactifs	Code	N	Médiane	CVnp (%)
Auto Delfia/Delfia Xpress uE3 PERKIN ELMER	KC	5	0,86	3,4

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

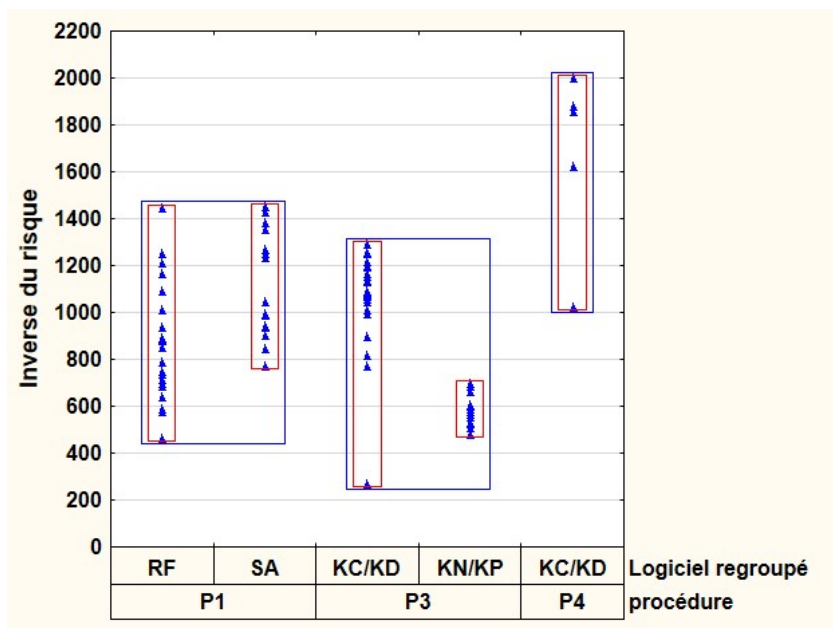
Lors de l'opération 15T211, le risque calculé médian « tous systèmes analytiques » confondus est de 1/965. Quarante-six laboratoires calculent un risque inférieur à 1/250 et concluent « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 » (tableau XIX et figure 10).

Les variations observées sur le calcul de risque sont clairement associées aux logiciels et à la procédure utilisés. En effet, le risque calculé par les laboratoires utilisant le système Kryptor THERMOFISHER (risque médian : 1/565) est plus fort que celui calculé par les laboratoires utilisant les 3 autres systèmes, en lien avec des MoM d'hCG β légèrement plus élevées. On note également que le risque calculé avec les procédures doubles est plus élevé que celui calculé avec la procédure triple.

tableau XIX : Risques calculés médians selon les procédures et les systèmes de dosage utilisés lors de l'opération 15T211

Echantillon	Procédure	Système, Distributeur	Risque calculé médian
15TA	AFP et hCG	Cobas, ROCHE DIAGNOSTICS	1/866
		Immulite, SIEMENS	1/1019
	AFP et hCG β	AutoDELFLIA, PERKIN ELMER	1/1089
		Kryptor, THERMOFISHER	1/565
AFP, hCG β et estriol libre	AutoDELFLIA, PERKIN ELMER	1/1855	

figure 10 : Résultats individuels obtenus pour l'inverse du risque calculé dépistage séquentiel intégré 2^e trimestre lors de l'opération 15T211 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/KD	Lifecycle version 3.2 et 4.0, PERKIN ELMER
P3	AFP, hCG β	KP/KN	Fast screen pre I plus version 1.5 et 2.0, THERMOFISHER
P4	AFP, hCG β , estriol libre	RF	Santosha / Ssdw Lab version 5, ROCHE DIAGNOSTICS
		SA	Prisca version 4, SIEMENS

Echantillon 15TB – dépistage premier trimestre

Quatre-vingt-cinq laboratoires ont rendu des résultats.
Un laboratoire ne réalisait pas le dépistage premier trimestre.

Réactifs utilisés pour le dépistage premier trimestre

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.

Quatre systèmes « réactifs/automates » ont été utilisés lors des opérations 15T211 (tableau XX 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 15T211.

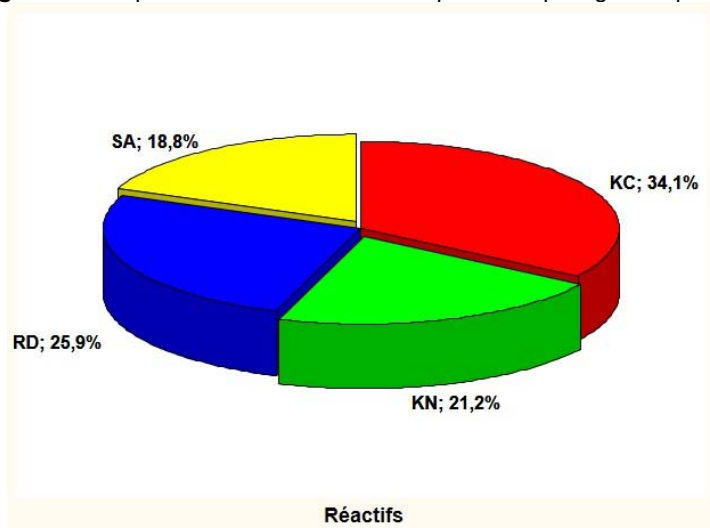


tableau XX – Réactifs utilisés pour le dépistage T21 premier trimestre lors de l'opération 15T211.

Code	réactifs, distributeurs	Nombre d'utilisateurs
		15T211 – 15TB
KC	AutoDELFLIA, PERKIN ELMER	29
KN	Kryptor, THERMOFISHER	18
RD	Cobas, ROCHE DIAGNOSTICS	22
SA	Immulite , SIEMENS	16

Résultats des participants

1- Clarté nucale

Le calcul des MoM de clarté nucale a été réalisé par 85 laboratoires. Les résultats concernant le calcul des MoM de CN sont donnés dans le tableau XXI. La valeur modale varie entre 1,56 et 1,67 MoM.

tableau XXI : Clarté nucale exprimée en MoM, valeurs modales obtenues lors de l'opération 15T211 - échantillon 15TB.

code	logiciels	Valeur modale (MoM)
-	Tous logiciels	1,56
KD/KC	Life cycle version 3.2 et 4.0 PERKIN ELMER	1,60
KP/KN	Fast screen pre I plus version 1.5 et 2.0, THERMOFISHER	1,67
RF	Ssdw Lab version 5 et 6, ROCHE DIAGNOSTICS	1,56
SA	Prisca version 4, SIEMENS	1,56

2- hCG β

Les résultats concernant le dosage de l'hCG β sont donnés dans les tableaux XXII et XXIII. Aucun résultat en UI/L n'a été exclu des calculs statistiques. Deux résultats exprimés en MoM (laboratoire d'outremer travaillant avec des médianes spécifiques) ont été exclus des calculs statistiques.

La dispersion inter-laboratoires intra-réactif est tout à fait correcte, avec pour les résultats rendus en UI/L, des CVnp compris entre 2,8 et 3,8% pour trois trousse sur quatre. Le réactif Immulite présente des résultats plus dispersés (CV = 9,2%). Des résultats équivalents (de 3,3% à 8,9%) 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 16,5%.

Après transformation des résultats en MoM, les résultats demeurent réactif-dépendants et l'écart entre la médiane des trouses donnant les résultats les plus hauts (trousse Immulite SIEMENS [SA]) et la médiane de la trousse donnant les résultats les plus bas (trousse Kryptor THERMOFISHER [KN]) est similaire (13,6% versus 14,5%).

tableau XXII : Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en UI/L) lors de l'opération 15T211

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	85	64,60	100,0	6,77
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	29	65,60	101,5	3,11
Kryptor BhCG libre	KN	18	63,35	98,1	3,89
Cobas hCGB	RD	22	59,10	91,5	2,82
Immulite 2000 BhCG libre	SA	16	69,80	108,0	9,19

tableau XXIII : Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 15T211

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	83	1,87	100,0	8,72
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	29	1,81	96,8	3,28
Kryptor BhCG libre	KN	18	1,78	95,5	3,53
Cobas hCGB	RD	22	2,03	108,6	3,38
Immulite 2000 BhCG libre	SA	14	2,04	109,1	8,90

N : nombre de résultats.

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

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

figure 12 : Résultats individuels obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en UI/L) lors de l'opération 15T211-échantillon 15TB.

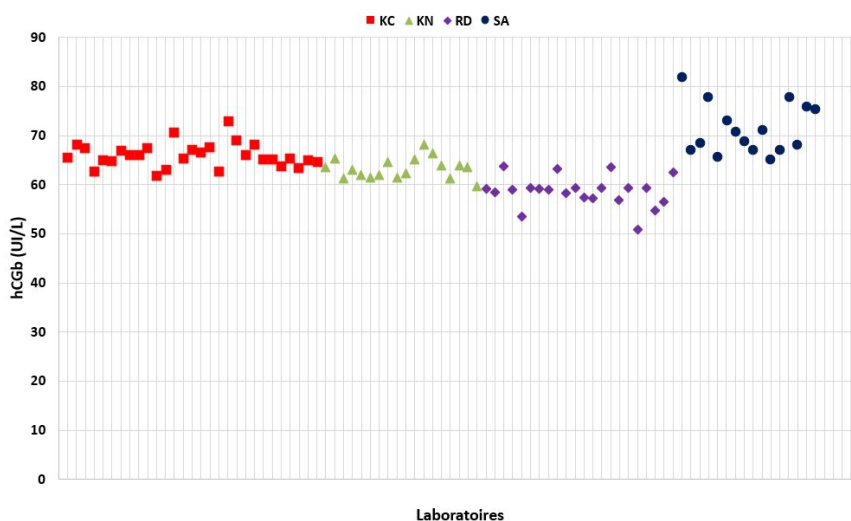
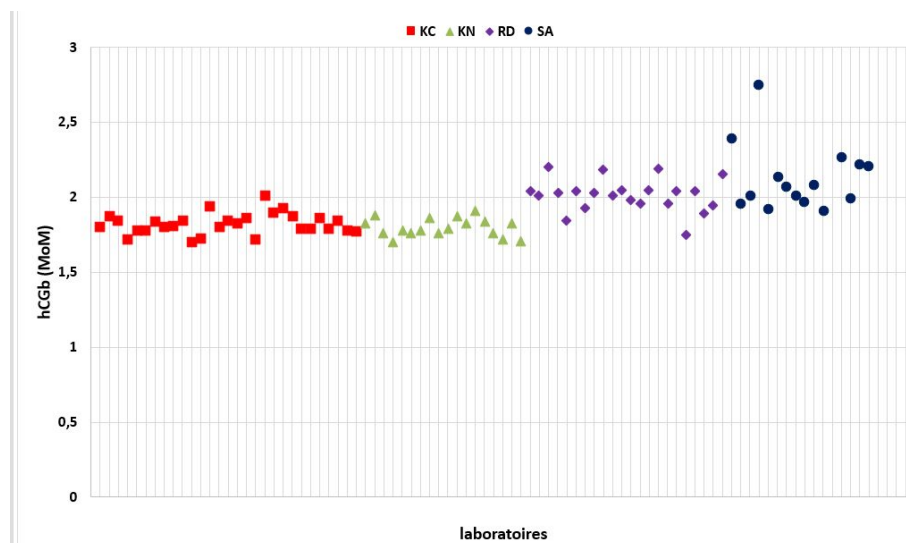


figure 13 : Résultats individuels obtenus pour l'hCGβ (MoM) lors de l'opération 15T211 – échantillon 15TB



Code	trousse, distributeur
KC	DELFLIA XPress / AutoDELFLIA, PERKIN ELMER
KN	Kryptor, THERMOFISHER
RD	Cobas, ROCHE DIAGNOSTICS
SA	Immulite, SIEMENS

3- PAPP-A

Les résultats concernant le dosage de PAPP-A sont donnés dans les tableaux XXIV et XXV. Aucun résultat (en mUI/L ou en MoM) n'a été exclu des calculs statistiques.

La dispersion inter-laboratoires intra-réactif des résultats rendus en mUI/L est acceptable avec des CVnp compris entre 3,2% et 9,5% (tableau XXIV). Des résultats équivalents sont obtenus après transformation des résultats en MoM (de 4,4% à 10,3%).

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 (SIEMENS [SA]) et celle donnant les résultats les plus bas (PERKIN ELMER [KC]) est important (60,3 %).

Les résultats exprimés en MoM demeurent réactif-dépendants (test de Kruskal-Wallis significatif, $p < 0,001$). L'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts (SIEMENS [SA]) et celle donnant les résultats les plus bas (PERKIN ELMER [KC]) reste du même ordre (51,4% versus 60,3%). Ceci confirme la persistance du biais observé les années précédentes avec le dispositif PAPP-A SIEMENS.

tableau XXIV – Résultats obtenus pour la PAPP-A (résultats exprimés en mUI/L) lors de l'opération 15T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	85	1805,00	100,0	27,29
Auto Delfia/ Delfia Xpress PAPP-A	KC	29	1250,00	69,3	3,17
Kryptor PAPP-A	KN	18	1862,00	103,2	4,86
Cobas PAPP-A	RD	22	1818,50	100,7	9,47
Immulite 2000 PAPP-A	SA	16	2340,00	129,6	6,81

tableau XXV – Résultats obtenus pour la PAPP-A (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 15T211.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	85	0,34	100,0	14,17
Auto Delfia/ Delfia Xpress PAPP-A	KC	29	0,31	91,2	4,78
Kryptor PAPP-A	KN	18	0,34	100,0	4,36
Cobas PAPP-A	RD	22	0,36	105,9	10,30
Immulite 2000 PAPP-A	SA	16	0,49	142,6	7,26

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 15T211.

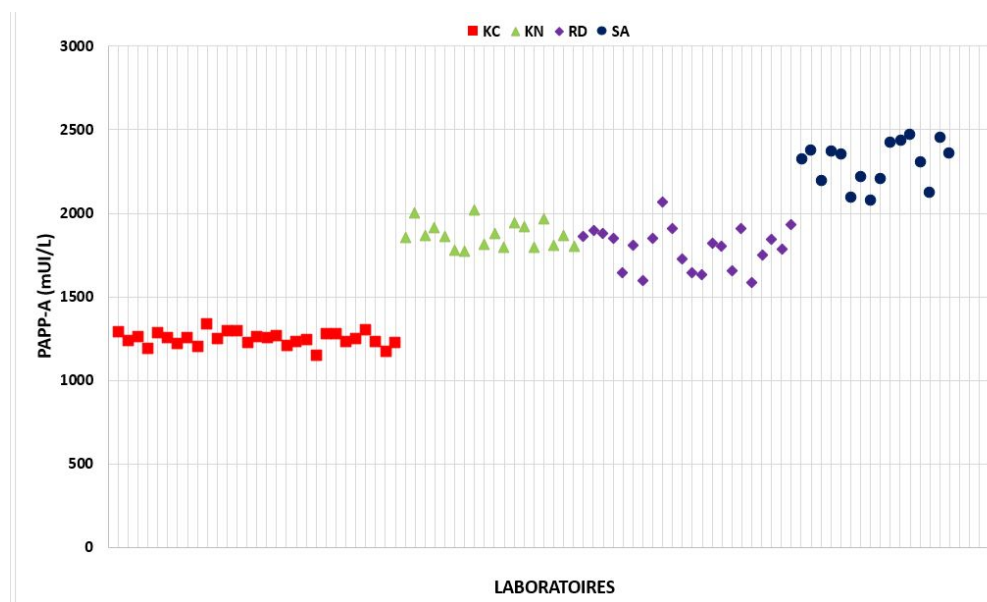
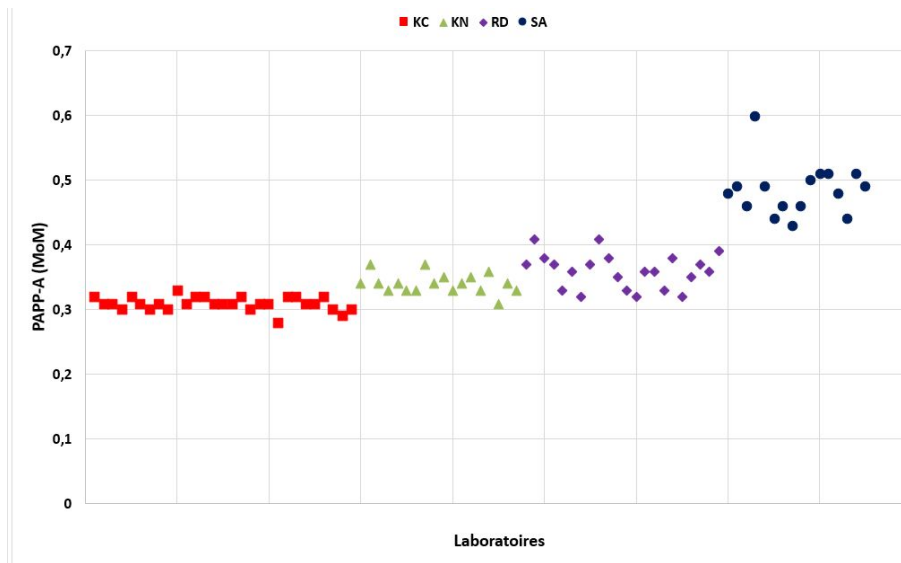


figure 15 – Résultats individuels obtenus pour la PAPP-A (MoM) lors de l'opération 15T211.



Code	trousse, distributeur
KC	DELFINA XPress / AutoDELFINA, PERKIN ELMER
KN	Kryptor, THERMOFISHER
RD	Cobas, ROCHE DIAGNOSTICS
SA	Immulite, SIEMENS

4- Calcul du risque de trisomie et interprétation des résultats

Lors de l'opération 15T211, le risque calculé médian « tous systèmes analytiques » confondus était de 1/79 et l'interprétation consensus : « la patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21 » (tableau XXVI).

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

La figure 16 illustre les résultats individuels obtenus en fonction du logiciel utilisé.

Le tableau XXVII récapitule les résultats médians obtenus par les différents systèmes réactif/logiciel utilisés lors de l'opération 15T211. C'est le système DELFINA PERKIN ELMER qui calcule le risque médian le plus faible.

Au total, le calcul de risque est homogène pour les quatre systèmes utilisés.

Le tableau XXVIII récapitule les résultats médians obtenus par les différents systèmes « réactif/logiciel ».

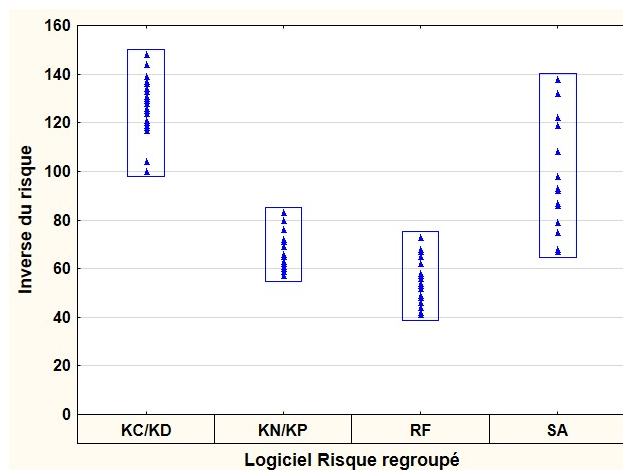
tableau XXVI : Résultat du calcul de risque tous « systèmes analytiques » confondus et interprétation consensus pour le dépistage 1T lors de l'opération 15T211.

Echantillon	Risque calculé médian	Interprétation consensus	Nb de laboratoires en accord avec l'interprétation consensus
15TB	1/79	la patiente appartient à un groupe à risque accru de trisomie 21	85/85

tableau XXVII : Risques calculés médians et interprétations données pour le dépistage 1T lors de l'opération 15T211 selon les systèmes de dosages utilisés.

Echantillon	Système de dosage, Distributeur	Risque calculé médian
15TB	DELFIAXPress / AutoDELFIAX, logiciel Lifecycle v. 3.2 et 4.0, PERKIN ELMER	1/126
	Kryptor, , logiciel Fast screen pré I plus, v. 1.5 et 2.0, THERMOFISHER	1/66
	Cobas, ROCHE	1/53
	Immulate, SIEMENS	1/89

figure 16 : Résultats individuels obtenus pour l'inverse du risque calculé pour le dépistage 1T lors de l'opération 15T211 en fonction du logiciel de calcul utilisé. Les boîtes représentent la dispersion intra-logiciel. Les triangles représentent les résultats individuels.



Code logiciel	Logiciels, Distributeurs
KC/KD	Lifecycle version 3.2 et 4.0, PERKIN ELMER
KN/KP	Fast screen Pré I plus version 1.5 et 2.0, THERMOFISHER
RF	Ssdw Lab version 5, ROCHE DIAGNOSTICS
SA	Prisca, SIEMENS MEDICAL SOLUTION DIAGNOSTIC

tableau XXVIII: récapitulatif des résultats médians obtenus par les différents systèmes « réactif/logiciel » utilisés lors de l'opération 15T211

Réactif/logiciel - distributeur	hCGβ (MoM)	PAPP-A (MoM)	CN (MoM)	Risque
KC/ KC-KD - PERKIN	1,81	0,31	1,60	1/126
KN/KN-KP - THERMOFISHER	1,78	0,34	1,67	1/66
RD/RF - ROCHE	2,03	0,36	1,56	1/53
SA/SA - SIEMENS	2,04	0,49	1,56	1/89

15T212

Echantillon 15TC - dépistage premier trimestre (1T)

Quatre-vingt-cinq laboratoires ont rendu des résultats. Deux laboratoires ont déclaré ne pas réaliser le dépistage premier trimestre.

Réactifs utilisés pour le dépistage premier trimestre

On note que le nombre d'utilisateurs SIEMENS diminue de moitié, à la suite de la décision de police sanitaire du 17 septembre 2015 (cf p27) fixant des conditions particulières de fabrication, de mise sur le marché et d'utilisation du dispositif « PAPP-A IMMULITE » en le limitant aux seuls prélèvements non congelés et conservés entre 2 et 8°C moins de 24h (tableau XXIX).

tableau XXIX – Réactifs utilisés pour le dépistage T21 premier trimestre lors de l'opération 15T212.

Code	réactifs, distributeurs	Nombre d'utilisateurs
KC	AutoDELFIA, PERKIN ELMER	32
KN	Kryptor, THERMOFISHER	21
RD	Cobas, ROCHE DIAGNOSTICS	24
SA	Immulite, SIEMENS	8

Résultats des participants

1- Clarté nucale

Le calcul des MoM de CN a été réalisé par 85 laboratoires.

Les résultats concernant le calcul des MoM de CN sont donnés dans le tableau XXX. Selon le logiciel utilisé, la valeur modale de CN varie entre 0,79 et 0,93 MoM.

tableau XXX : Clarté nucale exprimée en MoM, valeurs modales obtenues lors de l'opération 15T212-échantillon 15TC.

Code	logiciels	Valeur modale (MoM)
-	Tous logiciels	0,86
KC/KD	Life cycle version 3.2 et 4.0 PERKIN ELMER	0,86
KN	Fast screen pre I plus version 2.0, THERMOFISHER	0,93
RF	Ssdw Lab version 5 et 6, ROCHE DIAGNOSTICS	0,79
SA	Prisca version 4, SIEMENS	0,79

2- hCG β

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

La dispersion inter-laboratoires intra-réactif est acceptable, avec pour les résultats rendus en UI/L, des CV_np compris entre 2,6 et 3,6% pour trois trousse sur quatre. Le réactif Immulite présente des résultats plus dispersés (CV = 10,6%). Des résultats équivalents sont obtenus après transformation des résultats en MoM (2,7 à 8,0%).

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 21,3%.

La transformation des résultats en MoM ne modifie pas l'écart entre la médiane des trousse donnant les résultats les plus hauts (trousse Kryptor THERMOFISHER [KN]) et la médiane de la trousse donnant les résultats les plus bas (trousse Immulite SIEMENS [SA]) (22,4%). Les résultats demeurent réactif-dépendants (test de Kruskal-Wallis, $p < 0,001$).

tableau XXXI : Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en UI/L) lors de l'opération 15T212

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	85	33,30	100,0	5,34
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	32	33,65	101,1	3,19
Kryptor BhCG libre	KN	21	33,70	101,2	2,64
Cobas hCGB	RD	24	29,20	87,7	3,62
Immulite 2000 BhCG libre	SA	8	36,30	109,0	10,62

tableau XXXII : Résultats obtenus pour l'hCG β (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 15T212.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	85	1,68	100,0	8,60
Auto Delfia/ Delfia Xpress BhCG libre	KC	32	1,58	94,0	3,64
Kryptor BhCG libre	KN	21	1,76	104,8	2,74
Cobas hCGB	RD	24	1,72	102,1	3,89
Immulite 2000 BhCG libre	SA	8	1,38	82,4	8,03

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 β (résultats exprimés en UI/L) lors de l'opération 15T212.

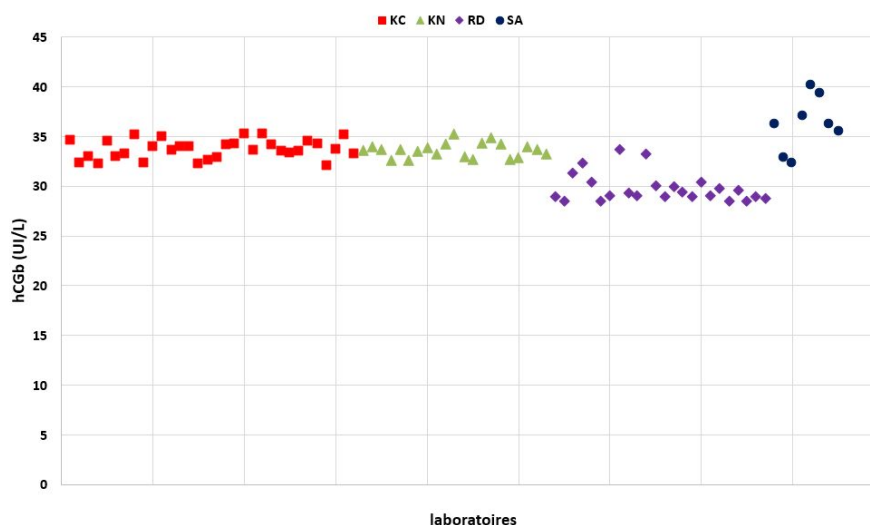
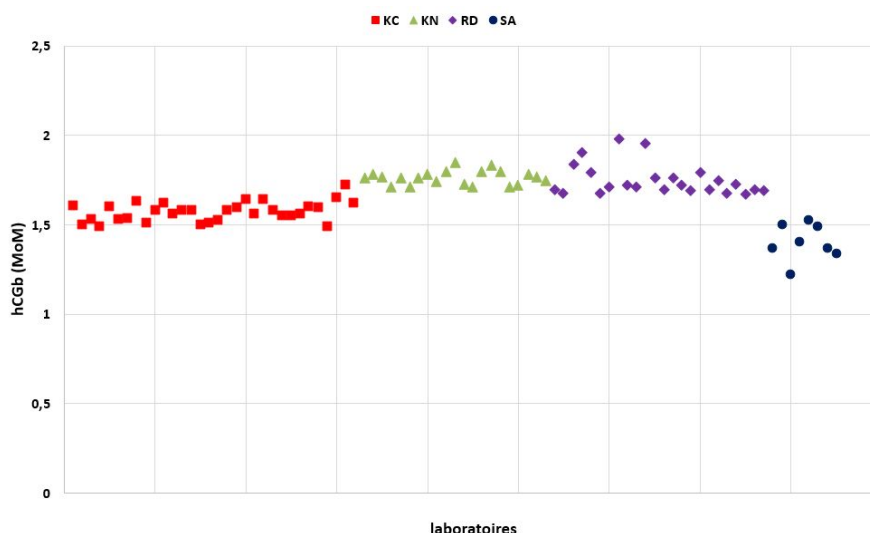


figure 18 : Résultats individuels obtenus pour l'hCGβ (MoM) lors de l'opération 15T212



Code	trousse, distributeur
KC	DELFLIA XPress / AutoDELFLIA, PERKIN ELMER
KN	Kryptor, THERMOFISHER
RD	Cobas, ROCHE DIAGNOSTICS
SA	Immulite, SIEMENS

3- PAPP-A

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

La dispersion inter-laboratoires intra-réactif des résultats rendus en mUI/L est acceptable avec des CVnp compris entre 3,3% et 6,3% (tableau XXXIII). Des résultats équivalents sont obtenus après transformation des résultats en MoM (3,3 à 6,9%).

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 (55%).

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 (Kryptor THERMOFISHER [KN]) reste élevé (43% versus 55%). Les résultats exprimés en MoM demeurent réactif-dépendants (test de Kruskal-Wallis significatif, $p < 0,001$).

tableau XXXIII – Résultats obtenus pour la PAPP-A (résultats exprimés en mUI/L) lors de l'opération 15T212.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	85	5600,00	100,0	22,43
Auto Delfia/ Delfia Xpress PAPP-A	KC	32	4117,00	73,5	4,26
Kryptor PAPP-A	KN	21	5867,00	104,8	3,33
Cobas PAPP-A	RD	24	5725,00	102,2	5,93
Immulite 2000 PAPP-A	SA	8	7205,00	128,7	6,25

tableau XXXIV – Résultats obtenus pour la PAPP-A (résultats exprimés en MoM) lors de l'opération 15T212.

Réactifs	Code	N	Mediane	R (%)	CVnp (%)
toutes techniques	Géné	85	1,99	100,0	8,38
Auto Delfia/ Delfia Xpress PAPP-A	KC	32	1,94	97,5	4,01
Kryptor PAPP-A	KN	21	1,92	96,5	3,28
Cobas PAPP-A	RD	24	2,14	107,8	6,05
Immulite 2000 PAPP-A	SA	8	2,79	139,9	6,92

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 15T212.

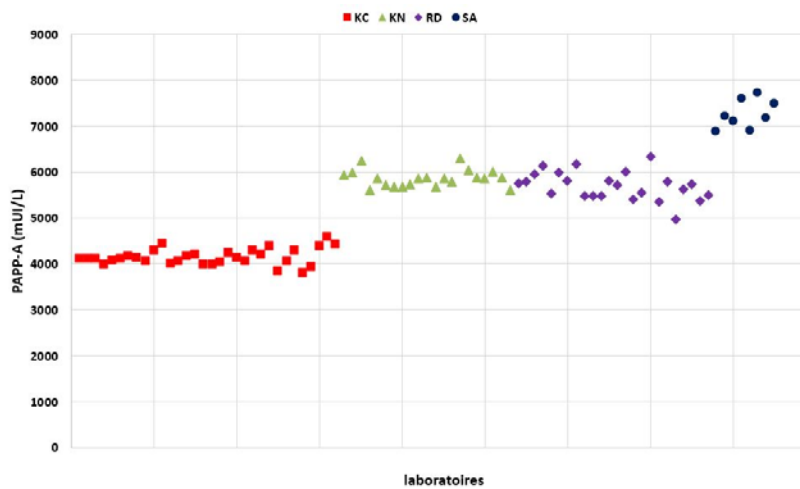
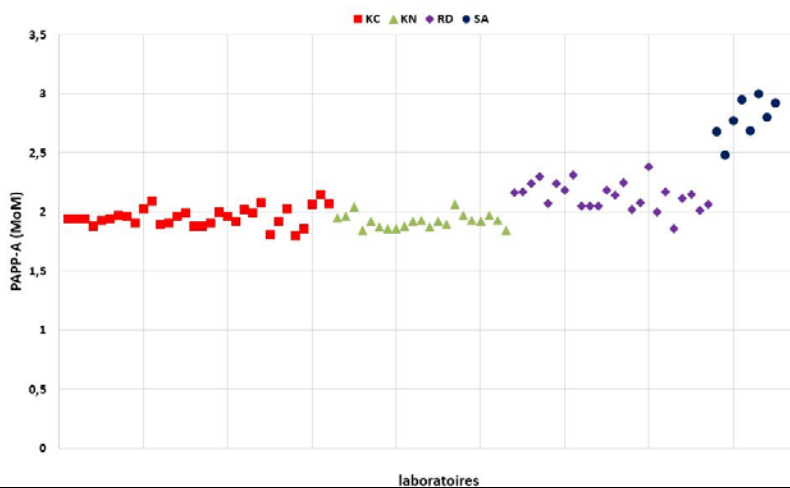


figure 20 – Résultats individuels obtenus pour la PAPP-A (MoM) lors de l'opération 15T212.



Code	trousse, distributeur
KC	DELFLIA XPress/ AutoDELFLIA, PERKIN ELMER
KN	Kryptor, THERMOFISHER
RD	Cobas, ROCHE DIAGNOSTICS
SA	Immulite, SIEMENS

4- Calcul du risque de trisomie et interprétation des résultats

Lors de l'opération 15T212, le risque calculé médian « tous systèmes analytiques » confondus était de 1/2626 et l'interprétation consensus : « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 » (tableau XXXV).

Les risques calculés médians obtenus avec les différents systèmes réactif – logiciel sont donnés dans le tableau XXXVI.

Tous les laboratoires ont calculé un risque inférieur à 1/250 et 84 laboratoires ont conclu « la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21 ». Un laboratoire n'a pas rendu de conclusion.

Lors de cette opération, la dispersion des résultats du calcul de risque rendus est correcte (figure 21). On note toutefois une dispersion nulle pour les résultats rendus avec le système SIEMENS. Ce phénomène est lié au bornage du logiciel : le risque ne peut être rendu inférieur à 20 fois le risque lié à l'âge maternel.

Le tableau XXXVII récapitule les résultats médians obtenus par les différents systèmes réactif/logiciel utilisés lors de l'opération 15T212. C'est le système Kryptor THERMOFISHER qui calcule le risque le plus faible en lien avec la valeur de la CN et du poids de cette donnée dans le logiciel Fast screen pré I.

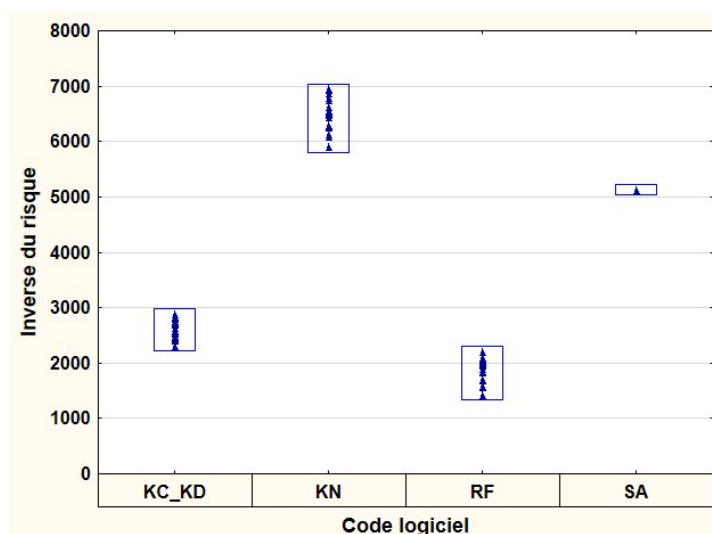
tableau XXXV : Résultat du calcul de risque tous « systèmes analytiques » confondus et interprétation consensus pour le dépistage 1^{er} trimestre lors de l'opération 15T212.

Echantillon	Risque calculé médian	Interprétation consensus	Nb de laboratoires en accord avec l'interprétation consensus
15TC	1/2626	la patiente n'appartient pas à un groupe à risque accru de trisomie 21	84/84

tableau XXXVI : Risques calculés médians et interprétations données pour le dépistage 1^{er} trimestre lors de l'opération 15T212 selon les systèmes de dosages utilisés.

Echantillon	Système de dosage, Distributeur	Risque calculé médian
15TC	DELFA / AutoDELFA, logiciel Lifecycle 3.2 et 4.0, PERKIN ELMER	1/2591
	Kryptor, THERMOFISHER, logiciel Fast screen pre I plus, 2.0	1/6515
	Cobas, ROCHE	1/1998
	Immulite, SIEMENS	1/5151

figure 21 : Résultats individuels obtenus pour l'inverse du risque calculé pour le dépistage 1^{er} trimestre lors de l'opération 15T212 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/KD	Lifecycle version 3.2 et 4.0 PERKIN ELMER
KN	Fast screen Pré I plus version 2.0, THERMOFISHER
RF	Ssdw Lab version 5 et 6, ROCHE DIAGNOSTICS
SA	Prisca version 4, SIEMENS MEDICAL SOLUTION DIAGNOSTIC

tableau XXXVII : récapitulatif des résultats médians obtenus par les différents systèmes « réactif/logiciel » utilisés lors de l'opération 15T212

Réactif/logiciel/distributeur	hCG β (MoM)	PAPP-A (MoM)	CN (MoM)	Risque
KC/KD - PERKIN	1,58	1,94	0,86	1/2591
KN/KP - THERMOFISHER	1,76	1,92	0,93	1/6515
RD/RF - ROCHE	1,72	2,14	0,73	1/1908
SA/SA - SIEMENS	1,38	2,79	0,79	1/5151

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 tenant compte des performances analytiques des réactifs contrôlés qui constituent l'état de l'art.

Les LA appliquées lors des opérations 15T211 et 15T212 sont regroupées dans le tableau XXXVIII. Les résultats sont satisfaisants avec :

- 94,0% de « résultats conformes » (résultats évalués en « A » ou en « B ») pour l'échantillon 15TA, dépistage deuxième trimestre.
- 95,8% pour l'échantillon 15TB, dépistage premier trimestre.
- 96,7% pour l'échantillon 15TC, dépistage premier trimestre

tableau XXXVIII – Limites acceptables appliquées lors des opérations 15T211 et 15T212.

	Echantillons		
	15TA-2T	15TB-1T	15TC-1T
AFP (kUI/L) – AFP (MoM)	12%	-	-
hCG (UI/L – hCG (MoM)	15%	-	-
hCG β (UI/L) - hCG β (MoM)	10%	-	-
estriol libre (nmol/L) – estriol libre (MoM)	10%	-	-
hCG β (UI/L) - hCG β (MoM)		10%	10%
PAPP-A (mUI/L) – PAPP-A (MoM)		12%	12%

Ecarts inter-techniques des MoM de PAPP-A et conséquences

Afin de pouvoir comparer plus aisément l'évolution de l'écart inter-technique pour les résultats de PAPP-A exprimé en MoM, les résultats de chaque système de dosage ont été exprimés en Z-score [(résultat médian trousse – résultat médian toutes techniques)/ écart-type toutes techniques].

Depuis 2013, les résultats du système Siemens s'écartent franchement des résultats obtenus par les 3 autres systèmes (figure 22).

Dès juillet 2014 et suite à ces résultats discordants, l'ANSM a initié avec ses experts plusieurs études complémentaires. De plus, de nombreux échanges ont eu lieu entre l'ANSM et le fabricant SIEMENS qui a, pour sa part, mis en place différents contrôles et études pour vérifier les performances de son dispositif.

Ainsi, l'ANSM a mis en place une étude de comparaison SIEMENS/ PERKIN ELMER sur 100 échantillons individuels dosés frais avec le système PERKIN ELMER, puis après conservation en sérothèque à -20°C depuis au moins deux mois avec le système SIEMENS.

Une étude complémentaire de comparaison SIEMENS/PERKIN ELMER réalisée sur échantillons frais (n=49) a été réalisée entre septembre 2014 et février 2015. Cette comparaison sur échantillons frais montrait des écarts moindres entre les deux techniques, suggérant l'effet de la congélation à -20°C sur la stabilité des résultats de PAPP-A.

Afin de vérifier cette hypothèse, l'ANSM a demandé à l'ensemble des biologistes agréés de redoser des échantillons de leur sérothèque après conservation 12 mois à -20°C. Les résultats ont montré une augmentation significative des résultats obtenus avec le système SIEMENS après « congélation à -20°C pendant au moins 12 mois » non retrouvée avec les 3 autres systèmes.

L'Agence de la Biomédecine (ABM) et le président de la base BioNuQal ont été interrogés. Selon les données ABM et BioNuQal, le système SIEMENS n'a pas montré d'écarts de performance significatifs par rapport aux autres systèmes. Toutefois, compte tenu de la faible prévalence de la trisomie 21, l'impact d'un biais sur la PAPP-A pouvait ne pas être mis en évidence.

Une décision de police sanitaire a été signée le 29 janvier 2015 par le Directeur Général de l'ANSM, imposant à SIEMENS un délai de 3 mois pour fournir des éléments d'explication.

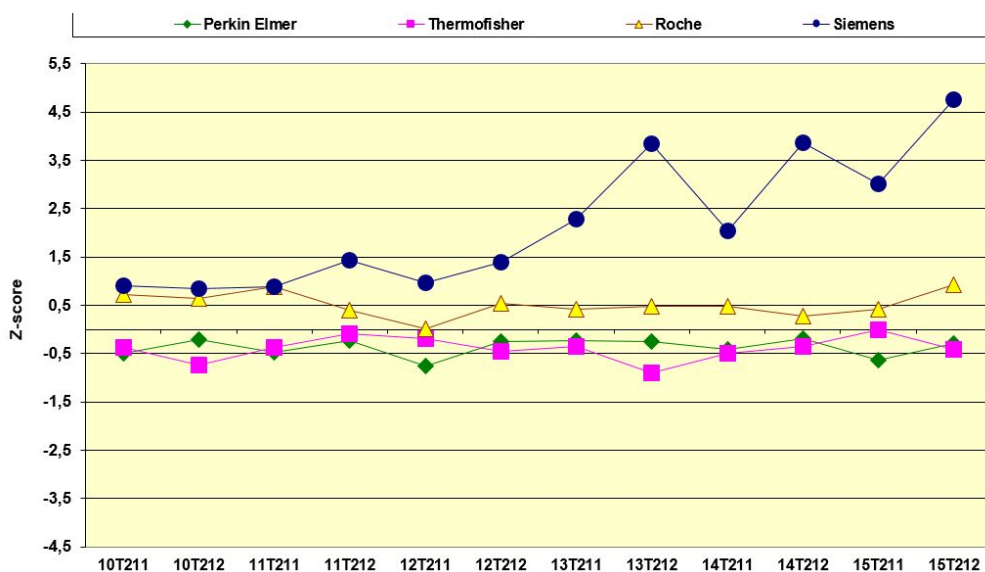
Le fabricant SIEMENS a adressé le 29 avril 2015 un dossier synthétisant ses remarques et conclusions. L'ANSM a créé un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) chargé de donner son avis sur les conclusions de SIEMENS. Le CSST a conclu que les études réalisées ne permettaient ni de prouver la stabilité des résultats obtenus pour des échantillons congelés, ni de conclure sur les causes exactes des biais constatés.

Au vu de l'ensemble de ces éléments, l'ANSM a décidé de fixer, par décision de police sanitaire du 17 septembre 2015, des conditions particulières de fabrication, de mise sur le marché et d'utilisation du dispositif « PAPP-A IMMULITE » en le limitant aux seuls prélèvements non congelés et conservés entre 2 et 8°C moins de 24h.

Cette décision a été prise après s'être assuré que les biologistes utilisateurs du dispositif SIEMENS étaient en capacité de respecter les restrictions d'utilisation envisagées.

Depuis, SIEMENS a arrêté la commercialisation en France du dispositif PAPP-A Immulite 2000/ Immulite 2000XPi à la date du 16/09/2016.

figure 22 : Evolution au cours du temps des Z-score des résultats médians de PAPP-A en MoM obtenus par les différents systèmes de dosage.



Conclusion générale

Concernant le dépistage de la trisomie 21 au deuxième trimestre, comme les années précédentes, malgré des effectifs faibles, la précision analytique des différentes trousse de dosage est bonne pour tous les paramètres avec des CVnp inférieurs à 10%.

Tous les laboratoires ont commenté de façon logique leurs résultats et ont tous rendu la conclusion consensus.

De plus, la grande majorité des laboratoires a commenté le résultat d'AFP et a donné la conclusion consensus souhaitée.

Concernant le dépistage au deuxième trimestre séquentiel intégré, les résultats des marqueurs sériques maternels 2T obtenus pour l'échantillon 15TA devaient être utilisés combinés à une mesure de clarté nucale pour effectuer un calcul de risque. Comme pour le dépistage 2^e trimestre, tous les laboratoires ont commenté et interprété de façon satisfaisante leurs résultats.

Concernant le dépistage au premier trimestre, la précision analytique des différentes trousse utilisées pour doser l'hCGβ et la PAPP-A est bonne avec des CVnp très fréquemment inférieurs à 5%.

Le profil des marqueurs sériques au premier trimestre des deux échantillons envoyés aux laboratoires autorisés 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.

Pour la PAPP-A, depuis 2010, quelle que soit la concentration étudiée, la dispersion toutes techniques des résultats exprimés en mUI/L ou en MoM est importante. Les résultats du système Siemens [SA] s'écartent franchement des résultats obtenus par les trois autres systèmes. Depuis 2014, l'ANSM a mis en place avec ses experts plusieurs études complémentaires afin de comprendre la cause de ce biais. De nombreux échanges ont eu lieu entre l'ANSM et le fabricant. En l'absence d'explications satisfaisantes de la part du fabricant, l'ANSM a pris une décision de police sanitaire le 17/09/2015. En conséquence, le fabricant a décidé d'arrêter la commercialisation en France du dispositif PAPP-A Immulite 2000/ Immulite 2000XPi.