

Université Pierre et Marie Curie –

Sorbonne Universités

MEMOIRE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME UNIVERSITAIRE

« ASSURANCE QUALITE AU LABORATOIRE

DE BIOLOGIE MEDICALE »

VERIFICATION DU LOGICIEL DE CALCUL DE TRISOMIE 21

LIFECYCLE DE PERKINELMER ET

DE LA TRANSMISSION DES DONNEES INFORMATIQUES

AU SEIN DU SERVICE DE DEPISTAGE DE LA TRISOMIE 21, BIOMNIS PARIS

Bourriquet Sophie

Année 2015

Note au lecteur

Les mémoires des stagiaires du Diplôme Universitaire « Assurance Qualité au laboratoire de biologie médicale » sont des travaux réalisés pendant l'année de formation.

Les opinions exprimées n'engagent que les auteurs.

Les travaux ne peuvent faire l'objet d'une publication en tout, ou partie, sans l'accord de l'auteur et du responsable du DU concerné.

Sophie Bourriquet

Biologiste médical

Laboratoire BIOMNIS

Site de Paris

Responsable du service de dépistage de la trisomie 21

Remerciements

Je remercie l'équipe enseignante du DU Assurance Qualité, en particulier Madame Frédérique Gerrier, Madame Anne Vassault et Monsieur Pascal Pernet, pour la qualité de leurs interventions et leur disponibilité.

Je souhaite également remercier :

La directrice du département Cytogénétique et Immunodosages-T21, Sylvie Tapia, pour m'avoir permis de suivre cette formation,

L'équipe du service T21 et mes binômes, pour leur aide et leur patience,

Notre directeur qualité, Michel Tourreau et notre responsable qualité, Alexandra Gregoire pour leurs précieux conseils.

SOMMAIRE

| | |
|--|-----------|
| I. INTRODUCTION | 8 |
| I.1. INTERETS ET OBJECTIFS | 9 |
| I.2. LIMITES ET PLAN DE L'ETUDE | 11 |
| II. METHODOLOGIE | 11 |
| II.1. EXIGENCES REGLEMENTAIRES ET NORMATIVES..... | 11 |
| II.1.1. Norme NF EN ISO 15189 version 2012..... | 11 |
| II.1.2. SH REF 02, révision 04. Recueil des exigences spécifiques pour l'accréditation des laboratoires de biologie médicale selon la norme NF EN ISO 15189 : 2012 | 13 |
| II.1.3. SH GTA 02, révision 00. Guide technique d'accréditation pour l'évaluation des systèmes informatiques en biologie médicale..... | 14 |
| II.1.4. SH GTA 04, révision 01. Guide technique d'accréditation de vérification (portée A) / validation (portée B) des méthodes en biologie médicale. | 15 |
| II.2. OUTILS QUALITE..... | 15 |
| II.2.1. Cartographie des flux | 15 |
| II.2.2. Analyse et maîtrise des risques..... | 15 |
| III. APPLICATION AU SERVICE DE DEPISTAGE DE LA TRISOMIE 21 : RESULTATS ET DISCUSSION | 18 |
| III.1. VERIFICATION DE LA CONCORDANCE DU CALCUL PAR RAPPORT A LA VERSION PRECEDENTE | 19 |
| III.2. CALCUL DE L'IMPACT DE L'INCERTITUDE DE MESURE SUR DES DOSSIERS AVEC UN RISQUE PROCHE DE 1/250..... | 19 |
| III.3. VERIFICATION DES PERFORMANCES DU LOGICIEL : MEDIANES ET POURCENTAGES DE POSITIFS. | 24 |
| III.4. VERIFICATION DES TRANSFERTS AUTOMATIQUES | 26 |
| IV. CONCLUSION | 28 |
| BIBLIOGRAPHIE | 29 |
| ANNEXES | 29 |

GLOSSAIRE

Accréditation : procédure selon laquelle un organisme tierce partie faisant autorité fournit une reconnaissance formelle de la compétence d'une personne ou d'un organisme à réaliser des activités spécifiées d'évaluation de la conformité.

AFP : alphafoetoprotéine

Analyse : opération technique qui consiste à déterminer un ou plusieurs paramètres d'un produit selon un mode opératoire spécifié. En biologie médicale, l'analyse correspond à la phase analytique de l'examen de biologie médicale.

CN : clarté nucale

Compte-rendu de résultats : document écrit, validé et signé par le biologiste comportant les résultats d'examens de biologie médicale qualitatifs et/ou quantitatifs accompagnés d'avis/interprétations.

DM-DIV : dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*.

EA : European cooperation for Accreditation

Echantillon : partie d'un produit obtenue par l'acte de prélèvement et sur laquelle vont être effectuées une ou plusieurs analyses.

EEQ : évaluation externe de la qualité. Vérification des résultats de mesures ou d'observations effectuées dans le laboratoire, par comparaison avec les résultats obtenus par d'autres sites sur le même échantillon émis par une entité extérieure qui procède également à l'analyse statistique des données.

Examen de biologie médicale : ensemble des phases pré-analytique, analytique et post-analytique au sens des normes NF EN ISO 15189 et NF EN ISO 22870. L'examen de biologie médicale est un acte médical. Il est réalisé pour apporter des informations utiles au diagnostic, à la prévention ou au traitement des maladies ou à l'évaluation de l'état de santé d'êtres humains.

Habilitation : autorisation formelle à exécuter une tâche ou une activité spécifique (exemple : réalisation d'une analyse sur un équipement donné, enregistrement des dossiers patients, ...).

hCG² : hormone chorionique gonadotrope, sous unité bêta.

Incertitude (de mesure) : paramètre associé au résultat d'un étalonnage ou d'une analyse, qui caractérise la dispersion des valeurs qui pourraient raisonnablement être attribuées à la grandeur mesurée.

LCC : longueur craniale-caudale.

MoM : multiple of mediane.

PAPP-A : protéine plasmatique A associée à la grossesse

Validation/vérification des méthodes : opération destinée à démontrer qu'un système analytique ou un instrument fonctionne et donne réellement les résultats attendus.

- Validation : confirmation par des preuves tangibles que les exigences pour une utilisation spécifique ou une application prévue ont été satisfaites.
- Vérification : confirmation par des preuves tangibles que les exigences spécifiées ont été satisfaites.

SIL : système informatique de gestion du laboratoire

I. INTRODUCTION

Biomnis est un laboratoire de biologie médicale spécialisée. Créé en 2008, il provient de la fusion du laboratoire Claude Levy à Paris et du laboratoire Marcel Mérieux à Lyon. Géographiquement, les structures techniques sont situées à Lyon, à Ivry sur Seine et à Paris. La direction générale est localisée sur le site de Lyon.

Biomnis réalise environ 40000 analyses par jour et dispose d'une accréditation selon la norme NF EN ISO 15189 portant sur plus de 50% des examens de biologie médicale qu'il réalise.

Son organisation peut être définie au travers du schéma ci-dessous :

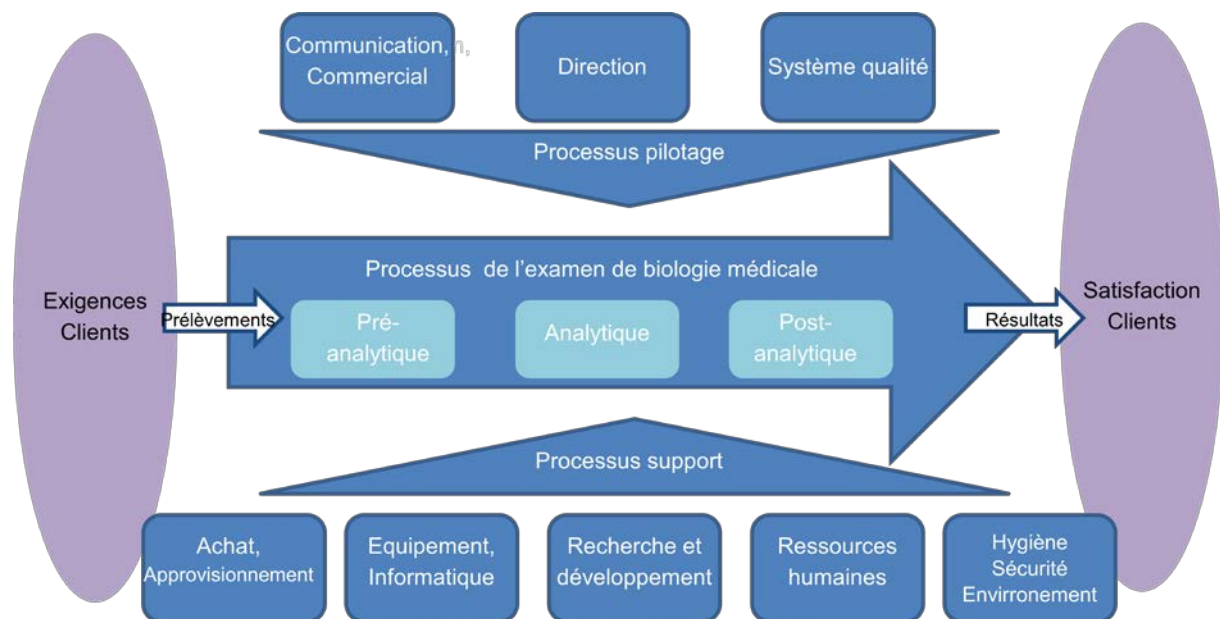


Figure 1 : Cartographie des processus

I.1. Intérêts et objectifs

Le service de dépistage de la trisomie 21 est situé à Paris ; il est constitué d'un biologiste, d'un manager de département, d'un adjoint et de deux techniciens pour une activité annuelle d'environ 130 000 dossiers.

Trois analyses sont réalisées dans ce service :

- le dépistage combiné au premier trimestre (dosages de la PAPP-A et de l'hCG bêta),
- le dépistage séquentiel intégré au deuxième trimestre (dosages de l'AFP, l'hCG bêta et éventuellement de l'estriol),
- le dépistage par les marqueurs sériques maternels seuls au deuxième trimestre (dosages de l'AFP, l'hCG bêta et éventuellement de l'estriol).

Le risque de trisomie 21 fœtale est calculé par le logiciel LifeCycle de PerkinElmer à partir des dosages des marqueurs sériques maternels réalisés sur des AutoDelfia de PerkinElmer et des renseignements cliniques fournis dans le dossier (âge de la patiente, données sur la grossesse, mesures échographiques).

Les bornages du logiciel et les facteurs de correction, au 1^{er} trimestre et au 2^{ème} trimestre, sont détaillés dans les annexes I et II.

Un dossier de vérification répondant aux exigences de la norme NF EN ISO 15189 version 2007 a été réalisé pour le dosage de chaque marqueur sérique maternel (en 2008 pour les marqueurs du deuxième trimestre et en 2012 pour les marqueurs du premier trimestre).

Le logiciel LifeCycle n'a pas fait l'objet de vérification lors de la constitution de ces dossiers. De plus, la vérification régulière de son bon fonctionnement n'est pas formalisée et est effectuée ponctuellement sans instruction précise référencée.

L'intérêt de ce mémoire est donc de déterminer les vérifications à instaurer puis de les analyser pour s'assurer de la maîtrise du logiciel de calcul LifeCycle.

Parallèlement aux services techniques, Biomnis bénéficie de services supports et notamment du service informatique.

Ce dernier est responsable :

- du choix des équipements, en collaboration avec les biologistes,
- de la mise en place des matériels et logiciels achetés,

- de leurs maintenances, assurées par les différents prestataires et les fournisseurs d'automates,
- de la mise en place de développements des logiciels de l'informatique de production demandés par les responsables des services techniques,
- de l'accès au système et aux applications limité par l'attribution d'un code utilisateur et d'un mot de passe propres à chaque utilisateur,
- des sauvegardes,
- de l'archivage des dossiers patients,
- de la correcte transmission des informations et des résultats aux systèmes d'information externes au laboratoire.

Les connexions aux automates d'analyses et les modifications du paramétrage doivent être vérifiées par les biologistes.

A l'heure actuelle, aucune vérification régulière et référencée des données informatiques du service de dépistage de la trisomie 21 n'est effectuée. Or, la version 2012 de la norme NF EN ISO 15189 exige que les systèmes d'information soient vérifiés en termes de fonctionnement par le laboratoire.

Cette dernière version est applicable depuis le 1^{er} janvier 2014 mais les laboratoires déjà accrédités ont jusqu'au 1^{er} novembre 2015 pour la mettre en place.

Afin de se mettre en conformité avec ces nouvelles exigences, le second intérêt de ce mémoire est de déterminer les moyens à instaurer afin de contrôler l'exacte transmission des données informatiques au sein du service de dépistage de la trisomie 21.

Au global, les objectifs de ce mémoire sont :

1. la détermination et la formalisation des vérifications à réaliser :
 - pour le logiciel de calcul LifeCycle, à chaque changement de version et de façon continue ;
 - pour les données informatiques, lors de modification importante d'un des systèmes informatiques et de façon continue.
2. l'analyse de ces vérifications afin de s'assurer du bon fonctionnement du logiciel et de l'intégrité des données informatiques transmises.

Cette étude permettra la constitution d'un avenant aux dossiers de vérification des marqueurs sériques maternels.

I.2. Limites et plan de l'étude

Ce travail se limite au logiciel de calcul LifeCycle et à la transmission des données informatiques propres au service de dépistage de la trisomie 21. Ainsi, nous ne vérifierons pas l'ensemble de la chaîne de transfert d'information puisque les autres parties de cette chaîne sont sous la responsabilité du service informatique (sauvegardes, archivages,...).

Cette étude, propre au service de dépistage de la trisomie 21, pourra servir de base pour les autres services techniques, aucune analyse similaire n'ayant été réalisée dans le laboratoire,

Après un rappel des exigences réglementaires et normatives, nous présenterons une cartographie des flux informatiques d'un dossier de dépistage de trisomie 21 puis procéderons à une analyse de risques. Les moyens pour les maîtriser seront appliqués dans notre service puis nous étudierons les résultats qui en découlent.

II. METHODOLOGIE

II.1. Exigences réglementaires et normatives

II.1.1. Norme NF EN ISO 15189 version 2012

Dans la norme NF EN ISO 15189, les exigences concernant le SIL sont abordées dans les chapitres 5.3 et 5.10, celles du logiciel de calcul LifeCycle dans les chapitres 5.3, 5.5 et 5.10.

➤ Chapitre 5.3. Matériel de laboratoire, réactifs et consommables

La note 1 précise que toutes les composantes informatiques (SIL, middleware, serveur de résultats, logiciels des instruments) font parties du matériel de laboratoire et sont, à ce titre, considérées comme critiques c'est à dire qu'elles ont un impact sur la fiabilité et l'exactitude des résultats.

Ce matériel doit donc être :

- géré par une procédure (§5.3.1.1),
- vérifié, lors de l'installation et avant utilisation, afin de s'assurer de sa performance (§5.3.1.2),
- utilisé par du personnel formé et habilité (§5.3.1.3),
- entretenu (maintenances préventives) et mis hors service s'il se révèle défectueux (§5.3.1.5),
- enregistré (identification, dates de réception et de mise en service, instructions du fabricant, maintenances, traçabilité de ses performances) (§5.3.1.7).

➤ Chapitre 5.5. Processus analytique.

Si le laboratoire met en place sans modification une procédure analytique validée, il doit effectuer une vérification indépendante avant de l'utiliser afin de s'assurer que les performances annoncées sont obtenues (§5.5.1.2).

Le paragraphe 5.5.1.4 impose la détermination de l'incertitude de mesure pour chaque procédure de mesure. Cette incertitude est prise en compte lors de l'interprétation des résultats par le biologiste.

➤ Chapitre 5.10. Gestion des informations de laboratoire

Ce nouveau chapitre présente les exigences relatives à la gestion des informations de laboratoire.

La note du paragraphe 5.10.1 précise que « *les systèmes informatisés peuvent comprendre ceux qui sont intégrés au fonctionnement du matériel de laboratoire et des systèmes autonomes à l'aide de logiciels génériques (applications de traitement de texte, de feuille de calcul et de base de données qui génèrent, assemblent, communiquent et archivent les informations des patients et les comptes rendus)* ».

Le paragraphe 5.10.3 indique que les systèmes d'information doivent être validés par le fournisseur et vérifiés en termes de fonctionnement par le laboratoire avant application. De plus, une note mentionne qu'il peut être nécessaire de vérifier le bon fonctionnement des interfaces entre le système d'information du laboratoire et les autres systèmes.

II.1.2. SH REF 02, révision 04. Recueil des exigences spécifiques pour l'accréditation des laboratoires de biologie médicale selon la norme NF EN ISO 15189 : 2012

➤ Chapitre 5.3. Matériel de laboratoire, réactifs et consommables

Le SH REF 02 nous informe des dispositions réglementaires et législatives :

- le marquage CE des DM-DIV garantissant leur aptitude à répondre aux exigences de l'accréditation,
- la déclaration à l'ANSM des incidents mettant en cause le matériel de laboratoire.

Ce document apporte également des précisions concernant la vérification avant utilisation des équipements médicaux (§5.3.1.2). Elle consiste à analyser des échantillons de contrôle et à s'assurer de la cohérence des résultats avec ceux obtenus par des équipements antérieurs. Si ces équipements sont utilisés strictement dans les conditions préconisées par le fabricant, le laboratoire vérifie simplement ses performances sur site.

De plus, une note précise que la constitution d'un dossier de vérification permet de prouver la conformité de l'équipement (§5.3.1.2 et §5.3.2.3).

➤ Chapitre 5.5. Processus analytique.

Ce chapitre rappelle que, dans le cas de l'utilisation de méthodes reconnues, la validation de celles-ci repose simplement sur une vérification de ses performances sur site (§5.5.1.2).

Le paragraphe 5.5.1.4 porte sur l'évaluation de l'incertitude de mesure lorsqu'elle est possible et pertinente. Le document EA 4/16 informe sur les différentes démarches d'estimation de l'incertitude.

De plus, une note indique que, dans le cas d'un équipement biomédical utilisé depuis plusieurs mois, ce dossier peut être établi à partir des données disponibles accumulées et conseille de se reporter au SH GTA 04 (§ 5.5.1.2/5.5.1.3).

➤ Chapitre 5.10. Gestion des informations de laboratoire

Le SH REF 02 rappelle que les incidents dus aux logiciels doivent être signalés sans délai à l'ANSM (§5.10.3).

De plus, une note stipule la vérification à fréquence définie des saisies manuelles des données électroniques/informatisées (§5.10.3) ; une deuxième recommande de se reporter au Guide Technique d'Accréditation SH GTA 02 (§5.10).

II.1.3. SH GTA 02, révision 00. Guide technique d'accréditation pour l'évaluation des systèmes informatiques en biologie médicale.

Ce guide définit des recommandations pour la maîtrise des moyens informatiques au sein des laboratoires.

Le chapitre 8 traite de la validation et de la vérification des systèmes informatiques.

La vérification du paramétrage peut se faire au moyen de dossiers « patients-tests », il est nécessaire de vérifier :

- les examens,
- les textes ou commentaires codés,
- les connexions,
- les règles de gestion des examens,
- les alarmes transmises par les analyseurs,
- le format de rendu des résultats.

Ces vérifications sont à réaliser à l'installation du système avant sa mise en service, après un changement de version ou de protocole de connexion d'un analyseur. De plus, le laboratoire définit une périodicité de vérification continue.

A noter que les logiciels de bureautique ne sont pas à vérifier sauf cas particulier (par exemple, les feuilles de calcul de tableur).

II.1.4. SH GTA 04, révision 01. Guide technique d'accréditation de vérification (portée A) / validation (portée B) des méthodes en biologie médicale.

Ce document rappelle les exigences d'accréditation et propose des recommandations pour la vérification/validation des méthodes.

Cette évaluation doit être initiale puis se poursuivre dans le temps. Dans certains cas, cette vérification est une simple confirmation *a posteriori*.

De plus, il recommande de mettre en place une politique de gestion de risques comme indiqué dans le paragraphe 4.14.6 de la norme NF EN ISO 15189 version 2012.

II.2. Outils qualité

II.2.1. Cartographie des flux

Le logiciel LifeCycle est connecté au logiciel « maison » OpenT21, dédié au dépistage de la trisomie 21, annexe du système informatique du laboratoire. OpenT21 envoie les données démographiques et les résultats des dosages à LifeCycle qui calcule le risque de trisomie 21 et les résultats sont renvoyés à OpenT21 (cf annexe III).

II.2.2. Analyse et maîtrise des risques

La gestion des risques pour l'étape du processus « Calcul du risque et validation » a été étudiée avec l'ensemble du personnel du service de dépistage de la trisomie 21.

Le diagramme d'ISHIKAWA suivant nous a tout d'abord permis d'identifier les risques potentiels responsables de l'absence de résultat, de fournir des résultats erronés ou accompagnés d'une interprétation inexacte. Ces risques sont classés en 5 catégories, les 5 M : Milieu, Matières, Méthodes, Matériel, Main d'œuvre.

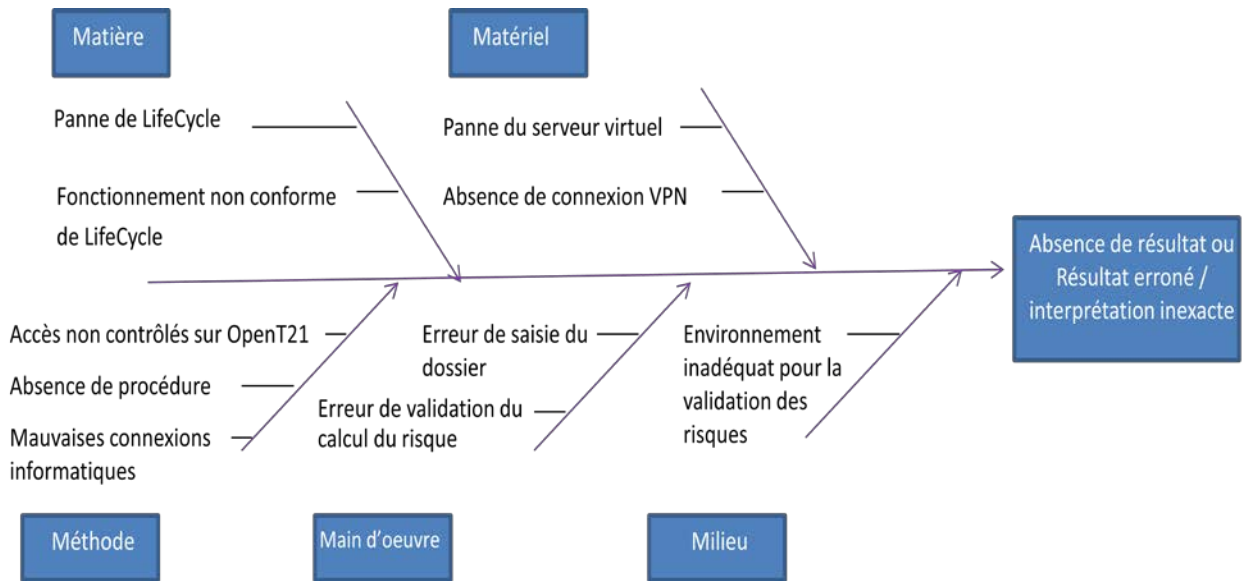


Figure 2 : Diagramme d'ISHIKAWA pour le processus «Calcul du risque et Validation »

Nous avons ensuite appliqué la méthode AMDEC. Chaque risque a été évalué par un indice de criticité prenant en compte sa gravité (G), sa fréquence (F) et sa détectabilité (D) afin de hiérarchiser les moyens de maîtrise à mettre en place.

| Cotation | Gravité (G) | Fréquence (F) | Détectabilité (D) |
|----------|-------------|---------------|-------------------|
| 1 | mineure | rare | facile |
| 2 | moyenne | occasionnelle | aléatoire |
| 3 | majeure | fréquente | non détectable |

Tableau 1 : Cotation utilisée pour établir l'indice de criticité

| Etape du processus | Classification 5M | Nature du risque | Indice de criticité (GxFxD) | Moyens de maîtrise |
|--------------------------------|-------------------|---|-----------------------------|--|
| Calcul du risque et validation | Main d'œuvre | Saisie du dossier | 3x3x1 = 9 | - Habilitation du personnel puis maintien des compétences - Saisie et contrôle visuel par une 2 ^{ème} personne - Renseignements cliniques retranscrits sur le résultat pour contrôle par le médecin, le laboratoire et la patiente. |
| | | Validation du calcul du risque | 3x1x2 = 6 | - Habilitation du personnel puis maintien des compétences - Validation sur OpenT21 (surlignage des valeurs hors normes, messages d'alerte, textes codés automatiques) |
| | Matière | LifeCycle | 3x1x2 = 6 | - Surveillance des médianes et du pourcentage de dossiers à risque - EEQ - Dossiers tests si modifications du logiciel - Connexion VPN avec PerkinElmer |
| | Matériel | Serveur virtuel Liaison VPN | 3x1x2 = 6 | Sous la responsabilité du service informatique |
| | Milieu | Environnement de validation des risques | 2x1x2 = 4 | Bureau approprié, à proximité du secrétariat et des pièces techniques, isolement sonore |
| | Méthode | LifeCycle, propriété et responsabilité de PerkinElmer | 3x1x1 = 3 | Fonctionnement en Blackbox (le logiciel sert exclusivement au calcul) |
| | | OpenT21, axe central du service T21 | | Toutes les actions se font sur OpenT21 : - sécurités : accès et droits selon utilisateurs - instructions : fiches décisionnelles |
| | | Connexions informatiques | | Vérification des transferts informatiques |

Tableau 2 : Analyse des risques, de leur criticité et moyens de maîtrise

Suite à cette analyse de risques, 4 indicateurs de maîtrise ont été mis en place :

1. Nombre de dossiers recréés par mois suite à une erreur de saisie (risque : erreur de saisie du dossier),
2. Surveillance mensuelle des médianes de chaque marqueur sérique maternel et de la CN (risque : fonctionnement non conforme de LifeCycle),
3. Surveillance mensuelle du pourcentage de dossiers à risque accru de trisomie 21 (risque supérieur à 1/250) pour chaque type de test (risque : fonctionnement non conforme de LifeCycle),
4. Pourcentage de résultats exacts d'EEQ (risque : fonctionnement non conforme de LifeCycle).

III. APPLICATION AU SERVICE DE DEPISTAGE DE LA TRISOMIE 21 : RESULTATS ET DISCUSSION

Les différentes vérifications à réaliser pour s'assurer de la maîtrise de chaque étape sont définies dans la figure 3.

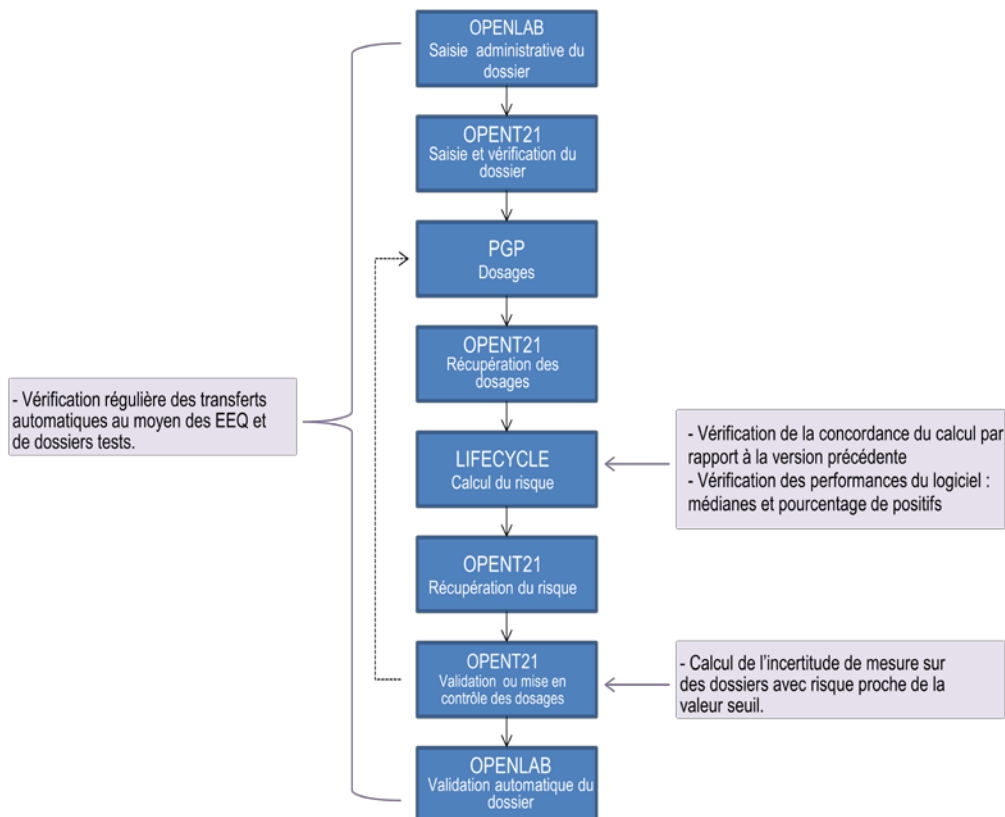


Figure 3 : Vérifications à réaliser au sein du service de dépistage de la trisomie 21

III.1. Vérification de la concordance du calcul par rapport à la version précédente

Des dossiers pour lesquels le risque a été calculé avec la version 3.2 du logiciel ont été dupliqués en dossiers tests et calculés avec la version 4.0. L'ensemble des résultats est répertorié dans les tableaux suivants.

Premier trimestre :

| Numéro dossier patiente | Cas particulier | PAPP-A MoM v3.2 | PAPP-A MoM v4.0 | hCG β MoM v3.2 | hCG β MoM v4.0 | CN MoM v3.2 | CN MoM v4.0 | Risque 1/... v3.2 | Risque 1/... v4.0 |
|-------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------------|----------------------|-------------|-------------|-------------------|-------------------|
| 2027224237 | 61kg Europe | 0,36 | 0,36 | 0,64 | 0,64 | 0,43 | 0,43 | 11254 | 11254 |

Deuxième trimestre :

| Numéro dossier patiente | Cas particulier | AFP MoM v3.2 | AFP MoM v4.0 | hCG 2 MoM v3.2 | hCG 2 MoM v4.0 | uE3 MoM v3.2 | uE3 MoM v4.0 | CN MoM v3.2 | CN MoM v4.0 | Risque 1/... v3.2 | Risque 1/... v4.0 |
|-------------------------|---------------------------------|--------------|--------------|-------------------|-------------------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------------|-------------------|
| 2027224267 | Fumeuse 1 ^{er} jumeau | 0,66 | 0,66 | 2,03 | 2,03 | / | / | 0,84 | 0,84 | 1158 | 1158 |
| 2023676929 | Fumeuse 2 ^{ème} jumeau | 0,66 | 0,66 | 2,03 | 2,03 | / | / | 0,93 | 0,93 | 1048 | 1048 |
| 2027224282 | 65kg Asiatique | 1,26 | 1,26 | 2,21 | 2,21 | 1,46 | 1,46 | 1,33 | 1,33 | 57 | 57 |
| 2027224295 | 80kg Autres | 0,74 | 0,74 | 1,13 | 1,13 | / | / | / | / | 114 | 114 |
| 2027304930 | Antécédent trisomie 21 | 0,93 | 0,93 | 0,72 | 0,72 | 0,91 | 0,91 | / | / | 587 | 587 |

Tableaux 3 : Dossiers tests réalisés pour vérifier la version 4.0 de LifeCycle

Dans tous les cas avec la version 4.0, les MoM et le calcul de risque sont identiques à ceux obtenus avec la version 3.2.

III.2. Calcul de l'impact de l'incertitude de mesure sur des dossiers avec un risque proche de 1/250

75 dossiers, avec un calcul de risque proche de 1/250, ont été recalculés en appliquant l'incertitude de mesure U de manière à estimer le risque le plus élevé et le risque le plus faible, c'est à dire :

- au premier trimestre de la grossesse,
 - hCG bêta la plus élevée avec PAPP-A la plus faible
 - hCG bêta la plus faible avec PAPP-A la plus élevée

- au second trimestre de la grossesse,
 - hCG bêta la plus élevée avec AFP la plus faible (\pm estriol le plus faible)
 - hCG bêta la plus faible avec AFP la plus élevée (\pm estriol le plus élevé)

Les incertitudes de mesure ont été déterminées à partir des données internes (CQI) et des données externes (EEQ) du service (cf annexe IV). Elles sont répertoriées dans les tableaux ci-dessous.

Premier trimestre :

| PAPP-A (mU/L) | Zone | Incertitude de mesure |
|---------------|--------|-----------------------|
| Niveau 1 | < 1000 | 49,87 |
| Niveau 2 | > 1000 | 142,52 |

| hCG bêta (U/L) | Zone | Incertitude de mesure |
|----------------|---------|-----------------------|
| Niveau 1 | < 40 | 2,17 |
| Niveau 2 | 40 à 80 | 3,93 |
| Niveau 3 | > 80 | 6,53 |

Deuxième trimestre :

| AFP (kU/L) | Zone | Incertitude de mesure |
|------------|------|-----------------------|
| Niveau 1 | < 28 | 0,89 |
| Niveau 2 | > 28 | 2,38 |

| hCG bêta (U/L) | Zone | Incertitude de mesure |
|----------------|------|-----------------------|
| Niveau 1 | < 20 | 1,75 |
| Niveau 2 | > 20 | 4,10 |

| Estriol (nmol/L) | Zone | Incertitude de mesure |
|------------------|------|-----------------------|
| Niveau 1 | < 3 | 0,44 |
| Niveau 2 | > 3 | 0,61 |

Tableaux 4 : Incertitudes de mesure des marqueurs sériques maternels

Les risques recalculés pour les 75 dossiers sont présentés dans les annexes V, VI, VII.

Au sein de notre laboratoire équipé d'AutoDelfia et de LifeCycle :

- un « risque moyen » à 1/248 pourrait varier en moyenne de 1/209 à 1/300 au premier trimestre,
- un « risque moyen » à 1/247 pourrait varier en moyenne de 1/169 à 1/377 pour un double test,
- un « risque moyen » à 1/244 pourrait varier en moyenne de 1/147 à 1/385 pour un triple test.

A noter qu'il s'agit de variations extrêmes du risque prenant en compte les valeurs les plus péjoratives des paramètres, et inversement, ainsi que la variabilité entre laboratoires utilisant la même technique.

Pour évaluer la zone à l'intérieur de laquelle il est nécessaire de confirmer un risque négatif dans la validation quotidienne, nous avons analysé :

- 30 tests mis en contrôle avec un risque compris en 1/250 et 1/400. Tous les paramètres intervenant dans le calcul du risque ont été redosés (sauf ceux hors bornage) puis le risque est recalculé de manière à obtenir le risque le plus élevé que ce soit avec les 1^{ers} dosages ou les 2^{èmes} dosages.

| Risque au 1 ^{er} trimestre | | | Risque au 2 ^{ème} trimestre Double test | | | Risque au 2 ^{ème} trimestre Triple test | | |
|-------------------------------------|----------------|------------------------------|---|----------------|------------------------------|---|----------------|------------------------------|
| Numéro de dossier | Risque initial | Risque rendu après redosages | Numéro de dossier | Risque initial | Risque rendu après redosages | Numéro de dossier | Risque initial | Risque rendu après redosages |
| 20300 00397 | 347 | 250 | 20333 99324 | 286 | 286 | 20328 95740 | 367 | 313 |
| 20353 08384 | 315 | 308 | 20313 35180 | 323 | 317 | 20304 91314 | 290 | 189 |
| 20300 21332 | 291 | 291 | 20305 72861 | 322 | 305 | 20330 19803 | 376 | 343 |
| 20300 44274 | 310 | 297 | 20330 67714 | 314 | 296 | 20320 13895 | 355 | 355 |
| 20300 44504 | 327 | 334 | 20319 78085 | 311 | 311 | 20328 07856 | 373 | 348 |
| 20353 08003 | 340 | 338 | 20347 41135 | 338 | 312 | 20344 53665 | 298 | 298 |
| 20353 03584 | 304 | 304 | 20329 77293 | 281 | 250 | 20332 93542 | 354 | 342 |
| 20352 91161 | 319 | 316 | 20349 09876 | 330 | 321 | 20320 38121 | 319 | 304 |
| 20352 90725 | 324 | 324 | 20342 75206 | 349 | 339 | 20348 13209 | 289 | 249 |
| 20352 87261 | 304 | 283 | 20351 74027 | 286 | 286 | 20339 06582 | 362 | 362 |

Tableau 5 : Risques de trisomie 21 initiaux et risques de trisomie 21 rendus après redosages

Avec ces 30 tests dont le risque est proche de la valeur seuil, 4 calculs de risque basculent dans un groupe à risque accru de trisomie 21.

- les échanges avec un laboratoire référent. Ces échanges ont été effectués dans le cadre d'un diagnostic de trisomie 21 avec un dépistage négatif. Hormis les dépistages avec l'estriol qui n'est pas dosé par le laboratoire référent, tous les dossiers réalisés depuis l'installation de la version 4 du logiciel (24 septembre 2013) sont présentés ci-dessous.

| Numéro de dossier | Type de tests | Biomnis Risque 1/... | Laboratoire référent Risque 1/... | |
|-------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------------------|------|
| 2027571286 | 1 ^{er} trimestre | 419 | 412 | |
| 2027789494 | | 1263 | 1085 | |
| 2028026066 | | 3781 | 3194 | |
| 2028135708 | | 6493 | 6337 | |
| 2028233584 | | 1227 | 1219 | |
| 2028379764 | | 310 | 344 | |
| 2028940818 | | 781 | 993 | |
| 2029470489 | | 3534 | 3533 | |
| 2030300556 | | 567 | 528 | |
| 2030429366 | | 320 | 404 | |
| 2030987989 | | 455 | 496 | |
| 2031253198 | | 2251 | 2205 | |
| 2031365198 | | 450 | 562 | |
| 2031424971 | | 2399 | 2533 | |
| 2031445589 | | 523 | 455 | |
| 2031506740 | | 935 | 782 | |
| 2031995730 | | 731 | 837 | |
| 2032034912 | | 786 | 677 | |
| 2027593473 | | 2 ^{ème} trimestre | 1352 | 1042 |
| 2028233608 | | | 2353 | 2032 |
| 2029493965 | 471 | | 800 | |

Tableau 6 : Comparaison des risques de trisomie 21 dans le cas des faux négatifs

L'interprétation du calcul de risque aurait été identique dans un autre laboratoire utilisant les automates et logiciel PerkinElmer.

En fonction des variations observées, il a été décidé :

1. que les valeurs de risques proches de la valeur seuil, c'est à dire comprises entre 1/251 et 1/280, seront systématiquement modifiées à 1/250.
2. de mettre en contrôle les dossiers pour lesquels le risque est compris entre :
 - 1/281 et 1/350 pour les risques au 1^{er} trimestre et au 2^{ème} trimestre en double test,
 - 1/281 et 1/400 pour les risques au 2^{ème} trimestre en triple test.

III.3. Vérification des performances du logiciel : médianes et pourcentages de positifs

Afin de vérifier les performances du logiciel de calcul LifeCycle, nous avons tout d'abord étudié rétrospectivement les médianes cumulées depuis l'installation de la version 4.0 du logiciel. Une analyse mensuelle des médianes a également été mise en place.

Premier trimestre :

| Semaines d'aménorrhée | Nombre de dossiers | PAPP-A MoM | hCG ² MoM |
|-----------------------|--------------------|------------|----------------------|
| 11 à 11+6 | 9371 | 1,02 | 1,04 |
| 12 à 12+6 | 61392 | 1,03 | 1,01 |
| 13 à 13+6 | 70214 | 1,04 | 1,02 |

Deuxième trimestre :

| Semaines d'aménorrhée | Nombre de dossiers bitest | Nombre de dossiers triple test | AFP MoM | hCG ² MoM | uE3 MoM |
|-----------------------|---------------------------|--------------------------------|---------|----------------------|---------|
| 14 à 14+6 | 17002 | 4582 | 0,99 | 0,99 | 1,02 |
| 15 à 15+6 | 11379 | 4014 | 1,01 | 0,97 | 1,03 |
| 16 à 16+6 | 8483 | 3069 | 1,00 | 0,97 | 1,01 |
| 17 à 17+6 | 6521 | 2314 | 1,02 | 1,00 | 1,04 |
| 18 à 18+6 | 1223 | 405 | 1,02 | 1,03 | 1,03 |
| 19 à 19+6 | 420 | 135 | 1,03 | 0,92 | 1,09 |

Tableaux 7 : Médianes cumulées, grossesses monofoetales

| Semaines d'aménorrhée | Nombre de dossiers bitest | Nombre de dossiers triple test | AFP MoM | hCG ² MoM | uE3 MoM |
|-----------------------|---------------------------|--------------------------------|---------|----------------------|---------|
| 14 à 14+6 | 643 | 215 | 1,05 | 1,1 | 0,81 |
| 15 à 15+6 | 625 | 233 | 1,07 | 0,99 | 0,82 |
| 16 à 16+6 | 365 | 129 | 0,98 | 1,13 | 0,85 |
| 17 à 17+6 | 249 | 91 | 1,00 | 1,12 | 0,91 |
| 18 à 18+6 | 34 | 8 | 1,00 | 1,03 | 0,80 |
| 19 à 19+6 | 6 | 0 | 0,88 | 1,22 | / |

Tableau 8 : Médianes cumulées, grossesses gémeillaires

Concernant les grossesses monofoetales, les médianes se situent entre 0,95 et 1,05 MoM ce qui est recommandé par PerkinElmer.

Concernant les grossesses gémeillaires, le nombre de dossiers est insuffisant pour réaliser une évaluation précise des médianes par semaine d'aménorrhée. On observe cependant une répartition correcte des marqueurs de part et d'autre de la médiane.

Le pourcentage de positifs est vérifié et tracé mensuellement lors de la vérification des médianes. Le tableau ci-dessous répertorie les pourcentages de positifs observés depuis l'installation de la version 4.0 de LifeCycle en septembre 2013.

| Type de test | Dépistage combiné | Dépistage séquentiel intégré | Dépistage avec les marqueurs sériques maternels seuls |
|-----------------------|-------------------|------------------------------|---|
| Nombre de dossiers | 146435 | 25826 | 23670 |
| % de risques positifs | 3,28% | 3,49% | 11,44% |

Tableau 9 : Pourcentages de risques positifs depuis septembre 2013

Pour les dépistages combinés et séquentiels intégrés, le pourcentage de risque accru de trisomie 21 est inférieur à celui attendu d'après la littérature internationale.

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ces résultats :

- biais de sélection des patientes ayant une clarté nucale supérieure à 3,5mm et qui ne réalisent pas le test de dépistage. En effet, ces patientes ont directement accès à une biopsie de trophoblastes ou à une amniocentèse.
- MoM de clarté nucale décalées.

| Semaines d'aménorrhée | Nombre de dossiers | CN MoM |
|-----------------------|--------------------|--------|
| 11 à 11+6 | 28444 | 0,83 |
| 12 à 12+6 | 97225 | 0,88 |
| 13 à 13+6 | 38067 | 0,92 |

Tableau 10 : Médianes de clarté nucale cumulées depuis septembre 2013

III.4. Vérification des transferts automatiques

Ces transferts automatiques sont contrôlés grâce :

- aux EEQ. Leur traitement, identique à un échantillon patient, assure une vérification continue du système.
- à des dossiers tests.

➤ Choix des dossiers :

Des dossiers tests sont créés pour les 3 analyses (dépistage combiné au premier trimestre, dépistage séquentiel intégré au deuxième trimestre et dépistage par les marqueurs sériques maternels seuls) et doivent refléter la plupart des cas particuliers.

➤ Fréquence :

Nous avons décidé de créer des dossiers tests à chaque modification importante d'un des systèmes informatiques afin de vérifier la concordance des résultats par rapport au système précédent.

De plus, une vérification régulière (tous les 6 mois) de la bonne transmission des données a été mise en place.

➤ Données à vérifier :

- . l'identité de la patiente
- . les renseignements cliniques fournis (âge de la patiente, poids, tabac, diabète, origine géographique, données sur la grossesse, mesures échographiques),
- . les dosages des paramètres biologiques et leur conversion en MoM,
- . le risque de trisomie 21,
- . la conclusion et les commentaires à la validation.

➤ Traçabilité :

Ces vérifications sont tracées par l'édition papier des copies d'écran et sont conservés dans le service.

IV. CONCLUSION

L'établissement d'une cartographie des flux informatiques pour un dossier de dépistage de trisomie 21 ainsi que la mise en place d'une politique de gestion des risques ont permis d'établir une méthodologie pour effectuer des vérifications concernant le logiciel de calcul LifeCycle et la transmission des données informatiques au sein du service de dépistage de la trisomie 21.

Leurs analyses ont prouvé les performances de la version 4.0 du logiciel de calcul LifeCycle. Son bon fonctionnement est à présent surveillé régulièrement grâce à la mise en place d'indicateurs qualité (suivi des médianes et du pourcentage de dossiers à risque accru) lesquels sont présentés et discutés à chaque réunion de service. De plus, l'évaluation de l'impact de l'incertitude de mesure sur le risque de trisomie 21 a permis d'améliorer notre pratique de validation en définissant notamment les seuils de remise en contrôle en fonction du type de test. Ces seuils seront réévalués tous les ans à chaque nouvelle estimation des incertitudes de mesure.

La bonne transmission des données informatiques au sein de notre service est également vérifiée grâce à la création de dossiers tests, au minimum deux fois par an si aucune modification d'un des systèmes informatiques n'a eu lieu.

Le pourcentage de résultats exacts d'EEQ, permettant de vérifier l'ensemble de la chaîne de transfert d'information ainsi que le logiciel de calcul, a été choisi comme indicateur qualité.

L'ensemble de ces vérifications sera formalisé dans une instruction de travail « Vérification du logiciel de calcul LifeCycle et des transferts automatiques » et permettra, avec leurs analyses, la constitution d'un avenant aux dossiers de validation des marqueurs sériques maternels. Ce travail servira également de référence aux autres services techniques du laboratoire qui pourront notamment appliquer la méthodologie concernant la vérification des transferts automatiques.

Un esprit critique doit toutefois être conservé car ces vérifications ne permettent pas de tout contrôler. En effet, le laboratoire peut être confronté à un scénario non testé. Il sera alors nécessaire d'effectuer une mesure corrective, de la tracer et de réaliser une analyse de l'étendue de ce scénario.

Bibliographie

Norme NF EN ISO 15189, version 2012 : Exigences concernant la qualité et la compétence.

SH REF 02, révision 04 : Recueil des exigences spécifiques pour l'accréditation des laboratoires de biologie médicale selon la norme NF EN ISO 15189.

SH GTA 02, révision 00 : Guide technique d'accréditation pour l'évaluation des systèmes informatiques en biologie médicale.

SH GTA 04, révision 01 : Guide technique d'accréditation de vérification (portée A) / validation (portée B) des méthodes en biologie médicale.

EA 4/16 : Lignes directrices d'EA pour l'expression de l'incertitude des résultats d'essais quantitatifs.

Annexes

Annexe I : Bornes et facteurs de correction appliqués aux marqueurs sériques maternels du premier trimestre

Annexe II : Bornes et facteurs de correction appliqués aux marqueurs sériques maternels du second trimestre

Annexe III : Cartographie des flux informatiques pour un dossier de dépistage de la trisomie 21.

Annexe IV : Fiche d'évaluation annuelle des incertitudes de mesure

Annexe V : Incertitude sur le calcul de risque pour les dépistages du premier trimestre

Annexe VI : Incertitude sur le calcul de risque pour les dépistages du second trimestre bitest

Annexe VII : Incertitude sur le calcul de risque pour les dépistages du second trimestre triple test

Annexe I

Bornes et facteurs de correction appliqués aux marqueurs sériques maternels du premier trimestre

Calcul du risque de trisomie 21 dans le logiciel de calcul LifeCycle version 4.0

Bornes

| | | | |
|---------------------------------|----------------|---------------------|------------|
| Age gestationnel | 9,0 SA | 13,6 SA | |
| Poids | 40 kg | 120 kg | |
| Age à terme | 13 ans | 50 ans | |
| LCC | 40 mm | 85 mm | |
| CN | 0,2 mm | 30 mm | |
| MoM (bornes inférieures) | PAPP-A 0,20 | hCG β 0,30 | CN 0,80 |
| MoM (bornes supérieures) | PAPP-A 3,00 | hCG β 5,00 | CN 2,50 |

Facteurs de correction

Origine géographique

MoM corrigées = MoM / facteur de correction

Europe et Afrique du nord
Afrique sub-saharienne et Antilles
Asie
Autres

| PAPP-A | hCG β | CN |
|--------|-------------|----|
| / | / | / |
| 1,55 | 1,11 | / |
| 1,08 | 0,93 | / |
| / | / | / |

Tabac

Fumeuse = non fumeuse / facteur de correction

| PAPP-A | hCG β | CN |
|--------|-------------|----|
| 0,83 | 0,88 | / |

Diabète insulino-dépendant

Diabétique = non diabétique / facteur de correction

| PAPP-A | hCG β | CN |
|--------|-------------|----|
| 1,02 | 0,98 | / |

Antériorité de trisomie 21

Facteur de correction = 0,0042
affecte le risque lié à l'âge

Annexe II

Bornes et facteurs de correction appliqués aux marqueurs sériques maternels du second trimestre

Calcul du risque de trisomie 21 dans le logiciel de calcul LifeCycle version 4.0

Bornes

| | | | |
|--------------------------|---------|-------------|------|
| Age gestationnel | 14,0 SA | 20 SA | |
| Poids | 40 kg | 120 kg | |
| Age à terme | 13 ans | 50 ans | |
| LCC | 40 mm | 85 mm | |
| CN | 0,1 mm | 100 mm | |
| MoM (bornes inférieures) | AFP | hCG β | uE3 |
| | 0,40 | 0,30 | 0,40 |
| MoM (bornes supérieures) | AFP | hCG β | uE3 |
| | 3,00 | 5,00 | 2,00 |

Jumeaux

| | | | |
|---------------------|------|-------------|------|
| Facteurs correctifs | AFP | hCG β | uE3 |
| | 2,23 | 2,08 | 1,61 |

Facteurs de correction

Origine géographique

MoM corrigées = MoM / facteur de correction

Europe et Afrique du nord
Afrique sub-saharienne et Antilles
Asie
Autres

| | | |
|-----|-------------|-----|
| AFP | hCG β | uE3 |
| / | / | / |
| / | 1,11 | / |
| / | 0,93 | / |
| / | 1,06 | / |

Tabac

Fumeuse = non fumeuse / facteur de correction

| | | |
|------|-------------|------|
| AFP | hCG β | uE3 |
| 1,03 | 0,88 | 0,97 |

Diabète insulino-dépendant

Diabétique = non diabétique / facteur de correction

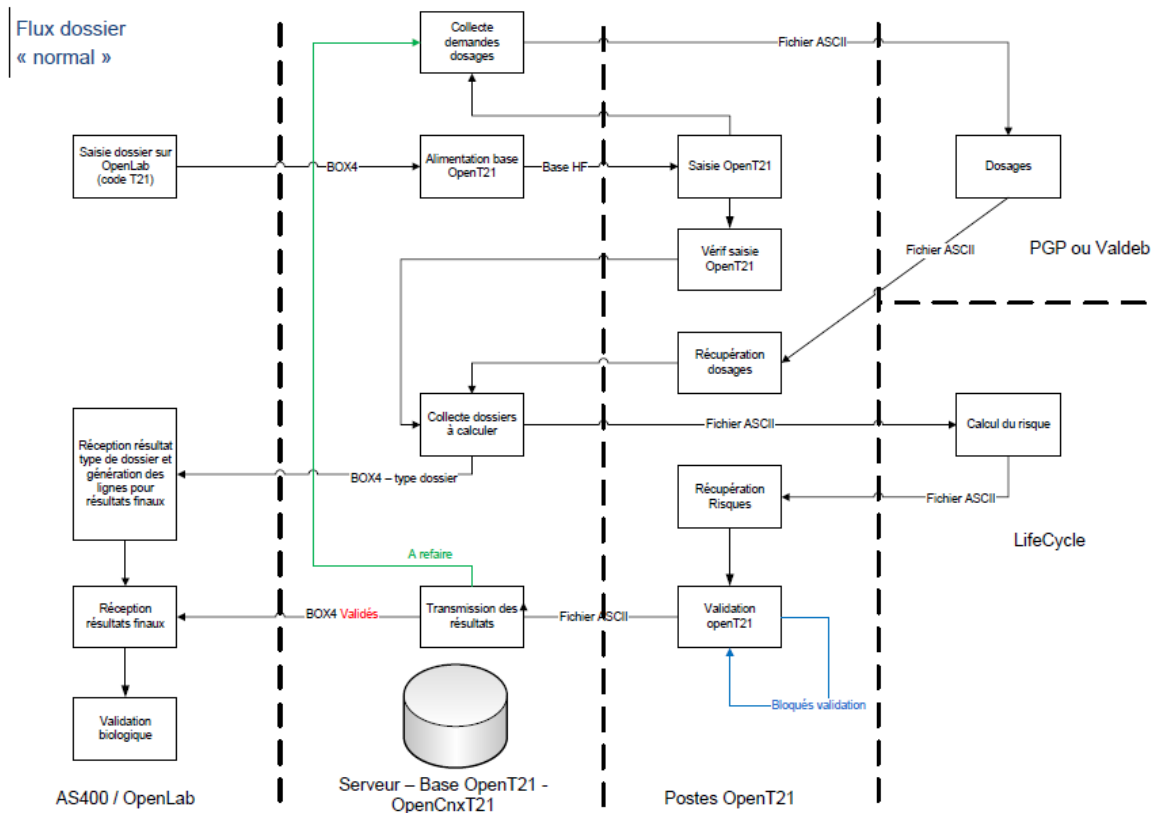
| | | |
|------|-------------|------|
| AFP | hCG β | uE3 |
| 0,90 | 0,96 | 0,93 |

Antériorité de trisomie 21

Facteur de correction = 0,0042
affecte le risque lié à l'âge

Annexe III

Cartographie des flux informatiques pour un dossier de dépistage de trisomie 21



BOX 4 : Standard Biomnis de transfert d'informations à une connexion automate

Base HF : base HyperFile. Base dans laquelle est stockée l'ensemble des données exploitées par le logiciel OpenT21.

Fichier ASCII : fichier texte

Annexe IV



FICHE D'EVALUATION ANNUELLE DES INCERTITUDES DE MESURES

B-DIT-ENR-010
Version : 1

| | | | | | | | |
|---|--------------------|-----------------|-----------------|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| Paramètre étudié : | | | | | | | |
| Automate / n°interne | | | | | | | |
| Mode de calcul : CIQ + EEQ | | | | | | | |
| Données CIQ | | | | Données EEQ | | | |
| <i>Nom des contrôles</i> | <i>Fourn.</i> | <i>Réf.</i> | <i>Lot</i> | <i>Fournisseur EEQ / Programme</i> | | | <i>Unité</i> |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | <i>Niveau 1</i> | <i>Niveau 2</i> | <i>Niveau 3</i> | | <i>Niveau 1</i> | <i>Niveau 2</i> | <i>Niveau 3</i> |
| | | | | | | | |
| <i>Logiciel de suivi</i> | | | | <i>Nombre d'échantillons</i> | | | |
| | | | | | | | |
| <i>Période d'étude</i> | | | | <i>Moyenne des écarts</i> | | | |
| | | | | | | | |
| <i>Nombre de mesures</i> | | | | <i>Ecart-type des écarts</i> | | | |
| | | | | | | | |
| <i>Moyenne</i> | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| <i>CY (%)</i> | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| <i>Ecart-type</i> | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| $u(CIQ) = \sigma_{CQI}$ | | | | $u(EEQ) = \sqrt{\left(\frac{s}{\sqrt{n}}\right)^2 + \sigma_e^2}$ | | | |
| | | | | | | | |
| Incertitude élargie $U = 2 u(C) = 2 \sqrt{u^2(CIQ) + u^2(EEQ)}$ | | | | | | | |
| | <i>Incertitude</i> | | | <i>Expression du résultat</i> | | | |
| | <i>Niveau 1</i> | | | | | | |
| | <i>Niveau 2</i> | | | | | | |
| | <i>Niveau 3</i> | | | | | | |
| Remarque : | | | | | | | |
| | | | | | | | |

1/1

Annexe V

Incertitude sur le calcul de risque Dépistage au 1^{er} trimestre

| | | Numéro de dossier | Risque 1/... | | |
|------------------|----------|-------------------|--------------|---------------|----------------|
| | | | Rendu | Le plus élevé | Le plus faible |
| PAPP-A | Niveau 1 | 2031349890 | 248 | 178 | 340 |
| | | 2031865046 | 248 | 197 | 310 |
| | | 2032808666 | 249 | 168 | 364 |
| | | 2033087912 | 249 | 225 | 276 |
| | | 2033131221 | 249 | 195 | 319 |
| | Niveau 2 | 2031192054 | 249 | 191 | 324 |
| | | 2031192113 | 248 | 202 | 309 |
| | | 2031667704 | 249 | 206 | 276 |
| | | 2031784622 | 248 | 244 | 278 |
| | | 2031919669 | 248 | 214 | 291 |
| hCG ² | Niveau 1 | 2032153715 | 248 | 194 | 320 |
| | | 2033025291 | 248 | 206 | 298 |
| | | 2033110640 | 249 | 214 | 289 |
| | | 2033844327 | 248 | 220 | 282 |
| | | 2034759009 | 249 | 204 | 313 |
| | Niveau 2 | 2032717721 | 248 | 212 | 292 |
| | | 2032940345 | 249 | 208 | 299 |
| | | 2033492192 | 249 | 220 | 284 |
| | | 2033580503 | 249 | 225 | 307 |
| | | 2033720765 | 249 | 191 | 325 |
| | Niveau 3 | 2033434343 | 248 | 219 | 281 |
| | | 2033967996 | 249 | 218 | 286 |
| | | 2034321077 | 248 | 210 | 294 |
| | | 2031193555 | 247 | 240 | 271 |
| | | 2032281852 | 247 | 227 | 272 |
| | | moyenne | 248 | 209 | 300 |

Annexe VI

Incertitude sur le calcul de risque Dépistage au 2ème trimestre bitest

| | | Numéro de dossier | Risque 1/... | | |
|------------------|----------|-------------------|--------------|---------------|----------------|
| | | | Rendu | Le plus élevé | Le plus faible |
| AFP | Niveau 1 | 2033003325 | 247 | 139 | 424 |
| | | 2032336197 | 247 | 140 | 423 |
| | | 2031724618 | 246 | 199 | 307 |
| | | 2031438749 | 248 | 181 | 343 |
| | | 2033866727 | 245 | 148 | 417 |
| | Niveau 2 | 2034946896 | 245 | 172 | 351 |
| | | 2031848085 | 245 | 180 | 305 |
| | | 2030772905 | 248 | 175 | 352 |
| | | 2031137160 | 248 | 160 | 388 |
| | | 2032175435 | 248 | 157 | 407 |
| hCG ² | Niveau 1 | 2033622947 | 245 | 182 | 403 |
| | | 2032517541 | 246 | 189 | 427 |
| | | 2032179630 | 248 | 180 | 347 |
| | | 2033412801 | 248 | 199 | 398 |
| | | 2034436841 | 248 | 158 | 393 |
| | Niveau 2 | 2032317325 | 244 | 163 | 369 |
| | | 2030812776 | 246 | 140 | 446 |
| | | 2031069765 | 246 | 136 | 401 |
| | | 2031992418 | 247 | 172 | 339 |
| | | 2032515607 | 249 | 202 | 308 |
| | | moyenne | 247 | 169 | 377 |

Annexe VII

Incertitude sur le calcul de risque Dépistage au 2ème trimestre triple test

| | | Numéro de dossier | Risque 1/... | | |
|------------------|----------|-------------------|--------------|---------------|----------------|
| | | | Rendu | Le plus élevé | Le plus faible |
| AFP | Niveau 1 | 2033847451 | 241 | 141 | 352 |
| | | 2032093748 | 244 | 154 | 340 |
| | | 2032490422 | 243 | 218 | 247 |
| | | 2035211295 | 240 | 176 | 289 |
| | | 2032235285 | 244 | 148 | 357 |
| | Niveau 2 | 2033845741 | 241 | 182 | 301 |
| | | 2033737304 | 249 | 142 | 414 |
| | | 2032133048 | 243 | 129 | 464 |
| | | 2031578386 | 247 | 151 | 410 |
| | | 2032254039 | 246 | 186 | 339 |
| hCG ² | Niveau 1 | 2033845741 | 241 | 182 | 301 |
| | | 2034660693 | 241 | 190 | 305 |
| | | 2034519064 | 242 | 179 | 507 |
| | | 2031386799 | 240 | 187 | 306 |
| | | 2030736581 | 249 | 147 | 468 |
| | Niveau 2 | 2034819007 | 240 | 75 | 524 |
| | | 2031405505 | 247 | 112 | 401 |
| | | 2031667278 | 241 | 117 | 393 |
| | | 2034602471 | 241 | 99 | 502 |
| | | 2032490422 | 243 | 216 | 247 |
| Estriol | Niveau 1 | 2032556387 | 242 | 105 | 394 |
| | | 2032732156 | 241 | 106 | 433 |
| | | 2033314266 | 248 | 131 | 374 |
| | | 2034813209 | 249 | 90 | 529 |
| | | 2033824833 | 248 | 90 | 403 |
| | Niveau 2 | 2033737304 | 249 | 142 | 414 |
| | | 2032880713 | 249 | 212 | 285 |
| | | 2031561260 | 249 | 116 | 498 |
| | | 2032233925 | 248 | 131 | 433 |
| | | 2033571062 | 246 | 170 | 328 |
| | | moyenne | 244 | 147 | 385 |