

Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale

Marqueurs tumoraux

09HPA2 et 11HPA1

Novembre 2009 et mars 2011

PSA total
PSA libre, rapport PSA libre / PSA total
ACE
CA 15-3
CA 19-9
CA125
AFP
Calcitonine

Jun 2012

Michèle NOEL (ANSM ¹)
Jean-Marc RIEDINGER (Dijon), Michèle d'HERBOMEZ (Lille)

(1) : L'ANSM se substitue à l'Afssaps depuis le 1^{er} Mai 2012.

	09HPA2	11HPA1
Expédition	21/10/09	03/03/11
Clôture	16/11/09	28/03/11
Edition des compte-rendus individuels	24/03/10	
Echantillon - Paramètres contrôlés	IA59 : PSA total, PSA libre, PSA libre/PSA total, ACE, CA15-3, CA19-9, CA125.	IA61 : PSA total, PSA libre, PSA libre/PSA total, ACE, CA15-3, CA125, AFP. IA62 : Calcitonine
Nombre de laboratoires concernés*	2157	2107
Nombre de laboratoires participants**	2127	2050

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

** Laboratoires ayant retourné un bordereau-réponse correctement identifié par le code laboratoire, avant la date de clôture de l'opération

Résumé des opérations

L'opération 09HPA2 a eu lieu en novembre 2009, 2157 laboratoires ont reçu l'échantillon de contrôle IA59 permettant le dosage des analytes suivants : PSA total, PSA libre, ACE, CA 15-3, CA 19-9, CA 125. Le rapport PSA libre/PSA total a également été demandé.

Lors de l'opération 11HPA1, 2107 laboratoires ont reçu selon leur activité déclarée un à deux échantillons de contrôle (IA61 et IA62) permettant le dosage des mêmes analytes à l'exception du CA19-9. Deux autres paramètres ont également été contrôlés : l'AFP et la calcitonine.

La participation des laboratoires est satisfaisante lors des 2 opérations avec un taux de réponse de 98,6% en 2009 et de 97,3% en 2011.

Le nombre de réactifs utilisés pour doser les différents analytes est élevé (5 à 18 trousses).

En 2009, les analytes dosés par le plus grand nombre de laboratoires sont par ordre décroissant : PSA total, ACE, PSA libre, CA15-3, CA19-9 et, CA125. En 2011, l'ordre est identique pour les paramètres communs.

Les résultats concernant PSA total, CA15-3, CA19-9, CA125 et AFP sont corrects : l'écart inter-laboratoires inter-réactifs est modéré et les réactifs utilisés ont dans l'ensemble une bonne précision (CV inter-laboratoires inter-réactifs proche de 10% et CV intra-réactifs médian proche de 5%).

Les réactifs permettant de doser PSA libre et ACE présentent toutefois un écart inter-réactifs important (CV inter-laboratoires inter-réactifs >20%). Cet écart peut, en partie, s'expliquer pour le PSA libre par un défaut de justesse lié à des problèmes de respect de la standardisation.

Enfin, en 2011, l'Afssaps a pour la première fois réalisé un contrôle national de qualité de la calcitonine.

Définition des échantillons

Il s'agit de matrices sériques d'origine humaine éventuellement supplémentées pour obtenir la concentration voulue.

Avant l'envoi des échantillons aux laboratoires, la concentration des paramètres ainsi que la stabilité des échantillons à 4°C (T0+5 jours) ont été vérifiées par l'expert.

Pour chaque paramètre et chacun des échantillons, les niveaux de concentrations contrôlés étaient différents. En 2009 (échantillon IA59), les concentrations testées se caractérisaient par :

- des valeurs comprises dans la zone physiologique : CA 125
- des valeurs proches du seuil de décision clinique : PSA total, rapport PSA libre / total, ACE, CA15-3, CA19-9

En 2011, les échantillons IA61 et IA62 présentaient :

- des valeurs proches du seuil de décision clinique (PSA total, PSA libre/PSA total, ACE, calcitonine)
- des valeurs élevées (CA 15-3, CA 125, AFP).

Pour le PSA, en 2009 et en 2011, les 2 échantillons envoyés présentaient pour une valeur de PSA total similaire (à la limite de la valeur seuil de 4 ng/ml), des cas cliniques différents suggérant :

- une situation physiologique pour l'échantillon IA59 avec un rapport entre le PSA libre/PSA total à la limite de la zone physiologique (proche de 20%)
- une situation pathologique (cancer) pour l'échantillon IA61 avec un rapport entre le PSA libre/PSA total diminué (proche de 10%).

Précisons que le PSA ajouté dans les échantillons est issu de liquide séminal humain.

Méthode statistique et expression des résultats

L'analyse statistique identique en 2009 et en 2011, comporte les étapes suivantes :

- Exclusion des valeurs aberrantes très éloignées des autres résultats correspondant à des erreurs grossières.
- Calcul de la valeur cible (moyenne tronquée, Mtr) sur l'ensemble des résultats et pour chaque réactif : la moyenne est obtenue après une double troncature à 2 écarts-types, c'est à dire après deux éliminations successives des valeurs en dehors de la moyenne ± 2 écarts-types. Cette double troncature a pour but de stabiliser la valeur cible en éliminant les valeurs extrêmes. Lorsqu'un même réactif peut être utilisé sur plusieurs automates, une comparaison statistique des résultats des couples « réactif/automate » est effectuée. Les résultats sont regroupés si aucune différence n'est notée.
- Calcul du coefficient de variation inter-laboratoires obtenu après cette double troncature (CVtr) sur l'ensemble des résultats et pour chaque réactif : il est exprimé en % et calculé en divisant l'écart-type par la moyenne. Il estime la dispersion des résultats.
- Ces calculs sont réalisés lorsque l'effectif avant troncature est suffisant ($n \geq 6$).
- Calcul du CV intra-réactif médian : il correspond à la valeur médiane des CVtr inter-laboratoires intra-réactif, cette valeur sépare les réactifs en 2 groupes d'effectifs égaux. La moitié des réactifs présente un CVtr intra-réactif inférieur ou égal au CVtr médian.
- Des limites acceptables (LA) sont utilisées pour apprécier les résultats obtenus par chaque laboratoire. Ces limites tiennent compte des performances analytiques des systèmes de dosage présents sur le marché mais également des exigences cliniques. Les LA sont exprimées en % et permettent de délimiter de part et d'autre de la cible (moyenne tronquée obtenue avec la même trousse) un intervalle à l'intérieur duquel un résultat est considéré comme « acceptable ». Le tableau I rassemble les LA utilisées lors des opérations 09HPA2 et 11HPA1.

tableau I : récapitulatif des limites acceptables utilisées lors des opérations 09HPA1 et 11HPA1 (en %).

Paramètres	LA - 09HPA2 (%)	LA - 11HPA1 (%)
PSA total	14	14
PSA libre	24	24
ACE	14	14
CA 15-3	16	16
CA 19-9	22	-
CA 125	16	14
AFP	-	24
Calcitonine	-	NE*

* NE : résultats individuels non évalués (première opération pour l'AFSSAPS).

Réactifs utilisés

Lors de ces 2 opérations, le nombre de réactifs utilisés pour doser les différents analytes est toujours élevé, 12 à 18 troussees en 2009 et 5 à 17 en 2011. Il est stable (PSA total, PSA libre, CA 125) ou en diminution (ACE, CA15-3, AFP) par rapport au nombre de troussees utilisées en 2008 (tableau II).

Le tableau III regroupe les automates majoritairement utilisés lors de ces 2 opérations. Le système « réactif-automate » le plus fréquent reste le système Biomerieux Vidas/Mini Vidas (27,5% des automates contrôlés en 2009 et 23,3% en 2011), suivi du système Abbott Axsym (13,0%) en 2009 et du système Abbott Architect (15,1%) en 2011. Notons pour 2011, la progression du nombre d'utilisateurs du système Abbott Architect (15,1% versus 11,8%) et du système Roche Cobas 6000 e601 (10,6% versus 6,8%).

tableau II : nombre de réactifs utilisés lors des opérations 08HPA2, 09HPA2 et 11HPA1.

Paramètre	Nb de réactifs utilisés		
	2011	2009	2008
PSA total	17	18	17
PSA libre	15	15	14
ACE	12	15	14
CA 15-3	12	14	15
CA 19-9	-	12	12
CA 125	13	14	14
AFP	12	-	16(2005)
calcitonine	5	-	-

tableau III : automates majoritaires lors des opérations 09HPA2 et 11HPA1.

distributeur	Automates	Code Appareils	09HPA2	11HPA1
ABBOTT Diagnostic	AxSYM	UOF	13,0%	7,9%
	Architect i1000 / i2000	U4Y	11,8%	15,1%
BECKMAN COULTER	Access / Access 2	ULA	5,1%	4,5%
	Unicel Dxl 800	UCD	4,4%	5,8%
BIOMERIEUX	Vidas	UGV	20,6%	18,5%
	Mini Vidas	UGW	6,9%	4,8%
ROCHE Diagnostics	Elecsys 2010	UWG	2,9%	1,6%
	Modular E (170) /EE	UWH	1,4%	4,0%
	Cobas 6000 e601	UWR	6,8%	10,6%
SIEMENS MED. SOL. DIAG	ADVIA Centaur	U4S	5,4%	6,2%
	Immulite 2000	U4R	3,0%	4,0%
TOSOH BIOSCIENCE	AIA-21 / AIA-600-II	UEC	1,9%	1,8%
	AIA 1800	UEP	2,0%	1,7%
	AIA 2000	UER	2,0%	0,7%

PSA

Echantillons IA59 et IA61

Le PSA, sérine protéase produite par les cellules épithéliales de la prostate, est présent dans le sérum sous 2 formes : une forme libre (PSA L) pour environ 30% et une fraction liée aux protéines pour environ 70%. Le PSA total (PSA T) est la somme de ces 2 composants (fraction libre et fraction liée).

Une élévation sérique du PSA total a été montrée dans différentes pathologies prostatiques incluant le cancer de la prostate mais aussi l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), les prostatites aiguës ou chroniques, ainsi que lors de toutes procédures entraînant un massage prostatique (toucher rectal, échographie trans-endorectale...) et la pratique intensive de certains sports tel que le cyclisme. Le cancer de la prostate s'accompagne d'une diminution du pourcentage de PSA libre alors que ce ratio n'est pas modifié lors d'une HBP. Il faut noter que dans les situations de prostatite le pourcentage de PSA libre est aussi abaissé. Le dosage du PSA total est utilisé en première intention avec le toucher rectal pour le dépistage du cancer de la prostate (Recommandations HAS et urologues). L'utilisation du calcul de la proportion de PSA libre par rapport au PSA total (PSA libre / total) permet une meilleure discrimination entre HBP et cancer (augmentation de la spécificité du dosage). Il peut être utilisé en deuxième intention pour les patients dont la concentration en PSA total est comprise entre 4 et 10 µg/l, afin d'éviter des biopsies considérées comme non justifiées. En effet, en 1998, une étude (Catalona et al, JAMA 1998, 279, 1542-1547) a établi, au sein d'une population d'hommes de 50 à 75 ans qui présentaient un toucher rectal normal et un taux de PSA total compris entre 4 et 10 µg/l, que 56% des patients dont le rapport PSA libre / total est inférieur à 10% avaient un cancer, alors que seuls 8% des patients souffrant d'un cancer avaient un rapport supérieur à 25%

PSA total

Résultats des participants

Le dosage de cet analyte a été réalisé respectivement par 88% et 77% des participants en 2009 et en 2011. Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux IV et V et sur les figures 1, 2, 3 et 4.

La distribution des résultats est d'allure unimodale pour les 2 échantillons. Dans cette zone de concentration (proche de 4 µg/l), l'écart de résultats d'une trousse à l'autre est en légère amélioration par rapport aux résultats obtenus en 2008 avec respectivement des CV toutes techniques de 10,2% (2008), 8,5% (2009) et 8,2% (2011). Toutefois, la dispersion inter-laboratoire globale n'est pas négligeable compte-tenu de l'impact clinique de ce paramètre. Pour l'échantillon IA59 et l'échantillon IA61, le réactif Vidas [DB] (résultats les plus élevés) donne en moyenne des résultats environ 30% plus élevés que le réactif Vitros ECI [P5] (résultats les plus bas). On peut également noter les résultats élevés obtenus avec le réactif Access [QE] exprimés par rapport à l'étalon Hybritech. Pour le réactif Access [QE], le fabricant laisse la possibilité d'exprimer les résultats par rapport à 2 étalons. Les résultats obtenus avec l'option d'étalonnage OMS sont environ 20% plus faibles (tableau V). Toutefois la notice Access Beckman indique, en fonction de l'étalonnage utilisé, deux seuils d'alerte différents. Ces deux réactifs (Vidas et Access étalon Hybritech) sont connus pour surestimer les résultats (l'étalon Hybritech donne des valeurs environ 20 % plus élevées que l'étalon OMS et d'après sa notice, le réactif Vidas surestime d'environ 15 % l'étalon OMS). S'ils sont mis à part, l'écart maximal entre les trouses est alors voisin de 15%.

Les écarts entre les résultats des différentes trouses peuvent s'expliquer par l'hétérogénéité de reconnaissance des formes circulantes du PSA selon la spécificité des anticorps utilisée par les différents systèmes de dosage, et par l'étalon choisi (Hybritech ou OMS).

On notera que, quel que soit le niveau contrôlé, la précision de chaque réactif (CV inter-laboratoires intra-réactif) est convenable. Ainsi, une majorité des trouses présente un CV inférieur ou égal à 5% (5/13 pour IA59 et 10/14 pour IA61). En 2011, la dispersion des résultats du réactif Immulite 2^e génération [SA] s'est dégradée (CVtr 12,1% vs 7,3%).

Rappelons que lorsqu'un même réactif peut être utilisé sur plusieurs automates, une comparaison statistique des résultats des couples « réactif/automate » est effectuée. Les résultats sont regroupés si aucune différence n'est notée.

tableau IV : résultats du PSA total ($\mu\text{g/l}$) en 2009 (échantillon IA59). En raison de la dispersion des résultats, les moyennes toutes techniques sont données à titre indicatif

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Moyenne toutes techniques	1873	3,85	8,5
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect PSA	279	3,79	4,4
DJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Axsym PSA	218	3,49	6,0
QE	BECKMAN COULTER	Access Hybritech PSA *	224	4,15	3,9
RB	BIOMERIEUX	Vidia TPSA	34	3,89	5,7
DB	BIOMERIEUX	Vidas TPSA	386	4,33	5,2
KN	BRAHMS FRANCE	Kryptor total PSA	28	3,73	3,7
P5	ORTHO CLIN. DIAG.	Vitros ECI PSA	19	3,34	5,6
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys PSA	345	3,85	3,4
SI	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Advia CentaurPSAT EQM	106	3,44	5,0
SB	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Immulite 2000/ Immulite 2500 PSA 3G	57	3,46	5,3
SA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Immulite 2000/ Immulite 2500 PSA	41	3,93	7,3
NA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Dimension flex TPSA	24	3,77	5,0
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA pack/Stat AIA pack PA	99	3,45	3,9

* résultats statistiques obtenus avec le réactif Acces pour la standardisation Hybritech. Seuls 5 laboratoires utilisent le réactif Access avec la standardisation OMS, leur médiane est 3,3 $\mu\text{g/l}$.

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%)

figure 1 – échantillon IA59, histogramme de distribution des résultats du PSA total « toutes techniques ».

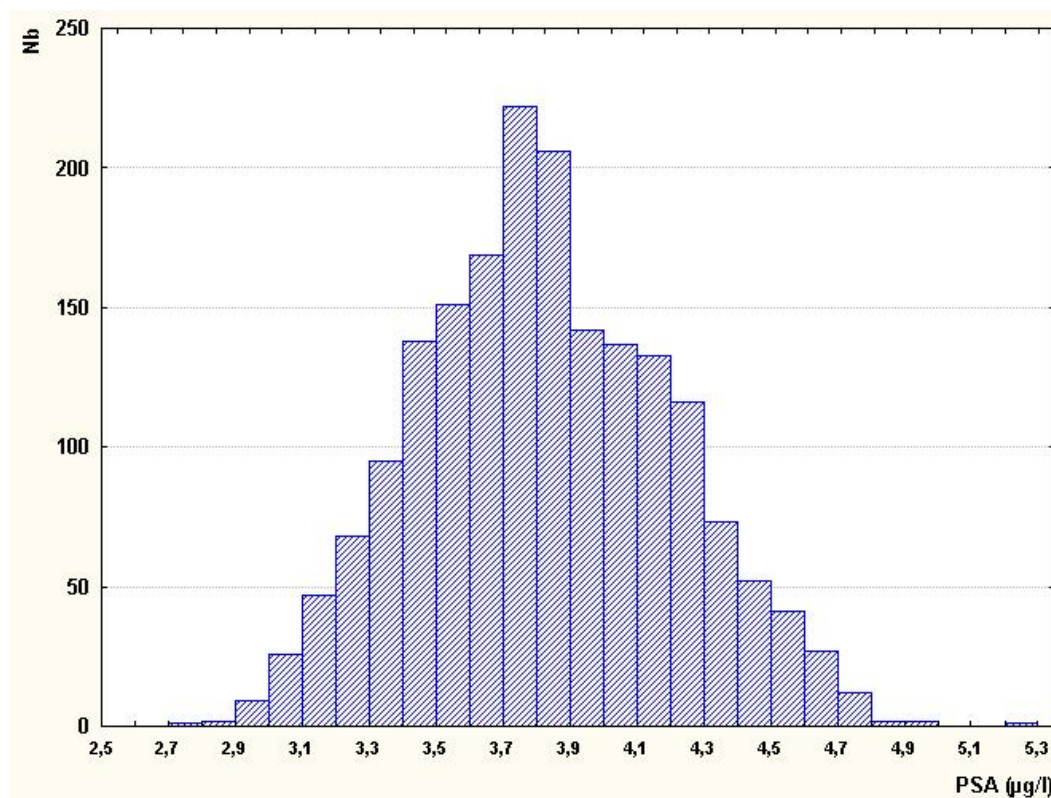


figure 2 – échantillon IA59 - diagramme des résultats obtenus avec les réactifs les plus utilisés (n ≥ 6). Le rectangle représente l'espace interquartile (percentile 75- percentile 25) ainsi que la position de la médiane (point), les barres positionnent les percentiles 5 et 95.

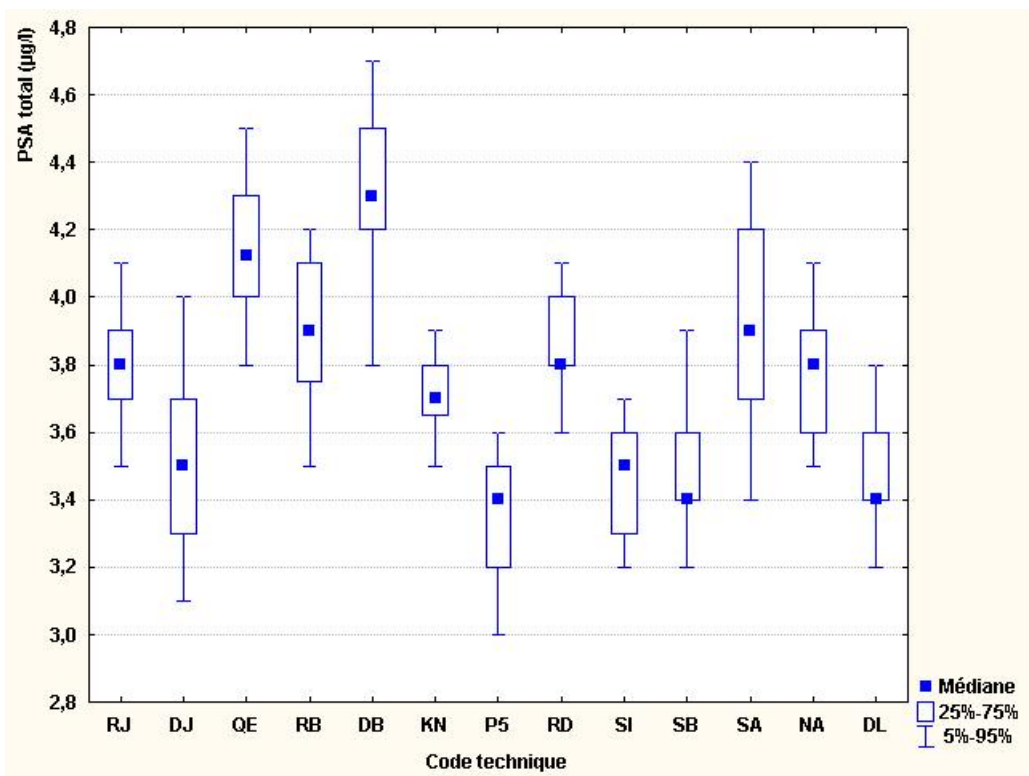


tableau V : résultats du PSA total (µg/l) en 2011 (échantillon IA61). En raison de la dispersion des résultats, les moyennes toutes techniques sont données à titre indicatif

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Moyenne toutes techniques	1568	3,58	8,2
DJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	AxSYM PSA	115	3,33	5,4
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect PSA	297	3,55	3,9
QE	BECKMAN COULTER	Access PSA étalon Hybritech	196	3,99	4,1
QE	BECKMAN COULTER	Access PSA étalon OMS	7	3,36	10,4
RB	BIOMERIEUX	Mdia TPSA	15	3,57	3,3
DB	BIOMERIEUX	Mdas TPSA	253	4,02	5,3
P5	ORTHO CLIN. DIAG.	Vitros ECI PSA	14	3,12	4,6
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys PSA	350	3,45	3,6
SA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Immulinite 2000/ 2500 PSA	34	4,01	12,1
SB	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Immulinite 2000/ 2500 PSA 3G	47	3,58	7,0
SI	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Advia CentaurPSAT EQM	94	3,17	4,1
SQ	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	LOCI PSA	8	3,50	0,0
NA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Dimension flex TPSA	26	3,63	3,7
KN	THERMO FISHER	Kryptor total PSA	22	3,54	2,5
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA pack/Stat AIA pack PA	82	3,40	3,6

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).

figure 3 – échantillon IA61, histogramme de distribution des résultats du PSA total « toutes techniques ».

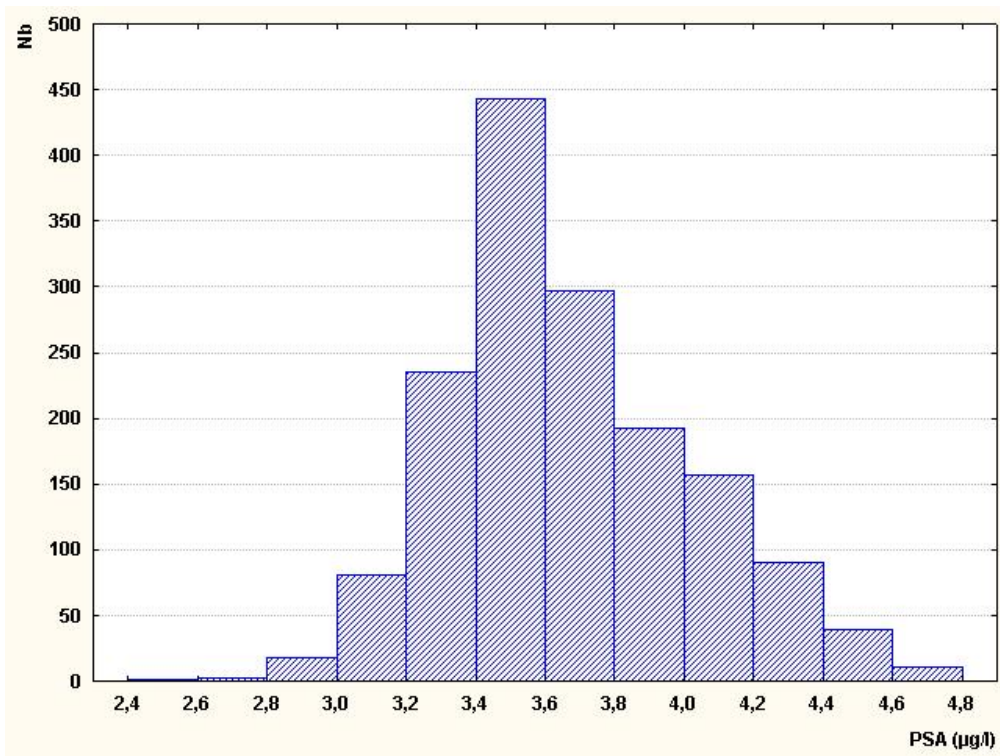
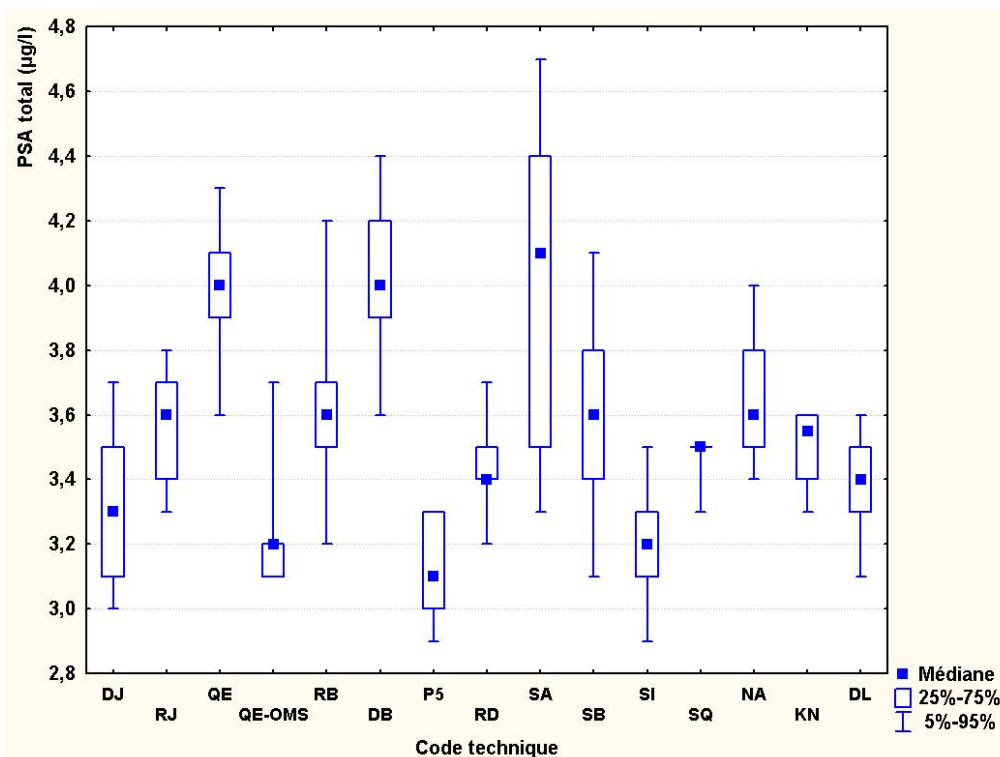


figure 4 – échantillon IA61 - diagramme des résultats obtenus avec les réactifs les plus utilisés (n ≥ 6). Le rectangle représente l'espace interquartile (percentile 75- percentile 25) ainsi que la position de la médiane (point), les barres positionnent les percentiles 5 et 95.



PSA complexé et libre

Résultats des participants

Le dosage du PSA complexé a été réalisé par respectivement 3,5 et 1,4% des participants en 2009 et 2011. La diminution du pourcentage de participants en 2011 est très probablement liée à la commercialisation par Siemens d'un nouveau réactif permettant le dosage direct du PSA libre. Le dosage du PSA libre a été réalisé respectivement par 75% et 65% des participants. Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux VI, VII, VIII et IX et sur les figures 5, 6, 7 et 8.

Pour le dosage de la forme libre, l'écart de résultats entre les trousse est beaucoup plus important que pour le dosage du PSA total. L'importance des écarts entre trousse se traduit par la présence d'au moins deux modes sur l'histogramme de distribution des résultats.

Ainsi, pour l'échantillon IA59, l'écart entre la moyenne obtenue avec le réactif donnant la valeur la plus basse (Dimension [NA]) et le réactif donnant la valeur la plus haute (Vidas [DB]) est d'environ 110%. Pour l'échantillon IA61, l'écart entre la moyenne obtenue avec le réactif Immulite [SA] et le réactif Access étalon Hybritech [QE] est d'environ 65%.

Pour les concentrations testées, la précision des réactifs (CV inter-laboratoires intra-réactif) est en générale insuffisante, en regard des résultats obtenus pour les autres marqueurs tumoraux, avec un seul réactif présentant un CV inférieur à 5% en 2009 (Access BECKMAN [QE]) et en 2011 (Elecsys ROCHE [RD]). En particulier, les résultats calculés de PSA libre rendus par les laboratoires utilisant le réactif cPSA Advia Centaur présentent une dispersion très importante (25,6% en 2009 et 31,8% en 2011).

Rappelons que ce réactif est destiné à la mesure quantitative de la fraction liée de l'antigène prostatique (cPSA). Un prétraitement de l'échantillon avec un anticorps monoclonal spécifique du PSA libre bloque celui-ci. Le système permet ensuite de doser le cPSA présent dans l'échantillon. Les utilisateurs de ce réactif sont donc amenés à effectuer le calcul suivant : (PSA total – cPSA) pour rendre un résultat de PSA libre. Bien que les dosages de PSA total et de cPSA Siemens présentent individuellement une précision (CV) correcte, la mise en évidence avec une bonne précision d'une faible concentration de PSA libre s'avère difficile à réaliser. Une diminution nette du nombre d'utilisateurs a été notée en 2011 suite à la commercialisation par SIEMENS d'une nouvelle trousse de PSA libre.

tableau VI : résultats du PSA libre ($\mu\text{g/l}$) en 2009 (échantillon IA59). En raison de la dispersion des résultats, les moyennes toutes techniques sont données à titre indicatif.

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Moyenne toutes techniques	1577	0,81	25,8
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect PSA libre	258	0,65	7,7
DJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Axsym PSA libre	178	0,56	8,7
QE	BECKMAN COULTER	Access Hybritech Free PSA	199	1,05	4,8
DB	BIOMERIEUX	Vidas FPSA	367	1,08	5,8
KN	BRAHMS FRANCE	Kryptor-Free PSA	19	0,86	5,7
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys free PSA	285	0,73	6,3
RI	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	PSA libre calculé	69	0,68	25,6
SA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Immulinite 2000 - Immulinite 2500 PSA libre	91	0,72	5,3
NA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Dimension flex FPSA	18	0,52	8,5
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA pack Ucp A	84	0,68	10,3

tableau VII : résultats du PSA complexé ($\mu\text{g/l}$) en 2009 (échantillon IA59).

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Moyenne toutes techniques	75	2,78	4,8
SI	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	ACS 180/Advia Centaur cP SA	75	2,78	4,8

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants.

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).

figure 5 – échantillon IA59, histogramme de distribution des résultats du PSA libre « toutes techniques ».

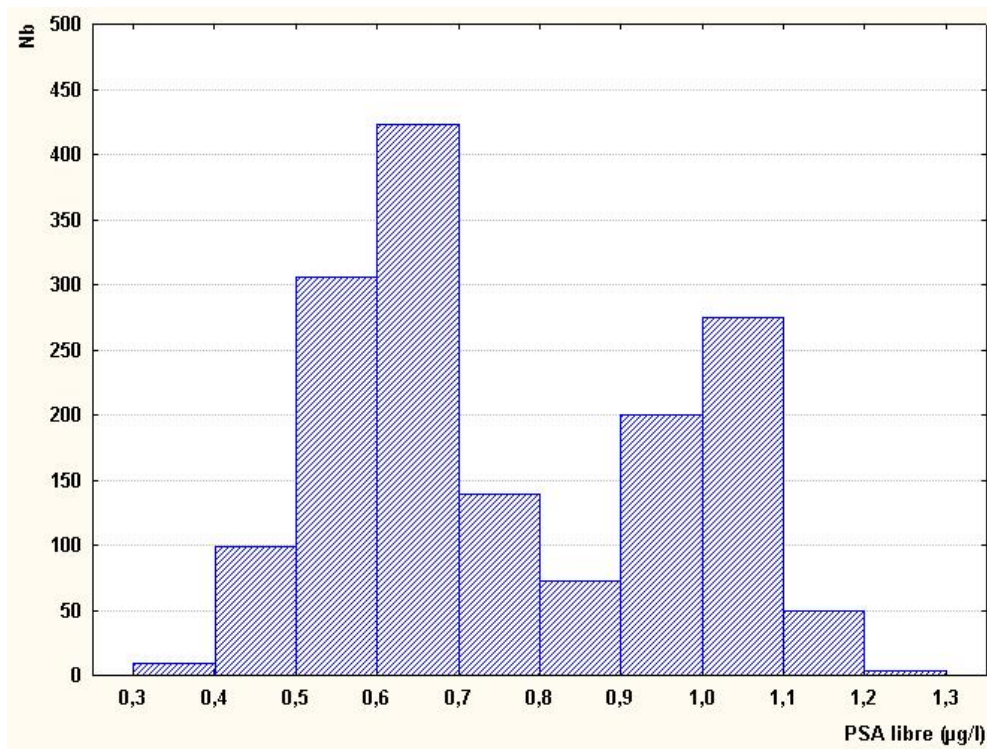


figure 6 – échantillon IA59 - diagramme des résultats obtenus avec les réactifs les plus utilisés (n ≥ 6). Le rectangle représente l'espace interquartile (percentile 75- percentile 25) ainsi que la position de la médiane (point), les barres positionnent les percentiles 5 et 95.

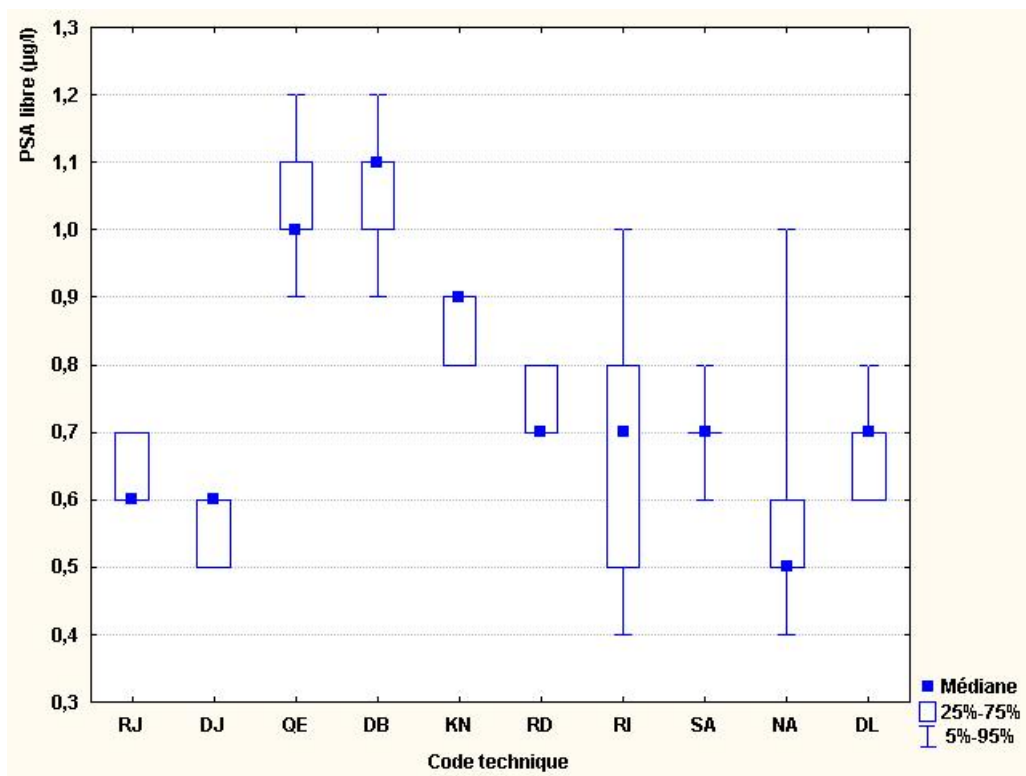


tableau VIII : résultats du PSA libre (µg/l) en 2011 (échantillon IA61). En raison de la dispersion des résultats, les moyennes toutes techniques sont données à titre indicatif

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Moyenne toutes techniques	1328	0,43	21,3
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect PSA libre	268	0,37	11,6
DJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Axsym PSA libre	90	0,35	14,2
QE	BECKMAN COULTER	Access Free PSA étalon OMS	6	0,48	20,3
QE	BECKMAN COULTER	Access Free PSA étalon Hybritech	174	0,56	8,6
DB	BIOMERIEUX	Vidas FPSA	231	0,54	9,2
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys free PSA	292	0,40	0,0
SI	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Advia Centaur PSAL	48	0,43	10,9
SA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Immulite 2000/ 2500 PSA libre	75	0,34	14,4
RI	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	PSAL calculé	27	0,37	31,8
NA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Dimension flex FPSA	22	0,37	11,6
KN	THERMO FISHER	Kryptor-Free PSA	14	0,45	11,5
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AlA pack Ucp A	69	0,37	12,9

tableau IX : résultats du PSA complexé (µg/l) en 2011 (échantillon IA61).

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Moyenne toutes techniques	29	2,82	4,3
SI	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Advia Centaur cPSA	29	2,82	4,3

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants.

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).

figure 7 – échantillon IA61, histogramme de distribution des résultats du PSA libre « toutes techniques ».

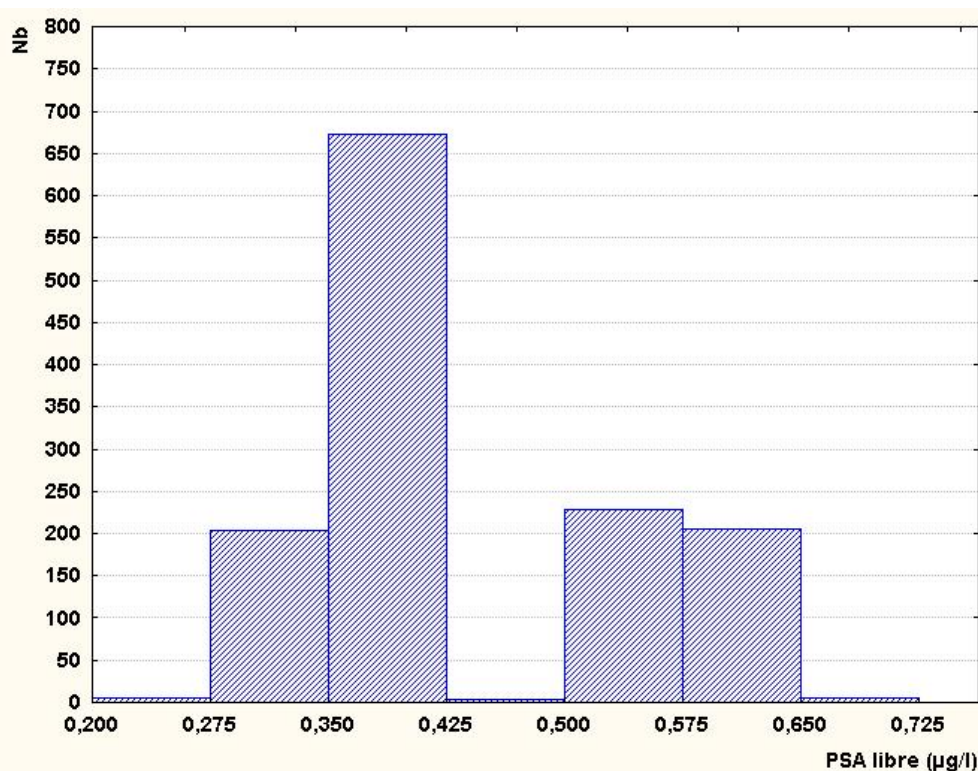
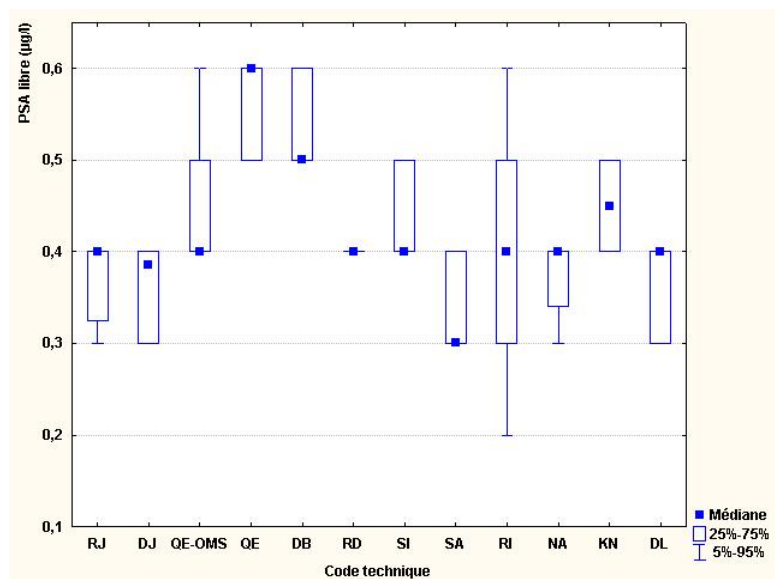


figure 8 – échantillon IA61 - diagramme des résultats obtenus avec les réactifs les plus utilisés (n ≥ 6). Le rectangle représente l'espace interquartile (percentile 75- percentile 25) ainsi que la position de la médiane (point), les barres positionnent les percentiles 5 et 95.



PSA libre / PSA total

Résultats des participants

Le rapport PSA libre / PSA total a été calculé respectivement par 74% et 64% des participants en 2009 et en 2011. Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux X et XI et sur les figures 9, 10, 11 et 12. Lorsque les dosages du PSA total et du PSA libre ont été réalisés sur des systèmes analytiques différents le rapport PSA libre / PSA total a été codé FF (réactifs hétérogènes).

La distribution des résultats est d'allure bimodale pour l'échantillon IA 59 et d'allure unimodale pour l'échantillon IA61. Quel que soit l'échantillon, la dispersion inter-laboratoires inter-réactifs est importante (CV 19,0 et 14,2% pour IA59 et IA61), meilleure en 2011 pour un rapport proche de 10%. Rappelons que les trousseaux doivent être étalonnés par rapport au standard de Stanford qui contient précisément 10% de PSA sous forme libre et 90% de PSA sous forme liée. En dehors de cette zone, les résultats des trousseaux non équimolaires sont faussés ce qui contribue à augmenter la dispersion totale des résultats. En clair, dans des situations physio-pathologiques caractéristiques des HBP, les résultats du rapport PSA libre / PSA total sont plus dispersés.

Depuis 2009, les biologistes peuvent préciser le seuil au-dessus duquel le rapport PSA libre / total est en faveur d'une HBP et le seuil au-dessous duquel un cancer est le plus probable. L'analyse des réponses montre qu'un peu plus de 50% (53 % en 2009 et 57 % en 2011) des laboratoires transcrivent sur le bordereau un double seuil avec 88 couples de valeurs possible. Le couple le plus fréquemment indiqué (28% en 2009 et en 2011) est le couple « 10-25% » (10% seuil au-dessous duquel un cancer est le plus probable et 25% seuil au-dessus duquel une HBP est le plus probable). En 2009, 47 % des laboratoires et 43 % en 2011 indiquent un seuil unique avec respectivement 15 et 12 valeurs différentes possibles. La valeur « 18% » est la plus fréquemment indiquée (28% des réponses en 2009 et 25 % en 2011). Un éparpillement considérable des « seuils » d'interprétation proposés est observé, soulignant la difficulté d'interprétation de ces résultats.

Il n'y a pas à l'heure actuelle de consensus sur les seuils de décision du rapport PSA libre / PSA total au niveau de la littérature internationale, ni de recommandation émanant des agences de santé ou des sociétés savantes. Enfin, les notices ne fournissent pas toujours les éléments (valeurs seuils) permettant aux biologistes d'interpréter le résultat (seuils fournis par 12 notices sur 15). De plus, même lorsque des indications sont présentes dans les notices, ces valeurs sont loin d'être suivies par les biologistes.

tableau X : résultats du rapport PSA libre / PSA total (%) en 2009 (échantillon IA59). En raison de la dispersion des résultats, les moyennes toutes techniques sont données à titre indicatif

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Moyenne toutes techniques	1528	20,58	19,0
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect	253	17,21	7,3
DJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Axsym PSA libre/total	166	16,03	9,3
QE	BECKMAN COULTER	Access Hybritech PSA libre/total	199	25,41	5,1
DB	BIOMERIEUX	Vidas P SA libre/total	311	24,74	6,5
KN	BRAHMS FRANCE	Kryptor	19	23,19	5,5
FF	Réactifs hétérogènes		52	27,28	15,0
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys PSA libre/total	278	19,08	5,5
RI	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Advia Centaur PSA libre calculé/total	61	20,08	20,4
SA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	m mulite 2000 - 2500 PSA libre/total	82	19,26	10,1
NA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Dim ension flex PSA libre/total	18	13,44	9,8
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA pack PSA libre/total	83	19,49	9,8

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants.

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).

figure 9 – échantillon IA59, histogramme de distribution des résultats du rapport PSA libre / PSA total « toutes techniques ».

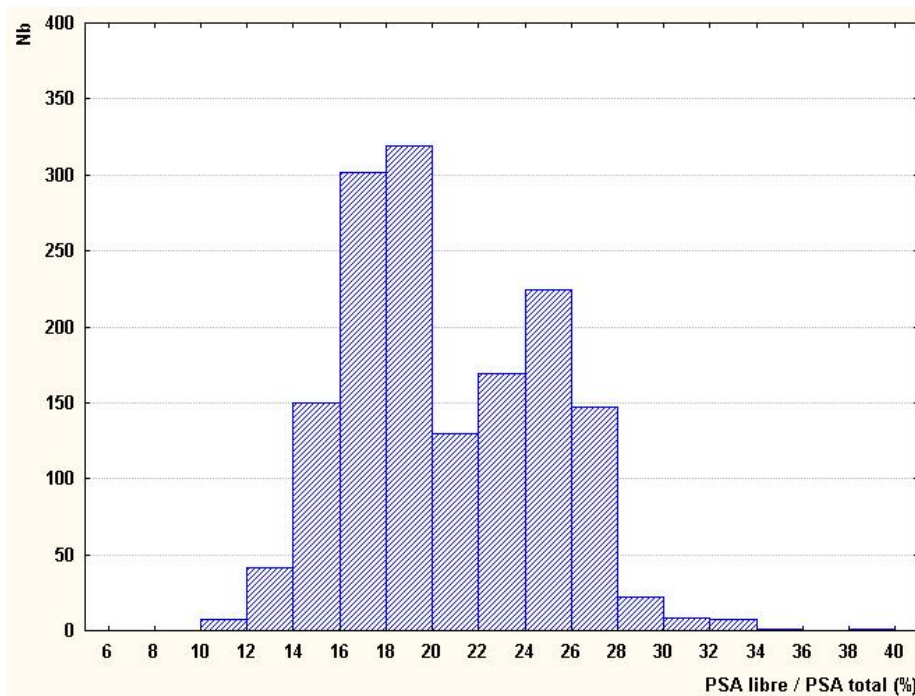


figure 10 – échantillon IA59 - diagramme des résultats obtenus avec les réactifs les plus utilisés (n ≥ 6). Le rectangle représente l'espace interquartile (percentile 75- percentile 25) ainsi que la position de la médiane (point), les barres positionnent les percentiles 5 et 95.

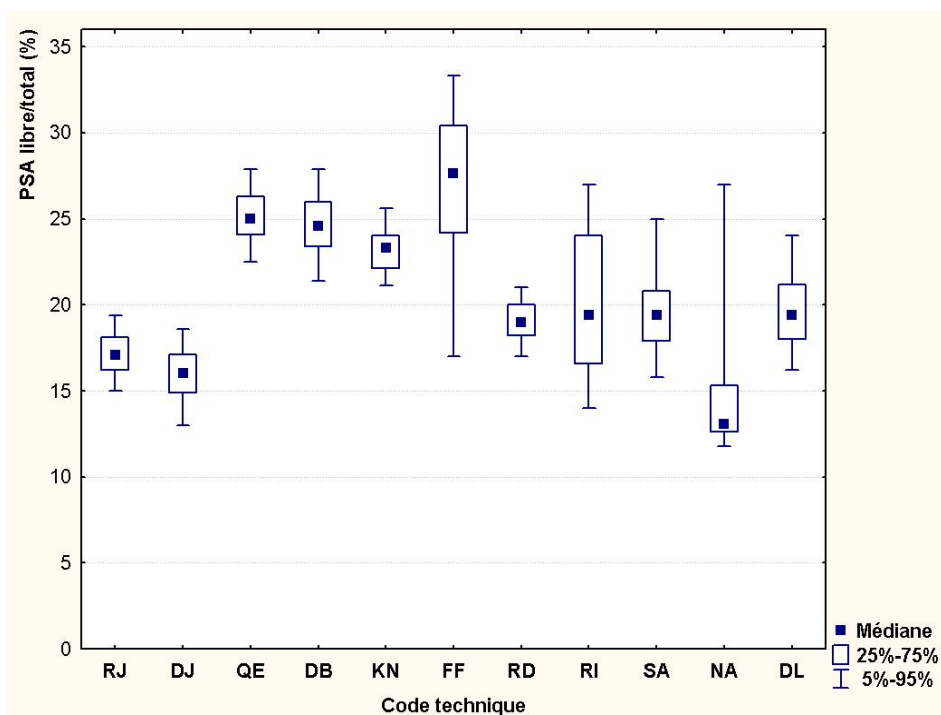


tableau XI : résultats du rapport PSA libre / PSA total (%) en 2011 (échantillon IA61). En raison de la dispersion des résultats, les moyennes toutes techniques sont données à titre indicatif

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Moyenne toutes techniques	1286	11,88	14,2
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect	258	10,76	6,7
DJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	AxSYM PSA libre/total	83	10,70	10,2
QE	BECKMAN COULTER	Access PSA libre/total étalon Hybritech	179	14,23	6,9
DB	BIOMERIEUX	Vidas PSA libre/total	198	13,57	9,8
FF	Réactifs hétérogènes		28	14,79	14,2
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys PSA libre/total	282	11,72	4,3
SI	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Advia Centaur PSA libre/total	48	13,32	8,3
SA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Immulite 2000/ 2500 PSA libre/total	72	9,13	14,9
RI	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Advia Centaur PSA libre calculé / total	24	11,66	29,6
NA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Dimension flex PSA libre/total	22	10,47	9,2
KN	THERMO FISHER	Kryptor	14	12,94	9,8
DL	TOSOH BIOSCIENCE	Ala pack PSA libre/total	70	10,87	11,2

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants.

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).

figure 11 – échantillon IA61, histogramme de distribution des résultats du rapport PSA libre / PSA total « toutes techniques ».

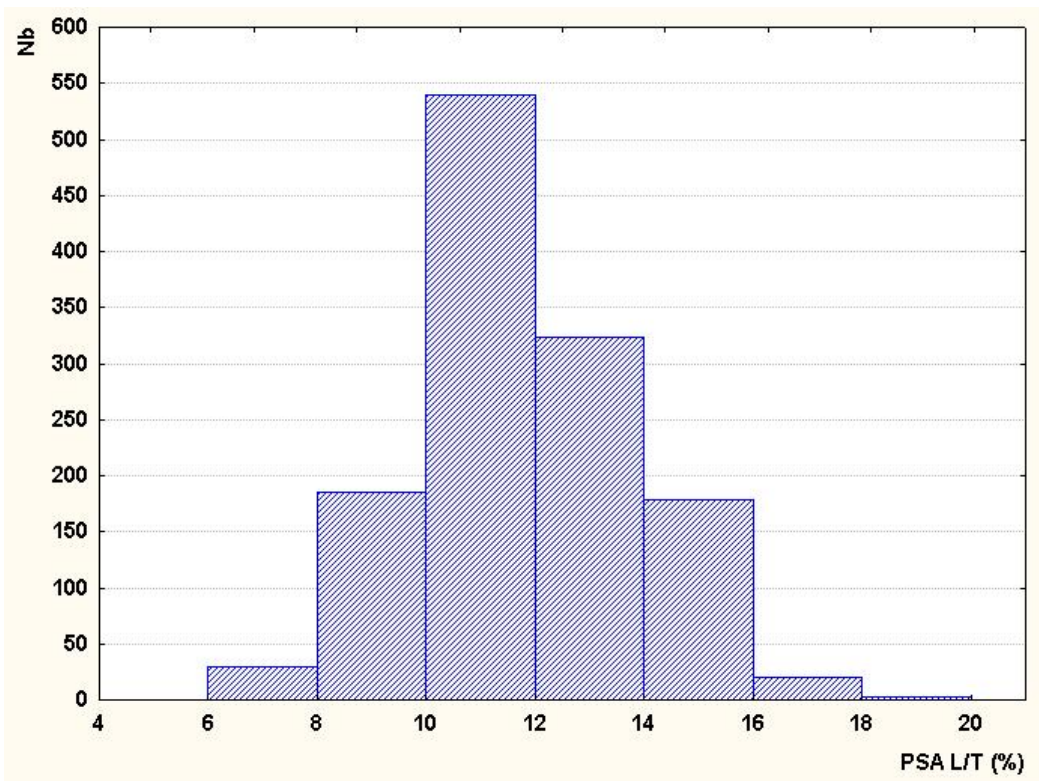
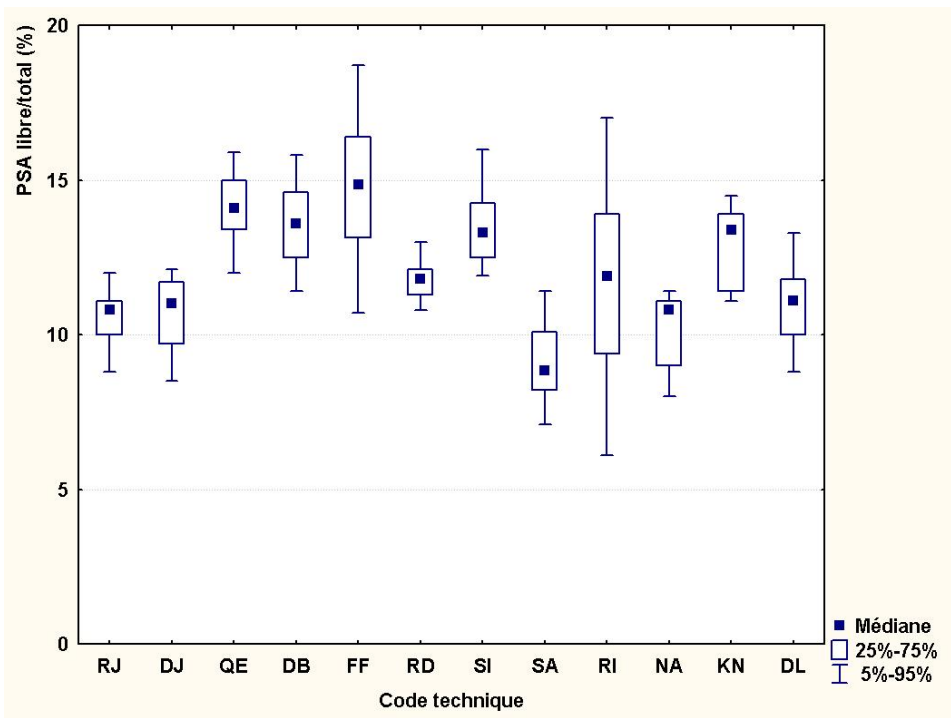


figure 12 – échantillon IA61 - diagramme des résultats obtenus avec les réactifs les plus utilisés (n ≥ 6). Le rectangle représente l'espace interquartile (percentile 75- percentile 25) ainsi que la position de la médiane (point), les barres positionnent les percentiles 5 et 95.



ACE

Echantillons IA59 et IA61

Résultats des participants

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) est un antigène oncofœtal présent normalement dans l'intestin, le pancréas et le foie fœtal au cours des deux premiers mois de gestation. C'est un marqueur de première intention des cancers colo-rectaux utilisé essentiellement pour apprécier l'efficacité thérapeutique du traitement. Il est également utilisé comme marqueur secondaire des cancers médullaires de la thyroïde et du pancréas. Le dosage de l'ACE a été réalisé respectivement par 77% et 68% des participants en 2009 et en 2011. Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux XII et XIII et sur les figures 13 et 14.

Pour les deux échantillons, la distribution des résultats est d'allure plurimodale. Ceci est dû d'une part, aux résultats plus élevés rendus par les réactifs AIA [DL] et Immulite [SA] utilisés par 13,9% des participants en 2009 et par 8,6% en 2011 et d'autre part, aux résultats plus faibles rendus par le réactif Vidas [DB] utilisé par 24% des participants en 2009 et 18,7% en 2011.

La précision de chaque réactif (CV inter-laboratoires intra-réactif) est correcte avec respectivement 6 réactifs (IA59) et 7 réactifs (IA 61) présentant un CV inférieur à 5%.

tableau XII : résultats de l'ACE ($\mu\text{g/l}$) en 2009 (échantillon IA59). En raison de la dispersion des résultats, les moyennes toutes techniques sont données à titre indicatif

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Moyenne toutes techniques	1636	15,07	24,2
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect ACE	235	17,43	3,6
DJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Axsym ACE	170	16,91	7,2
QE	BECKMAN COULTER	Access ACE	189	17,44	6,8
DB	BIOMERIEUX	VIDAS CEAS	394	9,30	5,2
KN	BRAHMS FRANCE	Kryptor CEA	29	14,77	3,6
P5	ORTHO CLIN. DIAG.	Vitros ECI ACE	28	16,80	4,7
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys ACE	307	15,21	3,8
SI	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	ACE-ACS:180 / ADVIA Centaur/ Centaur CP	136	16,14	4,9
SA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Immulinite 2000/Immulinite 2500 ACE	59	21,80	6,4
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA / Stat AIA Pack CEA	82	20,52	3,3

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%)

figure 13 – échantillon IA59, histogramme de distribution des résultats de l'ACE « toutes techniques ».

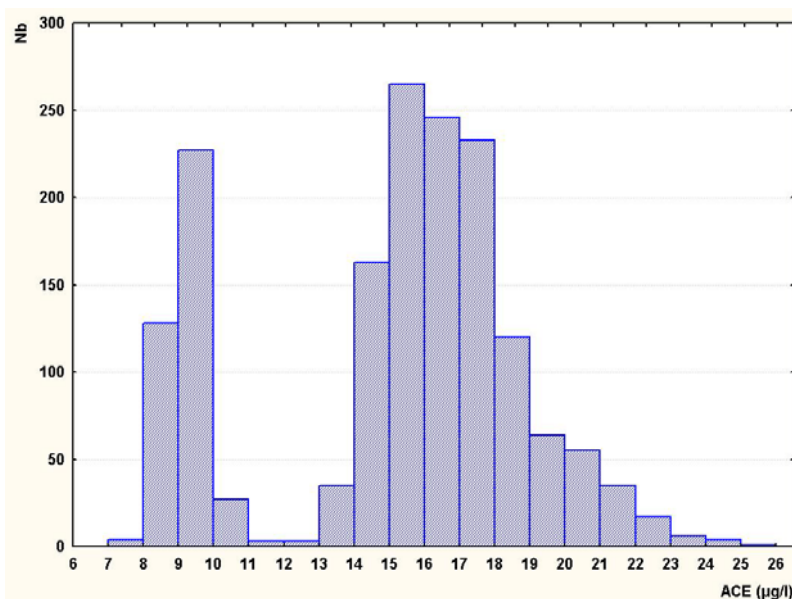


tableau XIII : résultats de l'ACE (µg/l) en 2011 (échantillon IA61). En raison de la dispersion des résultats, les moyennes toutes techniques sont données à titre indicatif

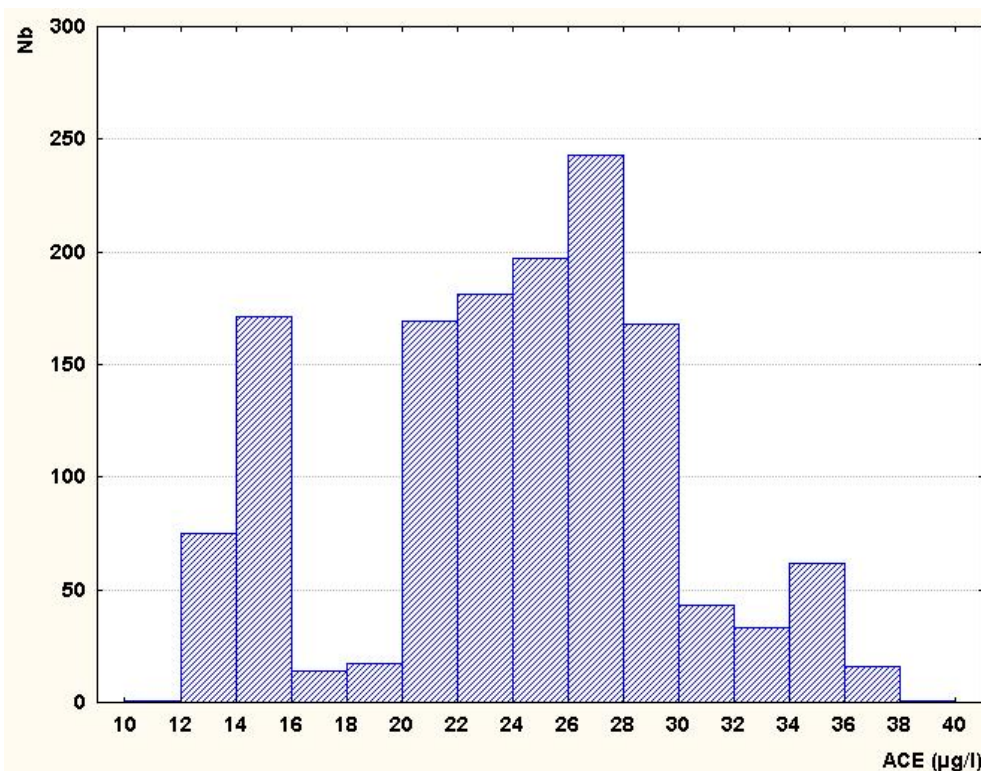
Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Moyenne toutes techniques	1391	23,66	23,3
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect ACE	249	28,01	4,2
DJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Axsym ACE	95	27,41	6,6
QE	BECKMAN COULTER	Access ACE	184	25,76	5,3
DB	BIOMERIEUX	Vidas CEAS	260	14,45	5,7
P5	ORTHO CLIN. DIAG.	Vitros ECI ACE	21	25,65	3,1
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys ACE	306	21,83	4,0
SQ	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	LOCI ACE	8	26,46	4,1
SI	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	ADMA Centaur/ADMA Centaur CP	121	25,61	5,7
SA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Immulite 2000/2500 ACE	49	34,23	4,5
KN	THERMO FISCHER	Kryptor CEA	25	21,25	2,2
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA / Stat AIA Pack CEA	71	34,40	3,2

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).

figure 14 – échantillon IA61, histogramme de distribution des résultats de l'ACE « toutes techniques ».



CA 15-3

Echantillons IA59 et IA61

Le CA 15-3 est un antigène de différenciation de l'épithélium mammaire, produit du gène MUC 1, défini grâce à deux anticorps monoclonaux (115D8 et DF3). Ces deux anticorps étant protégés par un brevet, des anticorps monoclonaux reconnaissant d'autres épitopes ont été développés par certaines firmes et sont commercialisés dans différentes trousse commercialisées sous le nom de BR, BR-MA et BCA. Les taux sériques de cet antigène sont significativement augmentés dans les cancers du sein métastatiques. Il est utilisé pour la surveillance des patientes atteintes de cancer du sein et permet d'apprécier l'efficacité des traitements après reprise métastatique.

Le dosage du CA 15-3 a été réalisé par 70% et 62% des participants en 2009 et en 2011. Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux XIV et XV et sur les figures 15 et 16.

La dispersion inter-laboratoires inter-réactifs varie avec le niveau de concentration étudié ; elle est correcte pour un niveau pathologique (IA61 - CV < 10%) et moins satisfaisante pour un niveau proche du seuil de décision clinique (IA59 – CV = 14,3%).

La distribution des résultats est d'allure plurimodale pour les échantillons IA59 (2009) et IA61 (2011). Cette allure est due d'une part, aux résultats du réactif Immulite [SA] qui donne des résultats plus élevés que les autres et d'autre part, aux résultats plus faibles rendus par le réactif Access [QE]. Rappelons que lors du contrôle de marché des dispositifs de dosage du CA 15-3 réalisé par l'Afssaps en 2007, le réactif Beckman présentait le plus grand nombre de résultats faux négatifs par rapport au panel testé.

La précision de chaque réactif (CV inter-laboratoires intra-réactif) est correcte avec respectivement 7 (IA59) et 8 réactifs (IA 61) présentant un CV inférieur à 6%.

tableau XIV : résultats du CA 15-3 (kU/l) en 2009 (échantillon IA59). En raison de la dispersion des résultats, les moyennes toutes techniques sont données à titre indicatif

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Moyenne toutes techniques	1486	30,94	14,3
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect CA 15.3	193	38,31	5,0
DJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	AxSYM CA15.3	177	32,22	6,2
QE	BECKMAN COULTER	Access BR Monitor	159	26,97	5,2
DB	BIOMERIEUX	Vidas CA15.3	366	29,54	4,0
KN	BRAHMS FRANCE	Kryptor CA15-3	32	31,79	3,1
P5	ORTHO CLIN. DIAG.	Vitros ECI CA15.3	24	34,34	2,2
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys	282	26,78	4,2
SI	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	ADMA Centaur/ Centaur CP CA15.3	110	39,82	8,7
SA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	immulite 2000/ Immulite 2500 BR-MA	54	51,92	6,4
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA pack / Stat AIA Pack 27-29	74	37,21	5,7

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).

figure 15 – échantillon IA59, histogramme de distribution des résultats du CA 15-3 « toutes techniques ».

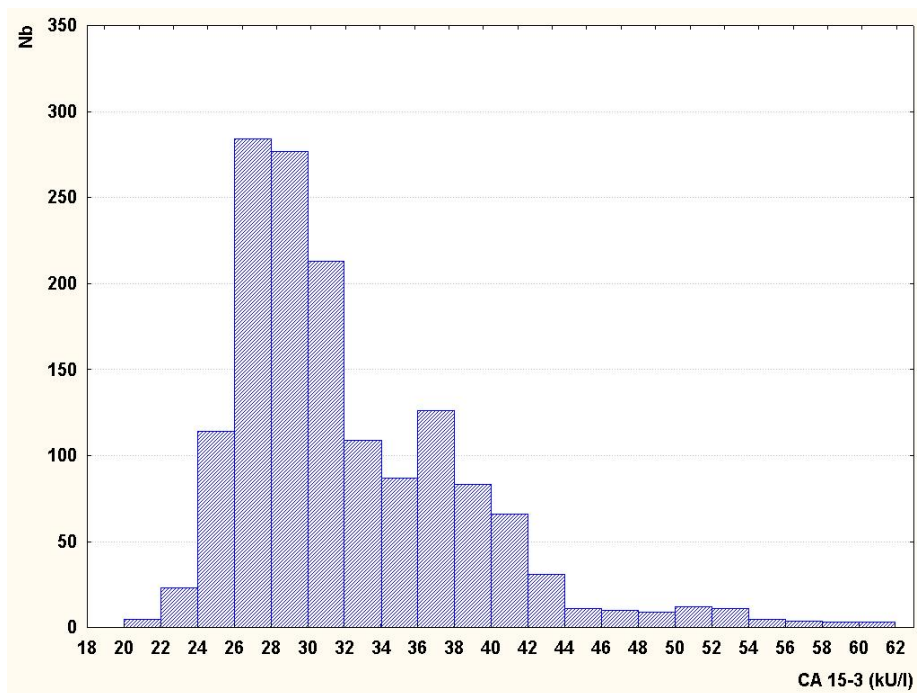


tableau XV : résultats du CA 15-3 (kU/l) en 2011 (échantillon IA61). En raison de la dispersion des résultats, les moyennes toutes techniques sont données à titre indicatif

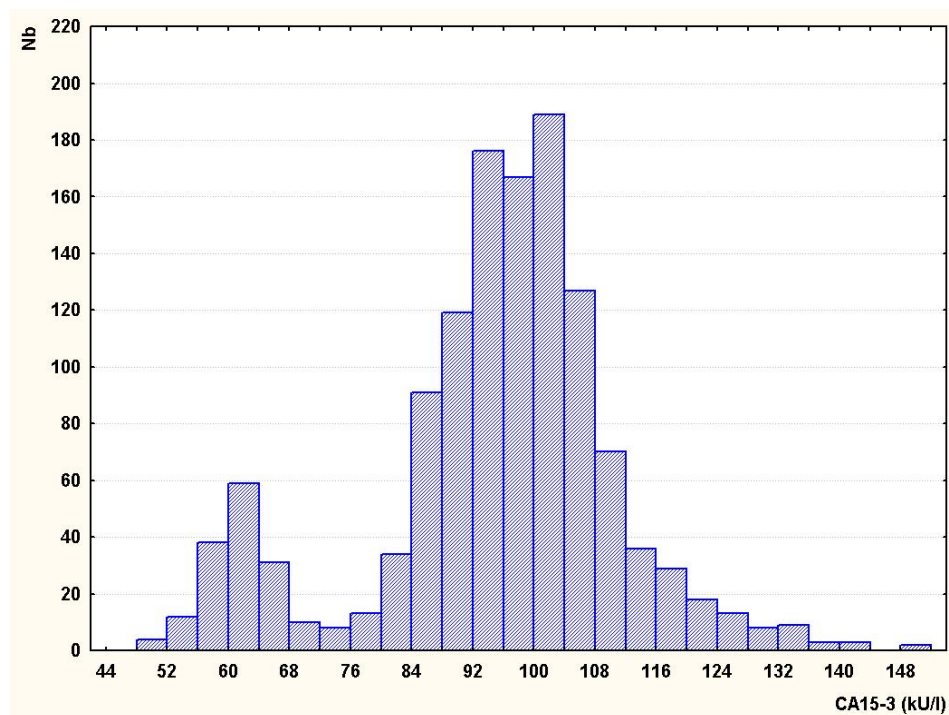
Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Moyenne toutes techniques	1269	98,01	9,3
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect CA 15.3	220	98,32	5,6
DJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	AxSYM CA15.3	85	90,02	7,4
QE	BECKMAN COULTER	Access BR Monitor	149	61,09	5,2
DB	BIOMERIEUX	Vidas CA15.3	260	91,04	5,4
P5	ORTHO CLIN. DIAG.	Vitros ECI CA15.3	18	99,15	2,6
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys CA15.3	283	102,90	3,9
SI	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	AD MA Centaur/ Centaur CP CA15.3	101	111,99	6,7
SA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Immulite 2000/ 2500 BR-MA	45	123,71	5,6
RI	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	AD MA Centaur BR (CA15.3)	8	112,50	6,8
KN	THERMO FISHER	Kryptor CA15-3	29	102,09	4,5
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA pack / Stat AIA Pack 27-29	64	90,70	5,1

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).

figure 16 – échantillon IA61, histogramme de distribution des résultats du CA 15-3 « toutes techniques ».



CA 19-9 Echantillon IA59

Résultats des participants

L'antigène carbohydrate 19-9 (CA 19-9) est une glycoprotéine circulante de type mucine, portant de manière répétitive un épitope carbohydrate, pentasaccharide sialylé Lewis, reconnu spécifiquement par l'anticorps monoclonal anti-CA 19-9. Il est synthétisé par les cellules du pancréas humain normal et des canaux biliaires, mais également par l'épithélium gastrique, colique, endométrial et salivaire. Une élévation sérique du CA 19-9 a été montrée en présence des pathologies suivantes : tumeurs du tractus digestif (adénocarcinomes pancréatiques, gastriques et colo-rectaux), cancers des voies biliaires, cystadénocarcinomes mucineux de l'ovaire et adénocarcinomes utérins. Sa principale utilisation demeure le diagnostic différentiel et le suivi évolutif du cancer du pancréas.

Le dosage du CA 19-9 a été réalisé par 68% des participants en 2009. Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux XVI et sur les figures 17 et 18.

La précision de chaque réactif (CV intra-réactif inter-laboratoires) est correcte avec 5 trousse sur 10 présentant un CV inférieur à 6%.

Cependant, la distribution des résultats est d'allure bimodale. Cette allure est due aux résultats obtenus par le réactif Architect [RJ] qui est utilisé en 2009 par 11,4% des utilisateurs.

Depuis la modification de la trousse Architect [RJ], en juin 2005, les résultats de la trousse Architect [RJ] présentent un écart majeur avec les résultats des autres trousse (résultats 4 fois plus élevés que la moyenne toutes techniques). Les résultats obtenus avec le réactif Architect [RJ] divergent tellement de la cible (MTr toutes techniques) qu'ils ont été exclus par la procédure de calcul de la moyenne tronquée globale ainsi que du CV toutes techniques (cf paragraphe méthode statistique).

Cet écart a été signalé au fabricant qui nous a fourni les éléments suivants :

- La trousse Architect a été modifiée en 2005 pour être plus spécifique : le nombre de sites anticorps sur la phase solide a été augmenté. Le signal de chimiluminescence pour des échantillons ayant des concentrations élevées est alors plus fort.
- Les études réalisées sur des patients ont confirmé que les taux dans la zone physiologique (taux bas) restent bas avec la trousse Architect alors que les résultats dans la zone pathologique (taux élevés) sont amplifiés.

tableau XVI : résultats du CA 19-9 (kU/l) en 2009 (échantillon IA59). En raison de la dispersion des résultats, les moyennes toutes techniques sont données à titre indicatif

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Moyenne toutes techniques	1436	32,98	13,7
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect CA19.9	163	127,68	7,7
DJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	AxSYM CA19.9	175	32,09	11,0
QE	BECKMAN COULTER	Access GI Monitor	134	33,65	7,1
DB	BIOMERIEUX	Vidas CA19.9	389	34,06	4,5
KN	BRAHMS FRANCE	Kryptor CA19.9	31	35,95	4,7
P5	ORTHO CLIN. DIAG.	Vitros ECI CA19.9	16	58,95	3,7
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys CA19.9	277	29,93	5,9
SI	SIEMENS MED.SOL. DIAG.	Advia Centaur CA19.9	109	44,91	6,6
SA	SIEMENS MED.SOL. DIAG.	Immulite 2000/ Immulite 2500 GI-MA	56	32,90	6,4
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA pack / Stat AIA pack SLA	76	20,24	3,9

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).

figure 17 – échantillon IA59, histogramme de distribution des résultats du CA 19-9 « toutes techniques ».

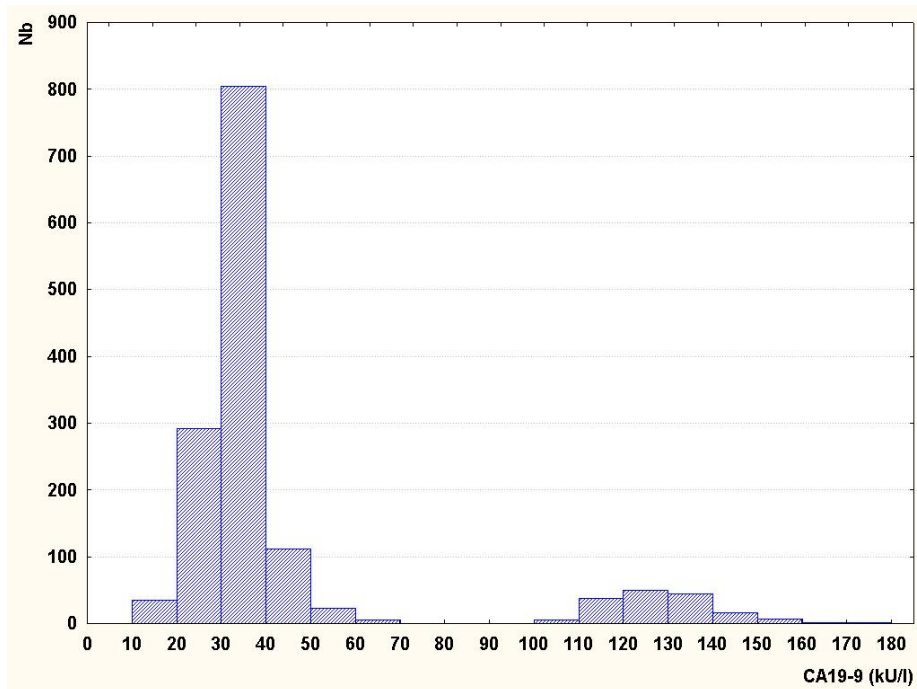
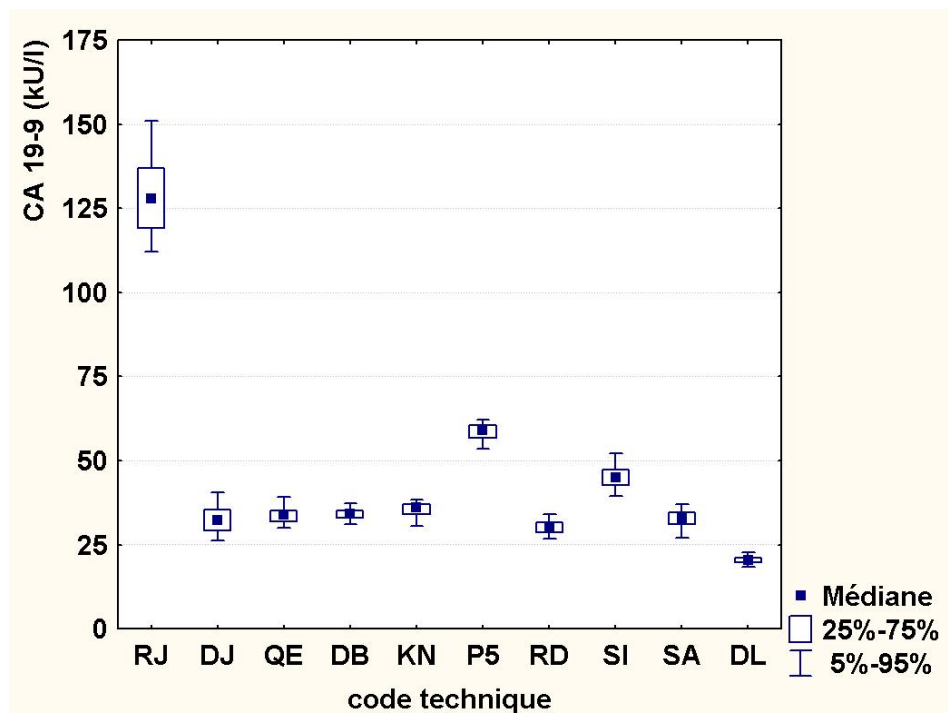


figure 18 – diagramme « boîte et moustaches » des résultats obtenus lors de l'opération 09HPA2 pour le CA19-9. Chaque rectangle représente l'espace interquartile (percentile 75 – percentile 25) avec la position de la médiane (point), les traits supérieurs et inférieurs positionnent les percentiles 5 et 95 calculés.



CA 125

Echantillons IA59 et IA61

Résultats des participants

Cet antigène a été isolé d'une lignée cellulaire issue d'un cancer de l'ovaire. Il est particulièrement utile pour le bilan d'extension et le suivi des cancers de l'ovaire.

Le dosage du CA 125 a été réalisé respectivement par 61% et 58% des participants en 2009 et en 2011. Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux XVII et XVIII et sur les figures 19 et 20.

Pour les deux échantillons, la distribution des résultats est d'allure plurimodale, très dispersée.

Cette allure est due

- d'une part aux résultats abaissés rendus par le réactif Kryptor [KN] qui est utilisé par 2,5% des participants en 2009 et 2,6% en 2011
- et d'autre part aux résultats plus élevés rendus par la trousse AIA [DL], Architect [RJ] et Axsym [DJ] qui sont utilisés par 27,4% des participants en 2009 et 26,9% en 2011.

Les résultats obtenus avec le réactif Kryptor [KN] et avec les réactifs AIA [DL] et Architect [RJ] divergent tellement de la cible (MTr toutes techniques) qu'une majorité des résultats ont été exclus par la procédure de calcul de la moyenne tronquée globale ainsi que du CV toutes techniques (cf paragraphe méthode statistique).

La précision de chaque réactif (CV inter-laboratoires intra-réactif) est correcte pour les concentrations contrôlées avec respectivement 7 trouses (IA 59 et IA 61) présentant un CV inférieur à 6%.

tableau XVII : résultats du CA 125 (kU/l) en 2009 (échantillon IA59). En raison de la dispersion des résultats, les moyennes toutes techniques sont données à titre indicatif

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Moyenne toutes techniques	1305	26,51	11,5
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Archited CA125II	146	34,02	6,1
DJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Axsym CA125	139	29,92	8,6
QE	BECKMAN COULTER	Access OV Monitor	119	24,97	5,5
DB	BIOMERIEUX	Vidas CA125 II	355	24,23	4,5
KN	BRAHMS FRANCE	Kryptor CA125 II	32	15,47	6,6
P5	ORTHO CLIN. DIAG.	Vitros ECI CA125	18	23,22	3,0
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys CA125	259	26,95	4,4
SI	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	CA125 II ADVIA Centaur/ Centaur CP	107	27,14	4,6
SA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Im mulite 2000/ 2500 OM-MA	48	23,69	5,7
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA / Stat AIA Pack OVCA	72	37,08	5,1

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).

figure 19 – échantillon IA59, histogramme de distribution des résultats du CA 125 « toutes techniques ».

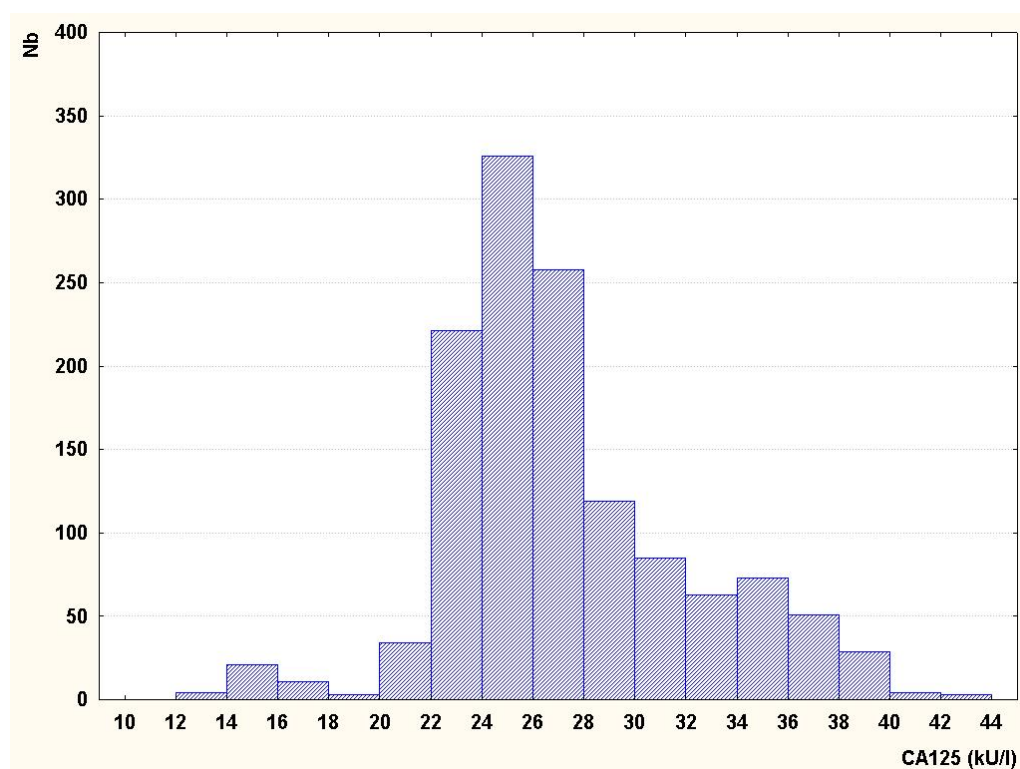


tableau XVIII : résultats du CA 125 (kU/l) en 2011 (échantillon IA61). En raison de la dispersion des résultats, les moyennes toutes techniques sont données à titre indicatif

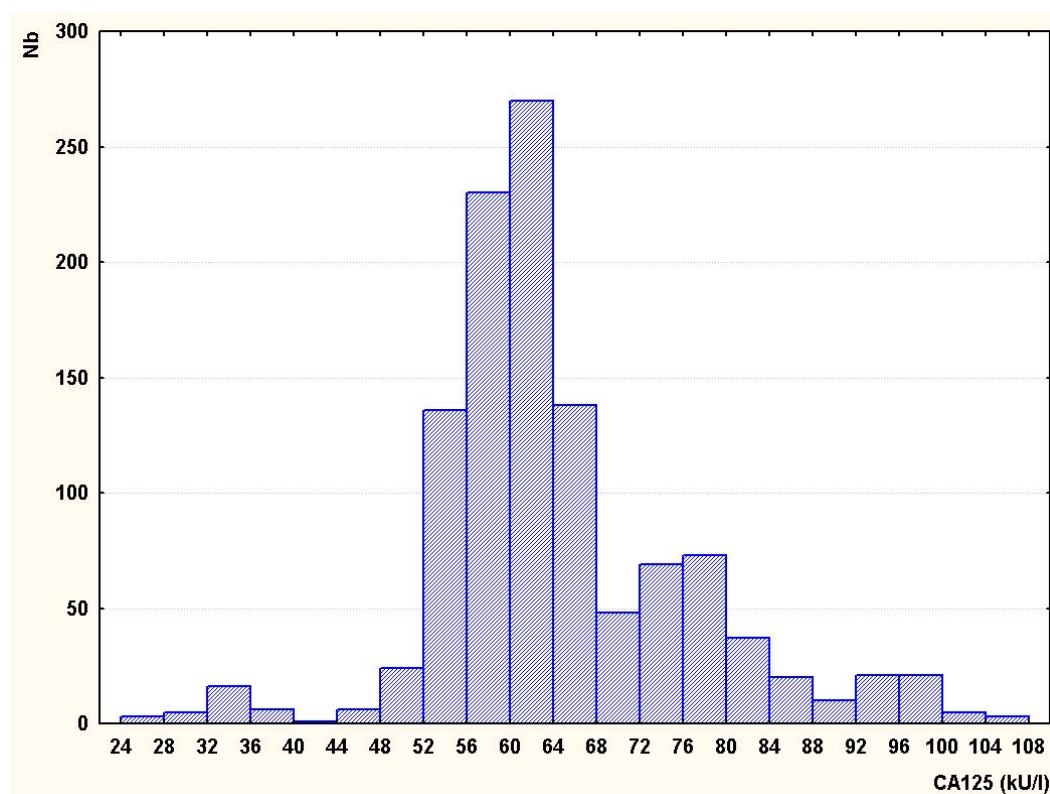
Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Moyenne toutes techniques	1142	62,78	11,6
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect CA125II	177	77,13	4,7
DJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Axsym CA125	66	71,78	6,1
QE	BECKMAN COULTER	Access OV Monitor	124	58,62	4,3
DB	BIOMERIEUX	Vidas CA125 II	253	56,29	4,7
P5	ORTHO CLIN. DIAG.	Vitros ECI CA125	14	54,98	2,8
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys CA125	267	62,22	3,2
SI	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	ADVA Centaur/ Centaur CP CA125 II	100	63,51	4,3
SA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Immulite 2000/ 2500 OM-MA	41	61,68	7,1
KN	THERMO FISHER	Kryptor CA125 II	30	34,16	7,1
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA / Stat AIA Pack OVCA	65	94,32	4,9

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).

figure 20 – échantillon IA61, histogramme de distribution des résultats du CA 125 « toutes techniques ».



AFP

Echantillon IA61

Résultats des participants

Le dosage de l'AFP a été réalisé par 59% des participants en 2011. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau XIX et sur la figure 21.

La distribution des résultats est d'allure unimodale, la dispersion inter-laboratoires inter-réactifs est correcte. L'écart de résultat entre les trousseaux est modéré.

La précision de chaque réactif (CV inter-laboratoires intra-réactif) est correcte avec 7 trousseaux (IA 61) présentant un CV inférieur à 6%.

tableau XIX : résultats de l'AFP (kU/l) en 2011 (échantillon IA61). En raison de la dispersion des résultats, les moyennes toutes techniques sont données à titre indicatif

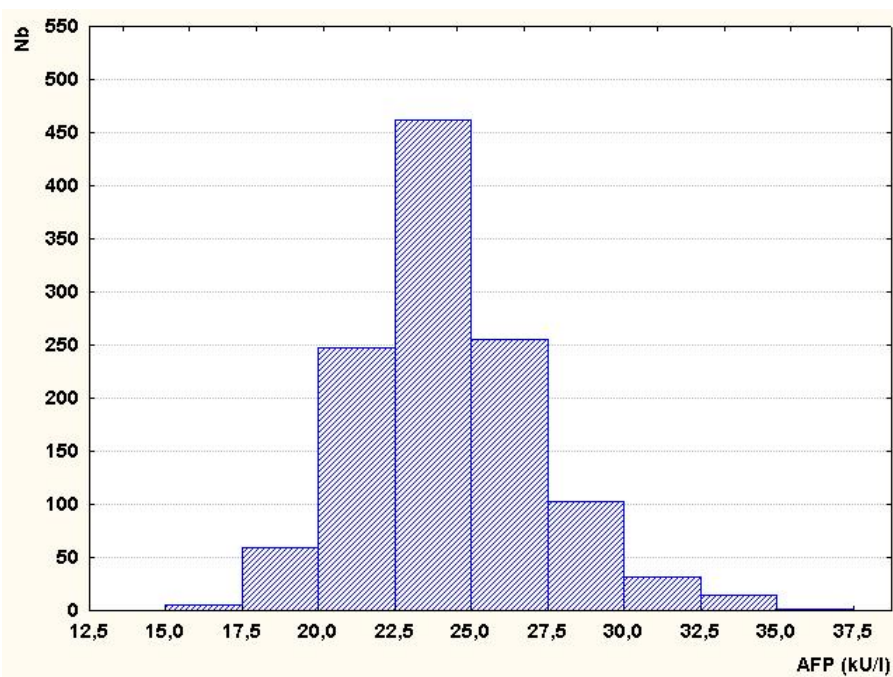
Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Code General	1180	23,92	9,2
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect AFP	194	26,96	5,5
DJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Axsym AFP	72	24,92	9,0
QE	BECKMAN COULTER	Access AFP	140	24,04	6,4
DB	BIOMERIEUX	Vidas AFP	226	22,63	5,6
P5	ORTHO CLIN. DIAG.	Vitros E CI AFP	17	19,36	2,7
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys AFP	277	24,17	4,6
SQ	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	LOCI AFP	9	24,67	7,6
SI	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Advia Centaur AFP	111	21,57	7,3
SA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Immulite 2000/ 2500 AFP	38	22,09	4,8
KN	THERMO FISHER	Kryptor AFP	25	26,11	2,4
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA /Stat AIA Pack AFP	69	22,89	4,5

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).

figure 21 – échantillon IA61, histogramme de distribution des résultats de l'AFP « toutes techniques ».



Calcitonine

Echantillon IA62

Résultats des participants

Le dosage de la calcitonine permet le diagnostic spécifique des cancers médullaires de la thyroïde (CMT) et leur suivi après chirurgie. Le CMT est une tumeur rare (5 à 10 % des cas de cancers de la thyroïde), caractérisé par l'existence de formes héréditaires. Approximativement, 75 % des CMT sont des formes sporadiques et 25 % sont héréditaires. Le gène responsable est localisé sur le chromosome 10. Des mutations au niveau du proto-oncogène RET sont responsables des CMT héréditaires. Devant la fréquence des formes familiales, l'exploration des membres de la fratrie d'un malade doit être systématique. Le dépistage des sujets à risque s'effectue le plus souvent grâce à l'analyse génétique. Cependant, le dosage de la calcitonine est indispensable pour le dépistage dans les familles où la mutation au niveau du proto-oncogène RET n'a pas encore été mise en évidence, ainsi que pour la surveillance des sujets porteurs avant chirurgie et le suivi post-opératoire. La valeur de calcitonine obtenue lors du dosage préopératoire est corrélée positivement avec la masse tumorale.

Le dosage de la calcitonine a été réalisé par 4% des participants lors de l'opération en 2011. Les résultats concernant la calcitonine sont présentés dans le tableau XX et sur les figures 22 et 23.

Cinq trouses ont été utilisées. La distribution des résultats est d'allure unimodale, la dispersion inter-laboratoires inter-réactifs est importante. Les résultats obtenus avec la trousse Cis Bio IRMA hCT [BN] sont statistiquement plus élevés que ceux obtenus avec les trouses Diasorin Liaison [S8] et Siemens Immulite [SA].

La précision de chaque réactif (CV inter-laboratoires intra-réactif) est correcte mais toutefois moins bonne que pour les autres analytes contrôlés.

Tableau XX : résultats de calcitonine (pg/ml) en 2011 (échantillon IA62). En raison de la dispersion des résultats, les moyennes toutes techniques sont données à titre indicatif

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Moyenne toutes techniques	78	17,54	22,7
BN	CIS BIO	IRMA-hCT	24	23,91	6,9
S8	DIASORIN	Liaison CT	12	15,12	10,1
SA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Immulite 2000 / 2000 XPI / 2500 CT	39	14,99	6,1

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué.

- résultats des 3 laboratoires ayant utilisés la trousse CT-US-IRMA Diasource : 21,1 – 17,7 – 17,2 pg/ml
- résultat du laboratoire ayant utilisé la trousse Elisa Niomérica TECO medical : 6,3 pg/ml

figure 22 – échantillon IA62, histogramme de distribution des résultats de calcitonine « toutes techniques ».

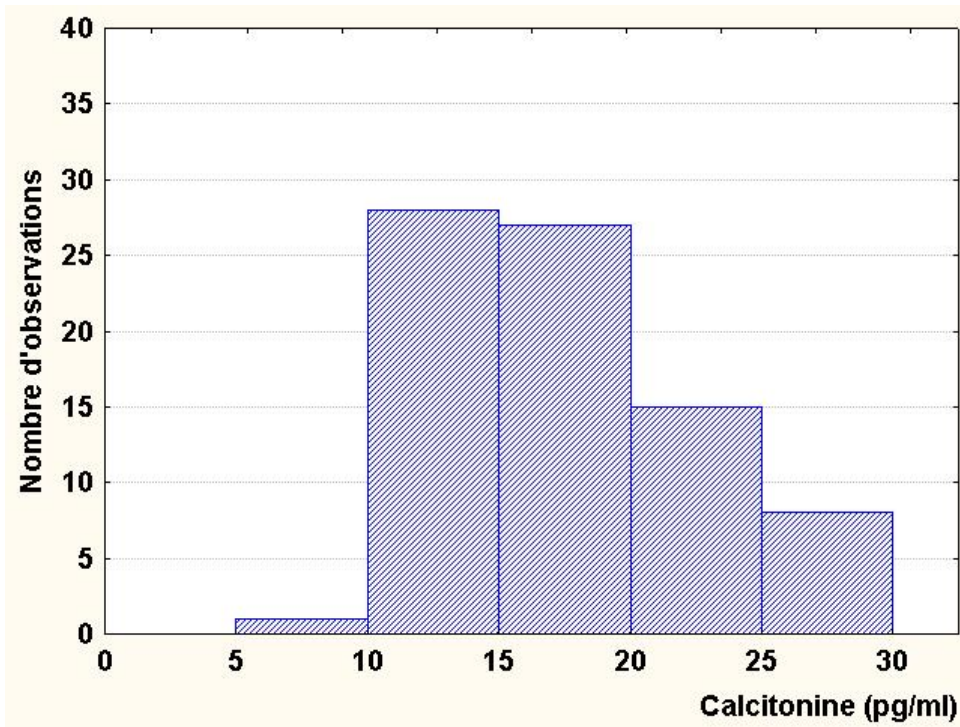
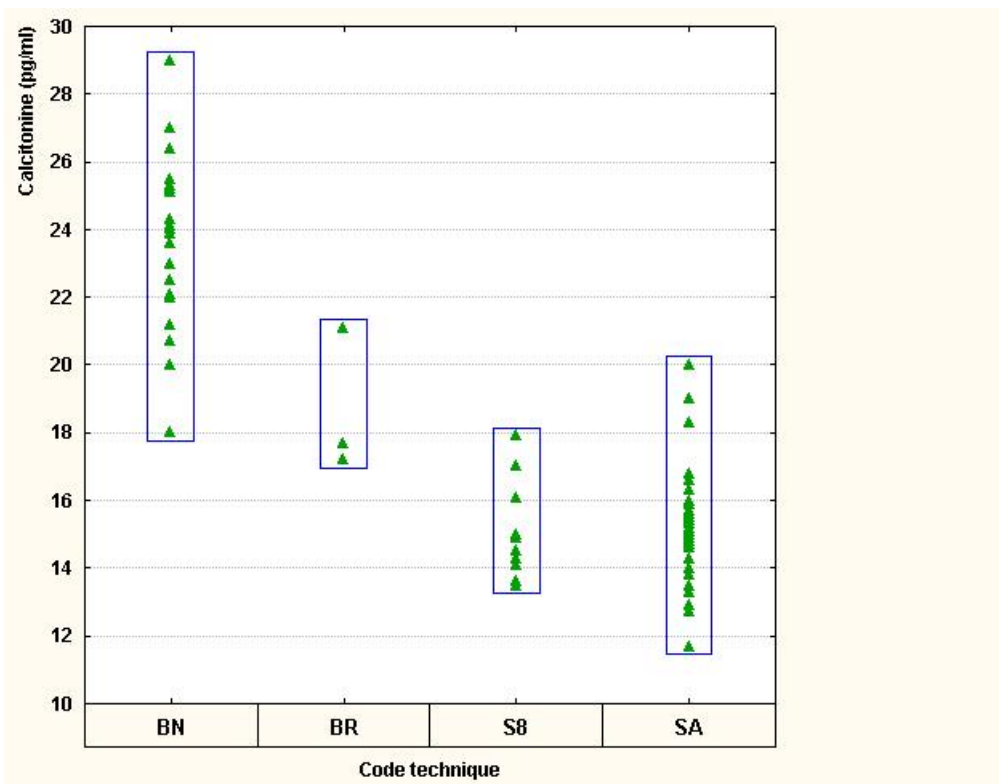


figure 23 – échantillon IA62, résultats individuels obtenus pour le dosage de la calcitonine lors de l'opération 11HPA1 en fonction de la trousse utilisée. Les boîtes représentent la dispersion intra-réactif, les triangles les résultats individuels.



Commentaires

Le tableau XXI récapitule les résultats statistiques obtenus lors des opérations 09HPA2 et 11HPA1 : nombre total de réponses reçues, moyenne tronquée toutes techniques confondues, CV tronqué toutes techniques confondues et CV médian calculé à partir des CV inter-laboratoires intra-réactif obtenus pour les réactifs les plus utilisés ($n \geq 10$).

En 2009 les analytes dosés par le plus grand nombre de laboratoires étaient par ordre décroissant : PSA total, ACE, PSA libre, CA15-3, CA19-9 et CA125. En 2011, l'ordre était identique. L'AFP non contrôlé en 2009 s'insère en avant dernière position, en 2011.

Le nombre moyen d'analytes dosés par laboratoire était de l'ordre de 5 sur les 7 proposés en 2009 et sur les 8 proposés en 2011.

Tableau XXI : récapitulatif des résultats « toutes techniques » (nombre de réponses, moyenne, coefficient de variation et CV médian) obtenus lors des opérations 09HPA2 (IA59) et 11HPA1 (IA61 et IA62).

		2009	2011	
		IA59	IA61	IA62
PSA total (µg/L)	Nombre total de résultats	1876	1573	-
	Moy tr	3,85	3,58	-
	CV tr (%)	8,5	8,2	-
	CV median (%)	5,2	4,1	-
PSA libre (µg/L)	Nombre total de résultats	1590	1329	-
	Moy tr	0,81	0,43	-
	CV tr (%)	25,8	21,3	-
	CV median (%)	6,3	11,6	-
PSA L / PSA T (%)	Nombre total de résultats	1572	1317	-
	Moy tr	20,6	11,9	-
	CV tr (%)	19,0	14,2	-
	CV median (%)	8,3	9,8	-
ACE (µg/L)	Nombre total de résultats	1640	1392	-
	Moy tr	15,1	23,7	-
	CV tr (%)	24,2	23,3	-
	CV median (%)	4,8	4,4	-
CA 15-3 (kU/L)	Nombre total de résultats	1492	1271	-
	Moy tr	30,9	98,0	-
	CV tr (%)	14,3	9,3	-
	CV median (%)	5,1	5,3	-
CA 19-9 (kU/L)	Nombre total de résultats	1437	-	-
	Moy tr	33,0	-	-
	CV tr (%)	13,7	-	-
	CV median (%)	6,2	-	-
CA 125 (kU/L)	Nombre total de résultats	1307	1142	-
	Moy tr	26,5	62,8	-
	CV tr (%)	11,5	11,6	-
	CV median (%)	5,3	4,7	-
AFP (kU/L)	Nombre total de résultats	-	1206	-
	Moy tr	-	23,9	-
	CV tr (%)	-	9,2	-
	CV median (%)	-	5,2	-
Calcitonine (pg/mL)	Nombre total de résultats	-	-	80
	Moy tr	-	-	17,5
	CV tr (%)	-	-	22,7
	CV médian (%)	-	-	6,9

figure 24 : 2009 - CVtr « toutes techniques » et CV médian obtenus lors de l'opération 09HPA2 (IA59).

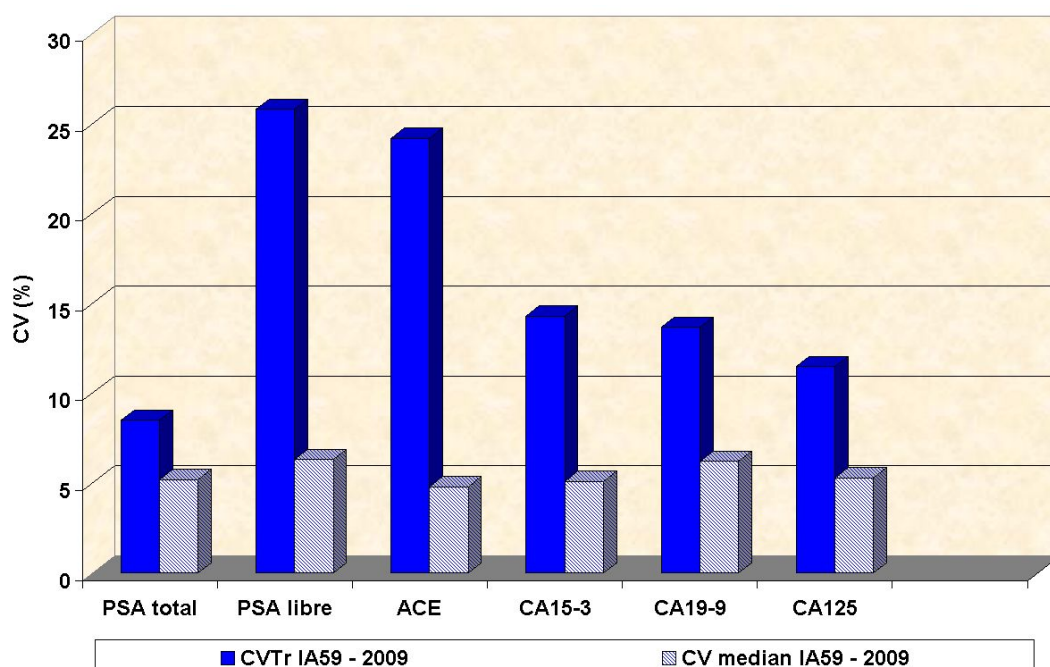
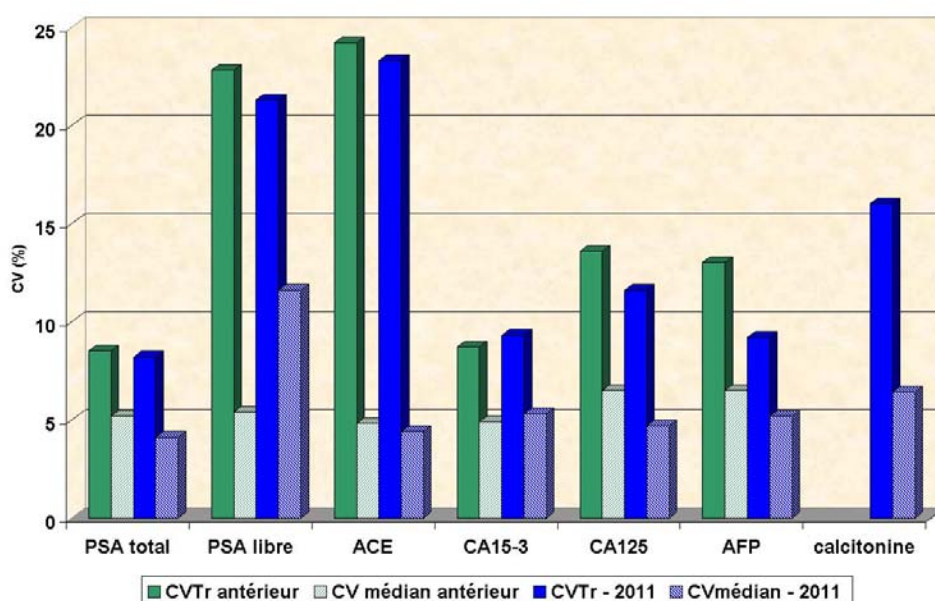


figure 25 : 2011 - CVtr « toutes techniques » et CV médian obtenus avec les échantillons IA61 et IA62 (2011) et avec des échantillons présentant des concentrations équivalentes lors d'opérations antérieures (PSA total, ACE : résultats de 2009 ; PSA libre, CA15-3, CA125 : résultats de 2008 ; AFP : résultats de 2005).



Pour les niveaux de concentration testés, l'analyse des résultats obtenus en 2009 (figure 24) montre que :

- la variabilité inter-laboratoires globale est modérée (CVTr inférieur à 15%) pour 4 analytes (PSA total, CA15-3, CA19-9, CA125).
- Pour les deux autres analytes (PSA libre, ACE), compte tenu de l'écart de résultat entre les réactifs, la variabilité inter-laboratoires inter-réactifs est plus importante (CVTr supérieur ou proche de 20%).

Les résultats obtenus en 2011 sont analysés en regard des résultats obtenus antérieurement (figure 25).

- Pour le PSA total et le CA15-3, la dispersion inter-laboratoires inter-réactifs est correcte (CVTr inférieur à 10%) sans amélioration franche des performances, par rapport aux CVTr obtenus antérieurement. On note des performances du même ordre pour le PSA total (versus les résultats de 2009) et légèrement détériorées pour le CA15-3 (versus les résultats de 2008).

- Pour deux autres analytes (CA125 et AFP), la variabilité inter-laboratoires inter-réactifs quoique modérée (CVTr proche de 10%) est en amélioration en regard des résultats antérieurs : résultats de 2008 pour le CA125 et résultats de 2005 pour l'AFP.
- Pour deux autres paramètres le PSA libre et l'ACE, bien que la variabilité inter-laboratoires soit en amélioration, la dispersion globale demeure importante (CVTr >20%).
- Enfin la variabilité globale des résultats de la calcitonine, testée pour la première fois lors d'une opération du contrôle national de qualité, est importante.

Enfin, l'analyse des CV intra-réactif médians montre qu'en 2009 et 2011 les réactifs utilisés sont, sauf exception, suffisamment précis (CV médian proche de 5%).

Concernant le CA19-9, comme en 2007 et en 2008, un écart important est observé entre les résultats obtenus avec la trousse Architect et les autres trousses. Les écarts observés sont connus du fabricant. Selon Abbott Diagnostic, les études réalisées en France et à l'étranger confirment que dans la zone physiologique, les résultats obtenus avec la trousse Architect restent bas alors que dans la zone pathologique, les résultats sont amplifiés. On peut toutefois remarquer que si le dosage est effectué dans le cadre d'une évaluation de l'efficacité thérapeutique et/ou dans le cadre de la détection de récurrences, la surestimation des résultats dans la zone pathologique peut tout de même susciter l'inquiétude du médecin et du patient et entraîner des investigations complémentaires. Dans ce cadre, suite aux échanges avec l'Afssaps/ANSM, Abbott va modifier la notice du produit et indiquer que la concentration rendue avec la trousse Architect peut être plus élevée que celle des autres trousses.

Concernant l'ACE, paramètre pour lequel un accroissement important de la variabilité globale a été observé, le problème semble lié aux résultats du réactif Vidas. Jusqu'en 2008 les résultats du réactif Vidas étaient très proches de la moyenne toutes techniques. Tandis que, depuis 2009, les résultats du réactif Vidas sont beaucoup plus bas que ceux obtenus par les autres réactifs.

Concernant la calcitonine, le CV inter-laboratoires inter-réactifs est élevé car les techniques avec marqueur isotopique donnent des résultats significativement plus élevés que les méthodes automatisées avec marqueur luminescent. Ces derniers dosages permettent potentiellement une dissociation des valeurs usuelles femmes et hommes car les basses concentrations de calcitonine sont mieux évaluées.