

**RISQUES BIOLOGIQUES POUR LA SANTE
QUALITE DES LABORATOIRES**

**COMMISSION DE BIOLOGIE CLINIQUE et D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE
COMITE DES EXPERTS**

**EVALUATION EXTERNE DE LA QUALITE
DES ANALYSES DE BIOLOGIE MOLECULAIRE**

RAPPORT GLOBAL

Examens de génétique

Dépistage prénatal trisomie 21

ENQUETE 2024/2

Sciensano/Examens génétique-4-FR

Risques biologiques pour la santé
Qualité des laboratoires
Rue J. Wytsman, 14
1050 Bruxelles | Belgique

www.sciensano.be

COMITE DES EXPERTS

Sciensano	
Secrétariat	TEL: 02/642.55.21 FAX: 02/642.56.45 e-mail: ql_secretariat@sciensano.be
Joséphine Lantoine	Coordinateur d'enquête TEL: 02/642 53 94 e-mail: Josephine.lantoine@sciensano.be
Bernard China	Coordinateur d'enquête remplaçant TEL: 02/642 52 08 e-mail: bernard.china@sciensano.be
Vanessa Ghislain	Coordinateur d'enquête remplaçant TEL: 02/642 53 85 e-mail: Vanessa.ghislain@sciensano.be
Experts	Institution
Ina Benoy	Rode Kruis
Elke Boone	AZ Delta
Barbara Depreter	AZ Delta
Evelien Heylen	ZNA
Marie LeMercier	UZA
Patrick Pauwels	UZA
Freya Vaeyens	UZ Brussel
Jacques Van Huysse	AZ Sint Jan Brugge

Un draft de ce rapport a été transmis aux experts le 07/06/2024.

Ce rapport a été discuté lors de la réunion du comité des experts du 23/05/2024.

Autorisation du rapport : par Joséphine Lantoine, coordinateur d'enquête

Date de publication : 17/06/2024

Tous les rapports sont également consultables sur notre site web:

<https://www.sciensano.be/fr/qualite-des-laboratoires/eeq-biologie-moleculaire-hemato-oncologie>

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

1	ECHANTILLONS.....	4
2	PARTICIPATION.....	4
3	RÉSULTATS.....	4
3.1	Résultats par échantillon.....	4
3.2	Résultats par laboratoire.....	8
3.3	Commentaires.....	14
4	MÉTHODOLOGIES UTILISÉES.....	14
5	CONCLUSIONS SUR LES PERFORMANCES DES LABORATOIRES.....	15

1 Echantillons

Les échantillons de ce contrôle sont des échantillons (1ml) d'ADN encapsulé dans du plasma simulé (Matribase). La concentration en ADN fœtal est de 34.4ng/ml. Ils proviennent de la firme Sopachem (Nieuwe Steenweg 20A 9810 Nazareth BE) qui s'occupe de la vente des échantillons de la firme US Seracare (37 Birch St, Milford, MA 01757, USA) pour la Belgique.

Les échantillons ont été envoyés aux laboratoires accompagnés du formulaire de demande d'analyse propre à chaque laboratoire.

Il était demandé aux laboratoires de rechercher la présence de trisomie 21 selon des méthodes moléculaires. En plus du formulaire de réponse demandant des précisions sur la méthode utilisée, il leur était demandé de fournir le rapport clinique associé à l'analyse de l'échantillon.

2 Participation

15 laboratoires de biologie clinique étaient inscrits pour cette enquête.

Tous les laboratoires participants ont répondu.

4 laboratoires ont sous-traité l'analyse à un centre de génétique et 1 laboratoire a sous-traité l'analyse à un autre laboratoire de biologie clinique.

3 Résultats

Chaque laboratoire a reçu un ou deux échantillons d'ADN encapsulé selon (i) les résultats de l'enquête préliminaire réalisée en 2021 sur les techniques utilisées par les laboratoires et la quantité d'ADN requis pour l'analyse et (ii) sur les commentaires reçus lors des enquêtes précédentes.

3.1 Résultats par échantillon

3.1.1 Interprétation

Sont présentés ci-dessous les différentes interprétations cliniques communiquées par les laboratoires sur le rapport patient :

Echantillon	Résultats attendus	Résultats encodés	Nombre de laboratoires (%)
NIPT2024	Faible risque de trisomie 21	faible risque trisomie 21	3 (20)
		faible probabilité T21	1 (7)
		normal trisomie 21	7 (47)
		pas de haut risque de Trisomie 21 détecté	2 (13)
	Haut risque de trisomie 13	haut risque d'une anomalie des autosomes: 47, XY, +13	1 (7)
		haut risque Trisomie 13	4 (27)
		grande probabilité (>99,99%) T13	1 (7)
		divergent Trisomie 13	9 (60)

3.1.2 Obligation de confirmation par un test invasif

Est présenté ci-dessous le nombre de laboratoires ayant indiqué dans le rapport clinique l'obligation de confirmation par un test invasif suite au résultat de « haut risque de trisomie 21 » :

Echantillon	Résultats attendus	Résultats encodés	Nombre de laboratoires (%)
<u>NIPT2024</u>	test invasive requis → haut risque Trisomie 13	test invasive requis → haut risque Trisomie 13	15 (100)

3.1.3 Sexe du fœtus

Est présenté ci-dessous le nombre de laboratoire ayant fait mention du sexe de fœtus sur le rapport clinique lorsque celui-ci était demandé dans le formulaire de demande :

Echantillon	Sexe attendu	Sexe encodé	Nombre de laboratoires (%)
<u>NIPT2024</u>	mâle	mâle	13 (87)
		non mentionné et pas demandé	2 (13)

3.1.4 Limites de l'analyse NIPT

Est présenté ci-dessous le nombre de laboratoires ayant indiqué dans le rapport clinique les limites de l'analyse NIPT :

Echantillon	Résultats attendus	Résultats encodés	Nombre de laboratoires (%)
<u>NIPT2024</u>	notifiées sur le rapport	notifiées clairement sur le rapport	15 (100)

Une évaluation de la mention et de la justesse des données administratives reprises dans le rapport clinique a également été réalisée :

3.1.5 Identification du patient

Est présenté ci-dessous le nombre de laboratoires ayant correctement identifié le patient dans le rapport ainsi que le nombre de laboratoire en ce qui concerne la mention de l'adresse de la patiente :

Echantillon	Résultats attendus	Résultats encodés	Nombre de laboratoires (%)
<u>NIPT2024</u>	Rubine Killarney (01/04/2000)	identification correcte (NOM-PRENOM-DDN)	15 (100)

Echantillon	Résultats attendus	Résultats encodés	Nombre de laboratoires (%)
<u>NIPT2024</u>	rue de la bande dessinée 31 3260 Stripstad	adresse correcte	9 (60)
		adresse incorrecte	1 (7)
		adresse non mentionnée	5 (33)

3.1.6 Age gestationnel

Est présenté ci-dessous les différents âges gestationnels (au moment de la collecte) mentionnés par les laboratoires dans le rapport clinique :

Echantillon	Résultats attendus	Résultats	Nombre de laboratoires (%)
<u>NIPT2024</u>	13s 4j (US) 11s 5j (EDD)	13s 4j	7 (47)
		11s 5j	2 (13)
		13s	1 (7)
		11s 5j (EDD) / 13s (US)	1 (7)
		13s 5j	1 (7)
		11s 4j	1 (7)
		non mentionné	2 (13)

NB : 3 laboratoires ont mentionné un âge gestationnel au moment de la collecte correcte bien qu'ils aient mentionné une date de collecte erronée.

3.1.7 Date de collecte (9/04/2024) /Date de réception/ Date de rapport

Est présenté ci-dessous le nombre de laboratoires ayant clairement indiqué la date de prélèvement, la date de réception de l'échantillon ainsi que la date du rapport dans le rapport clinique. Pour la date de prélèvement, la mention de la date correcte est également prise en compte :

Echantillon	Résultats attendus	Résultats	Nombre de laboratoires (%)
<u>NIPT2024</u>	mention des 3 dates sur le rapport et date de prélèvement correcte	mention des 3 dates sur le rapport et date de prélèvement correcte	10 (67)
		date de prélèvement incorrecte (10/04 ; 15/04 ;23/04) mais date de rapport et de réception mentionnée	3 (20)
		date de prélèvement incorrecte (10/04) ; date de rapport non mentionnée mais date de réception mentionnée	1 (7)
		date de prélèvement incorrecte (10/04) ; date de réception non mentionnée mais date de rapport mentionnée	1 (7)

3.2 Résultats par laboratoire

3.2.1 Critères d'évaluation utilisés et grille de scoring

L'ensemble des points évalués lors de cette enquête sont basées sur différents guidelines belges et européennes permettant de déterminer les éléments critiques du rapport clinique dans le cadre de l'analyse NIPT. Vous trouverez ci-dessous les références de ces divers documents :

- ISO15189:2012-Medical laboratories — Requirements for quality and competence
- BeSHG Prenatal Committee, NIPT good clinical practice guidelines. 2017
- Deans ZC. et al. Chapter 11: Best Practices for Integrating Cell-Free DNA-Based NIPT Into Clinical Practice, in *Non Invasive Prenatal testing (NIPT)*. Lieve Page-Christiaens and Hanns-Georg Klein, 2018; 191–205
- Deans ZC, Allen S, Jenkins L, et al. Ensuring high standards for the delivery of NIPT world-wide: Development of an international external quality assessment scheme. *Prenatal Diagnosis*. 2019; 39:379–387

Vous trouverez ci-dessous les grilles de scoring discutées et approuvées par les experts lors de la réunion du 23/05/2024:

1. Scoring pour le génotypage/Interprétation

Score	Interprétation	Obligation test invasif	Limites NIPT	Sexe du foetus	
				Si demandé	Si non demandé
Réussi	V	V	V	Mentionné	Non mentionné
Echec	X	V/Non mentionné	V/ Non mentionné	Mentionné	Mentionné/Non mentionné
Echec	V	Non mentionné	V	Mentionné	Non mentionné
Echec	V	V	Non mentionné	Mentionné	Non mentionné
Echec	V	V	V	/	Mentionné
Acceptable	V	V	V	Non mentionné	/

2. Grille de scoring pour la précision administrative

Score	Identification patiente			Date de prélèvement	Date de réception et/ou Date de rapport	Age gestationnel
	NOM	DDN	Adresse			
Réussi	V	V	V	V	V	V
Réussi	V	V	X	V	V	V
Réussi	V	V	V	V	V	X/Non mentionné
Echec	X	X	V/X/non mentionné	V/X	V/non mentionné	V/X/non mentionné
Echec	V	V	V/non mentionné	X/Non mentionné	Non mentionné	X/Non mentionné
Acceptable	V	Non mentionné	V/Non mentionné	V	V	V
Acceptable	V	V	V/Non mentionné	X	V	V
Acceptable	V	V	V	X	Non mentionné	V

3.2.2 Evaluation génotypage et interprétation

Labo	Méthodes utilisées	Résultats encodés T21	Résultats encodés T13	Sexe du fœtus	Obligation de test invasif O/N	Limites de détection O/N	Score
1	NGS-NextSeq 550-Illumina Nextseq 500/550 High output reagent v2,5-Illumina	faible risque Trisomie 21	haut risque Trisomie 13	masculin	OUI dû au risque de trisomie 13	OUI-mentionnées	réussi
2	Microarray-Harmony-Roche Ariosa Diagnostics	faible probabilité T21	grande probabilité (>99,99%) T13	masculin	OUI dû au risque de trisomie 13	OUI-mentionnées	réussi
3	NGS-NextSeq 550 Dx-Illumina Nextseq 500/550 High output reagent v2,5-Illumina	non mentionné	haut risque d'une anomalie des autosomes: 47, XY, +13	masculin	OUI dû au risque de trisomie 13	OUI-mentionnées mais évasives	réussi
4	NGS-Nextseq 500-Illumina Veriseq NIPT solution V2-Illumina	faible risque Trisomie 21	haut risque Trisomie 13	pas mentionné mais pas demandé sur le formulaire	OUI dû au risque de trisomie 13	OUI-mentionnées	réussi
5	NGS-Nextseq 500-Illumina Veriseq NIPT solution V2-Illumina	pas de haut risque de Trisomie 21 détecté	divergent Trisomie 13	pas mentionné mais pas demandé sur le formulaire	OUI dû au risque de trisomie 13	OUI-mentionnées	réussi
6	NGS-Novaseq 6000-Illumina NIPT-PLUZ in house method UZLeuven	normal Trisomie 21	divergent Trisomie 13	masculin	OUI dû au risque de trisomie 13	OUI-mentionnées	réussi
7	NGS-Novaseq 6000-Illumina NIPT-PLUZ custom made UZLeuven	normal Trisomie 21	divergent Trisomie 13	masculin	OUI dû au risque de trisomie 13	OUI-mentionnées	réussi

Labo	Méthodes utilisées	Résultats encodés T21	Résultats encodés T13	Sexe du fœtus	Obligation de test invasif O/N	Limites de détection O/N	Score
8	NGS-Novaseq6000-Illumina NIPT-PLUZ custom method UZLeuven	normal Trisomie 21	divergent Trisomie 13	masculin	OUI dû au risque de trisomie 13	OUI-mentionnées	réussi
9	NGS-Nextseq550Dx-Illumina Veriseq NIPT solution V2-Illumina	faible risque Trisomie 21	haut risque Trisomie 13	masculin	OUI dû au risque de trisomie 13	OUI-mentionnées	réussi
10	NGS-Nextseq500-Illumina Veriseq NIPT solution V2-Illumina	normal Trisomie 21	divergent Trisomie 13	masculin	OUI dû au risque de trisomie 13	OUI-mentionnées	réussi
11	Microarray-Harmony-Roche Diagnostics Ariosa	pas de haut risque de Trisomie 21	divergent Trisomie 13	masculin	OUI dû au risque de trisomie 13	OUI-mentionnées	réussi
12	NGS-Nextseq550Dx-Illumina Veriseq NIPT solution V2-Illumina	faible risque Trisomie 21	haut risque Trisomie 13	masculin	OUI dû au risque de trisomie 13	OUI-mentionnées	réussi
13	NGS-Nextseq550Dx-Illumina Veriseq NIPT solution V2-Illumina	normal Trisomie 21	divergent Trisomie 13	masculin	OUI dû au risque de trisomie 13	OUI-mentionnées	réussi
14	NGS-Nextseq550Dx-Illumina Veriseq NIPT solution V2 +Nextseq 500/550 High output reagent v2,5-Illumina	normal Trisomie 21	divergent Trisomie 13	masculin	OUI dû au risque de trisomie 13	OUI-mentionnées	réussi
15	NGS/WGS-Hiseq 4000 of Novaseq 6000- Illumina NIPT-PLUZ in house + pipeline UZLeuven	normal Trisomie 21	divergent Trisomie 13	masculin	OUI dû au risque de trisomie 13	OUI-mentionnées	réussi

3.2.3 Evaluation précision administrative

Labo	Identification patient : Rubine Killarney Rue de la bande dessinée 31 3260 Stripstad (DDN : 01/04/2000)	Age gestationnel au moment du prélèvement 13s et 4j (US) / 11s 5j (EDD)	Date de prélèvement (09/04/2024)/réception/rapport mentionnées	Score
1	nom et date de naissance corrects mais adresse non mentionnée	11s 5j (EDD) / 13 s (US)	date de prélèvement : 9-04-2024/ autres dates mentionnées	réussi
2	correcte	13 s	date de prélèvement : 10-04-2024/date de réception échantillon non mentionnée	acceptable
3	correcte	13 s 4j	date de prélèvement : 09-04-24/ autres dates mentionnées	réussi
4	nom et date de naissance corrects mais erreur dans l'adresse	13s 4j	date de prélèvement : 23-04-24/ autres dates mentionnées	acceptable
5	nom et date de naissance corrects mais adresse non mentionnée	13s 4j	date de prélèvement : 09-04-24/ autres dates mentionnées	réussi
6	nom et date de naissance corrects mais erreur dans l'adresse	11s 5j	date de prélèvement : 10-04-24/ autres dates mentionnées	acceptable
7	correcte	11s 4j	date de prélèvement : 09-04-24/ autres dates mentionnées	réussi

Labo	Identification patient : “Rubine Killarney Rue de la bande dessinée 31 3260 Stripstad” (DDN : 01/04/2000)	Age gestationnel au moment du prélèvement 13s et 4j	Date de prélèvement (09/04/2024)/réception/rapport mentionnées	Score
8	correcte	11s 5j	date de prélèvement : 09-04-24/ autres dates mentionnées	réussi
9	correcte	13s 4j	date de prélèvement : 09-04-24/ autres dates mentionnées	réussi
10	nom et date de naissance corrects mais adresse non mentionnée	non mentionné	date de prélèvement : 10-04-24/ date du rapport non mentionnée	échec
11	correcte	13s 4j	date de prélèvement : 09-04-24/ autres dates mentionnées	réussi
12	correcte	13s 5j	date de prélèvement : 09-04-24/ autres dates mentionnées	réussi
13	correcte	13s 4j	date de prélèvement : 09-04-24/ autres dates mentionnées	réussi
14	nom et date de naissance corrects mais adresse non mentionnée	13s 4j	date de prélèvement : 15-04-24/ autres dates mentionnées	acceptable
15	correcte	non mentionné	date de prélèvement : 09-04-24/ autres dates mentionnées	réussi

3.3 Commentaires

- L'ensemble des laboratoires a obtenu un score de réussite en ce qui concerne le volet génotypage et interprétation.
- 4 laboratoires ont obtenu un score « acceptable » en ce qui concerne le volet précision administrative. Pour ceux-ci, l'adresse de la patiente n'était pas mentionnée ou présentant une erreur et soit la date de prélèvement était erronée ou soit la date de rapport ou de réception de l'échantillon n'était pas mentionnée sur le rapport clinique.

1 laboratoire a obtenu un score d'échec pour la précision administrative car (i) la adresse de la patiente n'était pas mentionnée ; (ii) l'âge gestationnel n'était pas mentionné ; (iii) la date de prélèvement était erronée et (iv) la date du rapport n'était pas mentionnée. Selon nos critères d'évaluation, il s'agit d'une accumulation de plusieurs erreurs menant donc à ce scoring.

4 Méthodologies utilisées

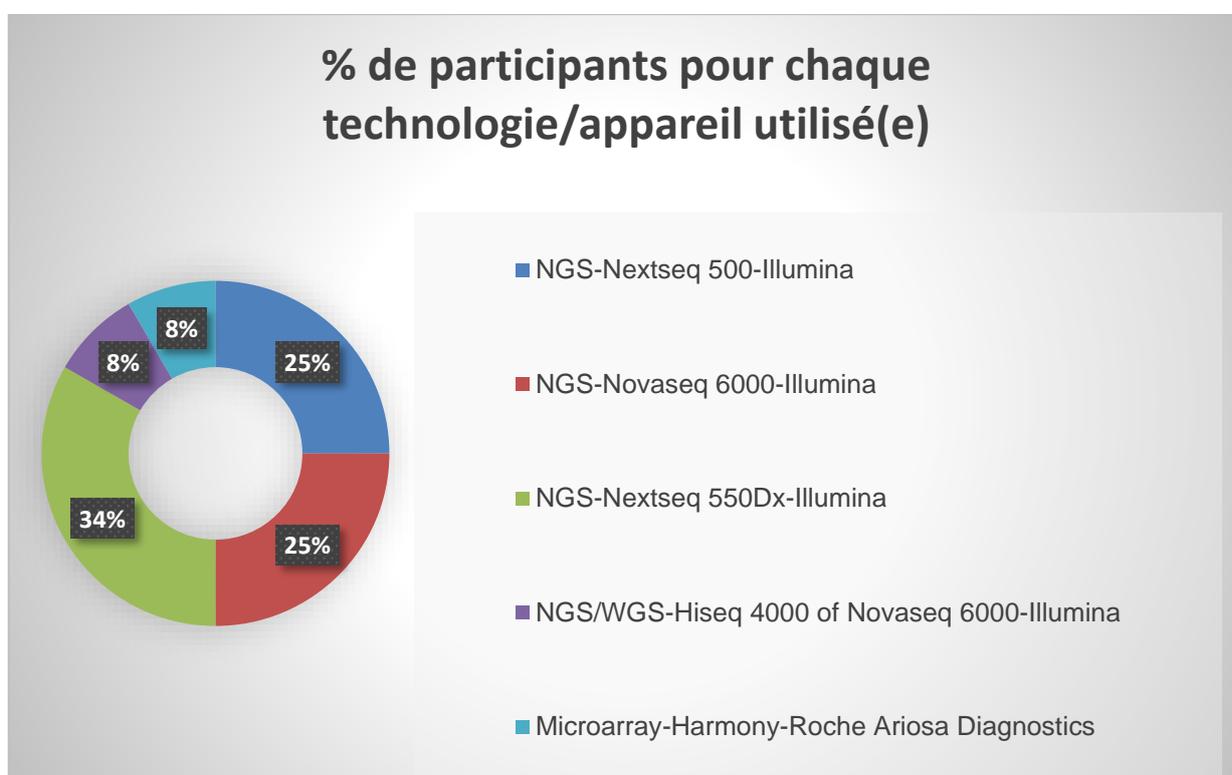


Chart 1 : Distribution des laboratoires par technique pour le dépistage prénatal de trisomies

% de participants pour chaque kit NGS utilisé

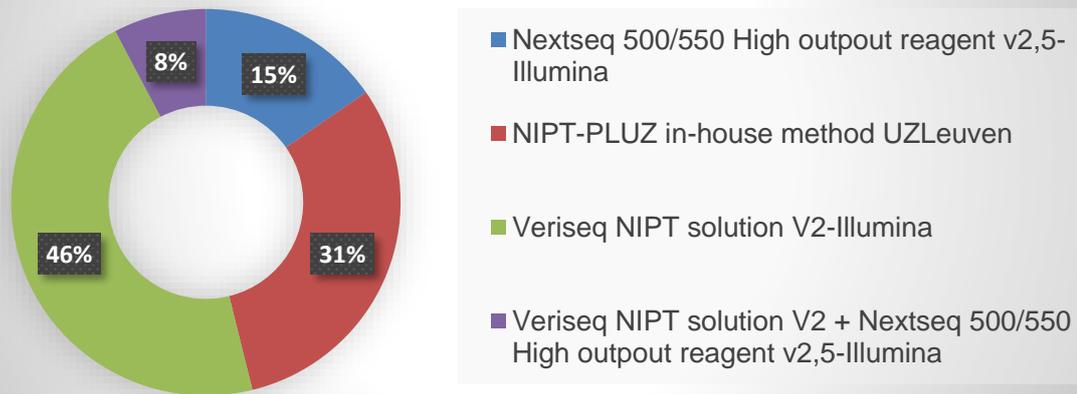


Chart 2 : Distribution des laboratoires par kit NGS utilisé pour la pour le dépistage prénatal de trisomies

La technique la plus utilisée pour la recherche de trisomie 21 est le NGS avec le séquenceur « Nextseq 550Dx » de chez Illumina avec le kit « Veriseq NIPT solution V2 » de chez Illumina.

5 Conclusions sur les performances des laboratoires

Les performances des laboratoires sont très satisfaisantes. Seul 1 laboratoire a reçu un score d' « échec » et ce uniquement pour le volet précision administrative. 4 laboratoires ont quant à eux obtenu un score « acceptable » pour ce volet. Néanmoins, il convient de souligner qu'il s'agit d'une enquête basée sur une patiente fictive et qu'il est parfois difficile pour les laboratoires d'entrer des données fictives et donc non correctes au niveau de leur LIMS notamment en ce qui concerne l'adresse de la patiente. De même, il est parfois difficile de faire concorder l'âge gestationnel avec la date d'accouchement prévue car cela reste des estimations basées uniquement sur un comptage du nombre de semaines d'un grossesse type et non sur une échographie ou des calculs plus précis tels que peuvent les réaliser les gynécologues à partir des échographies.

FIN

© Sciensano, Bruxelles 2024.

Ce rapport ne peut pas être reproduit, publié ou distribué sans l'accord de Sciensano. Les résultats individuels des laboratoires sont confidentiels. Ils ne sont transmis par Sciensano ni à des tiers, ni aux membres de la Commission, des comités des experts ou du groupe de travail EEQ.