

Annales du Contrôle National de Qualité des analyses de biologie médicale

Marqueurs tumoraux

12MTU1

Décembre 2012

- PSA total
- PSA libre, rapport PSA libre / PSA total
- calcitonine

Janvier 2014

Michèle NOEL (ANSM ¹)

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

	12MTU1
Expédition	14/11/2012
Clôture	10/12/2012
Edition des compte-rendus individuels	29/03/2013
Echantillon - Paramètres contrôlés	IA63 : calcitonine IA64 : calcitonine IA65 : PSA total, PSA libre, PSA libre/PSA total.
Nombre de laboratoires concernés*	1465
Nombre de laboratoires participants**	1398

* 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 de l'opération

Lors de l'opération 12HPA1, 1465 laboratoires ont reçu selon leur activité déclarée un à trois échantillons de contrôle (IA63, IA64 et IA65) permettant le dosage du PSA total et libre et de la calcitonine. La participation des laboratoires est satisfaisante avec un taux de réponse de 96%.

Le nombre de réactifs utilisés pour doser les différents analytes est élevé ; il varie de 6 trousse pour la calcitonine à 15 trousse pour le dosage du PSA.

Les résultats concernant le PSA total 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 inférieur à 5%). De plus, les performances techniques sont en amélioration en regard des résultats obtenus les années précédentes.

Pour le PSA libre et le rapport PSA libre/total, bien que la variabilité inter-laboratoires soit en amélioration, la dispersion globale demeure importante (CVTr proche de 15%)

Les réactifs permettant de doser la calcitonine présentent également un écart inter-réactifs important (CV inter-laboratoires inter-réactifs proche de 15%) lié à une répartition bimodale des résultats.

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 (PSA total et libre : T0+5 jours ; calcitonine T0+4 heures) ont été vérifiées par les experts.

La stabilité des échantillons de calcitonine étant faible, la notice d'accompagnement spécifiait que les échantillons reconstitués étaient stables 4 heures à 4°C et devaient être utilisés dans les 30 minutes après reconstitution.

Pour la calcitonine, deux niveaux de concentrations étaient contrôlés. L'échantillon IA63 se caractérisait par des valeurs comprises dans la zone physiologique et l'échantillon IA64 présentait des valeurs élevées.

Les deux échantillons étaient supplémentés par de la calcitonine humaine Sigma (référence T3535).

Pour le PSA, en 2012, l'échantillon envoyé présentait une valeur de PSA total proche de la limite de la valeur seuil de 4 ng/ml, avec un rapport PSA libre/PSA total diminué (proche de 12%).

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

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 12MTU1.

tableau I : récapitulatif des limites acceptables utilisées lors de l'opération 12MTU1 .

Paramètres	LA – 12MTU1		
	IA63	IA64	IA65
PSA total			14%
PSA libre			22%
PSA libre/ PSA total			20%
Calcitonine	30%	22%	

Réactifs utilisés

Lors de cette opération, le nombre de réactifs utilisés pour doser les différents analytes est élevé ; il varie de 6 à 15 selon les analytes. Ce nombre est stable par rapport au nombre de trousseuses utilisées 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 AxSYM est également très largement utilisé (17,9%).

tableau II : nombre de réactifs utilisés lors des opérations 11HPA1 et 12MTU1.

Paramètre	Nb de réactifs utilisés en	
	2012	2011
PSA total	15	17
PSA libre	14	15
calcitonine	6	5

tableau III : automates majoritaires lors des opérations 11HPA1 et 12MTU1.

distributeur	Automates	Code Appareils	11HPA1	12MTU1
ABBOTT Diagnostic	AxSYM	UOF	7,9%	3,4%
	Architect i1000 / i2000	U4Y	15,1%	17,9%
BECKMAN COULTER	Access / Access 2	ULA	4,5%	3,8%
	Unicel DxI 800	UCD	5,8%	8,8%
BIOMERIEUX	Vidas	UGV	18,5%	8,2%
	Mini Vidas	UGW	4,8%	2,6%
ROCHE Diagnostics	Cobas 4000 e411	UWL	1,7%	2,1%
	Modular E (170) /EE	UWH	4,0%	3,9%
	Cobas 6000 e601	UWR	10,6%	19,1%
SIEMENS MED. SOL. DIAG	ADVIA Centaur	U4S	6,2%	7,7%
	Immulite 2000	U4R	4,0%	5,0%
TOSOH BIOSCIENCE	AIA 2000	UER	0,7%	1,9%

PSA

Echantillon IA65

Le PSA est une sérine protéase produite presque exclusivement par les cellules épithéliales de la prostate tant dans des conditions normales que pathologiques. Le PSA, sécrété sous forme immature (pro-PSA), est métabolisé en formes matures qui seules se lient aux antiprotéases pour former le PSA complexé. Les formes libres du PSA sont inactives. Dans le sérum, la forme libre du PSA représente en moyenne 30% du PSA total et la forme complexée 70 %. Le PSA total (PSA T) est la somme de ces 2 composants (fraction libre et fraction liée). A noter que le PSA lié à l'alpha-2-macroglobuline, dont les épitopes sont encapsulés dans la liaison à l'antiprotéase, n'est pas détectable

Le PSA est un marqueur spécifique de la prostate mais non du cancer de la prostate. 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 les procédures entraînant un massage prostatique comme le toucher rectal, l'échographie trans-endorectale et la pratique intensive de certains sports, notamment le vélo. Le cancer de la prostate s'accompagne d'une élévation du taux de PSA et d'une diminution du pourcentage de PSA libre alors que ce ratio augmente en cas d'hypertrophie prostatique bénigne (HBP). Il faut noter que dans les situations de prostatite le pourcentage de PSA libre est aussi abaissé.

Les institutions et les sociétés savantes comme la Haute Autorité de Santé (HAS) et l'Association Française d'Urologie (AFU) ont émis des recommandations concernant le dépistage du cancer de la prostate. Le dépistage de masse ne présente pas d'intérêt de santé publique, mais le dépistage individuel pour une détection précoce du cancer de la prostate est recommandé pour les hommes entre 50 et 75 ans avec une espérance de vie supérieure ou égale à 10 ans, et plus tôt (40-45 ans) pour ceux à risque élevé (antécédent familial, ethnie afro-antillaise, altération génétique, ...). La détection précoce repose sur un dosage de PSA total associé à un toucher rectal (TR).

L'utilisation du calcul de la proportion de PSA libre par rapport au PSA total (PSA libre / total) permettrait 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%. Cependant, seul le PSA total doit être dosé dans le cadre du dépistage individuel. Le dosage du PSA libre reste réservé à une utilisation en seconde intention par l'urologue en cas de PSA compris entre 4 et 10 ng/mL et de première série de biopsie négative.

En cas de diagnostic d'un cancer de prostate, le dosage du PSA intervient à tous les stades de la maladie (localisée ou métastatique,) dans l'évaluation de la réponse au traitement, le suivi et le diagnostic d'une récurrence.

PSA total

Résultats des participants

Le dosage de cet analyte a été réalisé respectivement par 87% des participants en 2012. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau IV et sur les figures 1, 2.

La distribution des résultats présentés pour deux populations de réponses l'une centrée sur 3,1 et l'autre sur 3,6 µg/l. Dans cette zone de concentration (proche de 4 µg/l), l'écart de résultats d'une trousse à l'autre est en légère mais constante amélioration par rapport aux résultats obtenus depuis 2008 avec des CV toutes techniques de 10,2% en 2008, 8,5% en 2009, 8,2% en 2011 et 7,5% en 2012. Toutefois, la dispersion inter-laboratoire globale n'est pas négligeable compte-tenu de l'impact clinique de ce paramètre. Trois réactifs surestiment les résultats obtenus pour la moyenne toutes techniques d'au moins 12% : le réactif Immulite 2^e génération (résultats les plus élevés), les réactifs Vidas [DB] et Access [QE] lorsque les résultats sont exprimés par rapport à l'étalon Hybritech.

Une dérive des résultats du réactif Immulite 2^e génération vers les valeurs les plus élevées est observée depuis l'opération 2011. Aucune explication n'a été trouvée. Toutefois, le nombre d'utilisateurs tend à diminuer avec 13 utilisateurs en 2012 contre 34 utilisateurs en 2011. Pour le réactif Access [QE], le fabricant laisse la possibilité d'exprimer les résultats par rapport à 2 étalons. Les résultats rendus avec l'étalon Hybritech sont 20% plus élevés que ceux rendus selon la standardisation OMS. Toutefois la notice Access Beckman indique, en fonction de l'étalonnage utilisé, deux seuils de décision différents. Ces deux réactifs (Vidas et Access étalon Hybritech) sont connus pour surestimer les résultats : surestimation d'environ 20% pour les résultats d'Access exprimés par rapport au standard Hybritech et d'environ 15% pour les résultats rendus avec le réactif Vidas (données notice). Si ces trois réactifs sont mis à part, l'écart maximal entre les résultats moyens obtenus par les autres trousse est alors voisin de 15% ce qui est tout à fait correct (l'écart inter-technique en incluant ces 3 techniques est de 27%).

Les écarts entre les résultats des différentes trousse peuvent s'expliquer par la nature du standard choisi (Hybritech ou OMS) et/ou par un problème de non-équimolarité.

On notera que la précision de chaque réactif (CV inter-laboratoires intra-réactif) est convenable. Ainsi, la majorité des trousse présente un CV inférieur ou égal à 5% (12/15).

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 2012 (échantillon IA65). En raison de la dispersion des résultats, les moyennes toutes techniques sont données à titre indicatif

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Moyenne générale toutes techniques	1225	3,20	7,5
DJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Axsym PSA	44	3,01	3,7
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect PSA	233	3,07	4,6
QE	BECKMAN COULTER	Access PSA Hvbritech	170	3,59	3,3
QE	BECKMAN COULTER	Access PSA OMS	7	2,99	13,7
DB	BIOMERIEUX	Vidas TPSA	133	3,59	5,2
P6	ORTHO CLIN. DIAG.	Vitros E Ci Total P SA II	11	3,04	1,7
P5	ORTHO CLIN. DIAG.	Vitros E Ci PSA	6	3,02	3,9
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys PSA II	356	3,13	2,9
SA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Immulite Im. 2000/ Im. 2500 TPSA	13	3,72	5,0
SB	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Immulite/ Im. 2000/ Im. 2500 TPSA 3G	35	3,20	3,6
SI	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Advia CentaurPSAT	106	2,93	3,8
SQ	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Dimension Vista TP SA	23	3,19	2,7
NA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Dimension flex TPSA	14	3,36	5,7
KN	THERMO FISHER	Kryptor TPSA	21	3,30	3,4
DL	TOSOH BIOSCIENCE	Stat AIA pack PSAII	44	3,16	4,2

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%)

figure 1 – échantillon IA65 - histogramme de distribution des résultats du PSA total « toutes techniques ».

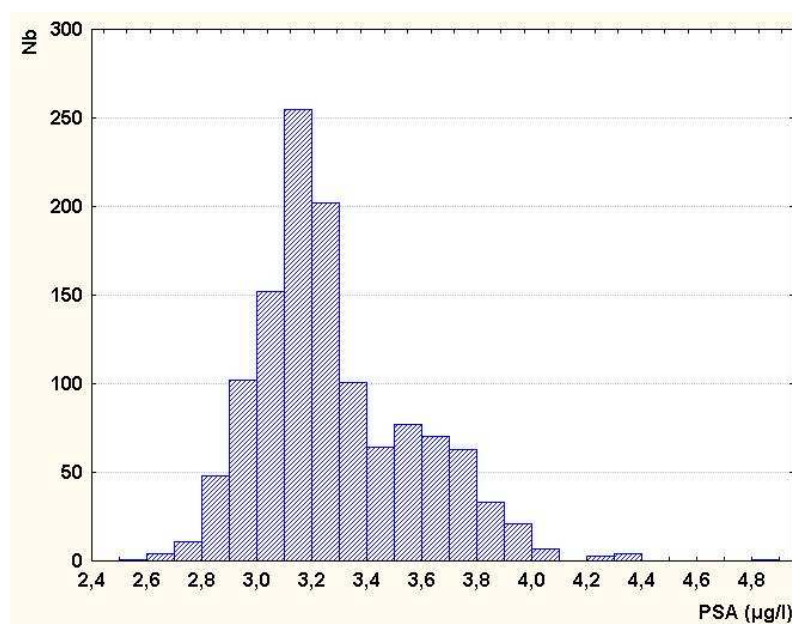
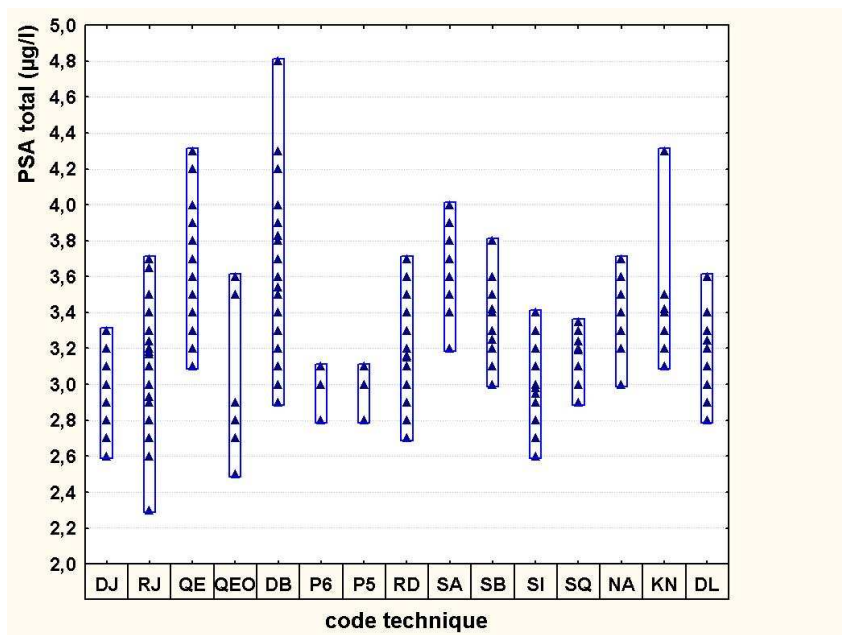


figure 2 – Echantillon IA65 dispersion des résultats avec les réactifs les plus utilisés (n ≥ 5). Les rectangles représentent la dispersion intra-réactif, les triangles représentent les résultats individuels.



QE : réactif Access - étalon Hybritech
 QEO : réactif Access - étalon OMS

PSA complexé et libre

Résultats des participants

Le dosage du PSA complexé a été réalisé par 0,5 % (n=7) des participants en 2012.

Le dosage du PSA libre a été réalisé par 73,7% des participants. Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux V et VI et sur les figures 3 et 4.

Pour le dosage de la forme libre, l'écart de résultats entre les trousse est plus important que pour le dosage du PSA total. Toutefois, l'écart de résultats d'une trousse à l'autre est en légère amélioration par rapport aux résultats obtenus depuis 2005 avec des CV toutes techniques de 24,9% en 2005, 22,8% en 2008, 21,3% en 2011 et 16,4% en 2012.

Cependant, pour l'échantillon IA65 l'écart maximal entre la moyenne obtenue avec le réactif donnant la valeur la plus basse (Dimension Vista [SQ]) et le réactif donnant la valeur la plus haute (Access standardisation Hybritech [QE]) est d'environ 65% ; sans modification notable avec l'écart observé en 2011.

Le niveau de PSA libre testé était faible, dans cette zone la précision des réactifs (CV inter-laboratoires intra-réactif) est moindre, avec seulement trois réactifs présentant un CV inférieur à 5% (Elecys ROCHE [RD], Dimension Vista SIEMENS [SQ] et ADVIA Centaur SIEMENS [SI]). En particulier, les résultats calculés de PSA libre rendus par les laboratoires utilisant le réactif cPSA Advia Centaur présentent une dispersion très importante (34,6%).

Rappelons que le réactif cPSA ADVIA est destiné à la mesure quantitative de la fraction liée de l'antigène prostatique (cPSA). Le cPSA représente essentiellement du PSA complexé à l'alpha1 antichymotrypsine (PSA-ACT). Son utilisation est préconisée en alternative au PSAT et son rapport cPSA/PSAT est comparable et en miroir au rapport PSAL/PSAT, car on estime que $PSAT = PSAL + cPSA$. 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. Toutefois, une diminution nette du nombre d'utilisateurs a été notée depuis 2009 suite à la commercialisation par SIEMENS d'une nouvelle trousse de PSA libre (n=75 en 2009, n=29 en 2011, n=7 en 2012).

tableau V : résultats du PSA libre (µg/l) en 2012 (échantillon IA65). En raison de la dispersion des résultats, les moyennes toutes techniques sont données à titre indicatif.

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Moyenne générale toutes techniques	1023	0,39	16,4
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect PSA libre	206	0,34	14,2
DJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	AxSYM PSA libre	33	0,33	14,1
QE	BECKMAN COULTER	Access Free PSA OMS	6	0,48	20,3
QE	BECKMAN COULTER	Access Free PSA Hvhritech	146	0,55	9,1
DB	BIOMERIEUX	Vidas FP SA	113	0,53	8,8
P5	ORTHO Clin. Diag.	Vitros ECI FP SA	9	0,36	14,8
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys free PSA	294	0,40	0,0
SQ	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Dimension Vista FP SA	19	0,30	0,0
SI	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Advia Centaur free PSA	82	0,40	0,0
SA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Immulin Am. 2000 Am. 2500 FP SA	43	0,38	10,9
RI	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	AD VIA PSA calculé	5	0,50	34,6
NA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Dimension flex FP SA	11	0,34	15,0
KN	THERMOFISHER	Kryptor-Free PSA	11	0,46	9,5
DL	TOSOH BIOSCIENCE	ALA pack UCP A	38	0,33	13,7

tableau VI : résultats du PSA complexé (µg/l) en 2012 (échantillon IA65).

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Moyenne générale toutes techniques	7	2,39	6,1
RI	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Advia Centaur cPSA	7	2,39	6,1

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants.

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).

figure 3 – échantillon IA65 - histogramme de distribution des résultats du PSA libre « toutes techniques ».

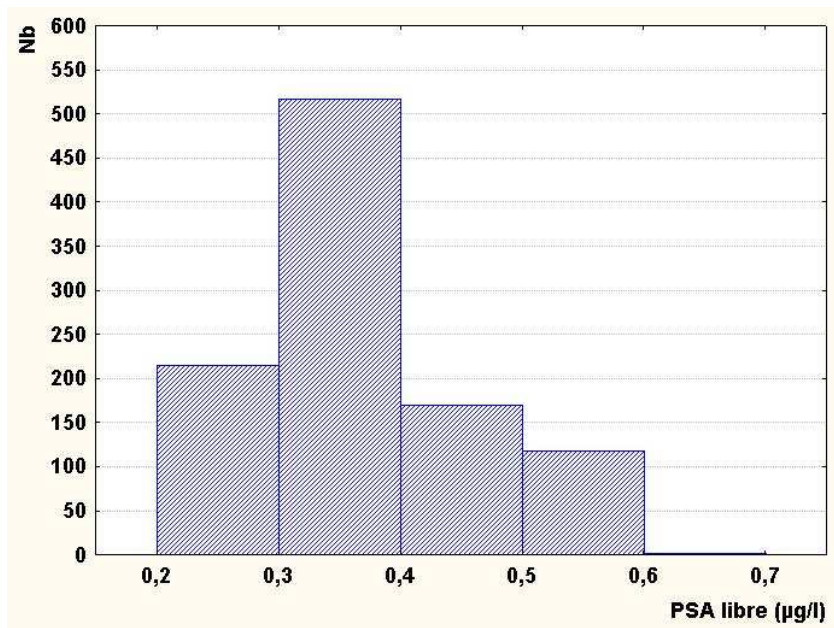
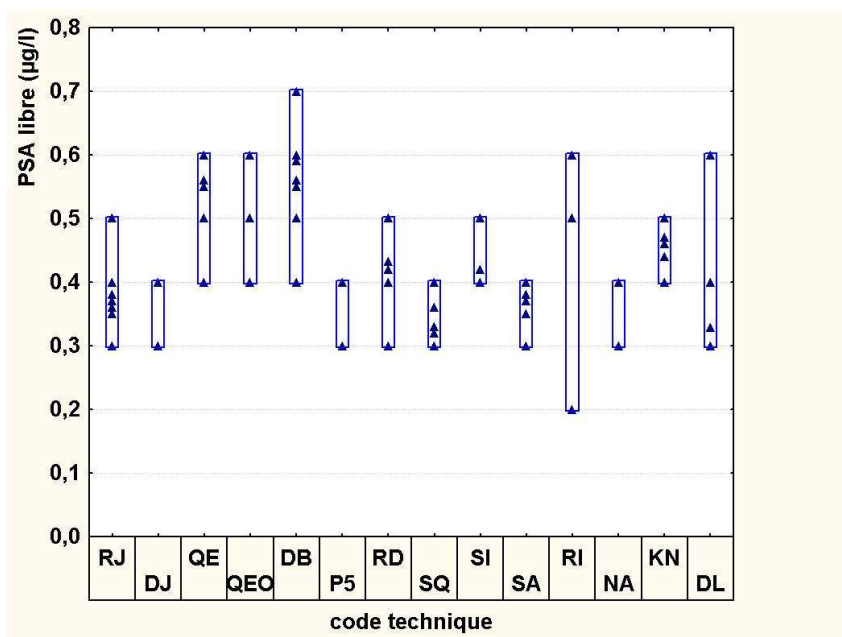


figure 4 – Echantillon IA65 - dispersion des résultats avec les réactifs les plus utilisés (n ≥ 5). Les rectangles représentent la dispersion intra-réactif, les triangles représentent les résultats individuels.



QE : réactif Access - étalon Hybritech
 QEO : réactif Access - étalon OMS

PSA libre / PSA total

Résultats des participants

Le rapport PSA libre / PSA total a été calculé par 73% des participants. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau VII et sur les figures 5 et 6. 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).

Pour cet échantillon avec un ratio proche de 10%, la distribution des résultats est d'allure unimodale

De plus, la dispersion inter-laboratoires inter-réactifs est en amélioration constante depuis 2009 (2009 : CV 19,0% – 2011 : 14,2% - 2012 : CV13,5%) à l'instar de ce qui est observé avec le dosage du PSA total et du PSA libre. 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 conséquence, c'est dans cette zone que la dispersion totale des résultats est la plus faible. En dehors de cette zone, les résultats des trousseaux non équimolaires sont faussés, ce qui contribue à augmenter la dispersion des résultats (cf annales 11HPA1).

Depuis 2009, les biologistes peuvent préciser : le seuil au-dessus duquel le rapport PSA libre / PSA total est en faveur d'une HBP et le seuil au-dessous duquel un cancer est le plus probable. Un éparpillement considérable des « seuils » d'interprétation proposés est observé, soulignant la difficulté d'interprétation de ces résultats. L'analyse des réponses montre que 59 % des laboratoires transcrivent sur le bordereau un double seuil avec 60 couples de valeurs possibles, le couple le plus fréquemment indiqué (32%) 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). Un seuil unique est indiqué par 41 % des laboratoires avec 14 valeurs différentes possibles. La valeur « 25% » est la plus fréquemment indiquée (30% des réponses). Il faut noter que les notices ne fournissent pas toujours les éléments (valeurs seuils) permettant aux biologistes d'interpréter le résultat. Toutefois, même lorsque ces indications sont présentes dans les notices, ces valeurs sont loin d'être suivies par les biologistes.

Bien qu'il n'y ait pas à l'heure actuelle de consensus ni de recommandation émanant des institutions ou des sociétés savantes sur les seuils de décision du rapport PSA libre / PSA total, la multiplicité des seuils d'interprétation indiqués par les laboratoires lors de cette opération ne peut qu'accroître les difficultés d'interprétation et fragilise d'autant l'utilisation du rapport PSA libre / PSA total pour la détection précoce du cancer de la prostate.

tableau VII : résultats du rapport PSA libre / PSA total (%) en 2012 (échantillon IA65). En raison de la dispersion des résultats, les moyennes toutes techniques sont données à titre indicatif

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Moyenne générale toutes techniques	1003	12,77	13,5
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect	198	11,10	9,8
DJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	AxSYM PSA libre/total	32	11,10	10,1
QE	BECKMAN COULTER	Access PSA libre/total	152	15,31	7,1
DB	BIOMERIEUX	Vidas PSA libre/total	106	14,88	8,5
P6	ORTHO CLIN. DIAG.	Vitros PSA II libre/total	8	12,09	5,8
FF	Réactifs hétérogènes	PSA libre/total	6	16,03	10,4
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys PSA libre/total	288	12,86	3,3
SQ	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Dimension Vista PSA libre/total	20	10,24	2,7
SI	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Advia Centaur PSA libre/total	80	14,04	4,8
SB	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Immulite 2000/ 2500 PSA libre/total 3G	31	11,76	5,3
SA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Immulite 2000/ 2500 PSA libre/total	11	9,74	5,1
NA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Dimension flex PSA libre/total	11	10,17	9,6
KN	THERMO FISHER	Kryptor PSA libre/total	12	13,89	5,1
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AJA pack PSA libre/total	37	10,52	9,3

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants.

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).

figure 5 – échantillon IA65 - histogramme de distribution des résultats du rapport PSA libre / PSA total « toutes techniques ».

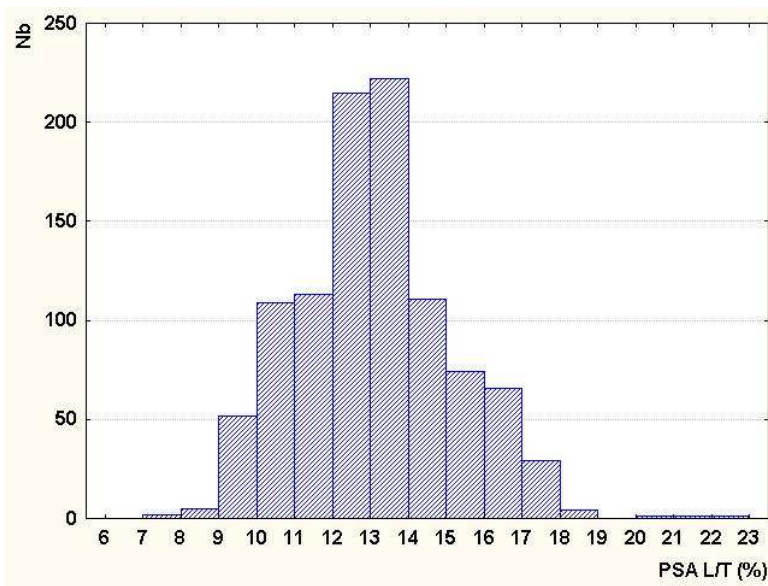
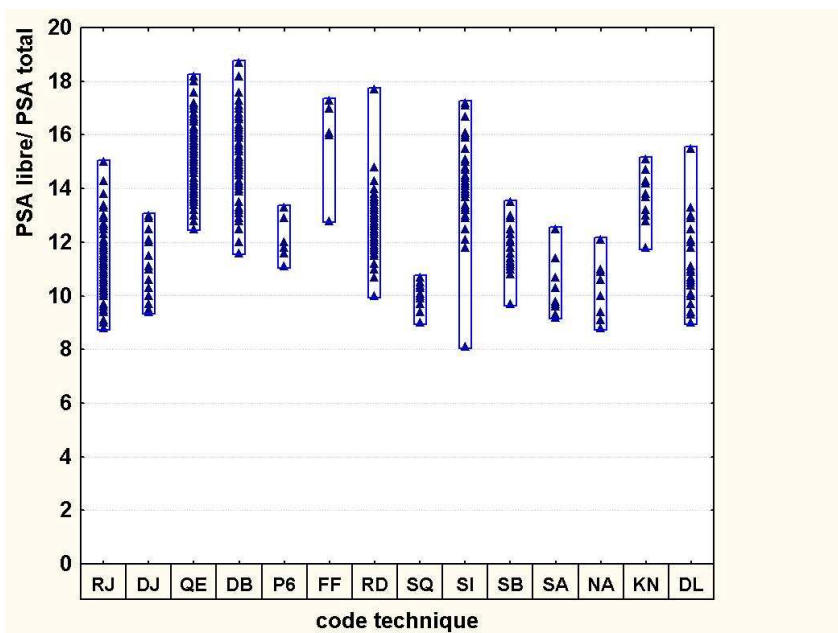


figure 6 – échantillon IA65 - dispersion des résultats avec les réactifs les plus utilisés (n ≥ 5). Les rectangles représentent la dispersion intra-réactif, les triangles représentent les résultats individuels.



Calcitonine

Echantillons IA63 et IA64

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 de type neuro-endocrine qui représente 5 à 10 % des cas de cancers de la thyroïde. Il est caractérisé par l'existence de formes héréditaires. Approximativement, 75 % des CMT sont des formes sporadiques et 25 % sont héréditaires. Dans les 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, notamment pour la surveillance des sujets porteurs avant chirurgie et pour le suivi post-opératoire. Le dosage de la calcitonine peut également être utilisé pour diagnostiquer d'autres tumeurs neuro-endocrines.

Le dosage de la calcitonine a été réalisé par 5,7% des participants en 2012. Les résultats concernant la calcitonine sont présentés dans les tableaux VIII et IX et sur les figures 7, 8, 9 et 10.

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

La précision de chaque réactif (CV inter-laboratoires intra-réactif) est variable et s'étend respectivement entre 5,9 et 17,7% pour l'échantillon IA63 et de 4,1 à 11,3% pour l'échantillon IA64.

tableau VIII : résultats de calcitonine (pg/ml) en 2012 (échantillon IA63). En raison de la dispersion des résultats, les moyennes toutes techniques sont données à titre indicatif

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Moyenne générale toutes techniques	79	11,45	22,9
BN	CIS BIO	IRMA-hCT	23	15,53	10,9
S8	DIASORIN	Calcitonine Liaison	21	10,05	17,7
SA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Calcitonine Immulite / Im . 2000 / 2000 X	30	10,30	5,9

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 : 12,3 – 11,0 – 10,4 pg/ml

résultat du laboratoire ayant utilisé la trousse Elisa Biomérica TECO medical : 11,8 pg/ml

résultat du laboratoire ayant utilisé la trousse Elisa IBL : 14,5 pg/ml

tableau IX : résultats de calcitonine (pg/ml) en 2012 (échantillon IA64). En raison de la dispersion des résultats, les moyennes toutes techniques sont données à titre indicatif

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Moyenne générale toutes techniques	77	61,27	18,1
BN	CIS BIO	IRMA-hCT	21	76,02	7,7
S8	DIASORIN	Calcitonine Liaison	21	53,40	11,3
SA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Calcitonine Immulite / Im . 2000 / 2000 X	30	57,56	4,1

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué.

résultats obtenus avec la trousse CT-US-IRMA Diasource : 66,0 – 64,1 – 54,4 pg/ml

résultat obtenu avec la trousse Elisa Biomérica TECO medical : 83,4 pg/ml

résultat obtenu avec la trousse Elisa IBL : 80,0 pg/ml

figure 7 – échantillon IA63 - histogramme de distribution des résultats de calcitonine « toutes techniques ».

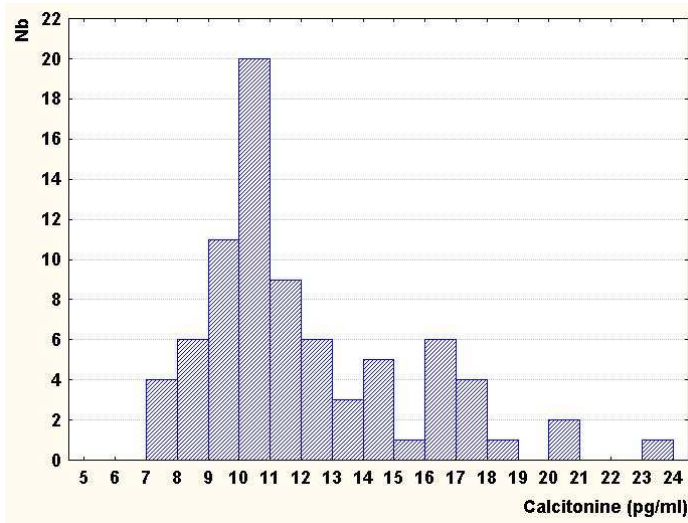


figure 8 – échantillon IA63 - résultats individuels obtenus pour le dosage de la calcitonine en fonction de la trousse utilisée. Les boîtes représentent la dispersion intra-réactif, les triangles les résultats individuels.

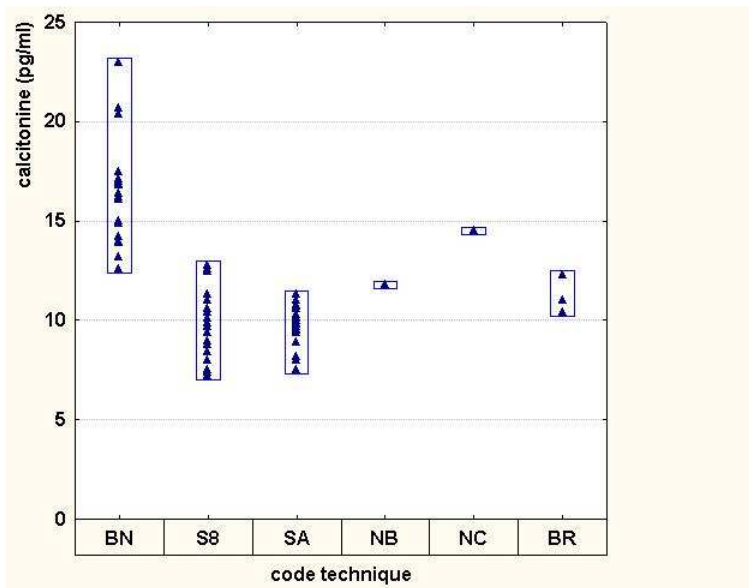


figure 9 – échantillon IA64 - histogramme de distribution des résultats de calcitonine « toutes techniques ».

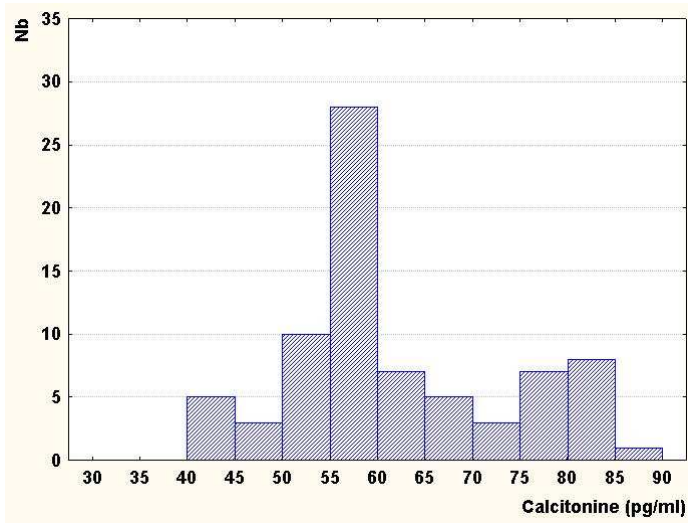
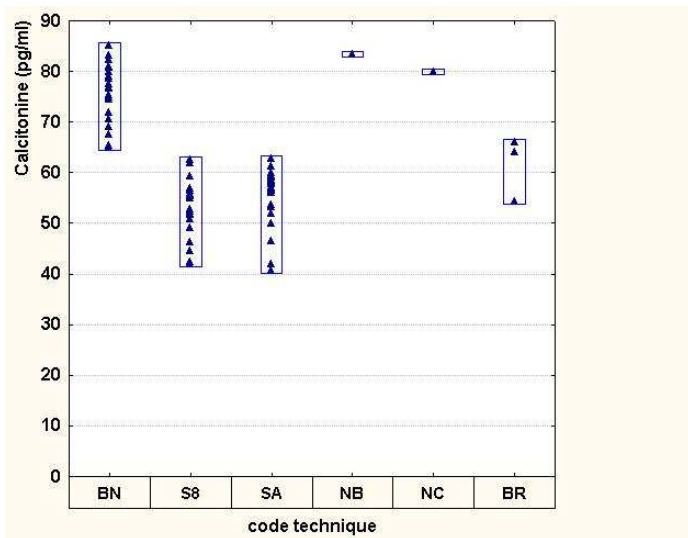


figure 10 – échantillon IA64 - résultats individuels obtenus pour le dosage de la calcitonine en fonction de la trousse utilisée. Les boîtes représentent la dispersion intra-réactif, les triangles les résultats individuels.



Commentaires

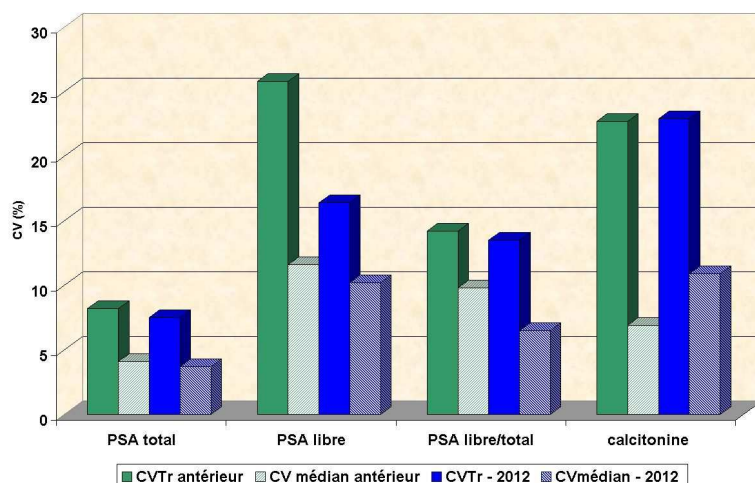
Le tableau X récapitule les résultats statistiques obtenus lors de l'opération 12 MTU1 : nombre total de réponses reçues, moyenne tronquée toutes techniques confondues, CV tronqué toutes techniques confondues et CV médian calculé à partir des CV inter-laboratoires intra-réactif obtenus pour les réactifs les plus utilisés (n ≥ 6).

La figure 11 compare les CVTr toutes techniques et les CV médians obtenus en 2012 et en 2011.

tableau X : récapitulatif des résultats « toutes techniques » (nombre de réponses, moyenne, coefficient de variation et CV médian) obtenus lors de l'opération 12MTU1 (IA63, IA64 et IA65).

		2012		
		IA65	IA64	IA63
PSA total (µg/L)	Nombre total de résultats	1226	-	-
	Moy tr	3,20	-	-
	CV tr (%)	7,5	-	-
	CV médian (%)	3,7	-	-
PSA libre (µg/L)	Nombre total de résultats	1030	-	-
	Moy tr	0,39	-	-
	CV tr (%)	16,4	-	-
	CV médian (%)	10,2	-	-
PSA L / PSA T (%)	Nombre total de résultats	1025	-	-
	Moy tr	12,8	-	-
	CV tr (%)	13,5	-	-
	CV médian (%)	6,5	-	-
Calcitonine (pg/mL)	Nombre total de résultats	-	79	80
	Moy tr	-	61,3	11,5
	CV tr (%)	-	18,1	22,9
	CV médian (%)	-	7,7	10,9

figure 11 : CVtr « toutes techniques » et CV médian obtenus avec les échantillons IA65 et IA63 (2012) et avec des échantillons présentant des concentrations équivalentes lors d'opérations antérieures (PSA total, PSA libre, PSA libre/total, calcitonine : résultats de 2011).



Pour les niveaux de concentration testés, l'analyse des résultats obtenus en 2012 (figure 11 et tableau X) montre que :

- pour le PSA total, la dispersion inter-laboratoires inter-réactifs est correcte (CVTr inférieur à 10%), en légère amélioration au regard des performances obtenues antérieurement.
- pour le PSA libre et le rapport PSA libre/total, bien que la variabilité inter-laboratoires soit en amélioration, la dispersion globale demeure importante (CVTr proche de 15%)
- Enfin la variabilité globale des résultats de la calcitonine est importante quel que soit le niveau testé et sans amélioration en regard des performances obtenues en 2011.

Enfin, l'analyse des CV intra-réactif médians montre qu'en 2012 les réactifs utilisés pour le dosage du PSA total sont, suffisamment précis (CV médian < 5%). La précision des réactifs utilisés pour le dosage du PSA libre et de la calcitonine est souvent moindre.

Globalement, les performances des dosages de PSA total s'améliorent. Le raccordement métrologique des trousse donnant les résultats les plus élevées sera étudié.

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. Une action est en cours, l'ANSM interroge les industriels concernés sur le raccordement métrologique des trousse au matériel de référence et sur leurs limites de détection.