

# Démarche qualité des laboratoires agréés pour le dépistage de la trisomie 21

Françoise Muller et Isabelle Lacroix pour ABA

L'arrêté du 23 Juin 2009 encadre le dépistage sérique maternel de la trisomie 21 fœtale et a fixé les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostic avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 (MSM).

Dès 1997, les professionnels ont mis en place au sein de leur association ABA (Association des Biologistes Agréés, créée en 1997) des règles de bonnes pratiques régulièrement mises à jour. Comme pour toute analyse réalisée dans un laboratoire de biologie médicale, les dosages biochimiques utilisés pour le dépistage de la trisomie 21 sont soumis à une réglementation très stricte. Le Code de la Santé Publique a rendu obligatoire pour 2016, l'accréditation des Laboratoires de Biologie Médicale (LBM) selon la norme NF EN ISO 15189 et par l'instance nationale d'accréditation, le COFRAC (Comité Français d'Accréditation), section Santé Humaine. L'accréditation permet une reconnaissance de la compétence du LBM fondée sur une évaluation des pratiques par les pairs. Son objectif est de garantir la fiabilité des examens de biologie médicale et la qualité de la prestation médicale offerte par le laboratoire. Pour mener à bien cette mission, le soutien de professionnels de la qualité en laboratoire est devenu indispensable.

Les laboratoires qui réalisent le dépistage sérique maternel de la trisomie 21 sont soumis à une réglementation additionnelle particulière (arrêté du 23 juin 2009). En effet, le laboratoire doit être autorisé par l'ARS pour cette activité et renouvelé tous les 5 ans. L'ARS est en charge de vérifier la compétence des praticiens en charge de cette activité au sein du laboratoire.

L'ensemble des dispositifs mis en place par tous les laboratoires autorisés est résumé dans ce document.

## I- Critères d'agrément des biologistes

Deux aspects doivent être différenciés, l'agrément du biologiste et l'autorisation du laboratoire dans lequel l'activité de diagnostic prénatal sera réalisée.

**L'autorisation du site** relève de la décision de l'ARS dont dépend le laboratoire. La nécessité ou non d'ouvrir un laboratoire dans la région dépend des décisions prises par le schéma régional d'organisation des soins (SROS). Actuellement en France 87 laboratoires réalisent cette activité, la moitié sont des laboratoires privés de biologie médicale et la moitié des laboratoires hospitaliers.

Le dossier de candidature à l'ouverture d'un site doit présenter les plans des locaux, le nombre de biologistes et le nombre de techniciens dédiés à cette activité, le matériel dédié. L'organisation de l'activité au sein du laboratoire doit être décrite. Le biologiste doit présenter un dossier de compétences techniques. Une fois le dossier accepté une visite de conformité du laboratoire est assurée par les inspecteurs de l'ARS.

Le site est autorisé pour 5 ans, et est renouvelé sous réserve qu'il ait participé au contrôle national de qualité organisé par l'ANSM et à la transmission de ses résultats à l'ABM.

L'agrément du biologiste est donné par les ARS. Les critères d'agrément relèvent d'un arrêté. Le biologiste doit être médecin ou pharmacien, il doit avoir la spécialisation de biologiste, et doit avoir suivi une formation de 1 an dans un laboratoire autorisé. Le biologiste responsable de la formation doit attester de la compétence du candidat dans le domaine du dépistage de la trisomie 21 et de la biochimie fœtale. Les ARS peuvent prendre avis auprès de l'ABM. L'agrément est renouvelé tous les 5 ans.

## **II- Le système de management de la qualité**

**La mise en place d'un système de management de la qualité au sein des LBM est réglementaire et obligatoire** pour toutes les analyses biologiques pratiquées, avec des particularités réglementaires supplémentaires pour les marqueurs sériques maternels. Pour la partie technique, trois phases sont identifiées et développées ci-dessous. Elles font l'objet de modes opératoires rédigés, validés et attestés par l'ensemble du personnel habilité en charge des analyses concernant le dépistage de la trisomie 21. La formation des personnes en vue de leur habilitation puis la gestion de la permanence de leur habilitation font partie des exigences de la qualité.

Des revues de qualité et des audits internes périodiques ainsi que des audits COFRAC vérifient la bonne application de la norme.

### **1- La phase pré-analytique**

La phase pré-analytique est décrite dans le manuel de prélèvements rédigé au sein du laboratoire. Elle comprend :

- l'accueil de la patiente, la réalisation du prélèvement sur le tube de prélèvement approprié ;
- l'identification des échantillons ainsi que leur centrifugation et leur décantation avec une particulière attention sur l'identité-vigilance et sur le respect des délais et des températures préconisés ;
- la vérification des documents réglementairement obligatoires, l'information à la patiente signée du prescripteur, et le consentement éclairé signé de la patiente ; Si ces documents sont manquants, une demande complémentaire doit être effectuée.
- la vérification des différents renseignements cliniques permettant de statuer sur le type de dépistage à réaliser, soit marqueurs du premier trimestre, soit marqueurs du 2<sup>ème</sup> trimestre ;
- la vérification que toutes les données nécessaires au calcul de risque sont bien renseignées.
- la gestion des non-conformités concernant l'impossibilité d'obtention d'une information indispensable à la réalisation du calcul de risque de trisomie 21 (identité de la patiente, date de naissance, informations concernant l'âge gestationnel, date de prélèvement

nombre de fœtus), l'absence de données échographiques nécessaires à la réalisation d'un dépistage sérique combiné ou séquentiel intégré (date de l'échographie, mesure de la longueur crânio-caudale, mesure de la clarté nucale, numéro identifiant de l'échographiste).

## 2- La phase analytique

Il est à noter qu'en France, le dosage des marqueurs sériques maternels doit être *effectué avec des réactifs et produits réactifs marqués CE, y compris les matériaux associés d'étalonnage et de contrôle, spécifiquement destinés à l'évaluation du risque de trisomie 21 (Arrêté du 23 Juin 2009) et le calcul de risque effectué par un logiciel d'évaluation du risque marqué CE spécifiquement adapté aux réactifs utilisés (Arrêté du 23 Juin 2009)* ; ces couples réactifs/logiciels sont vérifiés et validés régulièrement par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

La phase analytique fait l'objet de la réalisation d'un **dossier de validation** comprenant la vérification des critères analytiques apportant les preuves tangibles des performances de la méthode conformes aux besoins, en particulier : répétabilité, fidélité intermédiaire, justesse, calcul de l'incertitude sur les mesures, tests de contamination, comparaison entre les différents appareils si plusieurs sont opérationnels, maîtrise des conditions ambiantes de la réalisation des dosages, vérification des connexions entre l'informatique centrale du laboratoire, les automates de biologie et le logiciel de calcul du risque,... Ce dossier de validation est revu régulièrement et à minima, à chaque changement tangible (par exemple, un renouvellement d'automate).

La traçabilité de l'échantillon, des résultats des dosages, et des critères de validation analytique de la série ayant conduit à ces résultats doit être accessible (numéros de lots des calibrateurs et des réactifs, ...).

La phase analytique comprend :

- la gestion de l'échantillon biologique, son identification, sa conformité par rapport au manuel de prélèvement ;
- les dosages biologiques appropriés aux informations cliniques du dossier ;
- la validation technique et analytique selon des critères définis au laboratoire, tels que par exemple la position des contrôles de qualité interne sur les diagrammes de Levey-Jennings et application des règles de Westgard ;
- la gestion des dossiers présentant des valeurs atypiques et critères de redosage ;
- la saisie dans le logiciel dédié au calcul du risque de trisomie 21 des informations cliniques et des valeurs brutes des dosages biologiques permettant l'expression en multiple de la médiane (MoM) ou en degré d'extrême (DoE) ;
- la gestion des non-conformités éventuellement détectées telles que : un prélèvement insuffisant, un prélèvement réalisé avec un anticoagulant inadapté ;

- la gestion des problèmes techniques, par exemple, une série présentant un contrôle de qualité sortant exceptionnellement des bornes définies, une panne d'appareil ;
- la gestion des contrôles de qualité interne et externe fait l'objet de la 2<sup>ème</sup> partie de ce document.

3- **La phase post-analytique** comprend :

- la validation biologique des dossiers par les biologistes autorisés par l'ARS à pratiquer les marqueurs sériques maternels ;
- les critères décisionnels des commentaires et interprétations à ajouter éventuellement (notamment résultats atypiques et bornages) ;
- la transmission des comptes-rendus aux prescripteurs par courrier et pour les dossiers à risque, urgents, atypiques ou présentant une anomalie, une transmission par téléphone, ou par fax ;
- le suivi des contrôles de qualité interne et externe ;
- le suivi régulier des médianes des marqueurs biochimiques au sein de chaque laboratoire (dérive d'un automate ? dérive d'un lot de réactif ?) et du Club Utilisateur fournisseur réactif /logiciel ;
- le suivi des non-conformités ;
- l'organisation de la conservation des échantillons à -20°C pendant un an (Arrêté du 23 Juin 2009) ;
- l'organisation de l'archivage des dossiers pendant 5 ans ;
- l'organisation et la **réalisation des bilans** demandés par l'Agence de Biomédecine, permettant d'étudier « *le pourcentage de femmes placées dans un groupe à risque accru, la structure d'âge de la population testée par le laboratoire, la valeur prédictive du test pour la trisomie 21 les médianes et la distribution des marqueurs biochimiques, les médianes et la distribution de la clarté nucale par opérateur, le suivi des issues de grossesse des dossiers* (Arrêté du 23 Juin 2009), *les données individuelles des dossiers* » ( Arrêté du 27 mai 2013)

Tout manquement de la part d'un LBM aux obligations réglementaires et au contrôle de qualité organisé par l'ANSM peut aboutir à la perte de l'agrément MSM, voire à la fermeture du laboratoire par l'ARS.

### III- **Les contrôles de qualité dédiés à l'activité « marqueurs sériques maternels »**

La norme NF EN ISO 15189 impose dans le paragraphe 5.6 que, pour assurer la qualité des procédures analytiques, le LBM mette en place des contrôles interne et externe de qualité. Elle précise au paragraphe 5.6.1 que : « *Le laboratoire doit concevoir des systèmes de contrôle*

*interne de qualité permettant de vérifier que la qualité prévue des résultats est bien obtenue. Il est important que ce système de maîtrise permette aux membres du personnel d'obtenir des informations claires et faciles à comprendre sur lesquelles baser leurs décisions techniques et médicales ».*

La norme aborde plus spécifiquement la notion de comparaison inter-laboratoires au paragraphe 5.6.4 : « *Le laboratoire doit participer à des comparaisons inter-laboratoires telles que celles organisées dans le cadre de programmes d'évaluation externe de la qualité. La direction du laboratoire doit surveiller les résultats de l'évaluation externe de la qualité et participer à la mise en œuvre des actions correctives lorsque les critères de maîtrise ne sont pas respectés.* » (SH GTA 06)

Nous présentons ici les contrôles de qualité réalisés pour les marqueurs sériques maternels de la trisomie 21.

### 1- Contrôles Internes de la Qualité (CIQ)

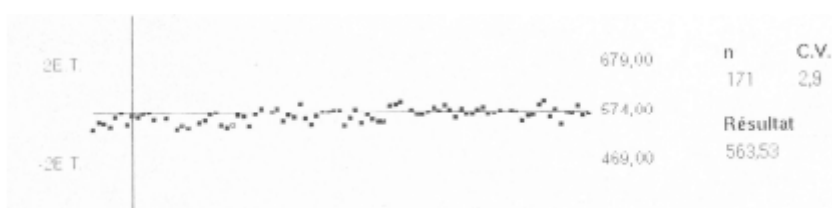
Ces contrôles internes de la qualité sont **obligatoires** quel que soit le paramètre biologique dosé au laboratoire et permettent de vérifier la maîtrise de l'ensemble du processus analytique (réactifs et automate) en temps réel et de juger de la fidélité de la technique (répétabilité et fidélité intermédiaire). Il s'agit d'un contrôle titré dont **la valeur est connue du laboratoire**. Le titrage est établi soit selon une technique de référence si elle existe, soit par un titrage préalablement réalisé par les pairs.

Pour chaque paramètre biologique et chaque jour de travail, des contrôles titrés sont dosés avec les réactifs appropriés et avec les lots qui seront utilisés au cours de la série des dosages et pour chaque automate. Ces valeurs sont connues par le laboratoire.

- . Plusieurs niveaux de concentration doivent être utilisés (2 au minimum).
- . Ces niveaux de concentration doivent être proches des seuils de décision.
- . Ils doivent être inclus dans chaque série de dosage.

Ces CIQ permettent de vérifier la conformité analytique des résultats en temps réel et participent à la validation analytique de chaque paramètre biologique selon des critères définis dans le Mode Opérateur Standard (MOS) du paramètre.

Exemple d'un marqueur X ciblé à 574 UI/l avec un écart d'acceptabilité de 2 DS [469 – 679 UI/l] (Figure 1 ci-dessous). Le coefficient de variation (CV) observé pour ce marqueur et pour 171 dosages est de 2,9%. Le résultat du CIQ observé ce jour est à 563 UI/l. Cette valeur située dans la fourchette d'acceptabilité permettra de valider la série de dosages de ce marqueur X.



### Exemple 2 :

- un même échantillon de sérum maternel lyophilisé est distribué aux laboratoires inscrits au CIQ. La quantité d'échantillons distribués permet de travailler avec ce même lot pendant 1 an.
- envoi régulier (mensuel le plus souvent) des valeurs observées à l'organisme de traitement statistique du contrôle de qualité.
- établissement des moyennes mensuelles des valeurs brutes de chaque marqueur.
- estimation de la justesse (biais) par fournisseurs (réactif, appareil..).
- analyse périodique (généralement mensuelle) des variations observées sur les coefficients de variation afin de vérifier que la technique est reproductible dans le temps (contrôle de la fidélité intermédiaire).
- à titre indicatif, le coût 2013 par laboratoire est de 4670 € /an pour ce seul CIQ.

Le LBM doit disposer d'une procédure standard d'organisation, de suivi des données des différents contrôles de qualité pour tous les paramètres biologiques testés : optimisation des valeurs-cibles, suivi des paramètres statistiques (moyenne, médiane, écart-type, coefficient de variation), traçabilité des écarts constatés et gestion de ces écarts à chaque série et à intervalle défini selon l'organisation propre au laboratoire.

Figure 2 : Résultats de l'analyse d'un CIQ pour les marqueurs hCG $\beta$  et PAPP-A. 32 dosages ont été réalisés. Les coefficients de variation sont de 3,9% pour hCG $\beta$  et 2,1% pour PAPP-A. La valeur cible avait été initialement établie par 20 laboratoires. Les valeurs observées n'ont pas dévié de la cible initiale.

Contrôle des Marqueurs du Risque Trisomique - Calculs Individuel							S03	Juillet 2013			1er						
Analyse	Votre codage			Vos résultats mensuels				Justesse				Fidélité Intermédiaire					
	Tech	App	Tis	N	Min - Max	Moyenne	CV	N	Cible	Ecart %	Appréciation	Appréciation	CV	rCV			
BETA LIBRE (UI/L)	KC	XPR	XX	22	36,70-43,30	39,886	3,9 %	Initial	20	39,936	-0,1	Très Bon	Bon	5,6 %	0,7		
								Cumulé	2	39,013	2,2	Très Bon				5,3 %	0,7
								Mensuel	2	39,013	2,2	Très Bon				5,3 %	0,7
PAPP-A (mUI/L)	KC	XPR	XX	22	2195-2429	2316,5	2,1 %	Initial	20	2276,9	1,8	Très Bon	Très Bon	4,2 %	0,5		
								Cumulé	2	2239,2	3,5	Bon				3,5 %	0,6
								Mensuel	2	2239,2	3,5	Bon				3,5 %	0,6

## 2- Evaluation Externe de la Qualité (EEQ)

La mise en place d'un contrôle externe de la qualité est **obligatoire** et permet une évaluation globale de la qualité du dépistage de la trisomie 21 en analysant l'inexactitude des paramètres biologiques par rapport au groupe de toutes les techniques et au groupe de pairs (technique identique).

Il s'agit d'échantillons de sérum maternel pour lesquels les valeurs des marqueurs biologiques sont **inconnues des laboratoires**.

Ces contrôles ont pour objectif d'étudier 1) les valeurs brutes des marqueurs biologiques, 2) les résultats en Multiple de la Médiane (MoM) corrigées par le poids, le tabagisme, l'origine géographique et 3) tous les éléments impliqués dans calcul de risque (contrôle du logiciel de calcul de risque).

Deux contrôles sont obligatoires, l'un organisé par l'ANSM, l'autre par un organisme de gestion de la qualité des laboratoires (organisme -si possible accrédité- au choix du laboratoire).

### 2.1- Contrôle National Qualité organisé par l'ANSM

La participation des laboratoires à ce contrôle est **obligatoire et sanctionnante** (pouvant entraîner la perte de l'autorisation du laboratoire à pratiquer les marqueurs sériques maternels).

Un même échantillon de sérum maternel est distribué aux 87 laboratoires avec un dossier clinique simulé (âge maternel, âge gestationnel, LCC, CN, poids, tabac, origine géographique). Une analyse basée sur la comparaison entre le résultat du laboratoire et la moyenne du groupe est effectuée.

L'ANSM transmet à chaque laboratoire de biologie médicale et à l'ARS de la région concernée, les résultats des contrôles du laboratoire et de l'ensemble des laboratoires ayant participé aux contrôles. L'ANSM signale sans délai à l'ARS les résultats des contrôles d'un laboratoire qui présente une anomalie grave, ce qui a pour conséquence de conduire à une visite de l'inspecteur de l'ARS dans le laboratoire.

Deux enquêtes sont réalisées chaque année.

Le coût de ce contrôle est de 600 € par an.

Figure 3. Exemple de résultat d'un contrôle national de qualité. Pour chaque marqueur, sont indiqués le nombre de participants, la valeur mesurée par le laboratoire, la valeur médiane mesurée par l'ensemble des laboratoires, toutes techniques confondues et la valeur médiane mesurée avec la technique identique à celle du laboratoire.

Une note est attribuée (A, B, C) au laboratoire en fonction de l'écart observé entre le laboratoire et la valeur médiane globale.

**ansm** 19A  
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

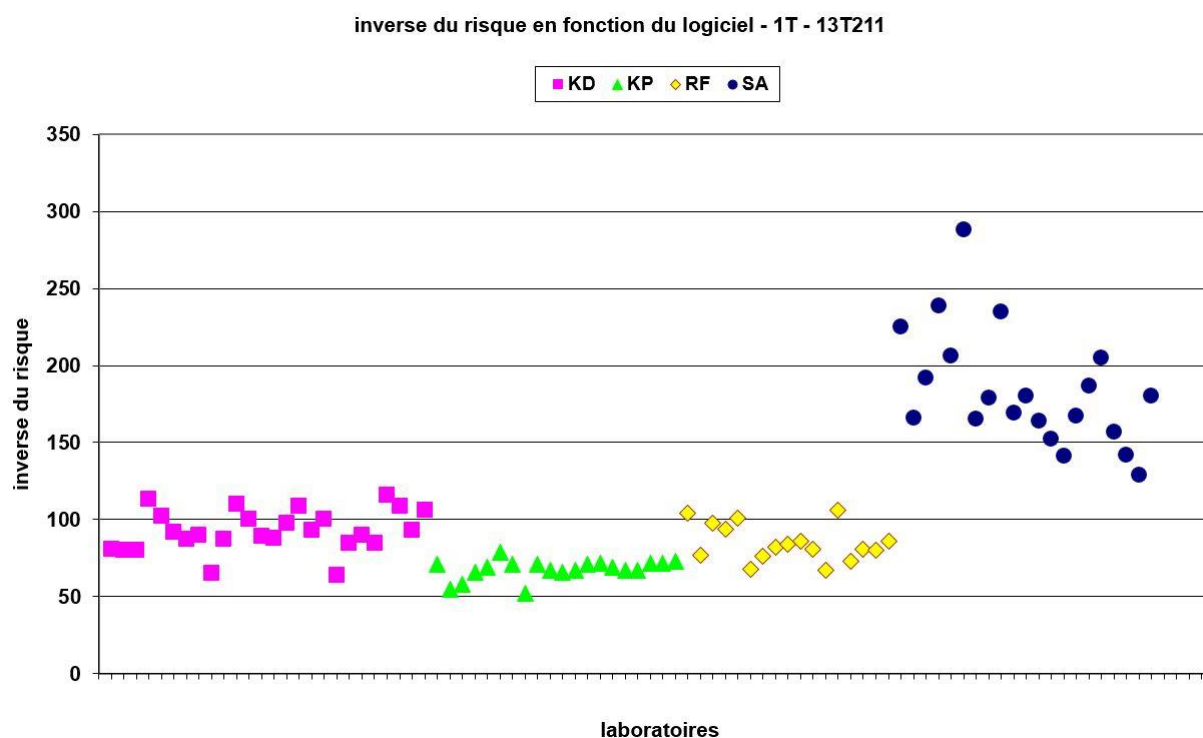
Direction de l'évaluation des dispositifs médicaux  
Département de l'évaluation externe de la qualité des analyses de biologie  
Unité Contrôle National de Qualité 1  
Tel. : 01 69 67 42 42  
Fax. : 01 69 67 42 42  
E-mail : unq@ansm.sanofi.fr

Contrôle National de Qualité  
DOSAGE DES MARQUEURS SERIQUES  
MATERNELS DE LA TRISOMIE 21  
Envoi : 15/04/2013    Opération ciblée N° : 13/05/2013

DOSAGE DES MARQUEURS SERIQUES MATERNELS DE LA TRISOMIE 21 - 2eme trimestre			
Technique : [KD] PERKIN ELMER		Toutes techniques	
Appareil : [U4D] PERKIN ELMER Auto DELFIA		Groupe technique : KD	
Logiciel : [KD] PERKIN ELMER Lifecycle version 3.2			
13TA - AFP LA : 15 %			
Résultat du laboratoire : <b>25,5 kUI/l</b> A + Bon résultat	Effectif Médiane (kUI/l) Interquartile 25-75% * CVsep % ** Résultat/Médiane (%) - Conclusion	86 24,30 22,0 - 25,5 10,8 104,9	24,70 24,0 - 25,3 3,9 103,2
MoM <b>0,84</b> A Bon résultat	Effectif Médiane (MoM) Interquartile 25-75% * CVsep % ** Résultat/Médiane (%) - Conclusion	85 0,790 0,75 - 0,82 7,0 106,3	0,840 0,80 - 0,85 1,8 100,0
13TA - hCG LA : 15 %			
Résultat du laboratoire : <b>paramètre non effectué</b>	Effectif Médiane (UI/l) Interquartile 25-75% * CVsep % ** Résultat/Médiane (%) - Conclusion	40 38 604,0 35605 - 41702 11,7	

MoM	Effectif Médiane (MoM) Interquartile 25-75% * CVnp % ** Résultat/Médiane (%) - Conclusion	39 1,450 1,38 - 1,57 9,7	
<b>13TA - hCG bêta LA : 15 %</b>			
Résultat du laboratoire <b>36,4 UI/l</b> <b>A +</b> <b>Bon résultat</b>	Effectif Médiane (UI/l) Interquartile 25-75% * CVnp % ** Résultat/Médiane (%) - Conclusion	40 35,50 34,3 - 36,6 4,8 102,5	4 35,05 34,5 - 36,0 3,2 103,9
MoM <b>2,44</b> <b>A -</b> <b>Bon résultat</b>	Effectif Médiane (MoM) Interquartile 25-75% * CVnp % ** Résultat/Médiane (%) - Conclusion	42 2,640 2,49 - 2,74 7,0 92,4	4 2,575 2,49 - 2,75 7,5 94,8
<b>13TA - Oestriol libre LA : 15 %</b>			
Résultat du laboratoire ; <b>paramètre non effectué</b>	Effectif Médiane (nmol/l) Interquartile 25-75% * CVnp % ** Résultat/Médiane (%) - Conclusion	5 4,00 3,7 - 4,2 15,8	
MoM	Effectif Médiane (MoM) Interquartile 25-75% * CVnp % ** Résultat/Médiane (%) - Conclusion	5 1,160 1,05 - 1,23 11,2	

Figure 4. Exemple de résultats du calcul de risque de trisomie 21 exprimé en inverse du risque. Ces risques calculés sont également analysé en fonction de la technique. Chaque point représente un risque rendu par laboratoire. Chaque couleur représente un type de logiciel de calcul de risque.



## 2.2- EEQ au choix du laboratoire

Par exemple ProBioQual.

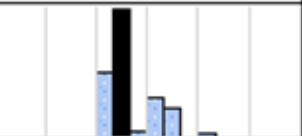








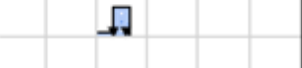

Il s'agit ici de l'analyse d'un sérum accompagné d'un dossier clinique simulé.

Figure 5. Exemple de résultats envoyés au laboratoire : Pro.Bio.Qual



### 13BD06 / Papp-A Mom 1T (MoM)

Limites acceptables à  $\pm 12,7\%$  (ProBioQual taux moyen)  
Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528)

Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS	5		100	1,516	39,6		
- Ensemble des Français			83	1,411	33,4	-6,9	
- Ensemble des Italiens			17	1,787	38,2	17,9	
	<i>IT</i>						
BRAHMS KRYPTOR (Tous)	SN		23	0,920	7,3	-39,3	0,803-1,037
- Brahms (France)	SN		18	0,896	5,1	-40,9	0,782-1,010
PERKIN ELMER (Tous)	KC		30	1,347	6,1	-11,1	1,176-1,518
- Perkin Elmer (France)	KC		29	1,349	6,1	-11,0	1,178-1,520
- dont Autodelfia ou manuel (Tous)	KC U4D		8	1,349	5,5	-11,0	1,178-1,520
France	KC U4D		8	1,349	5,5	-11,0	1,178-1,520
- dont XPRESS (Tous)	KC XPR		22	1,347	6,4	-11,1	1,176-1,518
France	KC XPR		21	1,351	6,6	-10,9	1,179-1,523

2<sup>ème</sup> Exemple : NEQAS

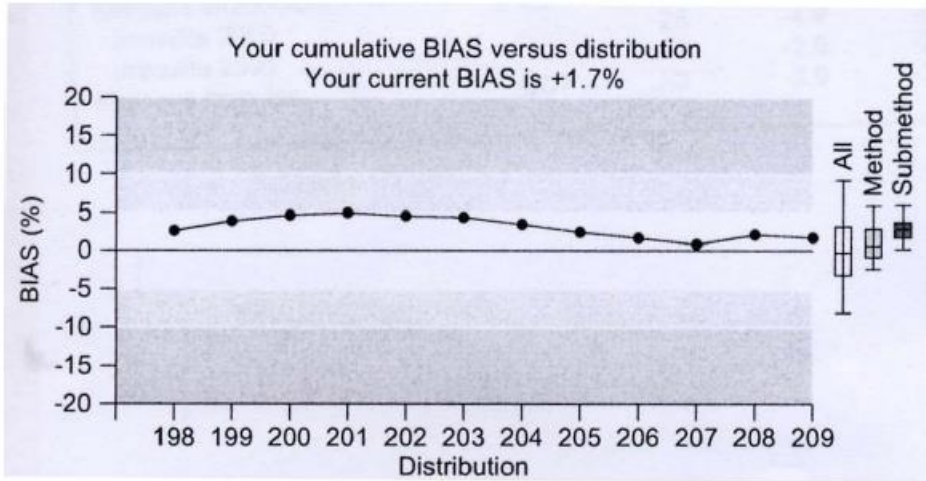
- il s'agit d'une EEQ réalisé à l'échelon international.

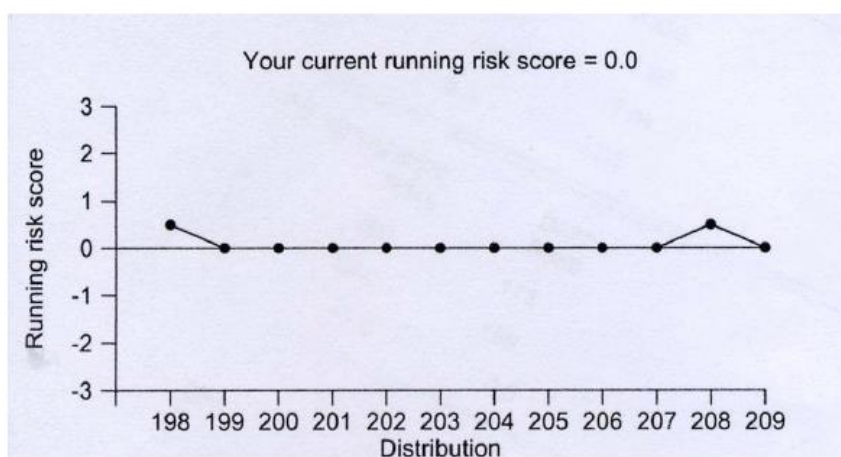
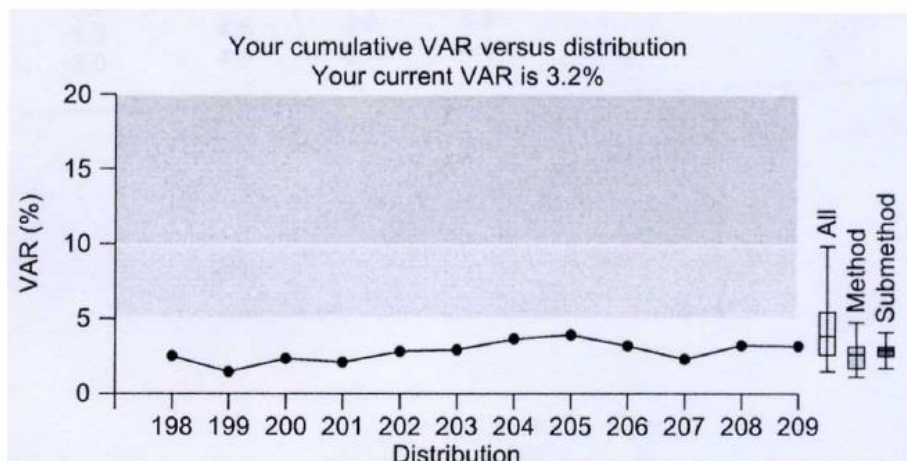
- Il s'agit d'une EEQ mensuelle. Trois échantillons pour les marqueurs sériques maternels du 1<sup>er</sup> trimestre, 3 pour ceux du 2<sup>ème</sup> trimestre, 3 spécifiques pour le marqueur AFP et pour le risque de non fermeture du tube neural.

Les résultats sont présentés Figure 6.

Coût annuel 2013 : 500 €/an

Software	Version	Lab	Biochemistry only						Biochemistry + NT					
			Risk			Action			Risk			Action		
			F511	F512	F513	F511	F512	F513	F511	F512	F513	F511	F512	F513
Gamma	3.0	93782	2583	229	142	1	2	2	3079	273	169	1	1	2
Gamma	3.1	91235	1184	170	123	1	2	2	1166	173	125	1	2	2
In-House		11866	741	60	29	1	2	2	1430	114	54	1	2	2
In-House		92111	1066	48	33	1	2	2	3446	152	104	1	2	2
LifeCycle	1.0.12	91510	930	120	110	1	2	2	1700	220	200	1	1	2
LifeCycle	1.85	12044	1200	140	220	1	2	2	2800	340	530	1	2	1
LifeCycle	2.2	12331	1196	51	21	1	2	2	2531	108	44	1	2	2
LifeCycle	2.2	12331A	1238	57	22	1	2	2	2620	119	46	1	2	2
LifeCycle	2.2	12331B	1150	52	24	1	2	2	2434	108	49	1	2	2
LifeCycle	2.2	92150							2400	340	250	1	2	1
LifeCycle	2.2 ref 4	711	1600	190	160	1	2	2	2600	300	250	1	2	2
LifeCycle	3.2	11595	810	100	95	1	2	2	1500	190	180	1	2	2
LifeCycle	3.2	11780							2418	299	186	1	1	2
LifeCycle	3.2	11865							3000	280	170	1	1	2
LifeCycle	3.2	14486							2375	306	190	1	1	2
LifeCycle	3.2	14555	1000	150	95	1	2	2	2070	234	161	1	2	2
LifeCycle	3.2	91676	1000	130	110	1	2	2	1700	240	160	1	1	2
LifeCycle	3.2	91798	810	100	110	1	2	2	1800	240	210	1	1	1
LifeCycle	3.2	91808							1500	190	200	1	2	2
LifeCycle	3.2	92497							2400	280	190	1	1	2
LifeCycle	3.2 7	91734	980	130	100	1	2	2	2396	315	207	1	1	2
LifeCycle	3.2 7	91734A	960	130	110	1	2	2	1800	240	180	1	1	2
LifeCycle	4.0	11875							1800	240	190	1	1	2
LifeCycle	4.0	91558							1756	250	185	1	2	2
LifeCycle	4.0 Rev. 2	92398	1840	82	88	1	2	2	6880	388	295	1	1	2
LifeCycle	4.0 rev 2	11808							1938	237	168	1	2	2
LMS Alpha	V7.11	91459							630	40	25	1	2	2
LMS Alpha	W7	12108							810	55	30	1	2	2
LMS Alpha	W7.1P	91414							990	65	35	1	2	2
LMS Alpha	W7.1e	12124	1900	120	70	1	2	2	15811	78	27	1	2	2
LMS Alpha	W7.1k	12170	650	35	19	1	2	2	630	40	25	1	2	2
LMS Alpha	W7.1l	12245	630	40	25	1	2	2	1426	152	131	1	2	2





#### IV- Contrôle annuel du dépistage de la trisomie 21 fœtale par les marqueurs sériques maternels

##### 1- Bilan annuel d'activité auprès de l'Agence de Biomédecine (ABM)

Ce bilan est **obligatoire**. Il permet d'étudier :

- l'activité du laboratoire (nombre de patientes incluses) par type de dépistage
- le nombre de patientes à risque de trisomie 21 (risque  $\geq 1/250$ )
- les cas de trisomie 21 connus observés (dépistés et non dépistés)
- les cas d'autres anomalies chromosomiques
- le nombre de dossiers présentant un taux d'AFP  $\geq 2,5$  MoM

##### 2- Contrôle des données individuelles des patientes

Depuis l'Arrêté du 27 mai 2013, l'Agence de Biomédecine demande à périodes régulières aux laboratoires autorisés pour les marqueurs sériques maternels, les données individuelles des patientes, sous forme de fichiers détaillant numéro de dossier, date de naissance, date de prélèvement, mesures échographiques, résultats des paramètres biologiques en MoM, calcul du risque, techniques et logiciels utilisés, et résultat du caryotype si pratiqué.

## V- Contrôles mis en place par les professionnels

Ces contrôles volontaires ne sont pas obligatoires. Ils sont recommandés de façon consensuelle par les biologistes de l'association ABA (Association des Biologistes Agréés), créée en 1997. Ils permettent un contrôle global du dépistage par chaque laboratoire.

### 1- Suivi régulier des médianes de MoM de chaque marqueur biologique et suivi régulier du pourcentage de patientes placées dans un groupe à risque accru ;

Exemple ci-dessous Figure 7 d'un tableau de suivi mensuel réalisé par un laboratoire.

<b>2013</b>	<b>Juillet</b>	<b>Aout</b>	<b>Septembre</b>	<b>Octobre</b>
n	392	646	302	334
MoM PAPP-A	1.05	0.99	1	1.06
MoM BhCG	1.03	1.08	1.02	1
MoM CN	0.85	0.85	0.85	0.83

### 2- Bilan annuel d'activité ABA

Tous les biologistes sont incités à fournir des tableaux d'activité à ABA, ce qui a permis de disposer en France de données nationales depuis 1997.

ABA demande des bilans annuels plus détaillés permettant un suivi entre les laboratoires et entre les fournisseurs

Par ailleurs, ABA organise :

- une veille scientifique et réglementaire
- un forum de discussions
- une réunion annuelle permettant d'échanger et de définir des stratégies concernant la lecture des textes réglementaires, la structure des comptes-rendus, la jurisprudence, ...
- une mise au point des actions menées entre les différentes instances : ABA, ABM, HAS, ACLF, CNGOF, Club de Médecine Fœtale,...
- élabore des thèmes de recherches donnant lieu à des publications.

### 3- Réunion des utilisateurs : les Clubs Utilisateurs des fournisseurs

ABA a sollicité dès 1997 les fournisseurs pour organiser des clubs- utilisateurs

- Réunion annuelle à minima organisée par les industriels avec les biologistes utilisateurs
- Objectifs définis pour chaque Club
- Surveillance des médianes, des taux de faux-positifs et de détection, pouvant donner lieu à des réévaluations de médianes, d'équation de calcul... au vu des résultats analysés
- Veille scientifique et réglementaire.

#### **4- Relation avec les cliniciens**

Les biologistes participent aux réunions organisées par les CPDPN et les Réseaux de Périnatalité et à ce titre participent aux discussions concernant des dossiers particuliers, à des discussions plus générales ou à des programmes de formation.

#### **VI- Conclusions**

Dès la création des marqueurs sériques maternels, les biologistes se sont organisés comme pour toutes les analyses de biologie médicale pour créer, organiser et surveiller la qualité de ces nouvelles analyses. Des besoins spécifiques liés au calcul de risque ont été réglés. Il existe à la fois des contrôles obligatoires réglementaires et des contrôles volontaires organisés par les professionnels : plusieurs formes de contrôle différents sont réalisés pour chaque marqueur.

De plus, les LBM sont tous engagés dans l'ensemble du système de management de la qualité, impliquant désormais toutes les phases de réalisation des dosages.

#### **VII- Bibliographie**

- 1- Arrêté du 23 Juin 2009 fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostics avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21, Journal Officiel du 3 Juillet 2009
- 2- Loi 2013-442 du 30 mai 2013 portant réforme de la biologie médicale Journal Officiel du 31 mai 2013
- 3- Arrêté du 27 mai 2013 modifiant l'arrêté du 23 juin 2009 fixant les règles de bonnes pratiques en matière de dépistage et de diagnostics avec utilisation des marqueurs sériques maternels de la trisomie 21, Journal Officiel du 12 juin 2013
- 4- Guide technique d'accréditation : contrôle de qualité en biologie médicale SH GTA 06 Révision 00 publié le 05 juin 2012, COFRAC
- 5- Dépistage de la trisomie 21 par les marqueurs sériques maternels : justification des commentaires appliqués par les biologistes. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2014.05.012>.