

Annales du Contrôle National de Qualité des analyses de biologie médicale

Marqueurs tumoraux

13MTU1

Juillet 2013

- ACE
- CA15-3
- CA19-9
- CA125

Janvier 2016

Michèle NOEL (ANSM)
Jean-Marc RIEDINGER (Dijon)

Expédition : 26 juin 2013

Clôture : 29 juillet 2013

Edition des compte-rendus individuels : 14 octobre 2013

Paramètres contrôlés : **IA68 et IA69 – ACE, CA15-3, CA19-9, CA125**

Nombre de laboratoires concernés* : 1199

Nombre de laboratoires participants** : 1159

* Laboratoires ayant déclaré à l'ANSM 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 de l'opération

Lors de l'opération 13MTU1, 1199 laboratoires ont reçu deux échantillons de contrôle (IA68 et IA69) permettant le dosage de l'ACE, du CA15-3, du CA19-9 et du CA125. La participation des laboratoires est satisfaisante avec un taux de réponse de 97%.

Le nombre de réactifs utilisés pour doser les différents analytes est élevé (13 à 14 trousses).

Les résultats concernant l'ACE et le CA15-3 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-réactif médian proche de 5%). De plus, les performances techniques sont stables (CA15-3) ou en amélioration (ACE) en regard des résultats obtenus les années précédentes.

Pour le CA19-9 et le CA125, bien que les réactifs utilisés soient dans l'ensemble suffisamment précis (CV intra-réactifs médian proche de 5%), la dispersion globale inter-laboratoires inter-réactifs demeure importante (CVTr supérieur ou proche de 20%) et a tendance à se détériorer.

Définition des échantillons

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

Avant l'envoi des échantillons aux laboratoires, la concentration des paramètres ainsi que la stabilité des échantillons à 4°C (IA68 et IA69 : T0+5 jours) ont été vérifiées par l'expert.

En 2013, les concentrations testées se caractérisaient par :

- des valeurs comprises dans la zone physiologique : CA15-3 et CA19-9 (échantillon IA68)
- des valeurs proches du seuil de décision clinique : ACE et CA125 (échantillon IA68)
- des valeurs pathologiques : ACE, CA15-3, CA19-9, CA125 (échantillon IA69)

Méthode statistique et expression des résultats

L'analyse statistique comporte les étapes suivantes :

- Exclusion des valeurs aberrantes 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 significative 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 ($n \geq 5$).
 - 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.
 - Des limites acceptables (LA) sont définies 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 pourcentage 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 de l'opération 13MTU1.

tableau I : récapitulatif des limites acceptables utilisées lors de l'opération 13MTU1 .

	LA-13MTU1	
	IA68	IA69
ACE	16%	14%
CA15-3	16%	16%
CA19-9	18%	18%
CA125	16%	16%

Réactifs utilisés

Lors de cette opération, le nombre de réactifs utilisés pour doser les différents analytes est élevé (13 à 14 trousses). Ce nombre est en légère augmentation par rapport au nombre de trousses utilisées en 2009 et en 2011 (tableau II).

Le tableau III regroupe les automates majoritairement utilisés lors de l'opération. La distribution s'est fortement modifiée avec une forte montée en puissance du système Cobas 6000 e601 (19,1%) qui devient le système majoritaire. Le système Abbott Architect est également très largement utilisé (17,0%).

tableau II : nombre de réactifs utilisés lors des opérations 13MTU1.

Paramètre	Nb de réactifs utilisés	
	2013	2009 ou 2011
ACE	14	12 (2011)
CA15-3	14	12 (2011)
CA19-9	13	12 (2009)
CA125	14	13 (2011)

tableau III : automates majoritaires lors de l'opération 13MTU1.

distributeur	Automates	Code Appareils	13MTU1
ABBOTT Diagnostic	Architect i1000 / i2000	U4Y	17,0%
BECKMAN COULTER	Unicel DxI 800	UCD	9,6%
BIOMERIEUX	Vidas	UGV	13,6%
	Mini Vidas	UGW	2,5%
ROCHE Diagnostics	Cobas 4000 e411	UWL	2,4%
	Modular E (170) /EE	UWH	3,6%
	Cobas 6000 e601	UWR	19,1%
SIEMENS MED. SOL. DIAG	ADVIA Centaur	U4S	11,3%
TOSOH BIOSCIENCE	AIA 2000	UER	1,5%

ACE

Echantillons IA68 et IA69

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) est une glycoprotéine jouant un rôle dans l'adhésion et la reconnaissance cellulaire. Cet antigène onco-fœtal est présent normalement dans l'intestin, le pancréas et le foie fœtal au cours des deux premiers mois de gestation. L'ACE est sécrété chez l'individu normal où on le retrouve en faible concentration. Il est synthétisé essentiellement par le tube digestif. C'est un marqueur de première intention des cancers colorectaux utilisé essentiellement pour apprécier l'efficacité thérapeutique du traitement. Il est également utilisé comme marqueur secondaire de nombreux autres cancers : cancers médullaires de la thyroïde, cancer du pancréas, cancer du sein.....

Résultats des participants

Le dosage de l'ACE a été réalisé par 88% des participants en 2013. Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux IV et V et sur les figures 1, 2, 3 et 4.

La dispersion inter-laboratoires inter-réactifs est correcte pour les deux niveaux (CV proche de 10%). Toutefois, 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] utilisés par 3,3% des participants en 2013 et d'autre part aux résultats plus faibles rendus par le réactif Vidas [DB] utilisé par 10,6% des participants en 2013.

La précision de chaque réactif (CV inter-laboratoires intra-réactif) est correcte avec respectivement 5 et 8 réactifs sur 11 (IA68 et IA 69) présentant un CV inférieur à 5%.

tableau IV: résultats de l'ACE (µg/L) en 2013 (échantillon IA68). En raison de la dispersion des résultats, la moyenne toutes techniques est donnée à titre indicatif.

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Toutes techniques	1022	4,73	10,0
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect ACE	186	5,34	4,3
DJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	AxSYM ACE	17	5,21	6,7
QE	BECKMAN COULTER	Access ACE	145	4,74	5,6
DB	BIOMERIEUX	VIDAS CEAS	108	2,07	6,8
KN	BRAHMS FRANCE	Kryptor CEA	18	3,45	2,8
P5	ORTHO CLINICAL DIAGNOSTICS	Vitros ECI ACE	18	5,00	6,2
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	E Iecsys ACE	320	4,59	5,4
SQ	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS DIAGNOSTICS	Dimension Vista ACE	26	4,35	4,2
SI	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS DIAGNOSTICS	ACE-ADVIA Centaur/CP	126	4,15	4,7
SA	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS DIAGNOSTICS	Imm ulite 2000/ 2500 ACE	19	5,27	7,8
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA/ Stat AIA Pack CEA	34	6,72	4,0

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%)

figure 1 – échantillon IA68, histogramme de distribution des résultats de l'ACE « toutes techniques ».

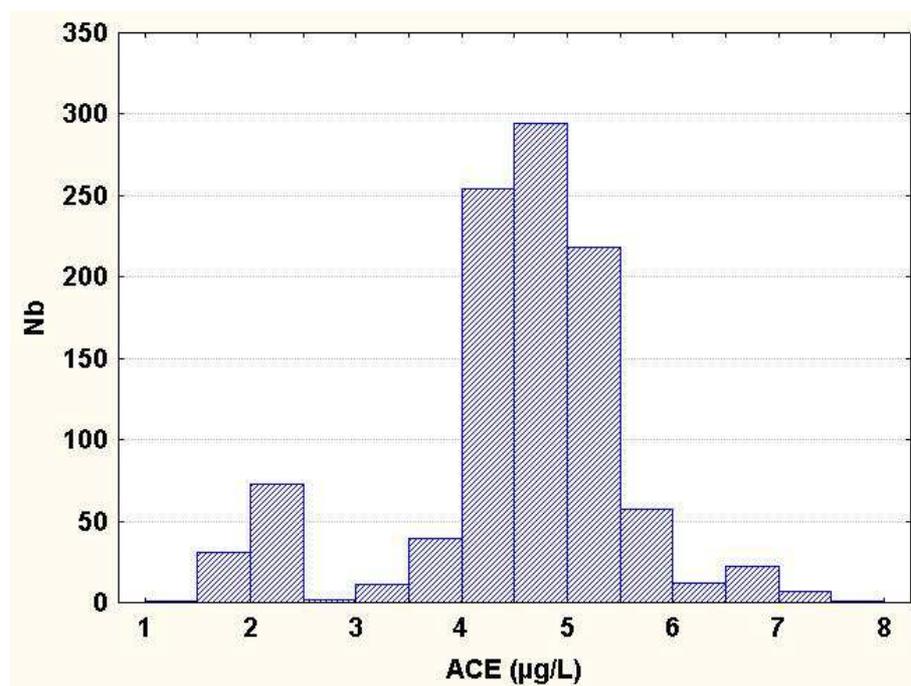


figure 2 – échantillon IA68, résultats individuels obtenus pour l'ACE en fonction de la trousse de réactif utilisée. Les boîtes représentent la dispersion intra-réactif et les triangles représentent les résultats individuels.

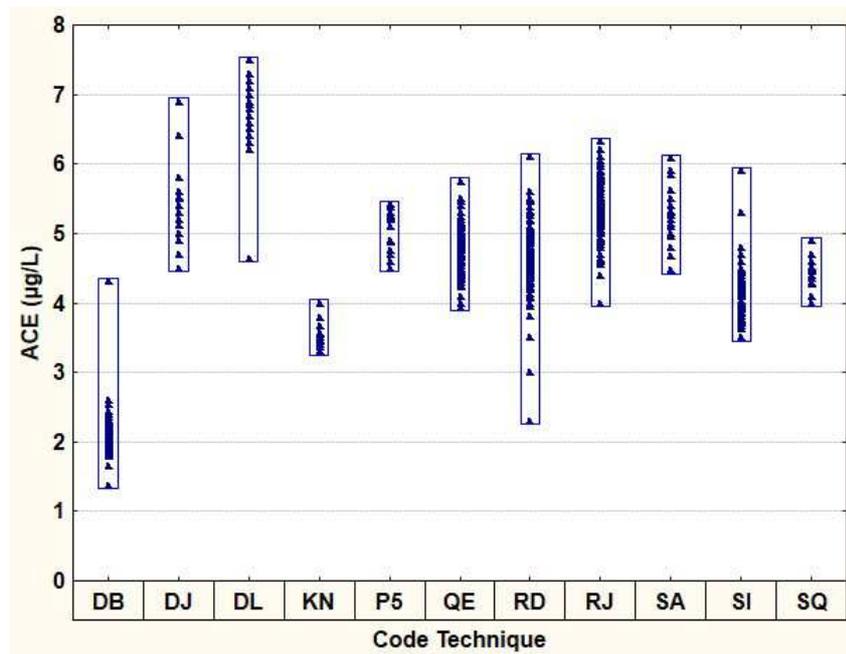


tableau V : résultats de l'ACE (µg/L) en 2013 (échantillon IA69). En raison de la dispersion des résultats, la moyenne toutes techniques est donnée à titre indicatif.

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Toutes techniques	1021	26,05	10,7
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect ACE	186	29,72	3,2
DJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Axsym ACE	17	29,23	8,9
QE	BECKMAN COULTER	Access ACE	145	27,02	4,8
DB	BIOMERIEUX	VIDAS CE AS	107	12,72	6,2
KN	BRAHMS FRANCE	Kryptor CEA	18	20,11	2,8
P5	ORTHO CLINICAL DIAGNOSTICS	Vitros ECI ACE	18	28,52	4,4
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	E lecsys ACE	321	23,93	4,8
SQ	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS DIAGNOSTICS	Dimension Vista ACE	26	25,24	2,8
SI	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS DIAGNOSTICS	ACE-ADVA Centaur/CP	125	24,45	4,7
SA	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS DIAGNOSTICS	Immulite 2000/ 2500 ACE	19	32,49	7,2
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA / Stat AIA Pack CEA	34	35,20	4,2

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).

figure 3 – échantillon IA69, histogramme de distribution des résultats de l'ACE « toutes techniques ».

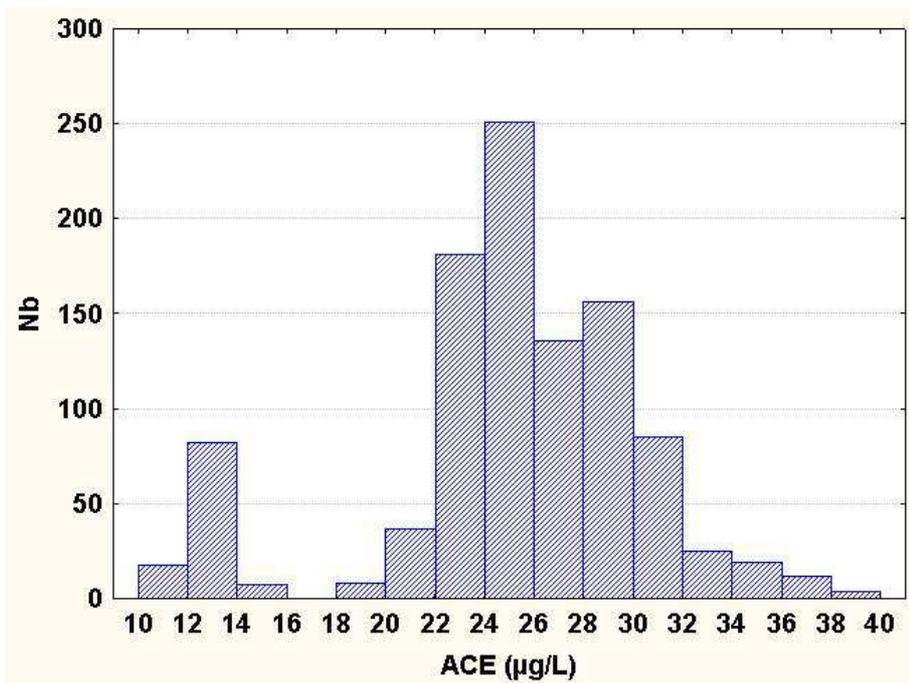
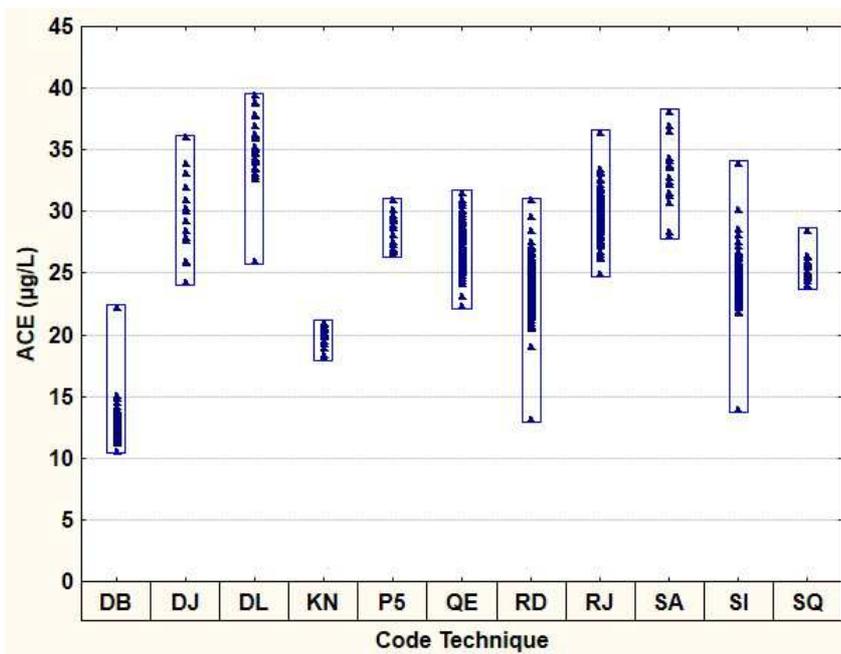


figure 4 – échantillon IA69, résultats individuels obtenus pour l'ACE en fonction de la trousse de réactif utilisée. Les boites représentent la dispersion intra-réactif et les triangles représentent les résultats individuels.



CA15-3

Le CA15-3 (Carbohydre Antigen 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 sous le nom de BR, BR-MA et BR-27-29. Le CA15-3 est le marqueur sérique le plus utilisé dans le cancer du sein. Les taux sériques de cet antigène sont significativement augmentés dans les cancers du sein métastasés. Il est utilisé pour la surveillance des patientes atteintes de cancer du sein et permet d'apprécier l'efficacité des traitements après reprise métastatique.

Echantillons IA68 et IA69

Le dosage du CA15-3 a été réalisé par 82% des participants en 2013. Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux VI et VII et sur les figures 5, 6, 7 et 8.

La dispersion inter-laboratoires inter-réactifs est correcte pour les deux niveaux (CV < 10%).

La distribution des résultats est d'allure plurimodale pour les échantillons IA68 et IA69. Cette allure est due d'une part aux résultats du réactif Immulite [SA] (1,9% des participants) qui donne des résultats plus élevés que les autres et d'autre part, aux résultats plus faibles rendus par le réactif Access [QE] (13,4% des participants).

La précision de chaque réactif (CV inter-laboratoires intra-réactif) est correcte pour les deux niveaux avec respectivement 5 sur 12 réactifs présentant un CV inférieur à 5%.

tableau VI : résultats du CA15-3 (kU/L) en 2013 (échantillon IA68). En raison de la dispersion des résultats, la moyenne toutes techniques est donnée à titre indicatif.

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Toutes techniques	947	13,71	8,3
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect CA 15.3	165	12,83	5,9
DJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	AxSYM CA15.3	13	12,24	5,1
QE	BECKMAN COULTER	Access BR Monitor	127	9,13	6,7
DB	BIOMERIEUX	Vidas CA15.3	119	14,85	4,7
KN	BRAHMS FRANCE	Kryptor CA15-3	18	13,96	1,5
S8	DIASORIN	Liaison CA 15-3	5	13,30	5,3
P5	ORTHO CLINICAL DIAGNOSTICS	Vitros ECI CA15.3	14	14,70	2,6
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	E iecsys	292	13,99	3,5
SQ	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS DIAGNOSTICS	Dimension Vista CA 15-3	23	12,54	4,4
SI	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS DIAGNOSTICS	Advia Centauri CP CA15.3	118	13,07	7,3
SA	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS DIAGNOSTICS	Immuline 2000/ 2500 BR-MA	18	16,72	9,3
DL	TOSOH BIO SCIENCE	AIA pack / Stat AIA Pack 27-29	32	14,93	5,8

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).

figure 5 – échantillon IA68, histogramme de distribution des résultats du CA15-3 « toutes techniques ».

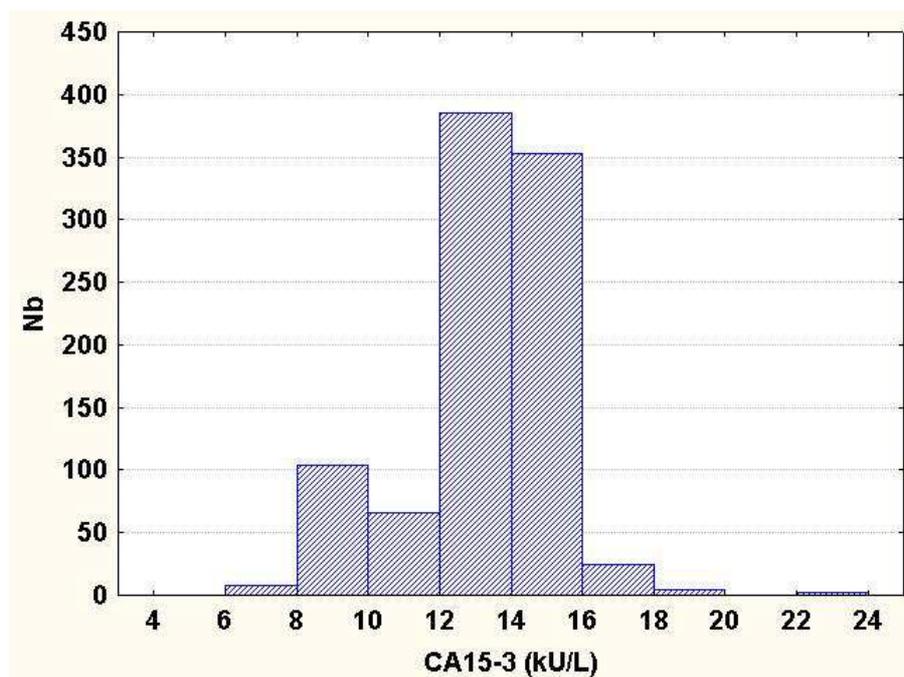


figure 6 – échantillon IA68, résultats individuels obtenus pour le CA15-3 en fonction de la trousse de réactif utilisée. Les boîtes représentent la dispersion intra-réactif et les triangles représentent les résultats individuels.

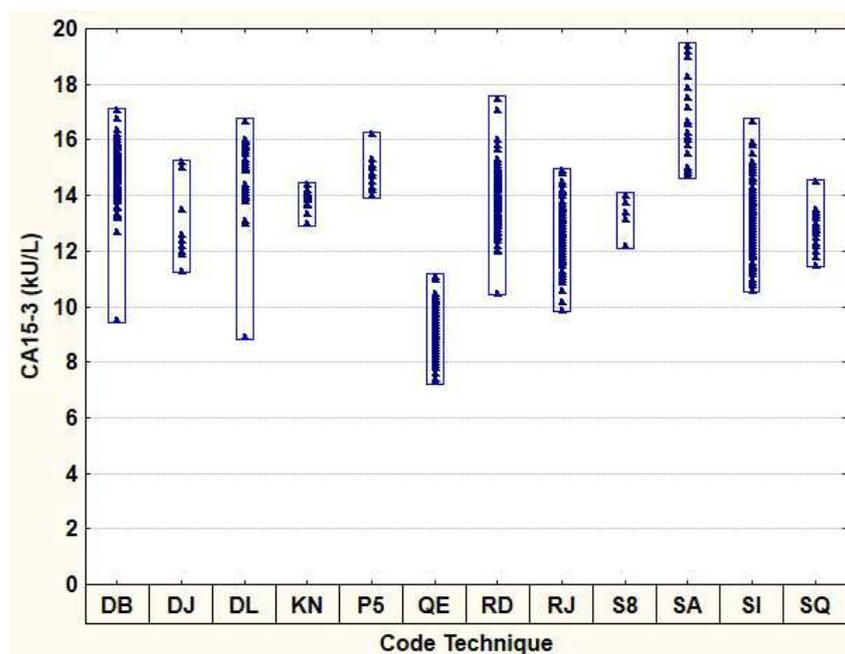


tableau VII : résultats du CA15-3 (kU/L) en 2013 (échantillon IA69). En raison de la dispersion des résultats, la moyenne toutes techniques est donnée à titre indicatif

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Toutes techniques	945	82,41	8,7
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect CA 15.3	165	83,74	5,2
DJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	AxSYM CA15.3	13	78,48	10,1
QE	BECKMAN COULTER	Access BR Monitor	127	52,06	6,4
DB	BIOMERIEUX	Vidas CA15.3	118	74,87	3,7
KN	BRAHMS FRANCE	Kryptor CA15-3	18	99,25	2,1
S8	DIASORIN	Liaison CA 15-3	5	77,16	6,9
P5	ORTHO CLINICAL DIAGNOSTICS	Vitros ECI CA15.3	14	90,03	2,0
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys	292	85,71	3,5
SQ	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS DIAGNOSTICS	Dimension Vista CA 15-3	23	76,59	3,4
SI	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS DIAGNOSTICS	Advia Centaur CP CA15.3	117	78,89	7,0
SA	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS DIAGNOSTICS	Immulite 2000/ 2500 BR-MA	18	110,33	6,0
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA pack / Stat AIA Pack 27-29	32	94,66	5,4

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).

figure 7 – échantillon IA69, histogramme de distribution des résultats du CA15-3 « toutes techniques ».

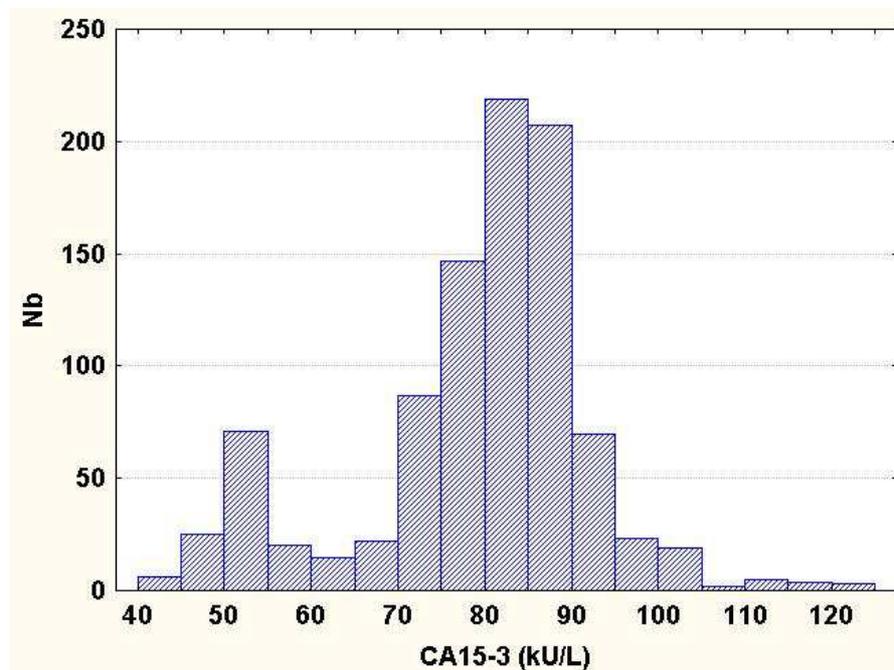
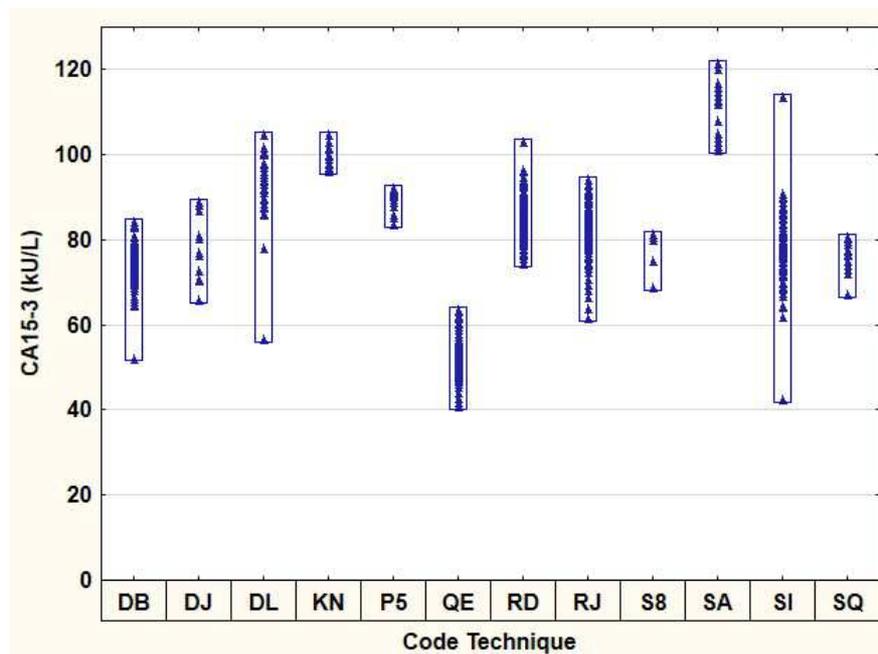


figure 8 – échantillon IA69, résultats individuels obtenus pour le CA15-3 en fonction de la trousse de réactif utilisée. Les boîtes représentent la dispersion intra-réactif et les triangles représentent les résultats individuels.



CA19-9

L'antigène carbohydre 19-9 (CA19-9) est une glycoprotéine circulante de type mucine, portant de manière répétitive un épitope carbohydre, pentasaccharide sialylé Lewis, reconnu spécifiquement par l'anticorps monoclonal anti-CA19-9. 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 CA19-9 a été montrée en présence des pathologies suivantes : tumeurs du tractus digestif (adénocarcinomes pancréatiques, gastriques et colorectaux) ; cancers des voies biliaires ; cystadénocarcinomes mucineux de l'ovaire et adénocarcinomes utérins. C'est le marqueur de première intention du cancer du pancréas.

Echantillons IA68 et IA69

Résultats des participants

Le dosage du CA19-9 a été réalisé par 82% des participants en 2013. Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux VIII et IX et sur les figures 9, 10, 11 et 12.

La précision de chaque réactif (CV intra-réactif inter-laboratoires) est correcte avec, pour les deux niveaux, 5 trousse sur 11 présentant un CV inférieur à 5%.

Cependant, la dispersion inter-laboratoires inter-réactifs est forte pour les deux niveaux (CV proche de 17% - IA68 et 27% - IA69). La distribution des résultats est d'allure bimodale. Cette allure est due aux résultats obtenus par le réactif Architect [RJ] qui est utilisé en 2013 par 16,1% des participants.

Depuis la modification de la trousse Architect [RJ] en juin 2005, ses résultats présentent un écart majeur avec les résultats des autres trousse : respectivement 2,6 (IA68) et 3,2 (IA69) 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). De plus, pour l'échantillon IA68 (niveau physiologique) tous les utilisateurs de la trousse Architect [RJ] rendent des résultats supérieurs

à la limite supérieure des valeurs physiologiques (37 U/mL) alors que pour toutes les autres trousse les résultats rendus sont compris dans les valeurs de référence données dans les notices d'utilisation. S'il s'agissait de patients, contrairement aux résultats donnés par les autres trousse, les taux de CA19-9 rendus avec la trousse Architect ne serait pas considérés comme normalisés. Ce qui dans le cadre d'un suivi de traitement n'est pas anodin.

Rappelons que selon le fabricant, 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.

tableau VIII : résultats du CA19-9 (kU/L) en 2013 (échantillon IA68). En raison de la dispersion des résultats, la moyenne toutes techniques est donnée à titre indicatif.

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Toutes techniques	948	22,24	17,6
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect CA19.9	153	58,59	7,8
DJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Axsym CA19.9	15	22,38	9,7
QE	BECKMAN COULTER	Access GI Monitor	120	20,90	4,7
DB	BIOMERIEUX	Vidas CA19.9	132	24,56	4,3
KN	BRAHMS FRANCE	Kryptor CA19-9	19	24,58	5,9
P5	ORTHO CLINICAL DIAGNOSTICS	Vitros ECI CA19.9	15	33,70	6,2
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys CA19.9	298	19,64	4,3
SQ	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS DIAGNOSTICS	Dimension Vista CA 19.9	23	21,06	4,5
SI	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS DIAGNOSTICS	Advia Centaur CA19.9	112	28,35	7,5
SA	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS DIAGNOSTICS	Imm ulite 2000/ Imm ulite 2500 GI-MA	24	19,00	6,8
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA pack / Stat AIA pack SLA	31	17,02	3,9

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).

figure 9 – échantillon IA68, histogramme de distribution des résultats du CA19-9 « toutes techniques ».

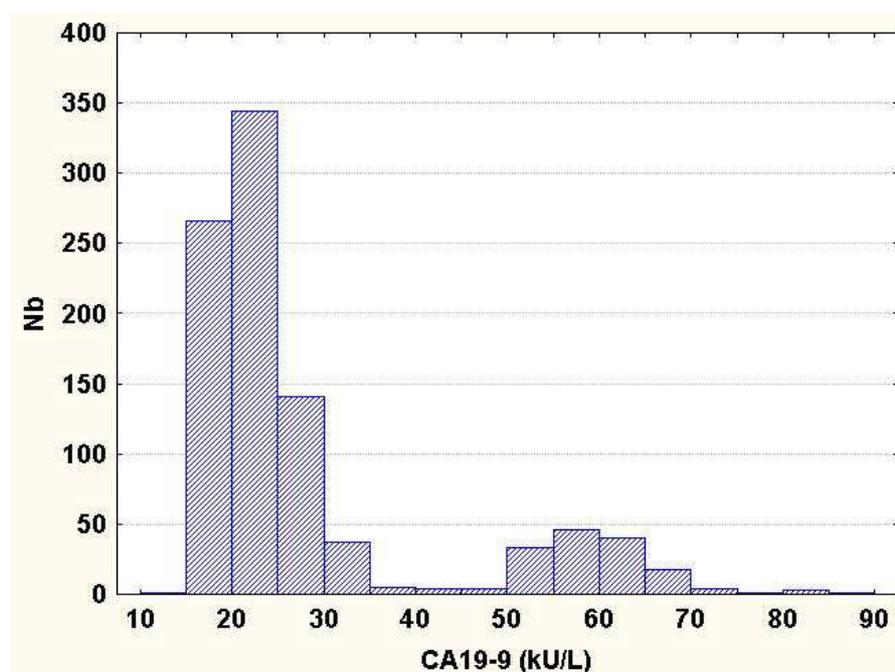


figure 10 – échantillon IA68, résultats individuels obtenus pour le CA19-9 en fonction de la trousse de réactif utilisée. Les boîtes représentent la dispersion intra-réactif et les triangles représentent les résultats individuels.

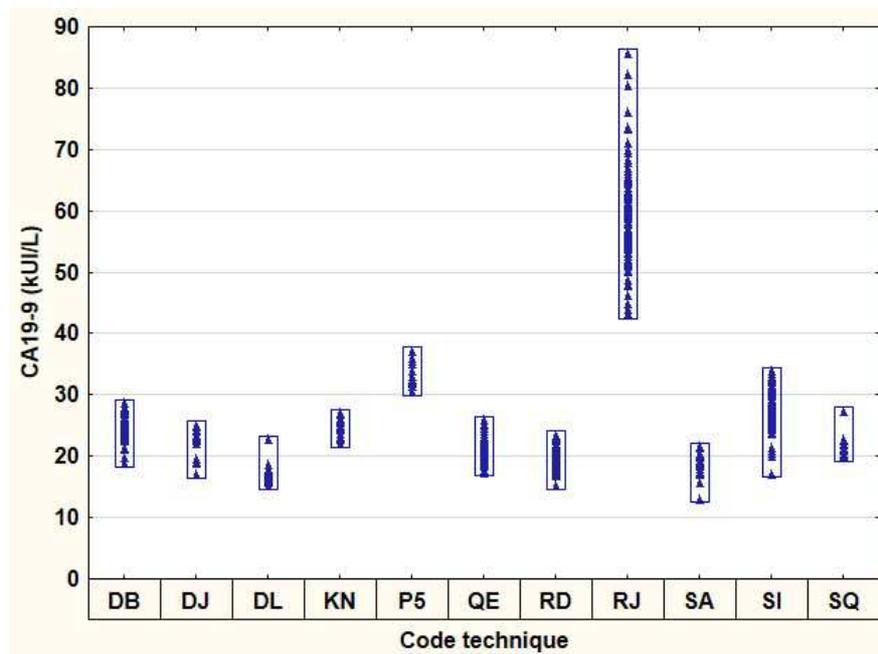


tableau IX : résultats du CA 19-9 (kU/L) en 2013 (échantillon IA69). En raison de la dispersion des résultats, la moyenne toutes techniques est donnée à titre indicatif.

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Toutes techniques	942	121,50	27,2
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Archited CA19.9	152	389,87	5,7
DJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Axsym CA19.9	15	129,95	8,3
QE	BECKMAN COULTER	Access GI Monitor	119	119,57	5,2
DB	BIOMERIEUX	Vidas CA19.9	132	161,04	4,7
KN	BRAHMS FRANCE	Kryptor CA19-9	19	107,73	3,4
P5	ORTHO CLINICAL DIAGNOSTICS	Vitros ECI CA19.9	15	206,47	5,9
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	E iecsys CA19.9	298	91,71	3,4
SQ	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS DIAGNOSTICS	Dimension Vista CA 19.9	23	132,68	2,7
SI	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS DIAGNOSTICS	Advia Centaur CA19.9	110	155,25	5,1
SA	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS DIAGNOSTICS	Imm ulite 2000/ Imm ulite 2500 GI-MA	24	111,68	7,2
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA pack / Stat AIA pack SLA	31	72,53	3,3

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).

figure 11 – échantillon IA69, histogramme de distribution des résultats du CA19-9 « toutes techniques ».

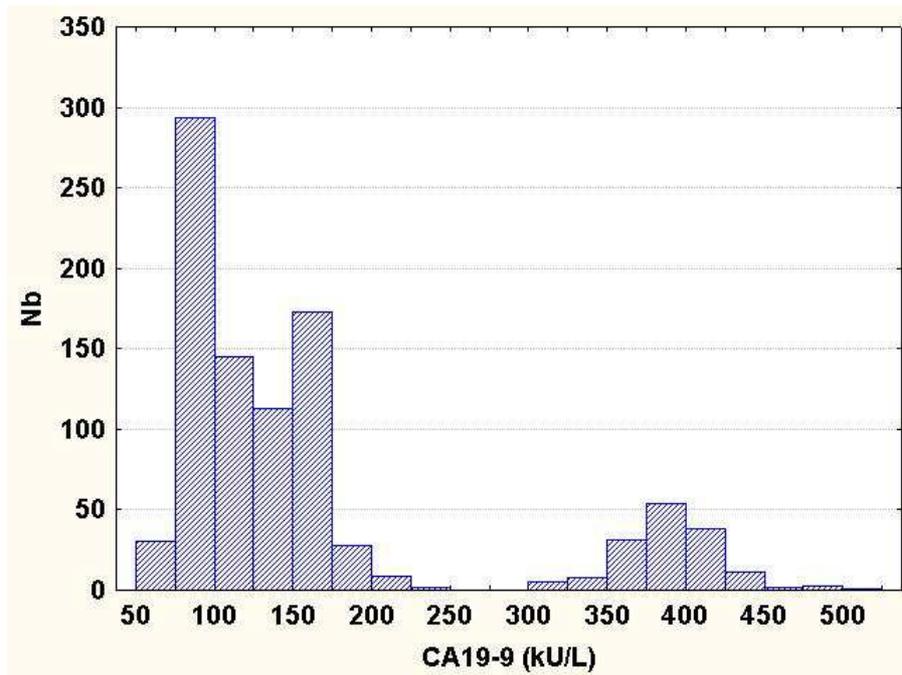
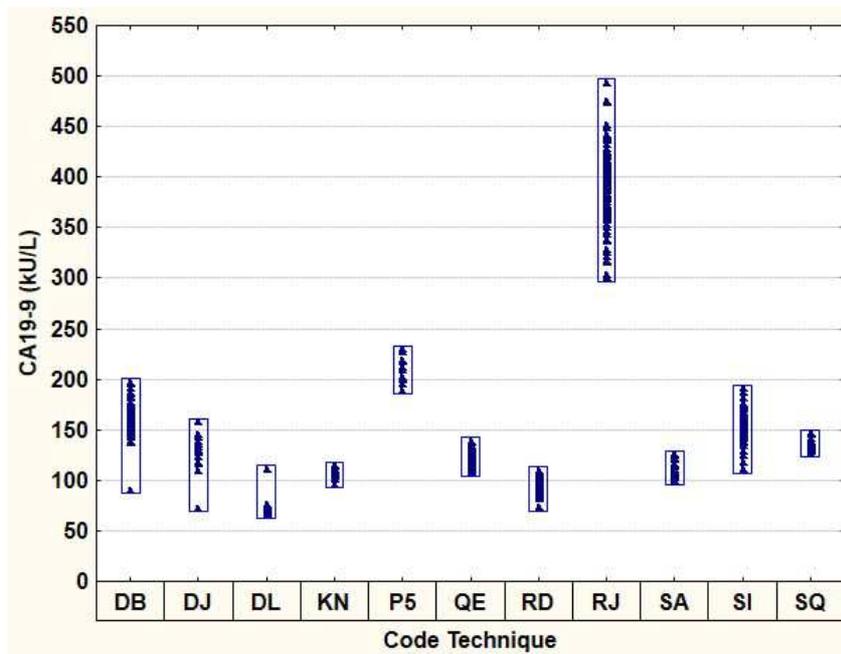


figure 12 – échantillon IA69, résultats individuels obtenus pour le CA19-9 en fonction de la trousse de réactif utilisée. Les boîtes représentent la dispersion intra-réactif et les triangles représentent les résultats individuels.



CA125

Le CA125, principal marqueur du cancer de l'ovaire est une glycoprotéine de haut poids moléculaire codée par le gène MUC16 appartenant au groupe des mucines. 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 tumeurs ovariennes épithéliales non mucineuses.

Echantillons IA68 et IA69

Résultats des participants

Le dosage du CA125 a été réalisé par 77% des participants en 2013. Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux X et XI et sur les figures 13, 14, 15 et 16.

Pour les deux échantillons, la dispersion inter-laboratoires inter-réactifs est forte (CV proche de 20%). La distribution des résultats d'allure plurimodale est très dispersée.

Cette allure est due d'une part, aux résultats abaissés rendus par le réactif Kryptor [KN] qui est utilisé par 2,0% des participants et d'autre part, aux résultats plus élevés rendus par les trousse AIA [DL], et Dimension Vista [SQ] qui sont utilisés par 5,7% des participants.

Tous les résultats obtenus avec le réactif Kryptor [KN] et avec les réactifs AIA [DL] et Dimension Vista [SQ] 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).

La précision de chaque réactif (CV inter-laboratoires intra-réactif) est correcte pour les concentrations contrôlées avec respectivement 6 trousse (IA68) et 9 trousse (IA69) sur 11 présentant un CV inférieur à 5%.

tableau X : résultats du CA125 (kU/L) en 2013 (échantillon IA68). En raison de la dispersion des résultats, la moyenne toutes techniques est donnée à titre indicatif.

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Toutes techniques	898	27,85	18,5
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect CA125II	139	38,21	4,2
DJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	AxSYM CA125	13	41,78	10,8
QE	BECKMAN COULTER	Access OV Monitor	116	20,32	4,7
DB	BIOMERIEUX	Vidas CA125 II	130	27,20	5,3
KN	BRAHMS FRANCE	Kryptor CA125 II	18	11,49	5,7
P5	ORTHO CLINICAL DIAGNOSTICS	Vitros ECI CA125	13	23,10	3,5
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys CA125	280	28,95	3,4
SQ	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS DIAGNOSTICS	Dimension Vista CA.125	21	50,07	2,8
SI	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS DIAGNOSTICS	CA125 II Advia Centauri CP	111	26,38	4,8
SA	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS DIAGNOSTICS	Imm ulite 2000/Imm ulite 2500 OM-MA	20	18,26	5,6
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA / Stat AIA Pack OVCA	31	51,67	5,4

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).

figure 13 – échantillon IA68, histogramme de distribution des résultats du CA125 « toutes techniques ».

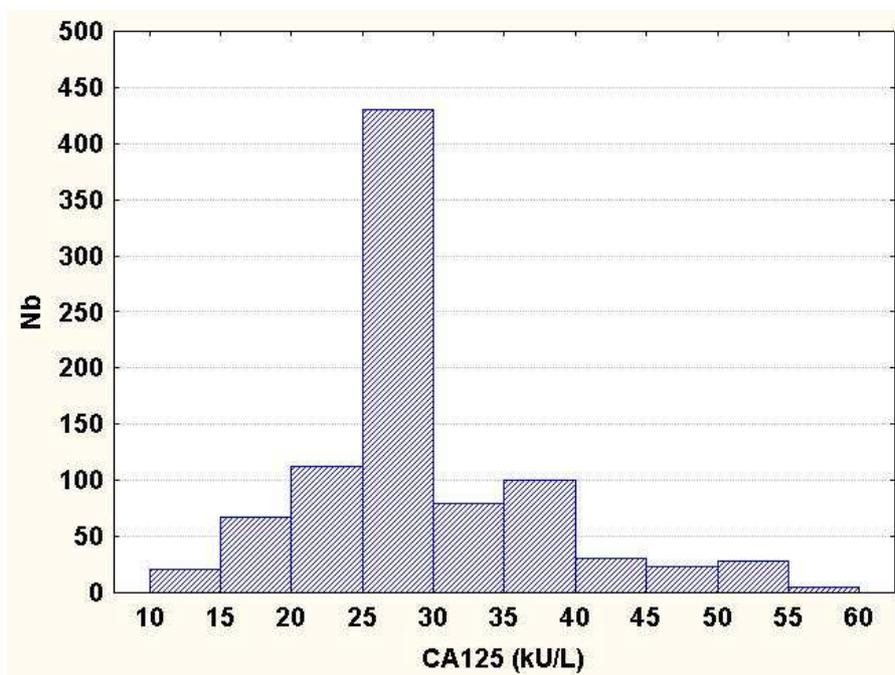


figure 14 – échantillon IA68, résultats individuels obtenus pour le CA125 en fonction de la trousse de réactif utilisée. Les boîtes représentent la dispersion intra-réactif et les triangles représentent les résultats individuels.

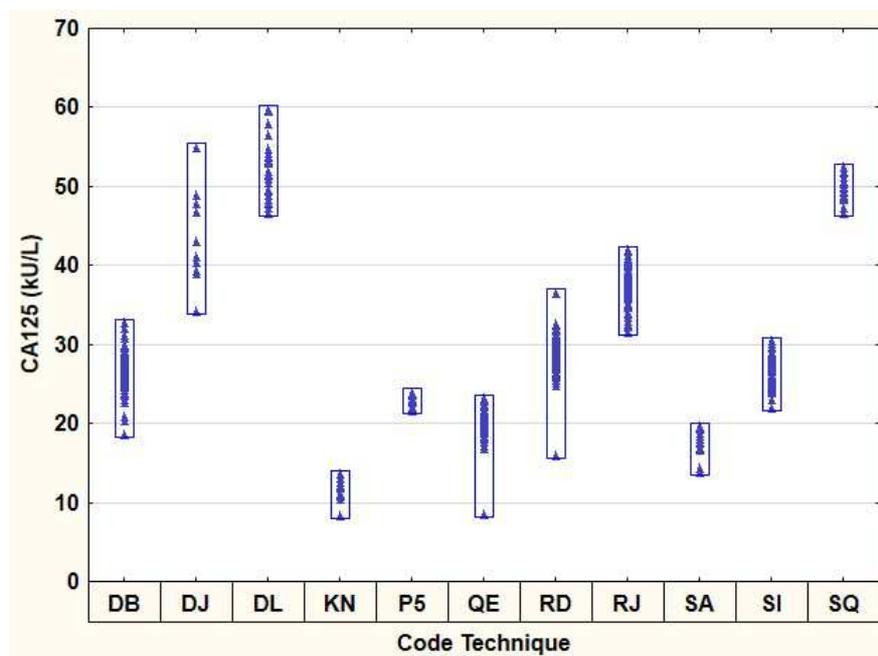


tableau XI : résultats du CA125 (kU/L) en 2013 (échantillon IA69). En raison de la dispersion des résultats, la moyenne toutes techniques est donnée à titre indicatif.

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Toutes techniques	898	170,24	19,7
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect CA125II	139	226,64	4,7
DJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Axsym CA125	13	248,29	12,4
QE	BECKMAN COULTER	Access OV Monitor	117	118,57	4,4
DB	BIOMERIEUX	Vidas CA125 II	130	185,38	5,4
KN	BRAHMS FRANCE	Kryptor CA125 II	19	57,83	2,2
P5	ORTHO CLINICAL DIAGNOSTICS	Vitros ECI CA125	13	145,85	2,4
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	E lecsys CA125	280	171,44	2,8
SQ	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS DIAGNOSTICS	Dimension Vista CA 125	21	323,48	1,9
SI	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS DIAGNOSTICS	CA125 II Advia Centaur/ CP	110	151,27	4,4
SA	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS DIAGNOSTICS	Immulite 2000/Immulite 2500 OM-MA	20	111,97	3,7
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA / Stat AIA Pack OVCA	30	349,49	5,5

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).

figure 15 – échantillon IA69, histogramme de distribution des résultats du CA125 « toutes techniques ».

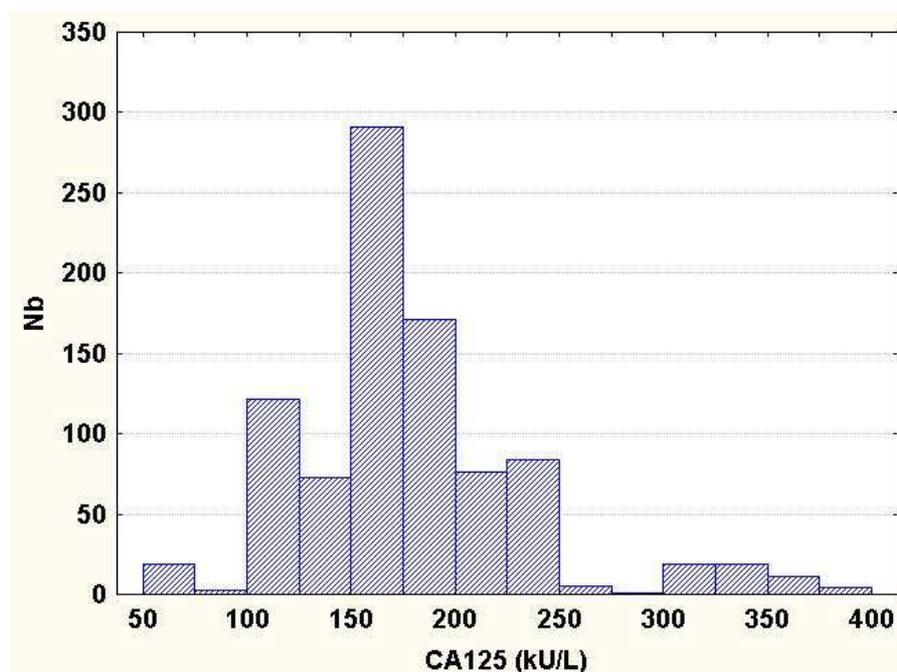
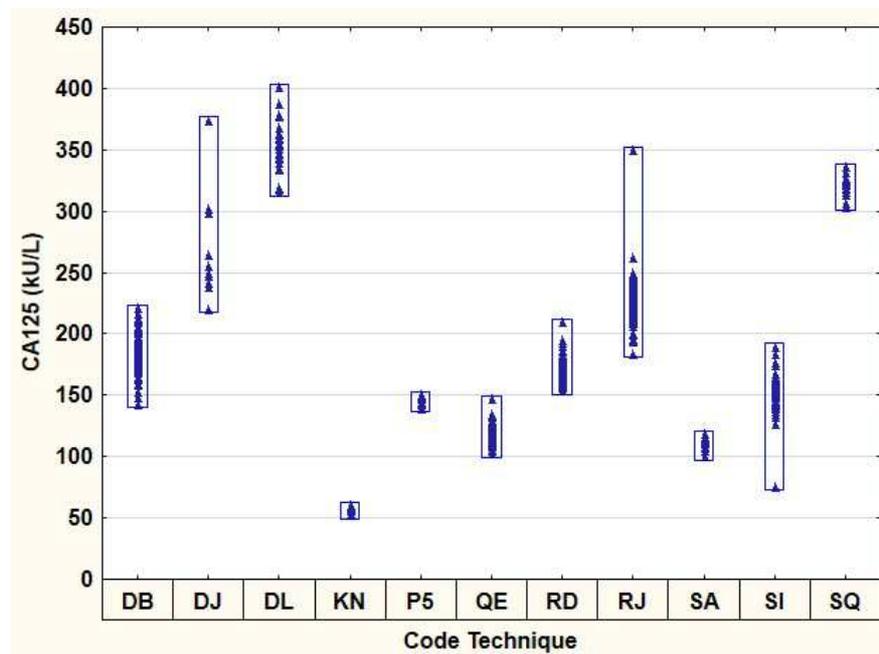


figure 16 – échantillon IA69, résultats individuels obtenus pour le CA125 en fonction de la trousse de réactif utilisée. Les boîtes représentent la dispersion intra-réactif et les triangles représentent les résultats individuels.



Commentaires

Le tableau XII récapitule les résultats statistiques obtenus lors de l'opération 13 MTU1 : 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 ($n \geq 5$).

La figure 17 illustre les CVTr toutes techniques obtenus en 2013 et la figure 18 les compare aux résultats obtenus antérieurement avec des échantillons de concentrations équivalentes. Pour IA68 : ACE et CA15-3 (2005) ; CA19-9 (2008) ; CA125 (2009) et pour IA69 : ACE et CA15-3 (2011) ; CA19-9 et CA125 (2007).

tableau XII : récapitulatif des résultats « toutes techniques » (nombre de réponses, moyenne, coefficient de variation et CV médian) obtenus lors de l'opération 13MTU1 (IA68 et IA69).

		IA68	IA69
ACE (µg/L)	Nombre total de résultats	1022	1021
	Moy tr	4,7	26,1
	CV tr (%)	10,0	10,7
	CV median (%)	5,4	4,7
CA15-3 (kU/L)	Nombre total de résultats	947	945
	Moy tr	13,7	82,4
	CV tr (%)	8,3	8,7
	CV median (%)	5,3	5,3
CA19-9 (kU/L)	Nombre total de résultats	948	942
	Moy tr	22,2	121,5
	CV tr (%)	17,6	27,2
	CV median (%)	5,9	5,1-
CA125 (kU/L)	Nombre total de résultats	878	878
	Moy tr	27,8	170,2
	CV tr (%)	18,5	19,7
	CV médian (%)	4,8	4,4

figure 17 : CVtr « toutes techniques » obtenus lors de l'opération 13MTU1 (IA68 et IA69).

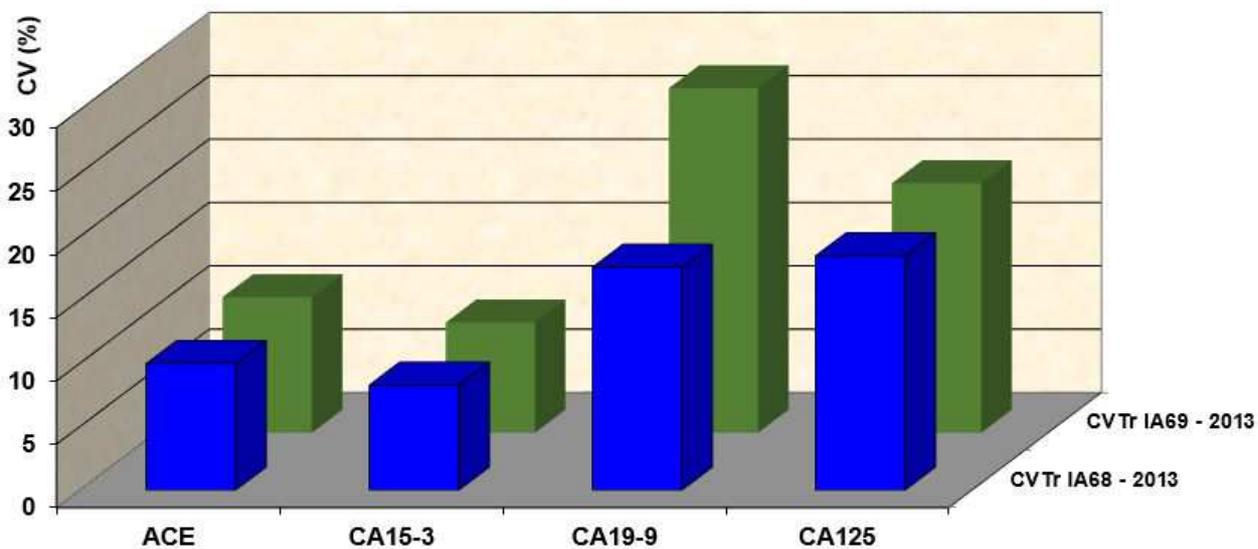
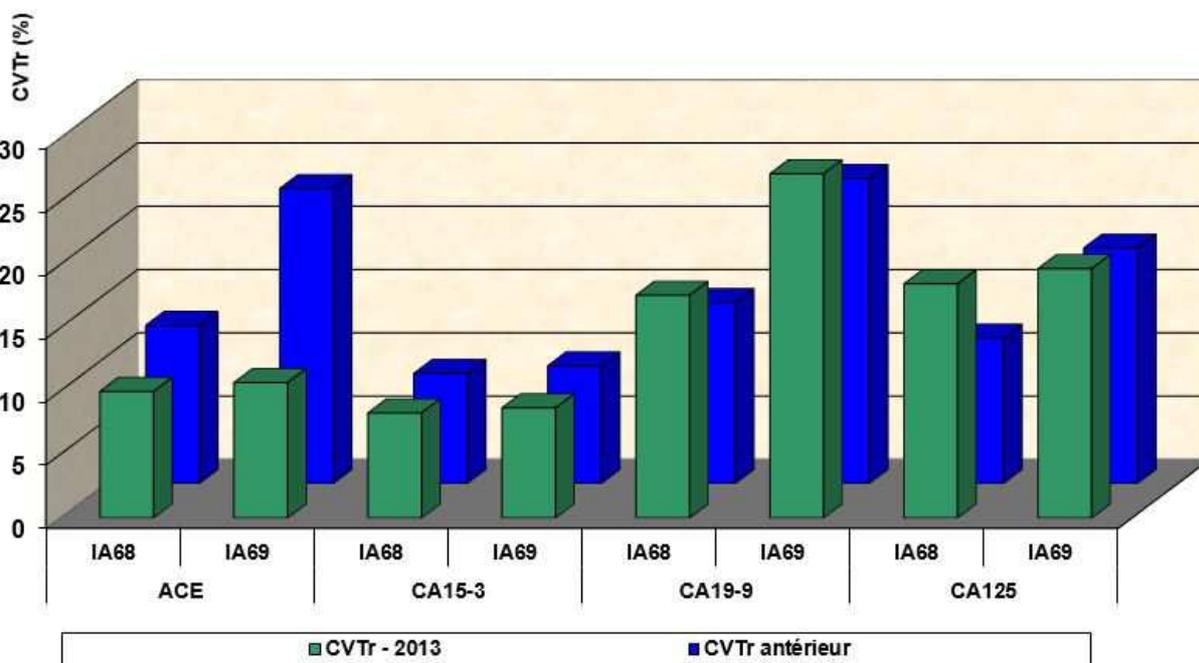


figure 18 : CVtr « toutes techniques » obtenus lors de l'opération 13MTU1 (IA68 et IA69) et avec des échantillons présentant des concentrations équivalentes lors des opérations antérieures.



Pour les niveaux de concentration testés, l'analyse des résultats obtenus en 2013 (figure 17 et tableau XII) montre que :

- la dispersion inter-laboratoires inter-réactifs est correcte (CVTr proche de 10%) pour l'ACE et le CA15-3.
- pour les deux autres analytes (CA19-9 et CA125), la dispersion globale demeure importante (CVTr supérieur ou proche de 20%)
- Enfin, l'analyse des CV intra-réactif médians montre qu'en 2013 les réactifs utilisés pour le dosage des 4 analytes sont, suffisamment précis (CV médian inférieur ou proche de 5%).

La comparaison des résultats obtenus en 2013 avec ceux obtenus antérieurement montre que

- Pour l'ACE, la dispersion inter-laboratoires inter-réactifs s'améliore franchement
- Pour le CA15-3, les performances sont du même ordre
- Pour le CA19-9 et le CA125 la dispersion inter-laboratoires inter-réactifs tend à se détériorer

Concernant le CA19-9, comme en 2007, en 2008 et en 2009, 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 2009 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. Il n'existe aucun matériau de référence de niveau supérieur reconnu pour le CA19-9, ce qui peut contribuer aux différences observées entre les trousses de dosage. Toutefois, si le dosage avait été 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 aurait pu susciter l'inquiétude du médecin et du patient et entraîner des investigations complémentaires. Dans ce cadre, suite aux échanges avec l'ANSM, Abbott a modifié la notice du produit qui indique que la concentration rendue avec la trousse Architect peut être plus élevée que celle des autres trousses.

Les concentrations en CA19-9 déterminées à l'aide des différentes trousses de dosage ne sont pas interchangeables.

Concernant le CA125, paramètre pour lequel un accroissement important de la variabilité globale a été observé, le problème semble lié aux résultats du réactif Tosoh AIA. Jusqu'en 2009, les résultats obtenus avec le réactif AIA étaient plus proches de la moyenne toutes techniques. En 2013 les résultats du réactif AIA sont deux fois plus hauts que la moyenne toutes techniques. L'hétérogénéité moléculaire du CA 125 conduit à des différences d'immuno-réactivité pouvant expliquer certaines discordances entre les résultats de différents laboratoires.

Pour le dosage de ces quatre paramètres, actuellement non standardisé (absence de standard international), le problème majeur reste donc les variations inter-techniques. Les résultats obtenus par les différentes techniques de dosage ne sont pas interchangeables et imposent de conserver la même technique au cours du suivi biologique de chaque patient.