



*Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé*

Direction de l'Évaluation des Dispositifs Médicaux  
Département Surveillance du Marché  
Unité Évaluation et Contrôle du Marché-DIV

**RAPPORT DU CONTROLE DE MARCHÉ  
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX  
DE DIAGNOSTIC IN VITRO DES DOSAGES  
DE L'ANTIGÈNE SPÉCIFIQUE PROSTATIQUE  
(PSA LIBRE, PSA COMPLEXE ET PSA TOTAL)**

# **PLAN**

- I- Introduction-Problématique**
- II- Méthodologie**
  - 1- Groupe de travail-liste des experts
  - 2- Protocole de contrôle du marché
  - 3- Caractéristiques du panel
  - 4- Liste des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro du marché
  - 5- Lieux d'exécution des dosages
- III- Résultats**
  - 1- Evaluation technique
    - 1.1- PSA total
      - 1.1.1 Exactitude PSA total (justesse)
      - 1.1.2 Equimolarité
    - 1.2- PSA libre – PSA complexé- exactitude (justesse)
    - 1.3- Rapport PSA libre/PSA total – exactitude (justesse)
  - 2- Evaluation des notices
- IV- Réponses des industriels**
  - 1- Procédure suivie
  - 2- Modifications et améliorations des dispositifs
    - 2.1- Modifications concernant l'évaluation technique
    - 2.2 – Modifications concernant l'évaluation des notices
- V- Discussion –Conclusions -Recommandations**

## **ANNEXES**

- Annexe I : Liste des membres du groupe de travail**
- Annexe II : Protocole**
- Annexe III : Liste des dispositifs évalués**
- Annexe IV : Lieux d'exécution des dosages**
- Annexe V : Résultats généraux PSA total**
- Annexe VI : Résultats généraux PSA libre**
- Annexe VII : Actions des fabricants PSA total - Exactitude**
- Annexe VIII: Actions des fabricants PSA total – Equimolarité**
- Annexe IX : Actions des fabricants PSA Libre - Exactitude**

## I- Introduction-Problématique

L'antigène spécifique prostatique (PSA) est une glycoprotéine présente dans le cytoplasme des cellules épithéliales prostatiques normales et anormales. Il est retrouvé dans le liquide prostatique, le liquide séminal et le sérum. Le PSA est spécifique d'un organe, la prostate, ce n'est pas un marqueur du cancer dans la mesure où il est présent chez l'homme non atteint de pathologies prostatiques. Dans le sérum, le PSA se trouve soit sous forme libre soit sous forme complexée principalement à l' $\alpha$ 1-antichymotrypsine (PSA-ACT). Le taux de PSA libre peut varier de manière importante selon les individus et les pathologies prostatiques. Le PSA- ACT est augmenté dans les cas de cancer de prostate. Le dosage du PSA total est la somme du PSA –ACT et du PSA libre. En 1999, le Standard international IRP 96/670 est adopté en vue d'harmoniser les résultats rendus.

Depuis 1999, le PSA a fait l'objet d'opérations régulières de contrôle national de qualité. Les résultats concernant le PSA total sont globalement satisfaisants pour 1999, 2000, 2001. La variabilité inter-technique est correcte avec des coefficients de Variation (CV) tronqués d'environ 10 %. Cependant en 2002, la variabilité inter-technique est accrue (CV tronqué toutes techniques de 15,9 et 14,3%). Ceci est lié à l'apparition de nouvelles techniques donnant des résultats plus discordants. L'écart entre le résultat moyen le plus bas et le résultat le plus haut passe à 80% (contre 30% pour les précédents contrôles). En outre, les résultats analytiques concernant le PSA libre montrent une distribution des résultats trop large en 1999, 2000, 2001. La variabilité inter-technique est très importante avec des CV tronqués d'environ 30 % quelque soit le niveau de concentration testé. L'histogramme des valeurs est trimodale. L'écart entre le résultat moyen le plus bas et le résultat le plus haut est d'environ 90 %.

Les dosages de PSA total et libre sont largement prescrits en France puisque plus de 2,6 millions d'actes remboursés ont été enregistrés en 2004 pour le PSA total et 500 000 pour le PSA libre. Il faut rappeler que le cancer de prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme de plus de 50 ans, c'est la deuxième cause de décès par cancer dans cette population avec 10 000 décès par an. Il a été estimé 40 000 nouveaux cas en 2000 soit 25% des nouveaux cas de cancers masculins et un français sur 8 se voit révéler un cancer de prostate au cours de sa vie. Concernant le diagnostic du cancer de prostate la mesure du PSA total fait partie des recommandations avec le toucher rectal. La valeur de 4 ng/ml de PSA total est classiquement retenue comme seuil de décision (recommandations ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé), septembre 2004), cependant il a été proposé de moduler ce seuil en fonction de l'âge (seuil abaissé chez les hommes de moins de 50 ans et augmenté chez les hommes de plus de 70 ans). Le dosage du PSA libre et le rapport PSA libre/PSA total (ou complexé) sont optionnels. Aucune valeur seuil de PSA libre n'est actuellement validée. Il apparaît cependant que le rapport PSA libre/PSA total est plus bas en cas de cancer qu'en cas d'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP). La détermination de ce seuil (proche de 25%) doit être effectuée compte tenu du nombre de biopsies inutiles en cas de seuil trop élevé et du risque de méconnaître un cancer en cas de seuil trop bas.

Compte tenu de ce qui précède, un résultat erroné de PSA total ou PSA libre (ou complexé) peut avoir des conséquences cliniques importantes pour le patient. En effet, dans le cas d'un rendu de résultat sous estimé et en dessous du seuil de positivité en PSA total (faux négatif), le diagnostic de pathologie prostatique pourrait être écarté. Inversement, un échantillon surévalué pourrait entraîner des explorations diagnostiques supplémentaires, désagréables et génératrice d'anxiété et de morbidité. Concernant le PSA libre (ou complexé), une erreur sur le ratio PSA libre / PSA total pourrait faire indiquer ou contre-indiquer à tort la réalisation de biopsies (conduire à une erreur de diagnostic entre cancer et hyperplasie bénigne de la prostate dont les prises en charges diffèrent.)

Dans ce contexte, l'Afssaps a mis en place dans le cadre de ses missions d'évaluation et de contrôle du marché des produits de santé un groupe de travail ayant pour objectif d'évaluer,

pour les dispositifs présentant des résultats quantitatifs, les performances analytiques de ces dosages afin de vérifier l'exactitude des trousse par rapport à l'étalon international de Stanford ainsi que d'étudier l'équimolarité des réactifs de PSA total dans la reconnaissance analogue des différentes formes du PSA sérique (PSA libre / PSA lié).

## **II- Méthodologie**

### **1- Groupe de travail - liste des experts**

Un groupe de travail constitué de 6 experts dont des biologistes et des cliniciens a été mis en place. Le coordonnateur du groupe est le Professeur Yvonne FULLA. Les membres du groupe sont rapportés à l'annexe I.

Les réunions de travail dont la première s'est tenue en novembre 2003, ont permis de définir les objectifs du groupe et de rédiger un protocole d'évaluation des dispositifs du marché.

### **2- Protocole de contrôle de marché**

Le protocole définitif est joint en annexe II. Il est le résultat du travail du groupe d'experts et des remarques des industriels à qui il a été soumis pour avis en avril 2004. Ce protocole définitif a été envoyé début juillet 2004 aux industriels.

### **3- Caractéristiques des échantillons de référence**

Conformément au protocole, des échantillons à 2 ng/ml, 4 ng/ml et 10 ng/ml de PSA total contenant 0%, 25%, 50%, 75% ou 100% de PSA libre ont été préparés à partir des solutions étalons suivantes :

\* **L-F500 - Lyophilized Purified "Free" PSA:** aliquot de 2ml à une concentration de 500 ng/ml (Stamey, Université de Stanford)

\* **L-C500 - Lyophilized Purified PSA-ACT Complex:** aliquot de 2ml à une concentration de 500 ng/ml (Stamey, Université de Stanford).

Tampon de dilution : Tampon PBS 50 mM avec NaCl 0.15M et 1% BSA pH 7.4

### **4- Liste des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro du marché**

L'étude présente les résultats de 37 dispositifs évalués. Il s'agit de 19 dispositifs de dosage du PSA total, 1 dispositif combinant le PSA total et le PSA libre, 15 dispositifs de dosage du PSA libre et 2 dispositifs de dosage du PSA complexé. Les résultats obtenus pour la trousse Immulite 2000 PSA total ne sont pas présentés, ce dosage ayant fait l'objet d'une recalibration (nouvelle version recalibrée sur le marché en mai 2005 non évaluée dans l'étude). Les dispositifs de dosage de PSA total et PSA complexé utilisés sur IMS (Bayer Diagnostics) ne sont pas présentés compte tenu qu'ils ne sont actuellement plus sur le marché.

La liste des dispositifs testés est présentée en annexe III.

### **5- Lieux d'exécution des dosages**

Les lieux d'exécution de ces dosages sont mentionnés à l'annexe IV.

### III- Résultats

Des courriers ont été adressés aux industriels pour leur faire part des non-conformités et remarques relevées au niveau de l'évaluation technique et de l'évaluation des notices.

#### 1- Evaluation technique

Les résultats généraux (c'est-à-dire la moyenne des valeurs obtenues pour chaque échantillon du panel pour l'ensemble des trousse) sont présentés dans les tableaux des annexes V (PSA total) et VI (PSA libre). Les résultats ont été analysés pour le PSA total d'une part, le PSA libre d'autre part, enfin les ratios PSA libre/PSA total ont été discutés.

#### 1.1 PSA Total

Les résultats obtenus pour chacune des trousse sont présentés en annexe V.

##### 1.1.1 Exactitude PSA total (justesse)

Les fabricants ont reçu les résultats détaillés (valeurs des triplets) obtenus par chaque dispositif pour l'ensemble des échantillons ainsi que les graphiques s'y rapportant (voir exemple figure 1).

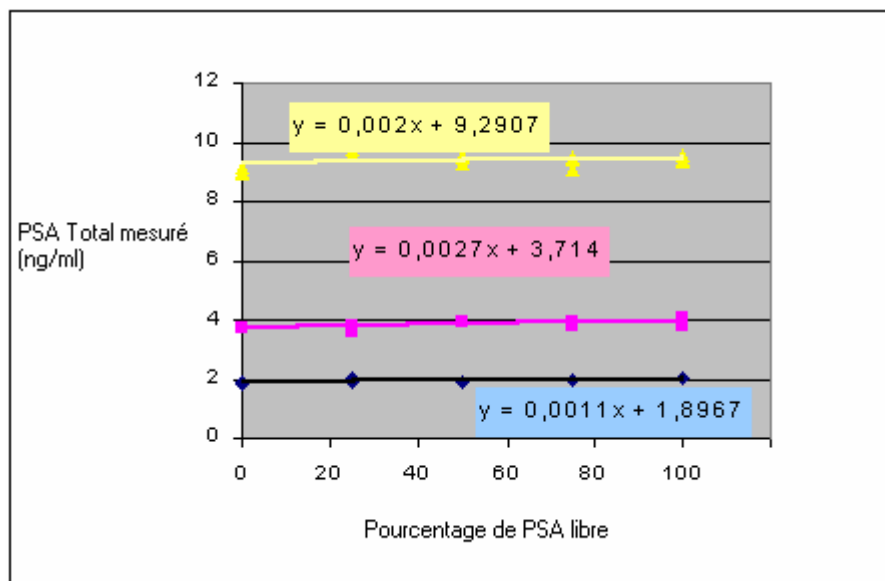


Figure 1 – Exemple de représentation graphique (dispositif Prostatus Autodelfia de Perkin Elmer).

Les résultats mesurés ont été comparés aux résultats attendus par une analyse statistique couplée à l'analyse biologique. L'analyse biologique a jugé dans certains cas l'analyse statistique trop sévère (pas de différence majeure pertinente selon les experts). Il apparaît donc après analyse que sur 20 dispositifs, 7 dispositifs ont rendu des résultats satisfaisants en terme d'exactitude. Il s'agit des dispositifs suivants : ADVIA CENTAUR PSA (Bayer), ACS 180 PSA (Bayer), KRYPTOR PSA TOTAL (Brahms), TPSA FLEX DIMENSION (Dade Behring), PSA TOTAL IRMA (Diasorin), IMMULITE 2000 PSA 3G (DPC), PROSTATUS AUTODELFIA PSA libre/PSA total (Perkin Elmer).

### 1.1.2 Equimolarité

L'équimolarité des trousse a également été évaluée par les experts. L'équimolarité est définie par la capacité du système (dispositif) à reconnaître de façon identique les formes libre et liée. Dans la mesure où un dispositif est équimolaire, les variations de proportions de PSA libre pour une même concentration de PSA total ne doit pas influencer les résultats de PSA total. Ainsi, dans le cas d'un dispositif équimolaire, les droites obtenues sur la figure 1 doivent être horizontales. Pour évaluer cette caractéristique, le rapport molaire (concentration PSA Total mesurée à 0% de PSA libre/ concentration de PSA Total mesurée à 100% de PSA libre) a été calculé pour les trois niveaux de PSA total théorique (tableau 1). Les experts ont estimé que les valeurs acceptables pour le rapport molaire doivent être comprises entre 85 et 115%.

	PSAL	0	25%	50%	75%	100%		Rapports molaires
<b>PSAT</b>								
<b>2 ng/mL</b>		1,90	2,03	1,89	1,97	2,01		
		1,88	1,92	1,91	1,97	2,01		
		1,83	2,02	1,93	1,96	2,03		
	<i>m</i>	1,87	1,99	1,91	1,97	2,02		<b>107,84</b>
	<i>CV%</i>	1,93	3,06	1,05	0,29	0,57		<b>±1,25</b>
<b>4 ng/mL</b>		3,71	3,70	3,96	3,95	3,82		
		3,72	3,61	3,95	3,83	4,14		
		3,73	3,83	3,95	3,91	3,95		
	<i>m</i>	3,72	3,71	3,95	3,90	3,97		<b>106,72</b>
	<i>CV%</i>	0,27	2,98	0,15	1,57	4,05		<b>±2,50</b>
<b>10 ng/mL</b>		8,98	9,55	9,50	9,43	9,37		
		9,16	9,76	9,27	9,51	9,56		
		9,04	9,59	9,59	9,11	9,41		
	<i>m</i>	9,06	9,63	9,45	9,35	9,45		<b>104,27</b>
	<i>CV%</i>	1,01	1,16	1,75	2,26	1,06		<b>±0,88</b>

Tableau 1 : Exemple de rapports molaires  
(dispositif Prostatat Autodelfia de Perkin Elmer).

Il apparaît que sur 20 dispositifs, 9 dispositifs présentent des résultats équimolaires. Il s'agit de : ARCHITECT PSA TOTAL (Abbott), AXSYM PSA TOTAL (Abbott), IMX PSA TOTAL (Abbott), TANDEM HYBRITECH R PSA (Beckman), PSA TOTAL IRMA (Diasorin) IMMULITE 2000 PSA 3G (DPC), VITROS (Ortho Clinical Diagnostics), PROSTATAT AUTODELFIA PSA libre/PSA total (Perkin Elmer), AIA PACK PA (Tosoh Bioscience).

### 1.2 PSA libre- PSA complexé - exactitude (justesse)

Les résultats (moyens) obtenus pour chacune des trousse sont présentés en annexe VI.

Les fabricants ont reçu les résultats détaillés (valeurs des triplets) obtenus par chaque dispositif pour l'ensemble des échantillons ainsi que les graphiques s'y rapportant. La figure 2 présente un exemple de résultats obtenus. Les droites optimales attendues sont pour 2 ng/ml :  $y=0.02x$  ; pour 4 ng/ml :  $y=0.04x$  ; pour 10ng/ml :  $y=0.1x$ .

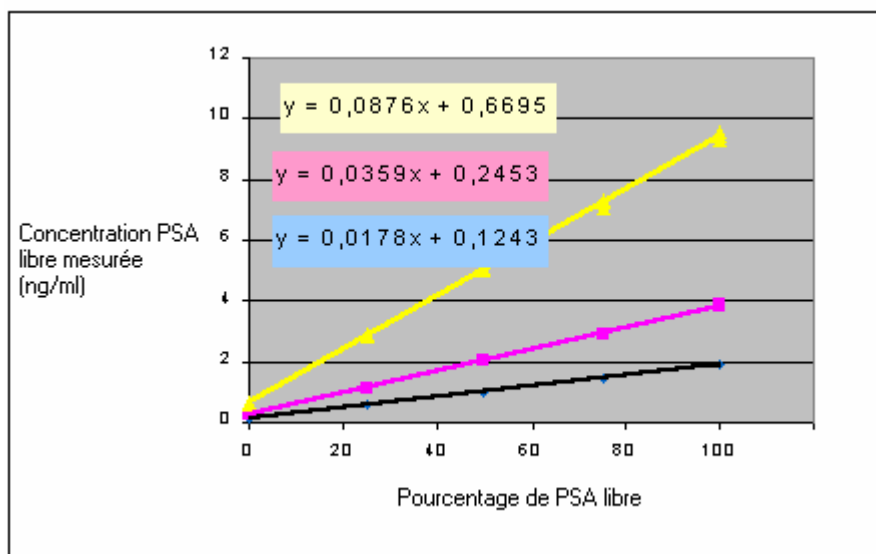


Figure 2 – Exemple de représentation graphique (dispositif Prostatas Autodelfia de Perkin Elmer).

Les résultats mesurés ont été comparés aux résultats attendus par une analyse statistique couplée à l'analyse biologique. L'analyse biologique a jugé dans certains cas l'analyse statistique trop sévère (pas de différence majeure pertinente selon les experts). Pour les réactifs Bayer, les résultats rendus en PSA complexé ont été convertis en PSA libre (PSA total – PSA complexé) afin d'harmoniser l'analyse des résultats. Il apparaît donc après analyse que sur 18 dispositifs, 9 dispositifs ont rendu des résultats satisfaisants en terme d'exactitude. Il s'agit des dispositifs suivants : ARCHITECT PSA LIBRE (Abbott), IMX PSA LIBRE (Abbott), AXSYM PSA LIBRE (Abbott), F PSA FLEX DIMENSION (Dade Behring), ACS 180 cPSA (Bayer), TANDEM HYBRITECH R PSA LIBRE (Beckman), PROSTATAS AUTODELFIA PSA libre/PSA total (Perkin Elmer), FREE PSA ELECSYS (Roche), AIA PACK UCPA (Tosoh).

### **1.3 Rapport PSA libre/PSA Total- exactitude (justesse)**

Dans la mesure où rien n'impose aux biologistes d'utiliser les réactifs d'un même système pour calculer le rapport PSA libre/PSA total, les rapports ont été calculés et ont fait l'objet d'une simple remarque au fabricant le cas échéant. Notons que certains couples de dispositifs ont fait l'objet de remarque concernant le ratio alors qu'aucune remarque n'a été formulée pour le PSA total ou pour le PSA libre, car les erreurs non significatives cumulées des 2 dispositifs seuls ont parfois conduit à déterminer une différence pour les ratios avec les résultats attendus. Inversement alors qu'un biais avait pu être constaté lors de l'examen des résultats PSA libre et/ou total, le rapport a corrigé les biais. Ainsi, 4 dispositifs sur 19 n'ont pas fait l'objet de remarque concernant le rapport PSA libre/PSA total, il s'agit de : IMX PSA TOTAL et LIBRE (Abbott), ACS 180 PSA total et cPSA (Bayer), TANDEM HYBRITEC R PSA et PSA LIBRE (Beckman), AIA PACK PA et UCPA (Tosoh).

## **2- Evaluation des notices**

Diverses non-conformités au regard de la directive 98/79/CE ont été relevées dans les notices des dispositifs évalués. Les principales d'entre elles sont décrites ci-après :

- La plage de mesure ne figure pas dans la notice, or la directive 98/79/CE prévoit à l'annexe I point 8.7 h) que la notice d'utilisation doit comprendre les caractéristiques de performance analytique dont la plage de mesure.
- Les sensibilité et spécificité diagnostiques ne sont parfois pas mentionnées dans les notices. Or, la Directive 98/79/CE prévoit au point 8.7 d) que la notice doit comprendre ces informations.

En outre, une remarque a été adressée à l'ensemble des fabricants suite au constat que les études d'exactitude présentées dans les notices ne permettent pas aux biologistes utilisateurs de juger de la possibilité d'un biais ou non des résultats rendus. En effet, les études présentées dans les notices au titre d'études d'exactitude sont couramment : soit une épreuve de dilution, soit une épreuve de récupération, éventuellement une étude de corrélation par rapport à une autre trousse du marché. Or, ces tests montrent simplement que les calibrants et les sérums se comportent de façon identique. Enfin, concernant les études de corrélation réalisées avec un autre dispositif du marché, ces études ne peuvent être considérées comme étude d'exactitude dans la mesure où il n'existe pas de technique de référence pour le PSA.

## **IV- Réponses des industriels**

### **1- procédure suivie**

Le 24 mai 2005, une réunion avec les experts a été organisée. L'ensemble des résultats a été discuté en séance et validé par le groupe de travail. Les courriers faisant état des écarts et non-conformités ont été adressés aux industriels fin juin 2005.

Une période contradictoire a été respectée pour permettre aux industriels de répondre aux non-conformités et remarques signalées. Ainsi de nombreux courriers ont été échangés et des entretiens Afssaps/industriels ont été organisés le cas échéant.

En novembre 2005, l'analyse des réponses des industriels a été présentée au groupe.

### **2- Modifications et améliorations des dispositifs**

#### **2-1 Modifications concernant l'évaluation technique**

Concernant les résultats de l'évaluation technique, seul un système n'a pas fait l'objet de discordance au regard des performances analysées (PROSTATUS AUTODELFIA PSA TOTAL et LIBRE- Perkin Elmer).

L'ensemble des modifications proposées par les fabricants sont rapportées en annexe VII pour l'exactitude du PSA total, en annexe VIII pour l'équimolarité des trousse de PSA total et en annexe IX pour l'exactitude de PSA libre (ou complexé).

Compte-tenu des résultats présentés aux fabricants ainsi que des exigences essentielles de la Directive 98/79/CE, les fabricants ont choisi parfois d'afficher dans la notice les éventuels biais. Certains ont choisi de recalibrer leur dispositif. Un certain nombre de fabricants ne s'est toujours pas prononcé quant aux éventuelles modifications qu'ils pourraient décider. L'afssaps continuera d'accompagner ces fabricants pour une amélioration de leurs dispositifs.



## **2-2 Modifications concernant l'évaluation des notices**

Concernant les informations requises dans la notice par la Directive 98/79/CE, des non-conformités ont été adressées à la plupart des fabricants. Cinq systèmes présentaient des notices conformes (ACS 180 PSA et cPSA- Bayer, ADVIA CENTAUR PSA et CPSA – Bayer, TOTAL et FREE PSA ELECSYS- Roche, DIMENSION FPSA et TPSA – Dade Behring, ACCESS PSA et PSA LIBRE – Beckman). Concernant les non-conformités de notice signalées, des modifications ont été portées pour mise en conformité sauf CAN AG PSA EIA et FREE PSA EIA – Can Ag Diagnostics. Ce dernier ne s'est pas prononcé sur la non-présentation de données de sensibilité et spécificité diagnostiques dans leur notice. L'afssaps continuera d'accompagner ces fabricants.

## **V- Discussion – Conclusions**

Dans le cadre de ses missions, l'Afssaps a mis en place un contrôle du marché des dispositifs de dosage de PSA total, PSA libre et PSA complexé consistant à évaluer techniquement l'exactitude (justesse) des résultats rendus pour le PSA total, le PSA libre et le PSA complexé ainsi que l'équimolarité des trousse de PSA total selon un protocole adressé préalablement aux fabricants.

Après analyse des résultats de l'évaluation technique, il apparaît que 7 dispositifs de dosage de PSA total sur 20 présentent des résultats jugés acceptables par les experts en terme d'exactitude. De même, 9 dispositifs PSA total montrent des caractéristiques équimolaires. Concernant les dispositifs de dosages de PSA libre ou PSA complexé, 9 dispositifs sur 18 rendent des résultats acceptables selon les experts en terme d'exactitude.

Après envoi des résultats, l'ensemble de ces points a fait l'objet de discussions avec les fabricants. En général, la mise en conformité du produit consiste soit à modifier la notice si les performances atteintes sont différentes de celles affichées dans la notice, soit à réaliser des modifications techniques pour que les performances annoncées soient celles retrouvées. Souvent les fabricants choisissent dans un premier temps, de réaliser des contrôles pour confirmer ou infirmer les résultats du contrôle du marché. Dans le cas du présent contrôle du marché, il apparaît que de nombreux fabricants ne se sont toujours pas prononcés quant aux éventuelles modifications qu'ils pourraient décider plus d'un an après l'envoi des résultats. Concernant les biais rapportés dans le cadre du contrôle de l'exactitude des dispositifs de PSA total, libre ou complexé, des difficultés ont été soulevées par différents fabricants qui rapportent des problèmes d'effet matrice. En effet, les standards ne peuvent être utilisés que s'ils sont dilués dans une matrice non sérique (selon les recommandations de l'équipe de Stamey), c'est-à-dire exempte de protéines transporteuses susceptibles de déplacer les équilibres PSA complexé- PSA libre, alors que les échantillons mesurés par les dispositifs sont des échantillons sériques. Cet effet de matrice est différent selon les dispositifs. La mise à disposition d'un panel d'échantillons sériques reconnus permettrait d'éliminer cette problématique. Une autre difficulté est apparue concernant les résultats d'équimolarité des dispositifs de dosage du PSA total. En effet, les critères retenus par les experts lors de l'analyse des résultats (rapports molaires compris entre 85 et 115%) ne font pas actuellement l'objet d'un consensus. Ces mêmes critères ont pourtant été retenus par les recommandations du NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards). Certains fabricants retiennent la limite de 100+/-20%, d'autres 100+/-25%. Une solution consisterait donc à définir consensuellement les limites acceptables pour l'équimolarité. Afin d'harmoniser la lecture des notices, le rapport molaire déterminé dans des conditions précises (à déterminer) devrait systématiquement être affiché pour une meilleure information du biologiste. Dans le cas des dispositifs qui ne respecteraient pas les conditions d'équimolarité, une information concernant les performances du dispositif en

terme de reconnaissance des formes libres et liées aux zones habituellement physiologiques seraient également informatifs pour les biologistes.

Par ailleurs, l'évaluation des notices a mis en évidence des non-conformités au regard de la directive 98/79/CE. Suite à ce contrôle du marché, la plupart des notices a été mise en conformité.

En outre, concernant les notices, le groupe d'expert a également identifié un problème concernant les études d'exactitude rapportées. En effet, la directive 98/79/CE impose aux fabricants la présentation d'études d'exactitude dans la notice des dispositifs. Cependant, hormis le fait que le type d'étude présentée varie d'un fabricant à l'autre, il apparaît que les données mentionnées ne permettent pas de juger de la qualité de la calibration des dosages et donc de l'exactitude des résultats mesurés. En effet, les études présentées dans les notices au titre d'études d'exactitude sont couramment : soit une épreuve de dilution, soit une épreuve de récupération, éventuellement une étude de corrélation par rapport à une autre trousse du marché. Or, une épreuve de dilution permet de savoir si les sérums dosés le sont sans erreur (biais) constante. De même, une épreuve de surcharge permet de déterminer si la technique dose les sérums sans erreur relative (ou biais proportionnel). En conclusion, ces deux épreuves montrent simplement que les calibrants et les sérums se comportent de façon identique ; c'est donc une « épreuve » intra-système. De bons résultats obtenus aux épreuves de dilution et de surcharge ne prouvent en rien que la calibration est en accord avec les matériaux de référence (standards internationaux). Concernant les études de corrélation réalisées avec un autre dispositif du marché, elles ne peuvent être considérées comme une étude d'exactitude dans la mesure où il n'existe pas de technique de référence pour le PSA. La seule étude d'exactitude conforme aux exigences de la directive 98/79/CE consiste à vérifier que la calibration est bien raccordée métrologiquement aux standards de référence reconnus dilués dans le tampon approprié.

En conclusion, le contrôle du marché des dispositifs de dosage du PSA total, PSA libre ou PSA complexé a permis d'une part de confirmer les performances annoncées en terme d'exactitude et/ou d'équimolarité et d'autre part de vérifier le respect des exigences essentielles concernant la notice (Annexe I –B point 8.7) d'un certain nombre de dispositifs du marché. Des fabricants ont d'ores et déjà modifié leur dispositif (modifications de notice et/ou modification technique). L'Afssaps continue d'accompagner les fabricants qui n'ont pas encore pris de décision concernant les biais constatés dans le présent contrôle.

En vue d'harmoniser les résultats des différents dosages (actuels et à venir), l'Afssaps et le groupe d'experts souhaitent diffuser certaines recommandations :

**Exactitude** : la justesse du dosage doit être évaluée en utilisant les standards internationaux de stanford (100% PSA libre, 100%PSA complexé et 90/10 PSA complexé/PSA libre) dilué dans une matrice non sérique (par exemple tampon PBS + 1% BSA)

**Equimolarité** : afficher clairement dans la notice les rapports molaires obtenus à différentes concentrations de PSA total. Le rapport molaire est déterminé en calculant le ratio suivant : valeur du PSA total à 100% de PSA libre /valeur du PSA total à 0% de PSA libre. Des valeurs acceptables du rapport molaire selon les experts du groupe de travail Afssaps sont comprises entre 85 et 115%

**Ratio libre/total** : la notice des dispositifs de PSA libre devrait rapporter des données de sensibilité et spécificité diagnostiques du ratio PSA libre/PSA total, en mentionnant le dispositif de PSA total choisi.

## **ANNEXE I**

### **Liste des membres du groupe de travail**

Afssaps

Docteur Yvonne FULLA (CHU COCHIN Paris) – Biologiste- Coordonnateur

Professeur Marcel ASSICOT (IGR- Villejuif) - Biologiste

Docteur Sophie CONQUY (CHU COCHIN Paris) - Urologue

Docteur José RAMIREZ (VAL DE GRACE- Paris) - Biologiste

Docteur Jean-Marc RIEDINGER (Centre régional de lutte contre le cancer- Dijon)- Biologiste

Professeur Jean-François MORIN (CHU MORVAN- Brest) – Biologiste statisticien

## ANNEXE II

### PROTOCOLE DE REEVALUATION ANALYTIQUE DES REACTIFS DE DOSAGE DU PSA

Version du 8/06/04

#### **Objectifs :**

Vérifier certaines performances des trousse de dosage du PSA sur dossier et par une étude analytique

Harmoniser la standardisation des trousse (sous réserve des différents anticorps)

Réviser les notices

#### **1. Données à communiquer par les industriels :**

- Calibration : vérifier que toutes les trousse revendiquant le dépistage doivent être calibrées sur le standard de Stanford
- Nature et origine des anticorps (clône)
- VPP, VPN (études cliniques)
- Etudes de corrélation avec une (d') autre(s) trousse(s)
- Valeurs détaillées du calcul de la limite de détection
- Etudes d'équimolarité

#### **2. Etude des performances analytiques**

- Etude de l'exactitude et de l'équimolarité, et de la concordance en PSA libre (ou complexé) selon la méthode de Stamey qui utilise le standard Stanford à différentes dilutions .

1 site

3 niveaux de standard : 2 ng/ml, 4 ng/ml, 10 ng/ml

5 taux de PSA libre 0%, 25%, 50%, 75%, 100%

nombre de replicates = 3

5 taux de PSA libre x 3 niveaux x 3 replicates x 1 site = **45 tests par trousse**

- Panel : standard OMS Stamey fourni par l'université de Stanford préparé par dilution selon les recommandations des experts.

- Analyse statistique :

Pour l'analyse statistique, il est prévu : d'une part, d'étudier l'équimolarité des trousse de PSA total par analyse de variance, d'autre part, d'évaluer l'exactitude des trousse de PSA libre par analyse de régression en comparant les résultats de chaque technique de dosage testée aux valeurs théoriques des dilutions du standard.

#### **3. Notices**

- Indications des trousse (trousse validée ou non pour le dépistage )
- Origine et composition des standards
- Expression des résultats (unités)
- Valeurs usuelles en fonction des tranches d'âge et des pathologies

#### **4. Schéma d'exploitation des dosages de PSA total et de PSA libre**

##### **PSA total**

- **Objectif :**

Tester l'équimolarité des réactifs de dosage de PSA total : les concentrations mesurées en PSA total doivent donc être indépendantes de la proportion de PSA libre présente dans chaque échantillon testé.

• Situation :

On disposera, par laboratoire, de 3 ensembles de données (2 ng /mL ; 4 ng/mL ; 10 ng/mL) ; chacun de ces ensembles est constitué lui-même de 5 sous-ensembles définis par des proportions de PSA libre (0, 25, 50, 75 et 100%). Chaque échantillon sera mesuré en triplicate.

• Traitement statistique :

Une analyse de variance sur l'ensemble des données obtenues sera réalisée.

- Si le test est non significatif, cela signifie que l'on n'observe pas de différence entre les moyennes (la concentration trouvée peut être considérée comme indépendante de la proportion de PSA libre). Dans ce cas, il est possible de regrouper la totalité des échantillons, d'en calculer la moyenne et de comparer cette moyenne à la valeur théorique attendue.
- Si le test est significatif, c'est qu'il existe au moins une moyenne qui diffère des autres ou tout au moins que l'ensemble des concentrations moyennes est hétérogène. Des tests de comparaison deux à deux (test de Student protégé par la méthode de Bonferroni) seront alors effectués.

Les conditions d'application du test, tout particulièrement l'égalité des variances des différents échantillons, seront préalablement testées (test de Cochran par exemple).

**PSA libre**

• Objectif :

Tester l'exactitude des réactifs de dosage de PSA libre : les concentrations en PSA libre doivent donc être celles théoriquement attendues.

• Situation :

On disposera, par laboratoire, de 3 ensembles de données (2 ng /mL ; 4 ng/mL ; 10 ng/mL) ; chacun de ces ensembles est constitué lui-même de 5 sous-ensembles définis par des proportions de PSA libre (0, 25, 50, 75 et 100%). Chaque échantillon sera mesuré en triplicate.

• Traitement statistique :

Réaliser une analyse de régression en portant les concentrations de PSA libre obtenues en fonction de la concentration théorique attendue :

- vérifier que l'on obtient une droite
- comparer la pente de cette droite à 1 et l'ordonnée à l'origine à 0.

**5. Groupe de travail**

- **Docteur Yvonne Fulla**, service de médecine nucléaire, Hôpital Cochin, Paris
- **Professeur Marcel Assicot**, Service de Biochimie clinique, Institut Gustave Roussy, Villejuif
- **Docteur Sophie Conquy**, service d'urologie du Professeur Debré, Hôpital Cochin, Paris
  
- **Professeur Jean-François Morin**, laboratoire d'immunoanalyse CHU Morvan, Brest
- **Docteur Dr José Ramirez**, laboratoire de biochimie, Hôpital d'instruction des armées Val de Grâce, Paris
- **Docteur Jean-Marc Riedinger**, service de médecine nucléaire, Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Georges-François Leclerc, Dijon
- **AFSSAPS**, Saint Denis

## **ANNEXE III**

### **Liste des dispositifs de dosage de PSA libre (ou complexé) et total évalués**

#### **Société ABBOTT DIAGNOSTICS**

ARCHITECT PSA total  
ARCHITECT PSA libre  
IMX PSA total  
IMX PSA libre  
AXSYM PSA total  
AXSYM PSA libre

#### **Société BAYER DIAGNOSTICS**

ADVIA Centaur PSA  
ADVIA Centaur cPSA  
ACS 180 PSA  
ACS 180 cPSA

#### **Société BECKMAN IMMUNOTECH**

TANDEM HYBRITECH R PSA  
TANDEM HYBRITECH R PSA libre  
ACCESS PSA HYBRITECH  
ACCESS PSA LIBRE HYBRITECH

#### **Société BIOMERIEUX**

VIDAS T PSA  
VIDAS F PSA

#### **Société B.R.A.H.M.S. France**

KRYPTOR TOTAL PSA  
KRYPTOR FREE PSA

#### **Société CAN AG diagnostics**

CAN Ag PSA EIA  
CAN Ag Free PSA EIA

#### **Société DADE-BEHRING**

T PSA FLEX (DIMENSION)  
FPSA FLEX (DIMENSION)

#### **Société DIASORIN**

LIAISON PSA  
LIAISON PSA LIBRE  
PSA TOTAL IRMA  
PSA LIBRE IRMA

**Société DPC**

Immulite 2000 PSA Libre  
Immulite 2000 PSA 3°G PSA Total

**Société ORTHO CLINICAL DIAGNOSTICS**

VITROS PSA

**Société PERKIN ELMER**

DELFLIA AUTODEFLIA PSA libre/ total  
DELFLIA AUTODEFLIA EQM PSA total

**Société ROCHE DIAGNOSTICS**

TOTAL PSA ELECSYS  
FREE PSA ELECSYS

**Société SCHERING**

PSA-RIACT  
FPSA-RIACT

**Société TOSOH**

AIA-PACK UCPA  
AIA-PACK PA

## Annexe IV

DISPOSITIF	LIEU D'EXECUTION DU DOSAGE
Architect PSA total - PSA libre (Abbott Diagnostic)	Laboratoire LCD (Paris)
IMX PSA total - PSA libre (Abbott Diagnostic)	CEA (Bruyère le chatel)
ASXYM PSA libre - PSA total (Abbott Diagnostic)	Hôpital d'Instruction des Armées - Val de Grâce – (Paris)
Advia Centaur PSA complexé - PSA total (Bayer Diagnostics)	Hôpital Cochin – (Paris)
ACS 180 PSA complexé - PSA total (Bayer Diagnostic)	Hôpital Saint-Vincent de Paul (Paris)
Tandem Hybritech R PSA - PSA Libre (Beckman – Immunotech)	Centre Georges-François LECLERC (Centre régional de lutte contre le cancer) – (Dijon)
Access PSA Hybritech - PSA libre (Beckman – Immunotech)	Hôpital du perpétuel Secours – (Levallois Perret)
Vidas T PSA - Vidas F PSA (Biomérieux)	Laboratoire Leymarie - (Brive la Gaillarde)
Kryptor Total PSA -Kryptor Free PSA (B.R.A.H.M.S)	Institut Gustave Roussy – (Villejuif)
Can Ag PSA EIA Can Ag Free PSA EIA (Can Ag Diagnostics)	AFSSAPS (Saint-Denis)
T PSA FLEX (Dimension) FPSA FLEX (Dimension) (Dade Behring)	Hôpital d'Instruction des Armées - Val de Grâce – (Paris)
Liaison PSA - Liaison PSA libre (Diasorin)	Hôpital Cochin – (Paris)
PSA Total Irma - PSA libre IRMA (Diasorin)	Centre Georges-François LECLERC (Centre régional de lutte contre le cancer) – (Dijon)
Immulite 2000 PSA libre Immulite 2000 PSA 3 <sup>ème</sup> G. PSA Total (DPC France)	Institut Gustave Roussy – (Villejuif)
Vitros PSA (Ortho Clinical Diagnostics)	Hôpital d'Instruction des Armées - Val de Grâce – (Paris)
Delfia Autodelfia EQM PSA total (Perkin Elmer)	Hôpital Saint-Vincent de Paul (Paris)
Total PSA Elecsys Free PSA Elecsys (Roche Diagnostics)	Hôpital d'Instruction des Armées - Val de Grâce – (Paris)
PSA-RIACT – FPA RIACT (Schering- Cis Bio international)	Centre Georges-François LECLERC (Centre régional de lutte contre le cancer) – (Dijon)
AIA PAC uCPA ST AIA-PACK PA (Tosoh Bioscience)	Hôpital Bichat (Paris)



## ANNEXE V RESULTATS GENERAUX PSA TOTAL

PSA TOTAL- Moyenne des résultats (ng/ml)

Concentrations attendues PSAT (ng/ml)	% de PSAL	R1	R2	R3	R4	R5	R7	R8	R9	R10	R11	R12	R13	R14	R15	R16	R17	R18	R19	R20	R21
2	0	2,04	1,87	1,87	1,92	1,71	1,82	1,99	2,70	2,19	2,01	2,02	1,93	1,70	1,69	2,27	2,19	2,51	1,79	1,95	1,81
2	25	2,12	2,02	1,99	2,03	1,79	1,77	1,99	2,92	2,48	2,10	2,00	2,14	1,74	1,73	2,25	2,27	2,40	1,75	2,12	1,91
2	50	2,10	2,04	1,91	2,19	1,85	1,85	2,01	3,08	2,56	2,23	2,16	2,12	1,84	1,86	2,16	2,46	2,34	1,75	2,20	1,96
2	75	1,90	1,94	1,97	2,34	1,94	1,91	2,03	3,27	2,64	2,22	2,14	2,07	1,93	1,92	2,17	2,46	2,28	1,76	2,43	2,08
2	100	2,25	2,04	2,02	2,46	2,12	1,91	2,06	3,45	2,71	2,36	2,27	2,23	1,96	2,01	2,11	2,66	2,17	1,80	2,43	2,18
4	0	4,24	4,00	3,72	3,75	3,46	3,61	3,98	4,38	4,31	3,75	4,02	3,84	3,68	3,25	4,43	4,30	4,64	3,46	4,08	3,54
4	25	4,21	3,99	3,71	4,05	3,59	3,73	3,86	4,81	4,70	3,95	4,22	3,94	3,82	3,54	4,43	4,52	4,45	3,47	4,12	3,80
4	50	4,30	3,95	3,95	4,31	3,82	3,77	4,05	5,25	4,80	4,20	4,09	4,11	3,96	3,64	4,38	4,92	4,11	3,53	4,59	3,85
4	75	4,53	4,20	3,90	4,55	3,95	3,66	4,01	5,60	4,98	4,39	4,59	4,00	4,16	3,71	4,41	4,95	4,17	3,56	4,67	4,08
4	100	4,50	3,99	3,97	4,76	4,10	3,71	4,00	6,11	5,09	4,59	4,92	4,38	4,25	3,89	4,18	5,23	4,03	3,74	5,04	4,28
10	0	10,32	9,46	9,06	9,18	8,50	9,02	8,75	9,70	10,86	9,00	10,43	10,07	9,55	8,38	10,90	11,10	11,20	8,97	10,04	8,85
10	25	10,35	10,02	9,63	10,05	9,09	9,24	8,84	10,36	11,36	9,61	10,46	10,57	9,99	8,69	10,96	11,82	10,60	9,36	10,93	9,21
10	50	10,66	10,38	9,45	10,29	9,30	9,30	8,75	11,06	11,51	10,11	11,24	10,39	10,25	9,01	10,80	11,78	10,27	9,49	10,97	9,79
10	75	10,67	10,66	9,35	10,96	9,64	9,73	8,96	12,09	12,23	10,04	11,54	10,42	10,46	9,20	10,32	12,56	9,89	9,11	11,80	10,05
10	100	10,94	9,89	9,45	11,43	10,42	9,32	8,61	12,52	12,22	10,58	12,27	10,77	10,77	9,72	10,14	13,06	9,67	8,98	12,23	10,11

R1=TOSOH BIOSCIENCES - AIA PACK, R2= DPC - IMMULITE 2000 PSAT 3G/PSAL, R3= PERKIN ELMER - PROSTATUS PSA FREE/TOTAL AUTODELFIA, R4= ROCHE - ELECSYS, R5= DADE BEHRING - DIMENSION, R7= ABBOTT DIAGNOSTICS - AXSYM, R8= ABBOTT DIAGNOSTICS - IMX, R9= CIS BIO INTERNATIONAL - RIA CT, R10= BIOMERIEUX - VIDAS, R11= BAYER DIAGNOSTICS - ACS 180, R12= CAN AG DIAGNOSTICS- CAN AG EIA, R13= DIA SORIN - IRMA, R14= BRAHMS - KRYPTOR, R15= PERKIN ELMER - PROSTATUS PSA EQM AUTODELFIA, R16= BECKMAN COULTER - TANDEM, R17= BECKMAN COULTER - ACCESS, R18 =ORTHOCLINICAL DIAGNOSTICS - VITROS, R19= ABBOTT DIAGNOSTICS - ARCHITECT, R20= DIA SORIN - LIAISON, R21= BAYER DIAGNOSTICS - ADVIA CENTAUR

## ANNEXE VI

### RESULTATS GENERAUX PSA LIBRE

PSA LIBRE- Moyenne des résultats (ng/ml)  
Pour les dosages PSAC, PSAL= PSAT -PSAC

Concentrations attendues PSAL (ng/ml)	PSA T théorique (ng/ml (% PSAL))	R1	R2	R3	R4	R5	R7	R8	R9	R10	R11	R12	R13	R14	R16	R17	R19	R20	R21
0	2(0)	0,16	<0,05	0,13	0,12	0,14	0,10	0,09	0,21	0,15	0,00	0,13	0,20	0,11	0,15	0,17	0,11	0,10	0,26
0,5	2 (25)	0,59	0,61	0,58	0,61	0,60	0,57	0,56	0,77	0,80	0,55	0,72	0,91	0,73	0,54	0,89	0,62	0,65	0,72
1	2(50)	0,97	1,12	0,99	1,07	1,04	0,98	1,00	1,24	1,28	1,13	1,36	1,55	1,29	1,04	1,55	1,08	1,21	1,10
1,5	2(75)	1,24	1,73	1,47	1,55	1,51	1,42	1,44	1,71	1,94	1,57	2,07	2,18	1,95	1,43	2,13	1,57	1,78	1,58
2	2(100)	1,86	2,28	1,91	2,00	2,00	1,86	1,87	2,14	2,46	2,21	2,81	2,81	2,54	1,95	2,87	2,16	2,25	2,06
0	4(0)	0,33	0,14	0,27	0,24	0,26	0,19	0,17	0,30	0,32	0,00	0,29	0,34	0,27	0,44	0,35	0,22	0,25	0,40
1	4(25)	1,20	1,22	1,13	1,19	1,19	1,08	1,01	1,33	1,47	0,96	1,44	1,66	1,37	1,13	1,65	1,22	1,27	1,42
2	4(50)	2,04	2,35	2,04	2,11	2,12	1,66	1,82	2,24	2,61	2,12	3,08	2,97	2,59	2,07	3,10	2,13	2,42	2,24
3	4(75)	2,86	3,24	2,89	3,05	3,03	2,81	2,61	3,12	3,99	3,19	4,01	4,19	3,81	2,91	4,38	3,13	3,26	3,14
4	7(100)	3,67	4,19	3,87	3,97	4,00	3,75	3,57	4,12	5,12	4,37	5,09	5,70	5,11	3,64	5,69	4,26	4,31	4,09
0	10(0)	0,81	0,37	0,63	0,59	0,64	3,37	0,45	0,62	0,74	0,00	0,68	0,77	0,68	0,57	0,88	0,55	0,60	0,87
2,5	10(25)	2,97	2,92	2,89	2,93	3,02	2,78	2,85	3,01	3,51	2,35	3,75	4,01	3,61	2,81	4,12	2,98	3,31	3,46
5	10(50)	5,05	5,48	5,11	5,02	5,42	4,27	5,16	5,07	6,34	5,10	6,33	7,37	6,69	4,71	7,28	5,36	5,61	5,67
7,5	10(75)	7,09	7,91	7,20	7,29	7,97	6,80	7,58	6,73	9,64	7,27	8,59	10,44	9,91	6,69	10,53	8,03	7,97	7,82
10	10(100)	9,27	10,17	9,43	9,66	10,19	9,36	9,64	9,06	>10	10,08	14,33	14,20	10,79	8,95	13,41	10,62	10,43	9,70

R1=TOSOH BIOSCIENCES - AIA PACK, R2= DPC - IMMULITE 2000 PSAT 3G/PSAL, R3= PERKIN ELMER - PROSTATUS PSA FREE/TOTAL AUTODELFIA, R4= ROCHE - ELECSYS, R5= DADE BEHRING - DIMENSION, R7= ABBOTT DIAGNOSTICS - AXSYM, R8= ABBOTT DIAGNOSTICS - IMX, R9= CIS BIO INTERNATIONAL - RIA CT, R10= BIOMERIEUX - VIDAS, R11= BAYER DIAGNOSTICS -ACS 180, R12= CAN AG DIAGNOSTICS- CAN AG EIA, R13= DIA SORIN - IRMA, R14= BRAHMS - KRYPTOR, R15= PERKIN ELMER - PROSTATUS PSA EQM AUTODELFIA, R16= BECKMAN COULTER - TANDEM, R17= BECKMAN COULTER - ACCESS, R18 =ORTHOCLINICAL DIAGNOSTICS - VITROS, R19= ABBOTT DIAGNOSTICS - ARCHITECT, R20= DIA SORIN - LIAISON, R21= BAYER DIAGNOSTICS - ADVIA CENTAUR

### ANNEXE VII – Actions des fabricants concernant l'exactitude du PSA total

Codage	Dispositif	Exactitude PSA total selon protocole (avis d'experts)	Actions fabricant le cas échéant			
			Affichage dans notice	Modifications techniques	Contrôles fabricant	autres
R1	TOSOH BIOSCIENCES - AIA PACK	surestimation				N'a pas encore conclu
R2	DPC - IMMULITE 2000 PSAT 3G/PSAL	exact				
R3	PERKIN ELMER - PROSTATUS PSA FREE/TOTAL AUTODELFIA	exact				
R4	ROCHE - ELECSYS	Surestimation quand PSA libre >25%			X	N'a pas encore conclu
R5	DADE BEHRING - DIMENSION	exact				
R7	ABBOTT DIAGNOSTICS - AXSYM	Sousestimation			X	N'a pas encore conclu
R8	ABBOTT DIAGNOSTICS - IMX	Sousestimation à 10ng/ml			X	N'a pas encore conclu
R9	CIS BIO INTERNATIONAL – RIA CT	surestimation	X		X	
R10	BIOMERIEUX - VIDAS	surestimation	X		X	
R11	BAYER DIAGNOSTICS -ACS 180	exact				
R12	CAN AG DIAGNOSTICS- CAN AG EIA	Surestimation à 10ng/ml	X	X	X	
R13	DIA SORIN - IRMA	exact				recalibration
R14	BRAHMS - KRYPTOR	exact				
R15	PERKIN ELMER – PROSTATUS PSA EQM AUTODELFIA	sousestimation			X	N'a pas encore conclu (n'est pas commercialisé en France)
R16	BECKMAN COULTER - TANDEM	surestimation	X			Antérieur au standard WHO
R17	BECKMAN COULTER - ACCESS	surestimation	X	X		Double calibration possible (soit standard OMS, soit Hybritech)
R18	ORTHOCLINICAL DIAGNOSTICS - VITROS	surestimation		X	X	Action corrective
R19	ABBOTT DIAGNOSTICS - ARCHITECT	Sousestimation			X	N'a pas encore conclu
R20	DIA SORIN - LIAISON	surestimation			X	N'a pas encore conclu
R21	BAYER DIAGNOSTICS - ADVIA CENTAUR	exact				

### ANNEXE VIII – Actions des fabricants concernant l'équimolarité du PSA total

Codage	Dispositif	Equimolarité PSA total selon protocole (avis d'experts)	Actions fabricant le cas échéant			
			Affichage dans notice	Modifications techniques	Contrôles fabricant	autres
R1	TOSOH BIOSCIENCES - AIA PACK	équimolaire				
R2	DPC - IMMULITE 2000 PSAT 3G/PSAL	équimolaire				
R3	PERKIN ELMER - PROSTATUS PSA FREE/TOTAL AUTODELFIA	équimolaire				
R4	ROCHE - ELECSYS	non	X		X	Equimolarité respectée selon fabricant
R5	DADE BEHRING - DIMENSION	non			X	Equimolarité respectée selon fabricant
R7	ABBOTT DIAGNOSTICS - AXSYM	équimolaire				
R8	ABBOTT DIAGNOSTICS - IMX	équimolaire				
R9	CIS BIO INTERNATIONAL – RIA CT	non	X		X	
R10	BIOMERIEUX - VIDAS	non	X		X	Equimolarité respectée selon fabricant
R11	BAYER DIAGNOSTICS -ACS 180	non			X	Equimolarité respectée selon fabricant
R12	CAN AG DIAGNOSTICS- CAN AG EIA	non			X	Equimolarité respectée selon fabricant
R13	DIA SORIN - IRMA	équimolaire				
R14	BRAHMS - KRYPTOR	non				N'a pas encore conclu
R15	PERKIN ELMER – PROSTATUS PSA EQM AUTODELFIA	non			X	N'a pas encore conclu (n'est pas commercialisé en France)
R16	BECKMAN COULTER - TANDEM	équimolaire				
R17	BECKMAN COULTER - ACCESS	non				Equimolarité respectée selon fabricant
R18	ORTHOCLINICAL DIAGNOSTICS - VITROS	équimolaire				Optimisation technique en cours
R19	ABBOTT DIAGNOSTICS - ARCHITECT	équimolaire				
R20	DIA SORIN - LIAISON	non			X	N'a pas encore conclu
R21	BAYER DIAGNOSTICS - ADVIA CENTAUR	non			X	Equimolarité respectée selon fabricant

### ANNEXE IX – Actions des fabricants concernant l'exactitude du PSA libre

Codage	Dispositif	Exactitude PSA libre ou complexé selon protocole (avis d'experts)	Actions fabricant le cas échéant			
			Affichage dans notice	Modifications techniques	Contrôles fabricant	autres
R1	TOSOH BIOSCIENCES - AIA PACK	exact				
R2	DPC - IMMULITE 2000 PSAT 3G/PSAL	surestimation			X	N'a pas encore conclu
R3	PERKIN ELMER - PROSTATUS PSA FREE/TOTAL AUTODELFIA	Exact				
R4	ROCHE - ELECSYS	Exact				
R5	DADE BEHRING - DIMENSION	Exact			X	Remarque : le standard WHO PSA ACT serait contaminé par PSA libre
R7	ABBOTT DIAGNOSTICS - AXSYM	exact				
R8	ABBOTT DIAGNOSTICS - IMX	exact				
R9	CIS BIO INTERNATIONAL – RIA CT	variable	X		X	
R10	BIOMERIEUX - VIDAS	surestimation	X		X	
R11	BAYER DIAGNOSTICS -ACS 180	exact				
R12	CAN AG DIAGNOSTICS- CAN AG EIA	surestimation			X	N'a pas encore conclu
R13	DIA SORIN - IRMA	surestimation		X		Recalibration en cours
R14	BRAHMS - KRYPTOR	surestimation				N'a pas encore conclu
R16	BECKMAN COULTER - TANDEM	exact				
R17	BECKMAN COULTER - ACCESS	surestimation	X	X		Double calibration possible (soit standard OMS, soit Hybritech)
R19	ABBOTT DIAGNOSTICS - ARCHITECT	exact				
R20	DIA SORIN - LIAISON	surestimation			X	N'a pas encore conclu
R21	BAYER DIAGNOSTICS - ADVIA CENTAUR	sousestimation (PSAc)			X	Fabricant montre que le biais est corrige pour des sérums