



Association des **B**iologistes **A**gréés pour
le dépistage de la trisomie 21

Evaluation externe de la qualité et MSM (ProBioQual)



Magali PETTAZZONI
Journée ABA - 14 juin 2023

Biologiste expert ProBioQual MSM
BMMS - Service de Biochimie et Biologie Moléculaire
HOSPICES CIVILS DE LYON



- ▶ Aucun
biologiste expert bénévole ProBioQual

Marqueurs sériques maternels (MSM) de Trisomie 21

Paramètres : hCG entière, hCG chaîne beta libre, AFP, Estriol, PAPP-A

- CIQ externalisé (depuis 2010) : 1 niveau

marquage CE

- EEQ (depuis 2011)

4 enquêtes / an - 8 échantillons

Marqueurs biologiques de la pré-éclampsie

Paramètres : PIGF, sFlt-1, Ratio sFlt-1/ PIGF, PAPP-A

- EEQ

4 enquêtes / an - 6 échantillons

NOUVEAU
(depuis 2020)

Marqueurs sériques maternels (MSM) de Trisomie 21

CIQ externalisé

- 50 laboratoires en 2021
- 44 laboratoires en 2022

EEQ

- 84 laboratoires en 2021
- 84 laboratoires en 2022



Marqueurs biologiques de la pré-éclampsie

EEQ

- 24 laboratoires en 2021
- 30 laboratoires en 2022



EEQ probioqual Rappels





- ▶ Inscriptions (octobre)
- ▶ Réception des coffrets d'échantillons (janvier) + notices + programme
- ▶ MSM 4 enquêtes 2 échantillons avec T1 et T2 + 1 hors délai
 - ▶ avril BD01 BD02
 - ▶ juin BD03 BD04
 - ▶ octobre BD05 BD06
 - ▶ novembre BD07 BD08 + hors délai BD18 AG > 17,6 SA
- ▶ Envoi des résultats par mail, exploités : toutes techniques et groupe de pair
 - ▶ *Notation si CV du groupe < 15%*

- ▶ Exploitation annuelle + taux de participation en fin d'année
- ▶ Incertitude de mesure par **LTCV**

Exemple de résultat d'EEQ - PAPP-A

21BD02 / PAPP-A (mUI/L)

Limites acceptables à $\pm 12,7\%$ (ProBioQual taux élevé)

Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528:2015)

Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS	M		94	4415,9	21,9		
BRAHMS THERMOFISCHER	KN		30	3613,5	3,8	-18,2	3155-4072
- dont Kryptor / compact / compact plus / gold	KN UCM		29	3609,0	3,8	-18,3	3151-4067
PERKIN ELMER	KC		35	4116,8	3,7	-6,8	3594-4640
- dont XPRESS	KC U4A		35	4116,8	3,7	-6,8	3594-4640
ROCHE	RD		28	5577,9	4,6	26,3	4870-6286
- dont Cobas e	RD UWL, UWR, UWS, UWT		27	5592,7	4,3	26,6	4882-6303
SIEMENS	SA, SI		1	15100,0	/		
- dont Immulite	SA		1	15100,0	/		

Note : TB zscore -0,7 Biais -2,5%

< 1612 3014 4416 5818 7220 >



ProBioQual

Exemple de résultat d'EEQ - PAPP-A

21BD02 / PAPP-A (mUI/L)

Limites acceptables à $\pm 12,7\%$ (ProBioQual taux élevé)

Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528:2015)

Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS	M		94	4415,9	21,9		
BRAHMS THERMOFISCHER	KN		30	3613,5	3,8	-18,2	3155-4072
- dont Kryptor / compact / compact plus / gold	KN UCM		29	3609,0	3,8	-18,3	3151-4067
PERKIN ELMER	KC		35	4116,8	3,7	-6,8	3594-4640
- dont XPRESS	KC U4A		35	4116,8	3,7	-6,8	3594-4640
ROCHE	RD		28	5577,9	4,6	26,3	4870-6286
- dont Cobas e	RD UWL, UWR, UWS, UWT		27	5592,7	4,3	26,6	4882-6303
SIEMENS	SA, SI		1	15100,0	/		
- dont Immulite	SA		1	15100,0	/		

Note : TB zscore -0,7 Biais -2,5%

< 1612 3014 4416 5818 7220 >



Note et Z-score

Note : biais d'exactitude, déviation par rapport à la valeur assignée, transformé en note par comparaison au limites acceptables (LA) **indépendant de la dispersion des résultats**

Valeur Assignée																
					-LA	↓						+LA				
-X	-5	-4	-3	-2	-1	B-	TB	B+	+1	+2	+3	+4	+5	+X		
Résultats non conformes						Résultats conformes			Résultats non conformes							

- 📌 **Résultats conformes** : l'intervalle à l'intérieur des LA est divisé en trois zones qui correspondent à la notation **B-** (de -1 à -0,5 fois LA), **TB** (de -0,5 à +0,5 fois LA), **B+** (de 0,5 à 1 fois LA) ;
- 📌 **Résultats non conformes** : note -1/+1, -2/+2, -3/+3 (pour des valeurs égales à 1, 2 ou 3 fois les LA, à l'extérieur de celles-ci).

Z-score : biais d'exactitude, **dépendant de la dispersion du groupe** (CV% ou écart-type du groupe)

Interprétation du z-score								
↓								
-X	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+X
Discordance avec les autres participants	alarme	accord avec les autres participants	parfait accord avec les autres participants		accord avec les autres participants		alarme	Discordance avec les autres participants

PRIVILEGIER LA NOTATION PAR RAPPORT AU Z SCORE



$$\text{Biais\%(GP)} = \frac{(x-m)}{m} \times 100$$

$$\text{z-score(GP)} = \frac{(x-m)}{s}$$

$$\text{z-score(GP)} = \frac{\text{Biais\%(GP)}}{\text{cv(\%)}}$$

Exemple de résultat d'EEQ - PAPP-A

21BD02 / PAPP-A (mUI/L)		Limites acceptables à $\pm 12,7\%$ (ProBioQual taux élevé) Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528:2015)					
Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS	M		94	4415,9	21,9		
BRAHMS THERMOFISCHER	KN		30	3613,5	3,8	-18,2	3155-4072
- dont Kryptor / compact / compact plus / gold	KN UCM		29	3609,0	3,8	-18,3	3151-4067
PERKIN ELMER	KC		35	4116,8	3,7	-6,8	3594-4640
- dont XPRESS	KC U4A		35	4116,8	3,7	-6,8	3594-4640
ROCHE							
- dont Cobas e							
SIEMENS							
- dont Immulite							

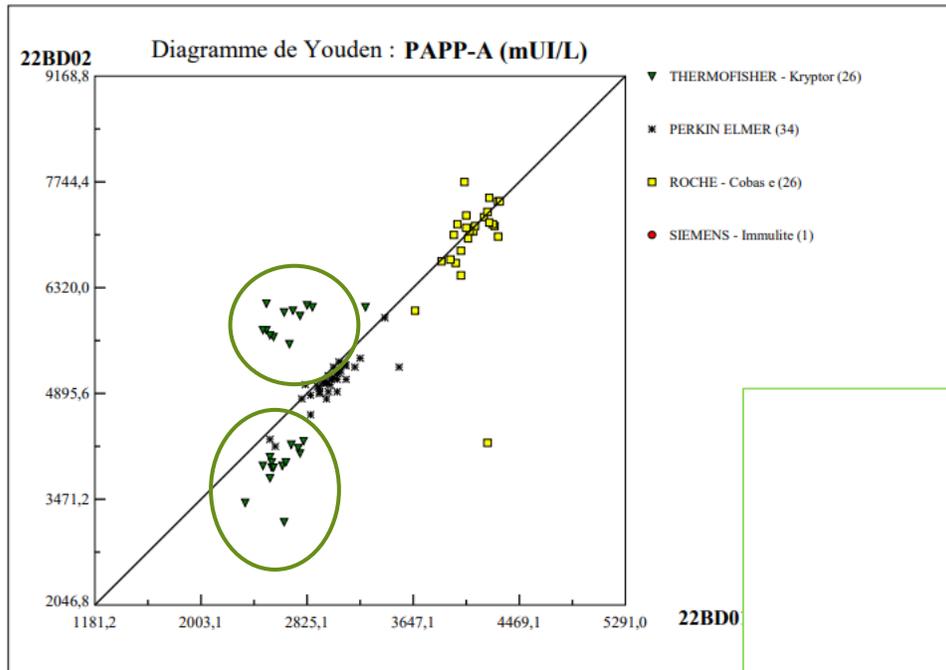
Valeur Assignée														
-LA					↓	+LA								
-X	-5	-4	-3	-2	-1	B-	TB	B+	+1	+2	+3	+4	+5	+X
Résultats non conformes						Résultats conformes			Résultats non conformes					

Résultats conformes : l'intervalle à l'intérieur des LA est divisé en trois zones qui correspondent à la notation **B-** (de -1 à -0,5 fois LA), **TB** (de -0,5 à +0,5 fois LA), **B+** (de 0,5 à 1 fois LA) ;

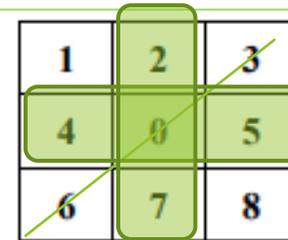


Note = Biais%/LA%
 Note = -2,5%/12,7%
 soit 0,19 fois les LA
 note TB

- ▶ Youden Plot sur les 2 sérums d'une enquête niveau bas abscisse, niveau haut ordonnée



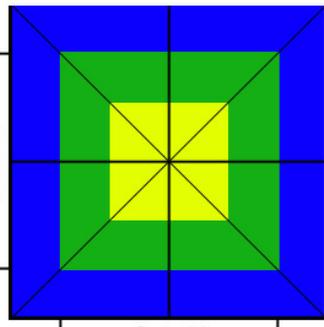
Taux élevé



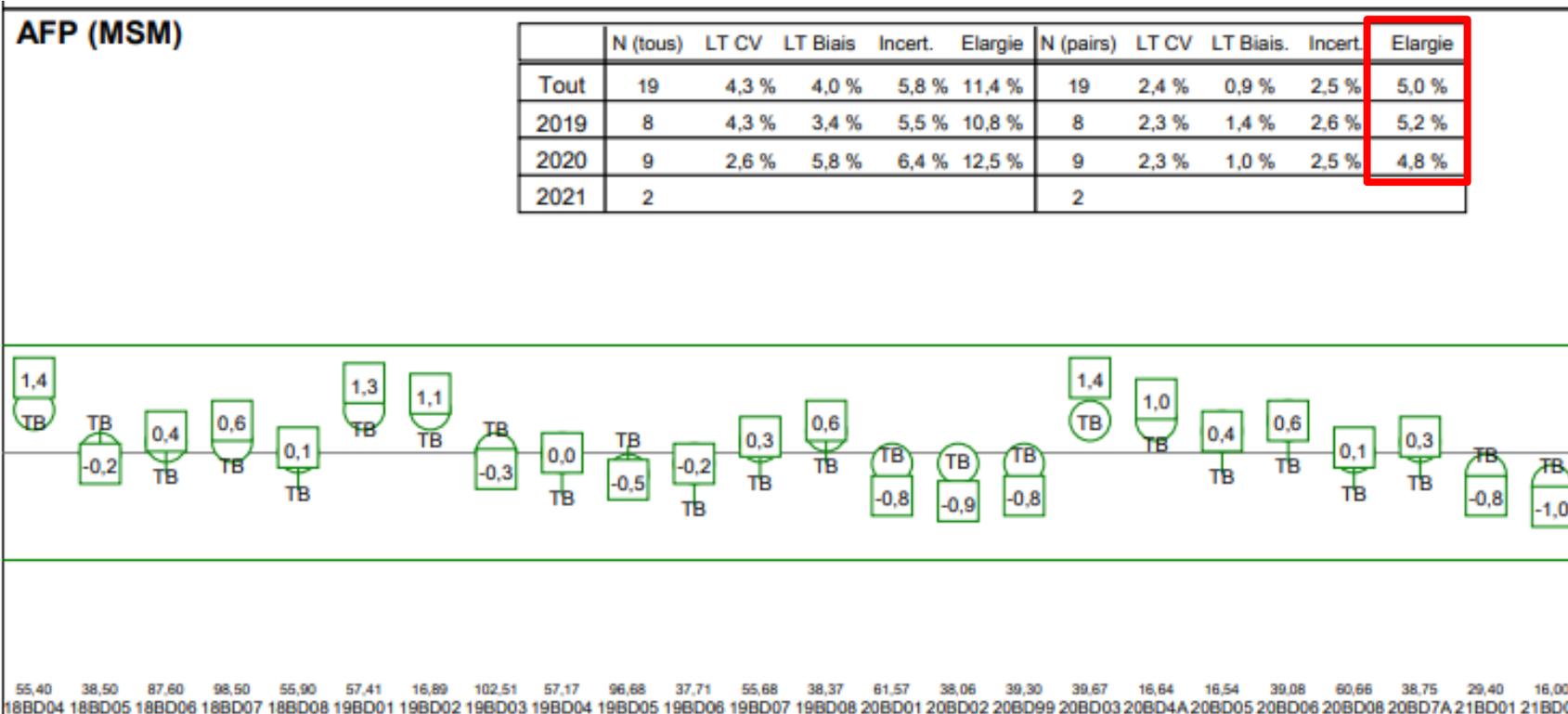
Taux bas

Interprétation du diagramme

- Si votre laboratoire est situé hors zone d'acceptabilité (0), mais sur la ligne de distribution normale (3 et 6), cela signifie un problème de justesse (étalonnage, ...).
- Si votre laboratoire est situé en zone 7 (dans la zone d'acceptabilité pour l'échantillon 1, mais trop bas pour l'échantillon 2) il peut s'agir d'un problème de linéarité.



Incertitude de mesure : Long Term CV (LTCV) ⁽¹⁾



Incertitude de mesure
LTCV
(min 8 valeurs pour
calcul)

Zscore et notation

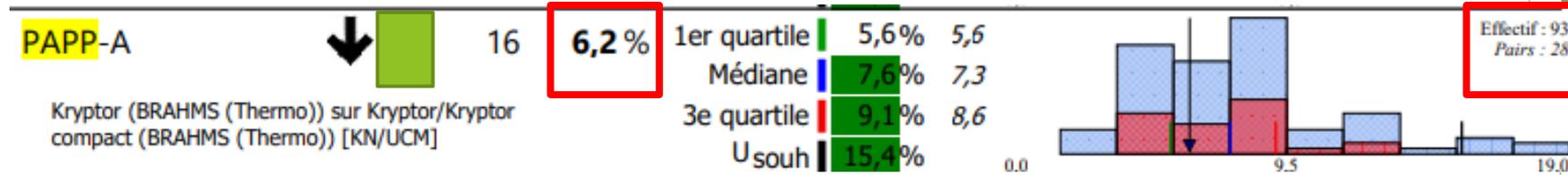
Enquêtes

- CV de fidélité intermédiaire à long terme (LT CV)
 - Biais de justesse à long terme (LT Biais)
 - Incertitude de mesure (Incert.) obtenue en faisant la **somme quadratique des deux termes LT CV et LT Biais et en calculant la racine carrée**
 - **Incertitude élargie (Elargie)** en multipliant l'incertitude de mesure précédente par le **facteur 1,96** pour obtenir un niveau de confiance de 95%
- Calculs précédents effectués sur plusieurs périodes : l'année en cours n, l'année n - 1, l'année n - 2 + la période totale couvrant deux années plus l'année en cours.

⁽¹⁾Meijer et al (Clin Chem 48:7, 1011-1015, 2002)

Incertitude de mesure

Récapitulatif annuel



↓ : position de votre laboratoire

16 : numéro d'anonymat du laboratoire (ou système analytique) pour ProBioQual

16 : nombre d'échantillons d'EEQ pris en compte pour déterminer l'IM du laboratoire (**groupe de pair**)

6,2% : **valeur de l'IM de votre laboratoire** (flèche noire verticale) calculée par rapport à la valeur cible de votre groupe de pairs

1er quartile (code couleur vert) : 25% des laboratoires ont une IM inférieure à cette valeur (**5,6% dans l'exemple**)

Médiane (code couleur bleu) : 50% des laboratoires ont une IM inférieure à cette valeur (**7,6% dans l'exemple**)

3e quartile (code couleur rouge) : 75% des laboratoires ont une IM inférieure à cette valeur (**9,1% dans l'exemple**)

U_{souh} : **incertitude de mesure élargie souhaitable**, déduite (voir ci-dessus) de la base de données des variations biologiques Ricos ou EFLM (**15,4% dans l'exemple**)

Effectif : nombre de laboratoires (ou systèmes analytiques) de la distribution de toutes les IM (**93 dans l'exemple**)

Paires : nombre de laboratoires (ou systèmes analytiques) de la distribution des IM du groupe de pairs (**28 dans l'exemple**)

Un surlignage vert permet d'indiquer les objectifs (état de l'art ou variations biologiques) qui sont atteints par votre laboratoire.

- ▶ Je n'ai pas de résultat d'incertitude de mesure pour un analyte.

Le calcul d'incertitude de mesure s'effectue sur au **moins 8 valeurs conformes** (= dont le z-score est <3 et ayant donné lieu à une notation par groupe de pairs) pour un même codage.

- ▶ Je souhaite calculer mon incertitude de mesure sur une période définie.

Allez dans "Consultation → EEQ : extraction de résultats / Incertitudes de mesure → choisissez la période souhaitée → choisissez le programme → dans Type de rapport choisissez Incertitudes de mesure → Extraction".

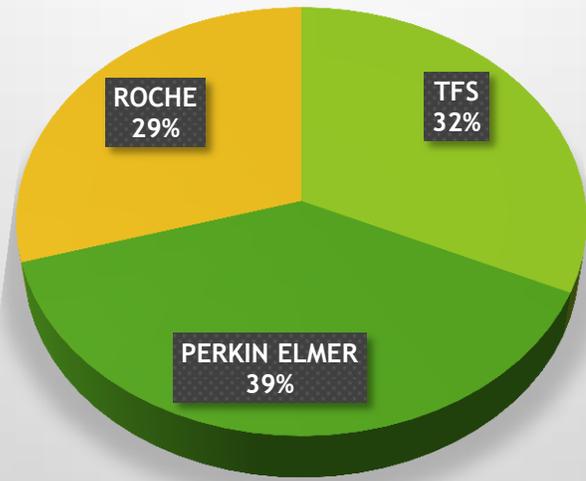
- ▶ Mon résultat n'est pas noté. Pourquoi ?

- Votre groupe de pairs est trop petit : il faut un minimum de **7 utilisateurs** pour effectuer les calculs statistiques sur un groupe de pairs.
- Voir le commentaire général du rapport de résultat.
- Vous n'avez pas codé votre résultat.
- Sinon, **contactez-nous par mail en précisant votre code laboratoire.**

MSM : EEQ résultats 2022



Fabricants
(n=88 analyseurs / 72 laboratoires)



Estriol T2 : n=4 laboratoires

TOUTES TECHNIQUES	N= 88
Thermo Fisher Scientific	N=28
Perkin Elmer	N=34
Roche	N=26

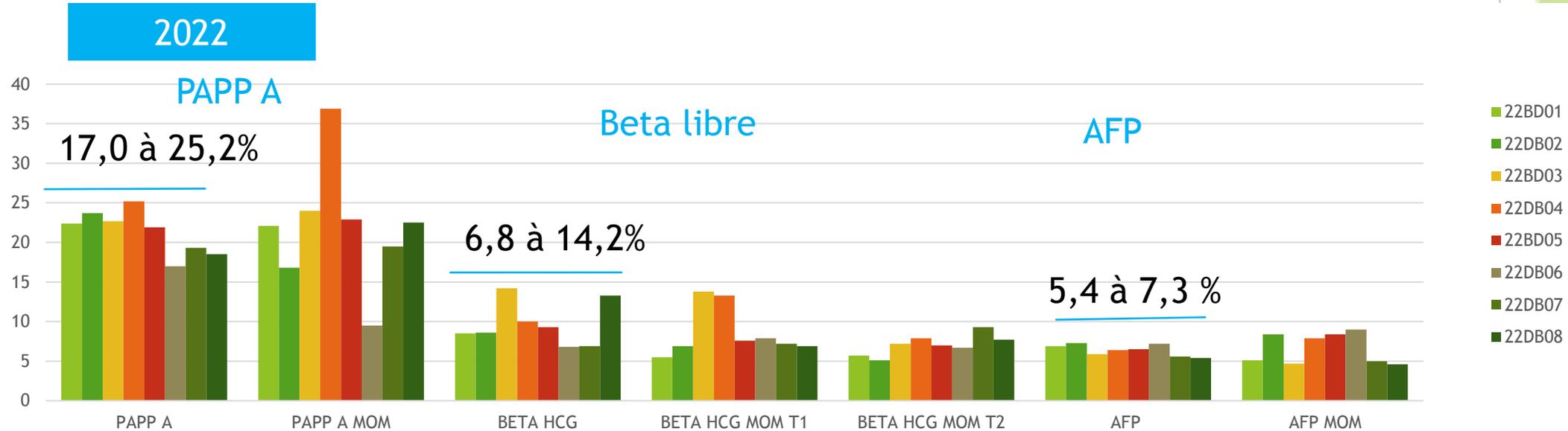
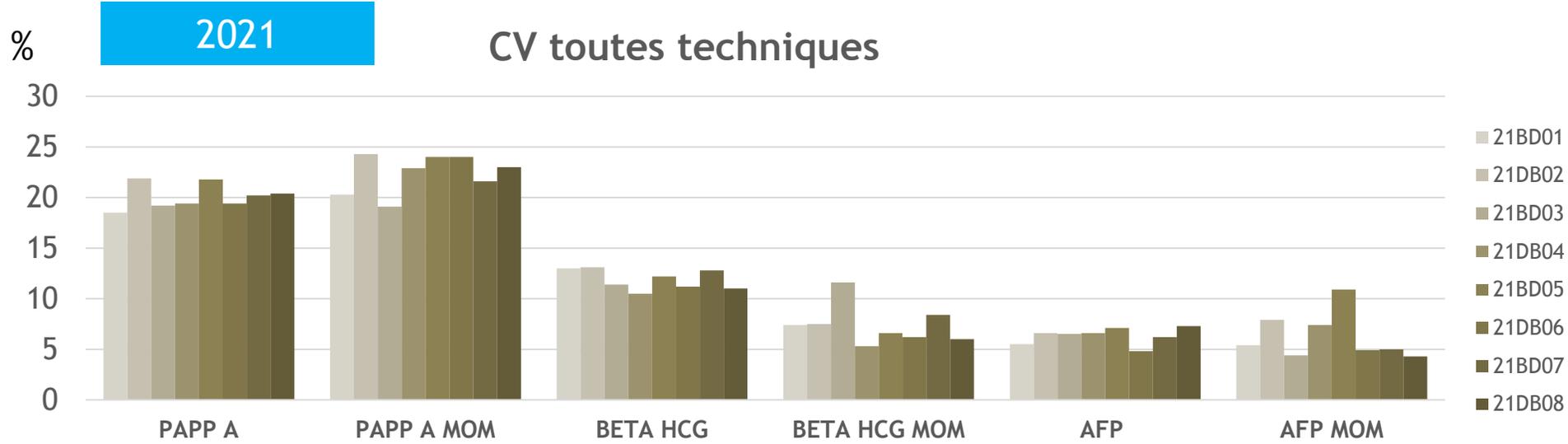
- ▶ 22BD01 : origine géographique **Brésil** (50% de métisses, 40% de blancs, 8% de noires)
- ▶ 22BD03 : **ATCD T21** => indication de **DPNI** en première intention!
- ▶ 22BD04 : origine géographique **Madagascar** (50% Asie 50% Afro antillais)
- ▶ 22BD05 : Diabète = **ne PAS en tenir compte** dans le calcul de risque (recommandations ABA)
- ▶ 22BD07 : VAPOTEUSE = **NON fumeuse**

Profils des biomarqueurs- EEQ 2022 - MSM

Paramètres/Unités	LA en %	Taux Bas	Taux Moyen	Taux élevé
AFP kUI/L	12,0	< 20	20 - 50	> 50
hCG totale UI/L	13,3	< 15 000	15 000 - 40 000	>40 000
b libre ng/ml - U/L	13,3	<40	40 - 100	>100
PAPP-A mUI/L	12,7	<2000	2000 - 4000	>4000
E3 nmol/L	27,2	<2	2 - 4	>4

VALEURS CIBLES 2022		22BD01	22DB02	22BD03	22DB04	22BD05	22DB06	22DB07	22DB08
PAPP A	mUI/L	3236	5607	3849	3858	3906	5930	3192	3888
BETA HCG	U/L	120,8	115,0	222,0	291,0	290,0	116,0	124,0	223,0
AFP	kUI/L	27,2	14,4	33,7	65,8	65,6	14,4	27,3	34,0
hCH totale (Roche T2)	UI/L	36 955	34 749	33 178	84 245	86 354	34 491	36 591	32 602
PAPP A MoM	MoM	0,7	2,5	1,7	1,4	2,0	1,8	1,0	1,9
BETA HCG MoM T1	MoM	3,6	2,7	5,3	13,3	10,6	2,5	3,1	5,8
BETA HCG MoM T2	MoM	5,6	9,4	24,2	25,8	37,3	8,0	9,9	13,8
AFP MoM	MoM	1,0	0,4	0,9	3,0	2,4	0,4	0,8	1,3
hCG totale MoM (Roche T2)	MoM	0,9	1,5	1,4	3,3	4,8	1,0	1,4	1,0

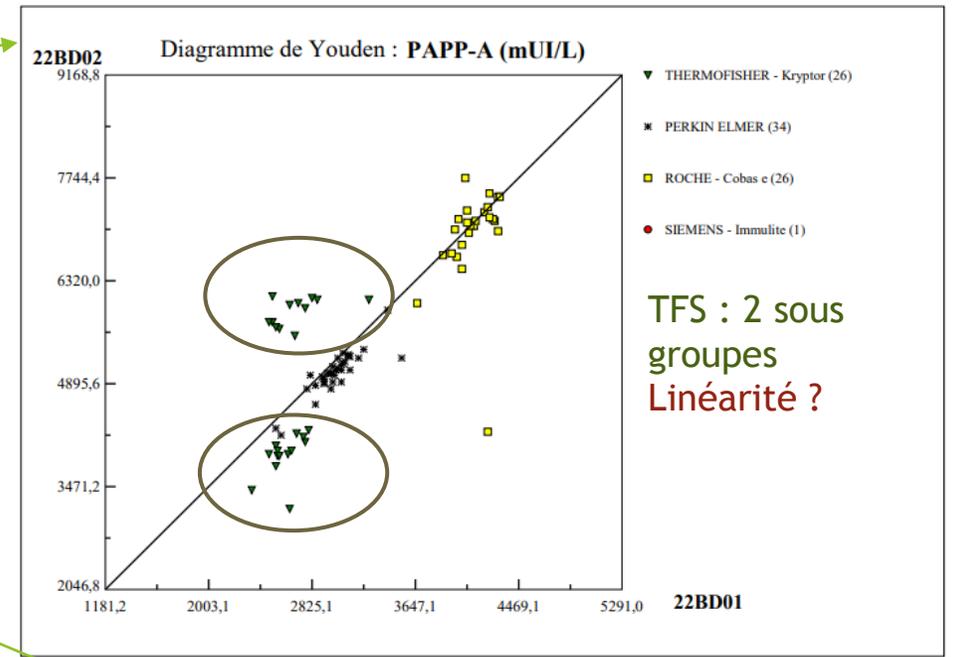
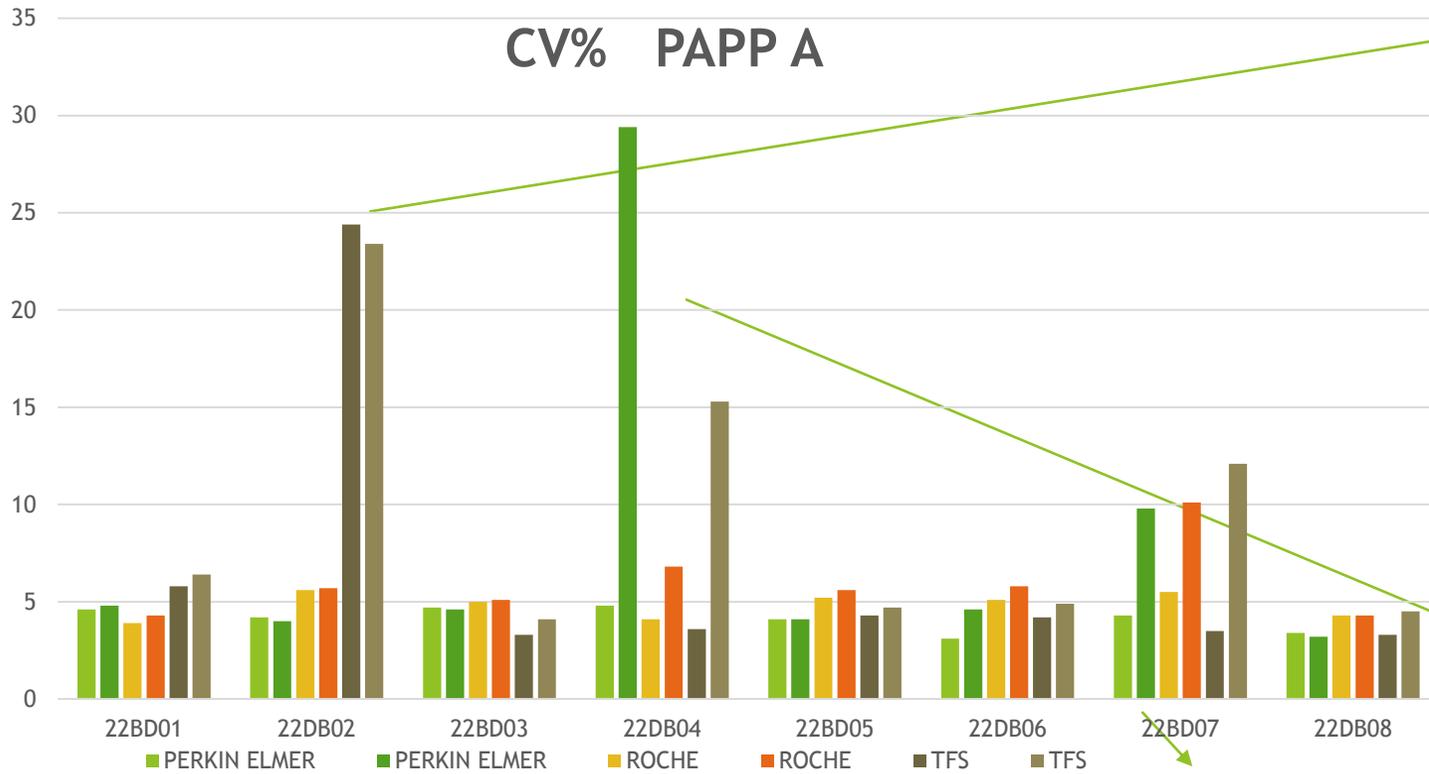
Performances analytiques - EEQ 2022 - MSM - toutes techniques



Disparités inter techniques pour la PAPP A mUI/L

Bons CV toutes techniques

VALEURS CIBLES 2022		22BD01	22DB02	22BD03	22DB04	22BD05	22DB06	22DB07	22DB08
PAPP A	mUI/L	3236	5607	3849	3858	3906	5930	3192	3888



CV analytiques globalement Très bons par technique mUI/L (<0,45 fois LA)

- PE 3,1 à 4,6%
- Roche 3,9 à 5,6%
- TFS 3,3 à 5,8% (24,4%)

22BD07 MoM CV% élevés pour les 3 techniques :
influence de la **prise en compte ou non du facteur tabac** sur la PAPP A

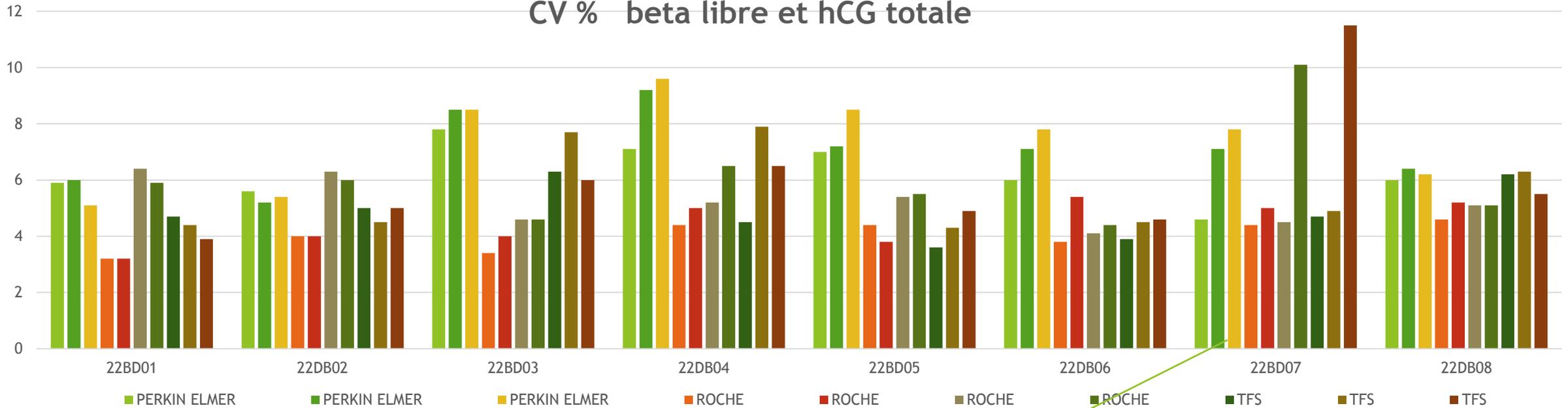
Rappel : ne doit pas être pris en compte **Vapoteuse = NON fumeuse**

22BD04 MoM CV% élevés pour les 3 techniques :
influence de **l'origine géographique** (Madagascar : Asie OU Afro antillais)

Performances analytiques - EEQ 2022 - MSM Beta Libre et hCG totale

VALEURS CIBLES 2022		22BD01	22DB02	22BD03	22DB04	22BD05	22DB06	22DB07	22DB08
BETA HCG	U/L	120,8	115,0	222,0	291,0	290,0	116,0	124,0	223,0
hCH totale (Roche T2)	UI/L	36 955	34 749	33 178	84 245	86 354	34 491	36 591	32 602

CV % beta libre et hCG totale



CV analytiques globalement bons ou très bons par technique (<0,58 fois les LA)

PE 4,6 à 7,8%

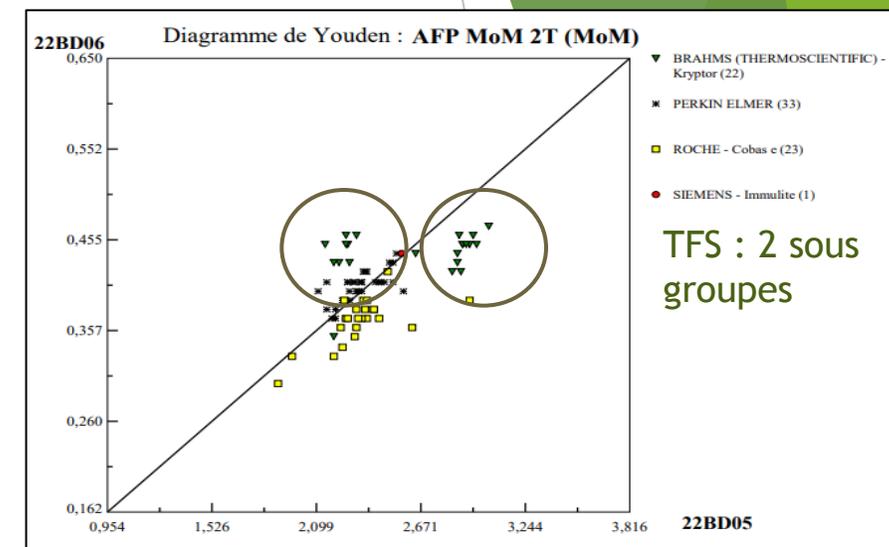
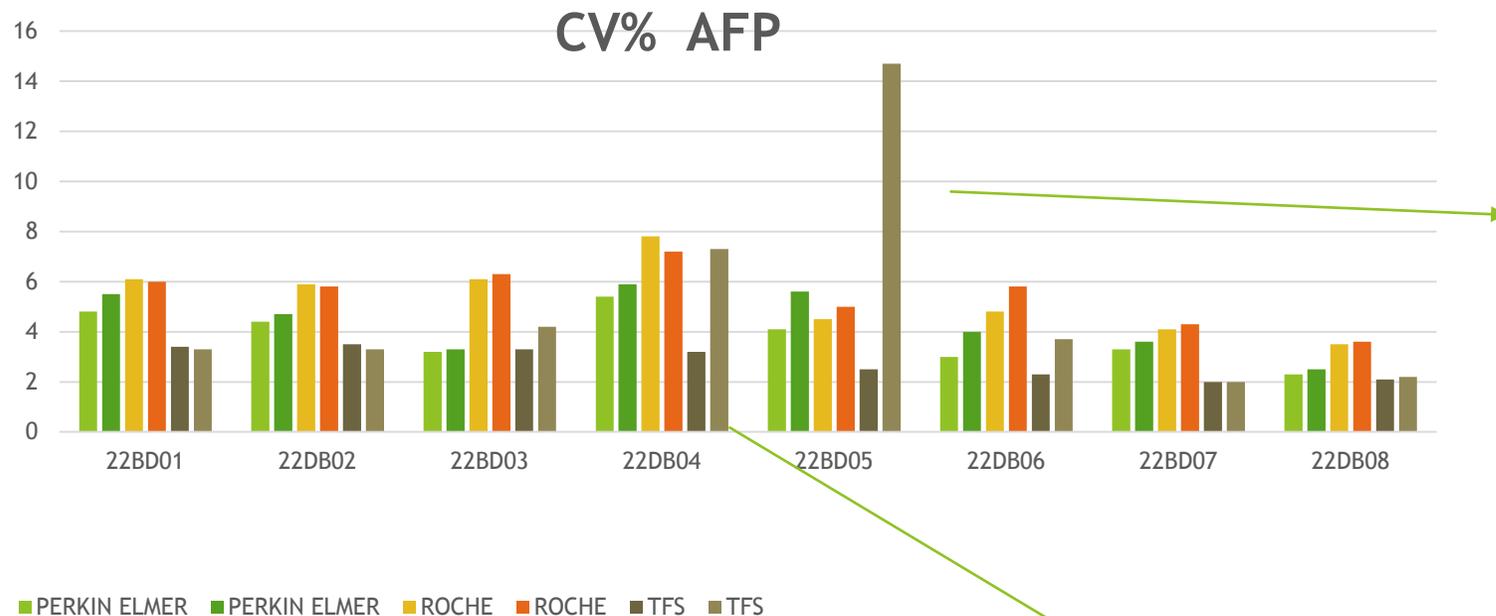
Roche 3,2 à 4,6% hCG totale 4,1 à 6,4%

TFS 3,6 à 6,2%

22BD07 MoM CV% élevés pour les 3 techniques :
influence de la prise en compte ou non du facteur tabac

Vapoteuse = NON fumeuse

VALEURS CIBLES 2022		22BD01	22DB02	22BD03	22DB04	22BD05	22DB06	22DB07	22DB08
AFP	kUI/L	27,2	14,4	33,7	65,8	65,6	14,4	27,3	34,0



CV analytiques globalement Très bons
ou bons par technique (<0,65 fois les LA)

PE 2,3 à 5,4%
Roche 3,5 à 7,8%
TFS 2 à 3,5%

22BD04 MoM CV% élevés pour TFS : influence de **l'origine géographique** sur l'AFP MoM ? (Madagascar : Asie OU Afro antillais)

22BD05 MoM CV% élevés **pour TFS** influence de la prise en compte du **diabète** sur l'AFP en MoM T2 (ici sans impact sur la catégorisation du risque)

Recommandations ABA = ne PAS tenir compte du diabète

Risques observés - EEQ 2022 - MSM T1

VALEURS CIBLES 2022		22BD01	22DB02	22BD03	22DB04	22BD05	22DB06	22DB07	22DB08
PAPP A	mUI/L	3236	5607	3849	3858	3906	5930	3192	3888
BETA HCG	U/L	120,8	115,0	222,0	291,0	290,0	116,0	124,0	223,0
AFP	kUI/L	27,2	14,4	33,7	65,8	65,6	14,4	27,3	34,0
hCH totale (Roche T2)	UI/L	36 955	34 749	33 178	84 245	86 354	34 491	36 591	32 602
PAPP A MoM	MoM	0,7	2,5	1,7	1,4	2,0	1,8	1,0	1,9
BETA HCG MoM T1	MoM	3,6	2,7	5,3	13,3	10,6	2,5	3,1	5,8

RISQUES COMBINES PREMIER TRIMESTRE



2022 1/	T1		T1		T1		T1	
	22BD01	22DB02	22BD03	22DB04	22BD05	22DB06	22BD07	22DB08
THERMOFISHER	96	9849	24	101	160	8389	1786	1058
PERKIN ELMER	295	12629	34	1142	1641	13508	3481	5661
ROCHE	276	7969	26	902	852	9242	2510	2034

Discordance des risques 22BD 04 05 08:

Beta libre Bornage > 5 MoM pour PE et Roche T1 =
SOUS estimation du risque

Risques observés - EEQ 2022 - MSM T2

VALEURS CIBLES 2022		22BD01	22DB02	22BD03	22DB04	22BD05	22DB06	22DB07	22DB08
BETA HCG	U/L	120,8	115,0	222,0	291,0	290,0	116,0	124,0	223,0
AFP	kUI/L	27,2	14,4	33,7	65,8	65,6	14,4	27,3	34,0
hCH totale (Roche T2)	UI/L	36 955	34 749	33 178	84 245	86 354	34 491	36 591	32 602
BETA HCG MoM T2	MoM	5,6	9,4	24,2	25,8	37,3	8,0	9,9	13,8
AFP MoM	MoM	1,0	0,4	0,9	3,0	2,4	0,4	0,8	1,3
hCG totale MoM (Roche T2)	MoM	0,9	1,5	1,4	3,3	4,8	1,0	1,4	1,0

RISQUES DEUXIEME TRIMESTRE

1/ 2022	T2		T2		T2		T2	
	22BD01	22DB02	22BD03	22DB04	22BD05	22DB06	22BD07	22DB08
THERMOFISHER	78	9	16	1543	643	10	52	195
PERKIN ELMER	42	9	9	228	102	9	33	80
ROCHE	3073	75	332	776	187	197	945	4500



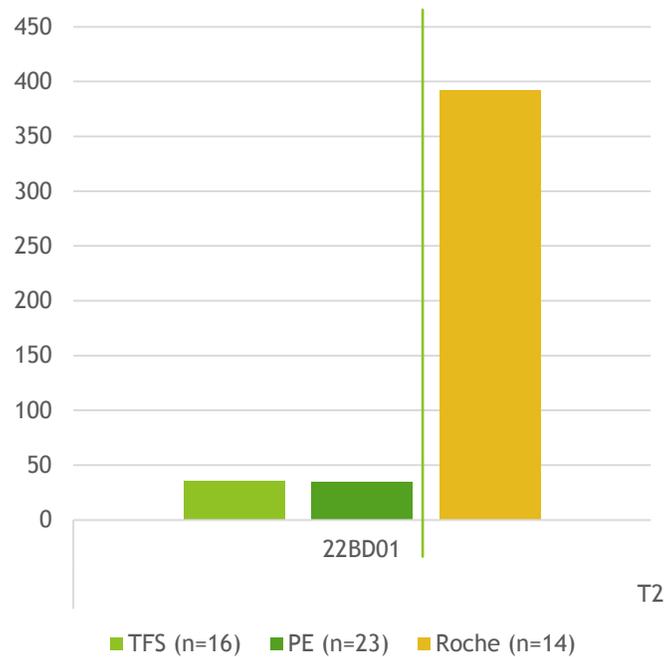
RAPPEL : Dissociation ratio entre hCG totale et beta libre => PAS de comparaison possible entre Roche et les autres groupes

Les interprétations ne sont pas identiques en fonction des logiciels

Concentration en β libre extrêmement élevée = **Bornage** de tous les logiciels de calcul

Sous estimation du risque avec différences d'importance des marqueurs dans les algorithmes de calcul

Risques : T2 tardif 22BD18
n=53 participants



Echantillon	Dépistage hors délai (Pas d'échantillon) Utiliser les résultats du 22 BD 08 pour calculer MoM et Risques
22BD18 Patiente non fumeuse Grossesse monofoetale Origine géographique : Grèce Diabète : Non ATCD T21 : Non	Date de naissance : 01/03/1997 Date de prélèvement : 03/09/2022 Date de début de grossesse : 06/05/2022 Poids : 68 kg

Paramètres/Unités	22DB08 / 18
b libre ng/ml – UI/L	222
hCG totale UI/L	32600
AFP kUI/L	34

RISQUES DEUXIEME TRIMESTRE - TARDIF > 17.6 SA

2022	15.0 SA	19.0 SA
1/	22DB08	22BD18
THERMOFISHER	195	36
PERKIN ELMER	80	35
ROCHE	4500	392

Bornage Beta libre (36 MoM) :
Sous estimation du risque

Augmentation du risque par rapport 22BD08

► Enquêtes 2022

- Bonnes performances analytiques globales pour les 3 fournisseurs et 4 analytes
- Impact du bornage (beta libre) sur les calculs de risque T1 (PE et Roche)
- Mise en évidence d'une **hétérogénéité de prise en compte des facteurs dans le calcul de risque**
 - Diabète
 - Tabac Vapoteuse = non fumeuse
 - PMA

Merci de votre attention

Remerciements

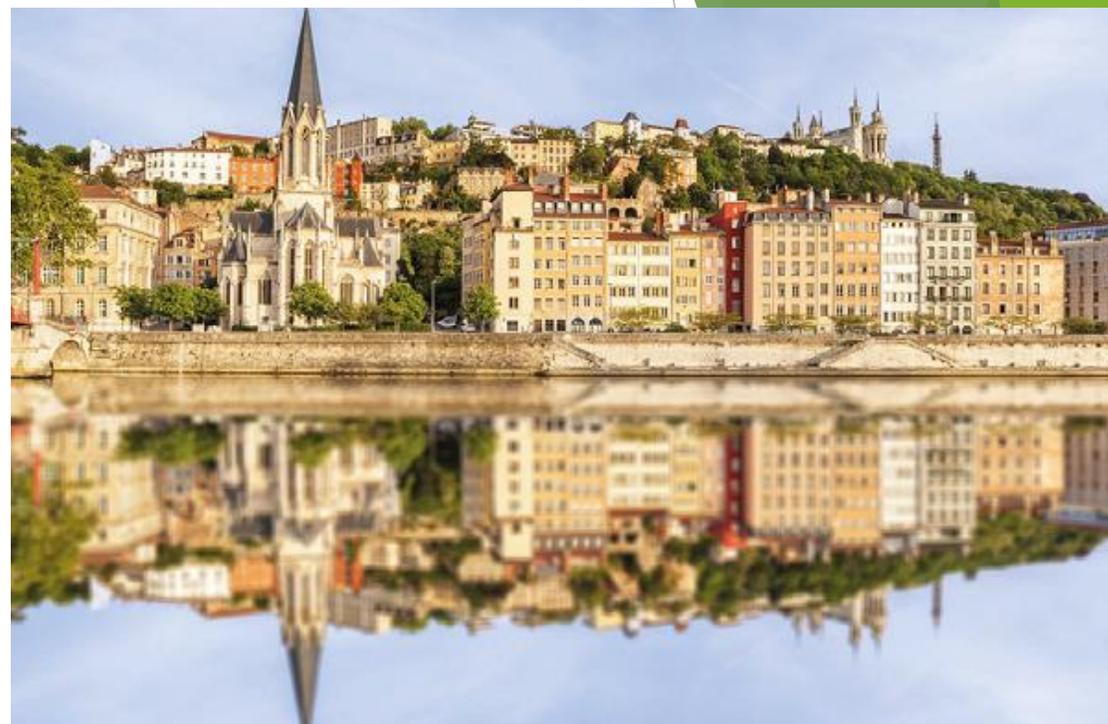
David Cheillan, biologiste expert et biologiste CHU Lyon

Bernard POGGI, président de ProBioQual

Estelle BUGNI, biologiste ProBioQual

Céline Renaud, technicien ProBioQual

Olivia Claudel, technicien ProBioQual



ProBioQual

7, Rue Antoine Lumière - 69008 LYON

Tel : +33 (0)4 72 65 34 90

Fax : +33 (0)4 78 85 97 77

E-mail : secretariat@probioqual.com



magali.pettazzoni@chu-lyon.fr