

Annales du Contrôle National de Qualité des analyses de biologie médicale

Marqueurs tumoraux**14MTU1****Décembre 2014**

- PSA total
- PSA libre, rapport PSA libre / PSA total
- Calcitonine
- Thyroglobuline

Décembre 2016

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

	14MTU1
Expédition	10/12/2014
Clôture	12/01/2015
Edition des compte-rendus individuels	2/07/2015
Echantillon - Paramètres contrôlés	IA74 : Thyroglobuline IA75 : Calcitonine IA76 : Calcitonine IA77 : PSA total, PSA libre, PSA libre/PSA total.
Nombre de laboratoires concernés*	1110
Nombre de laboratoires participants**	1051

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

** Laboratoires ayant saisi leurs résultats sur internet avant la date de clôture de l'opération.

Résumé de l'opération

Lors de l'opération 14MTU1, 1110 laboratoires ont reçu selon leur activité déclarée un à quatre échantillons de contrôle (IA74, IA75, IA76 et IA77) permettant le dosage des PSA total et libre, de la calcitonine et de la thyroglobuline. La participation des laboratoires est satisfaisante avec un taux de réponse de 95%.

Le nombre de réactifs utilisés pour doser les différents analytes est élevé ; il varie de 6 trousses pour la calcitonine à 15 trousses 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 proches de 10% et CV intra-réactifs médians inférieurs à 5%). De plus, les performances techniques sont en amélioration en regard des résultats obtenus les années précédentes.

Pour le PSA libre la variabilité inter-laboratoires est en nette amélioration (CVTr proche de 10%).

La variabilité inter-laboratoires du rapport PSA libre/total, demeure importante (CVTr proche de 15%), sans amélioration, en regard des résultats obtenus les années précédentes.

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.

Enfin, les résultats concernant le dosage de la thyroglobuline sont satisfaisants avec un écart inter-laboratoires inter-réactifs modéré et des réactifs en grande majorité, suffisamment précis (CV inter-laboratoires inter-réactifs proche de 10% et CV intra-réactifs médian proche de 5%).

Définition des échantillons

Les échantillons IA75, IA76 et IA77 sont fabriqués à partir de matrices sériques d'origine humaine supplémentées pour obtenir la concentration voulue en analyte. L'échantillon IA74 a été fabriqué à partir d'un pool sérique natif non supplémenté. La présence d'anticorps anti-thyroglobuline a été recherchée (absence d'anticorps anti-thyroglobuline). Les échantillons sont envoyés sous forme lyophilisée.

Avant l'envoi des échantillons aux laboratoires, la concentration des paramètres ainsi que la stabilité des échantillons à température ambiante et à 4°C (PSA total et libre : T0+4 jours ; calcitonine T0+4 heures ; thyroglobuline T0 + 24H) 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, de préférence, être utilisés dans les 30 minutes après reconstitution.

Pour la thyroglobuline, un seul échantillon a été envoyé (échantillon IA74), sa concentration se situe dans la fourchette physiologique.

Pour la calcitonine, deux échantillons étaient contrôlés. Les échantillons IA75 et IA76 se caractérisaient par des valeurs élevées. Les deux échantillons étaient supplémentés par de la calcitonine humaine Sigma (référence T3535).

Pour le PSA, 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 15%) 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 ($n \geq 4$).
- 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 14MTU1.

tableau I : récapitulatif des limites acceptables utilisées lors de l'opération 14MTU1.

Paramètres	IA74	IA75	IA76	IA77
Thyroglobuline	14 %			
Calcitonine		25 %	22 %	
PSA total				12 %
PSA libre				12 %
PSA libre/ PSA total				14 %

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 2012 lors de la précédente opération (tableau II).

Le tableau III regroupe les automates majoritairement utilisés lors de l'opération. La montée en puissance du système Cobas 6000 e601 (25,5%) se confirme. Le système Abbott Architect est également très largement utilisé (17,1%).

tableau II : nombre de réactifs utilisés lors des opérations 12MTU1 et 14MTU1.

Paramètre	Nb de réactifs utilisés	
	2014	2012
PSA total	15	15
PSA libre	15	14
calcitonine	6	6
Thyroglobuline	9	-

tableau III : automates majoritaires lors des opérations 12MTU1 et 14MTU1.

distributeur	Automates	Code Automates	12MTU1	14MTU1
ABBOTT Diagnostic	Architect i1000 / i2000	U4Y	17,9%	17,1%
BECKMAN COULTER	Access / Access 2	ULA	3,8%	2,2%
	Unicel Dxl 800	UCD	8,8%	9,0%
BIOMERIEUX	Vidas	UGV	8,2%	4,0%
ROCHE Diagnostics	Cobas 4000 e411	UWL	2,1%	2,1%
	Cobas 6000 e601	UWR	19,1%	25,5%
SIEMENS MED. SOL. DIAG	ADVIA Centaur	U4S	7,7%	11,0%
	Immulite 2000	U4R	5,0%	2,8%
	Dimension Vista	DFJ	1,9%	2,9%
TOSOH BIOSCIENCE	AIA 2000	UER	1,9%	1,3%

PSA Echantillon IA77

Le PSA est une sérine protéase produite principalement par les cellules épithéliales de la prostate. Chez l'homme jeune en absence de cancer, le PSA est généralement confiné dans la prostate et les niveaux sériques de PSA sont très faibles. Le PSA, secrété 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, en moyenne 30% du PSA total, sont inactives. Le PSA total est la somme de ces 2 composants (fraction libre et fraction liée).

Le PSA est un marqueur spécifique d'organe qui peut s'élever 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, ethnologie 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 / PSA 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 / PSA 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 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 93% des participants. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau IV et sur les figures 1 et 2.

La distribution des résultats est unimodale. 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, 7,5% en 2012 et 6,2% en 2014. Toutefois, la dispersion inter-laboratoires globale n'est pas négligeable compte-tenu de l'impact clinique de ce paramètre.

Un réactif surestime les résultats obtenus pour la moyenne toutes techniques de plus de 15% : Vidas [DB]. Ce réactif est connu pour surestimer les résultats : d'après les données de la notice la surestimation par rapport au standard OMS est d'environ 15%.

Un réactif sous-estime les résultats d'environ 16% : Liaison [S8]. Ce réactif est peu utilisé (5 utilisateurs).

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 8% 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.

On notera que la précision de chaque réactif (CV inter-laboratoires intra-réactif) est convenable. Ainsi, la majorité des trousse présente un CV proche de 5% (résultats compris entre 5,3 et 7,4%).

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 (µg/L) en 2014 (échantillon IA77).

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Moyenne toutes techniques	977	3,70	6,2
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect PSA	196	3,81	4,3
DJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	AxSYM PSA	4	3,56	3,7
QE	BECKMAN COULTER	Access PSA	7	3,70	11,3
QE	BECKMAN COULTER	Access PSA	119	4,01	4,5
DB	BIOMERIEUX	Vidas TPSA	56	4,30	5,4
S8	DIASORIN	Liaison PSA	5	3,09	6,7
P6	ORTHO CLIN. DIAG.	Vitros ECI Total PSA II	23	3,71	2,3
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys PSA II	349	3,66	3,2
SQ	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Dimension Vista TPSA	31	3,64	2,1
SI	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Advia PSA total	119	3,24	4,0
SA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Immulite TPSA	6	3,51	6,0
NA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Dimension flex TPSA	12	3,67	5,9
KN	THERMO FISHER	Kryptor PSA total	15	3,84	3,4
DL	TOSOH BIOSCIENCE	Stat AIA pack PSAII	27	3,57	8,3

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%)

figure 1 – échantillon IA77 - histogramme de distribution des résultats du PSA total « toutes techniques ».

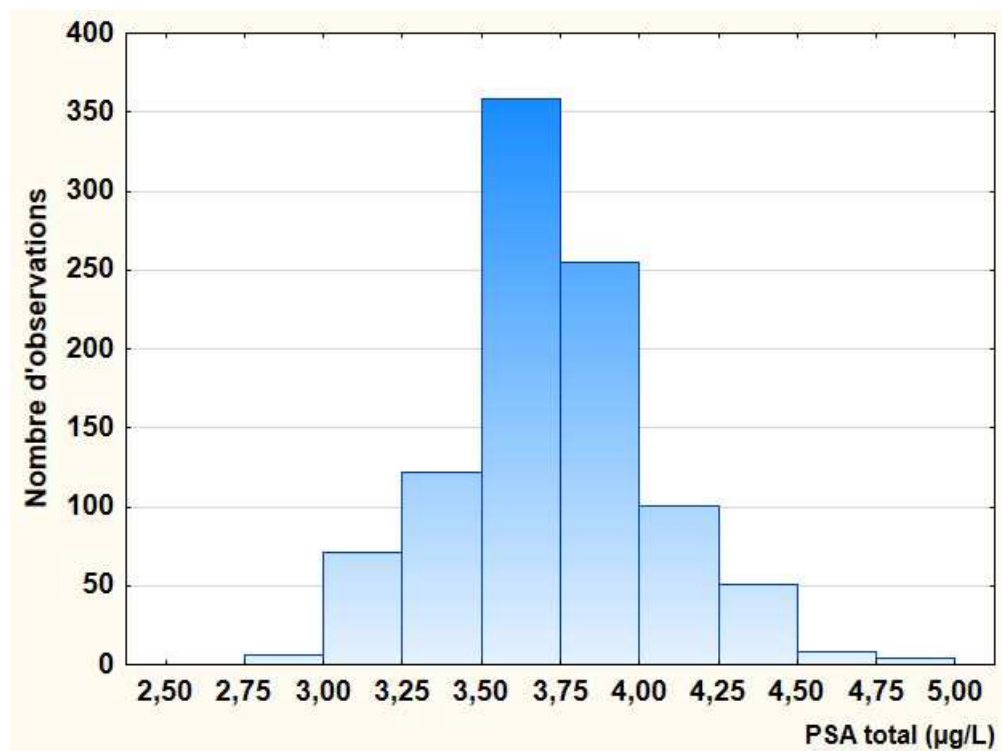
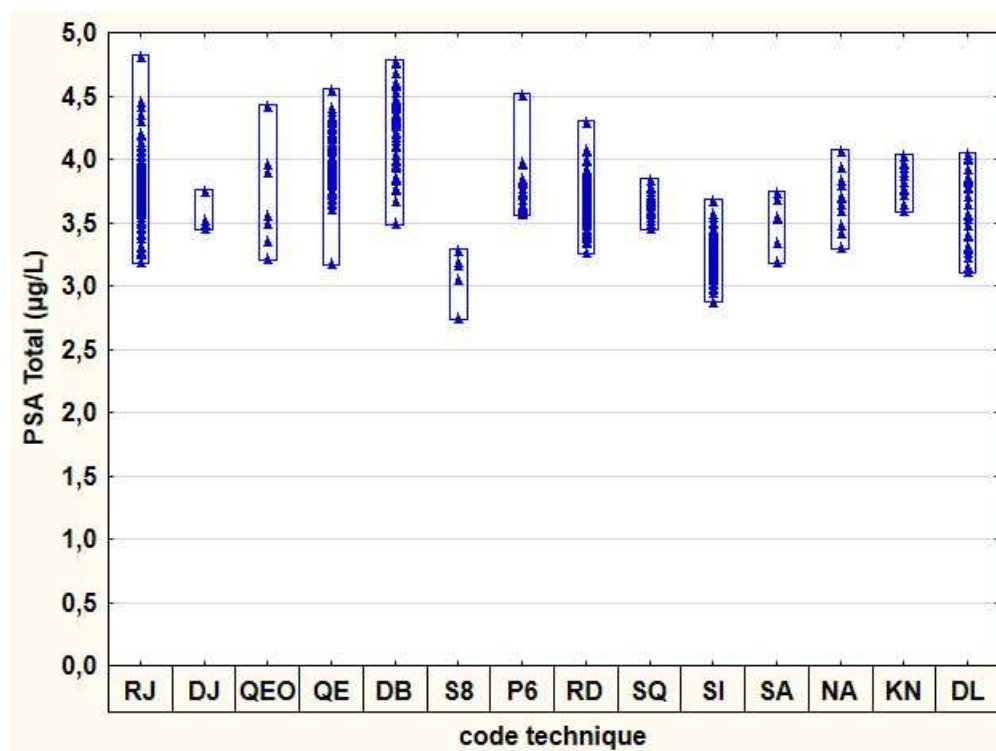


figure 2 – Echantillon IA77 - dispersion des résultats avec les réactifs les plus utilisés (n ≥ 4). Les rectangles représentent la dispersion intra-réactif, les triangles représentent les résultats individuels.



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

PSA libre et complexé

Résultats des participants

Le dosage du PSA complexé a été réalisé par seulement 3 participants.

Le dosage du PSA libre a été réalisé par 77,6% des participants. Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux V et sur les figures 3 et 4.

La distribution des résultats d'allure bimodale présente deux populations de réponses l'une centrée sur 0,5 et l'autre sur 0,8 µg/L. Pour le dosage de la forme libre, l'écart de résultats entre les trouses est plus important que pour le dosage du PSA total. Toutefois, l'écart de résultats d'une trousse à l'autre est en nette 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, 16,4% en 2012 et 11,2% en 2014.

Cependant, pour l'échantillon IA77 l'écart maximal entre la moyenne obtenue avec le réactif donnant la valeur la plus basse (Liaison [S8]) et le réactif donnant la valeur la plus haute (Vidas [DB]) est d'environ 110% ; soit presque le double de l'écart observé en 2012 (65%). Cette augmentation de l'écart inter-technique est en grande partie due aux résultats du réactif Liaison [S8]. Ce réactif est peu utilisé (4 LBM). Si ce réactif est mis à part, l'écart maximal entre les résultats moyens obtenus par les autres trouses est alors proche de celui obtenu en 2012.

Le niveau de PSA libre testé était faible, dans cette zone la précision des réactifs (CV inter-laboratoires intra-réactif) est moindre (compris entre 7,7 et 24,1%).

tableau V : résultats du PSA libre (µg/L) en 2014 (échantillon IA77). En raison de la dispersion des résultats, les moyennes toutes techniques sont données à titre indicatif.

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Moyenne toutes techniques	833	0,55	11,2
DJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Axsym PSA libre	7	0,50	6,4
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect PSA libre	173	0,51	3,6
QE	BECKMAN COULTER	Access Free PSA	98	0,80	3,7
QE	BECKMAN COULTER	Access Free PSA	6	0,70	15,1
DB	BIOMERIEUX	Vidas FPSA	49	0,81	7,4
S8	DIASORIN	Liaison FPSA	4	0,26	1,9
P5	ORTHO Clin. Diag.	Vitros ECI FPSA	16	0,48	4,0
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys free PSA II	291	0,56	2,9
NA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Dimension flex FPSA	6	0,49	5,7
SA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	immulite FPSA	9	0,54	10,0
SI	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Advia PSA libre	105	0,60	3,4
SQ	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Dimension Vista FPSA	27	0,45	1,9
KN	THERMOFISHER	Kryptor-Free PSA	9	0,70	2,4
EL	TOSOH BIOSCIENCE	ST AIA free PSA	14	0,50	5,7
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA pack UcPA	10	0,48	4,7

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants.

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).

figure 3 – échantillon IA77 - histogramme de distribution des résultats du PSA libre « toutes techniques ».

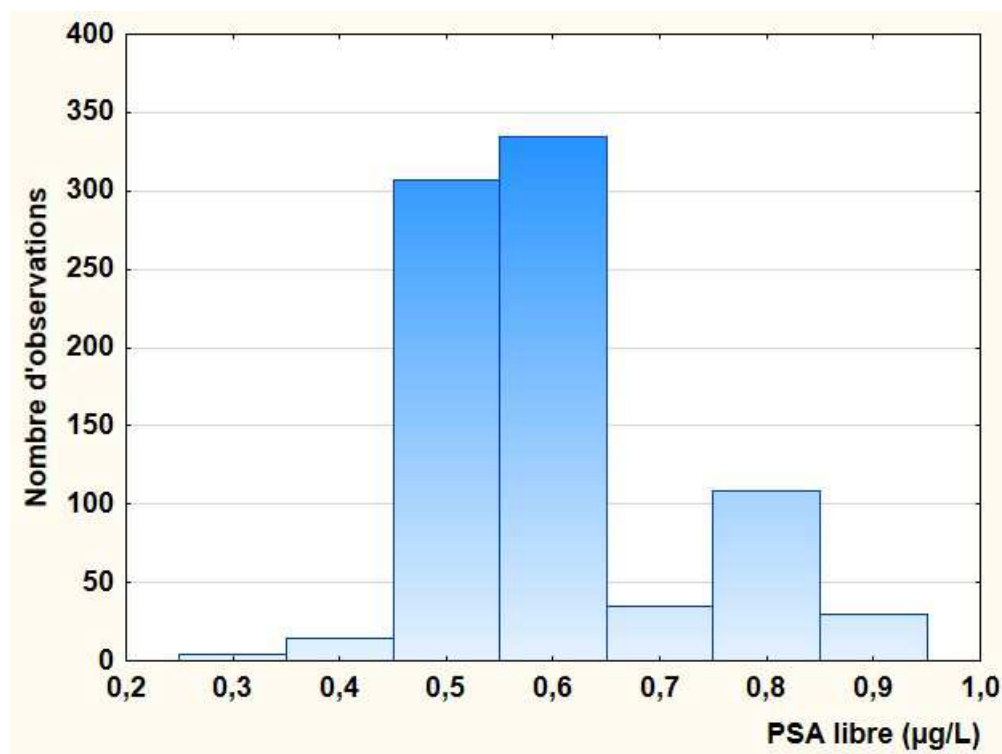
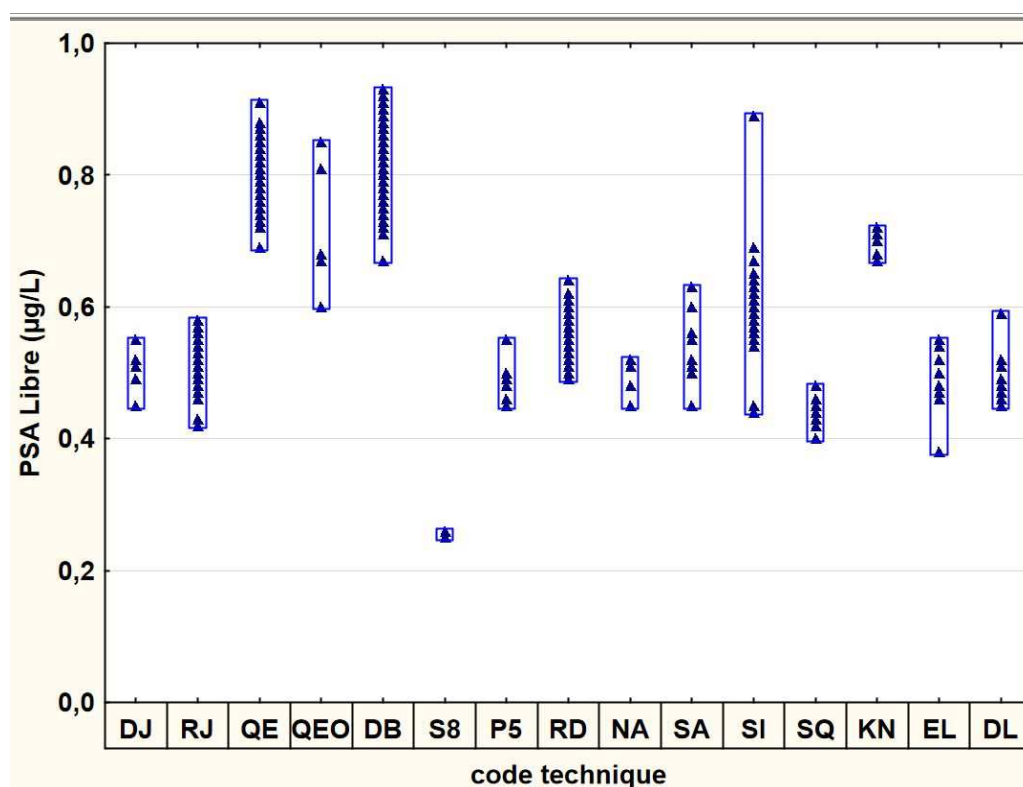


figure 4 – Echantillon IA77 - dispersion des résultats avec les réactifs les plus utilisés (n ≥ 4). Les rectangles représentent la dispersion intra-réactif, les triangles représentent les résultats individuels.



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

Rapport PSA libre / PSA total

Résultats des participants

Le rapport PSA libre / PSA total a été calculé par 78% des participants. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau VI 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 15%, la distribution des résultats est d'allure plurimodale. L'histogramme présente trois populations de réponses l'une centrée sur 9% (trousse Liaison Diasorin [S8]), la seconde (la plus fréquente) est comprise entre 12 et 15% et la troisième entre 18 et 21%.

La dispersion inter-laboratoires inter-réactifs est constante depuis 2011 (2011 : 14,2% - 2012 : 13,5% - 2014 : 15,3%). Rappelons que les trousse doivent être étalonnées 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 trousse non équimolaires sont faussés, ce qui contribue à augmenter la dispersion des résultats.

En 2014, les biologistes pouvaient interpréter le résultat du rapport en fonction du ou des seuils utilisés. Trois commentaires étaient proposés : « Présence d'un adénocarcinome de la prostate fortement probable », « zone de doute non informative », « présence d'un adénocarcinome de la prostate peu probable ». L'analyse des réponses (784 au total) montre une divergence importante puisque 51,3 % des laboratoires concluent que le résultat du rapport se situe dans la zone de doute non informative. Pour 32,5% des laboratoires, le résultat n'est pas en faveur de la présence d'un adénocarcinome de la prostate et enfin, 16,2% des laboratoires concluent à l'inverse (résultats en faveur de la présence d'un adénocarcinome). Cette interprétation pourrait varier en fonction des réactifs utilisés, compte-tenu des seuils indiqués dans les notices pour le PSAT et le ratio PSAL/PSAT. Or, on note des interprétations très variables pour chacun des systèmes utilisés. Pour des résultats similaires et une trousse identique, les trois commentaires proposés peuvent être donnés, soulignant que l'interprétation du rapport PSAL/PSAT reste un élément soumis à

controverse (figure 7). Une harmonisation de l'interprétation est souhaitable. Dans ce contexte, l'ANSM fera prochainement un point d'information à l'attention des biologistes pour clarifier les seuils préconisés par chacun des fabricants. On peut également remarquer que vu la dispersion importante des résultats du rapport PSAL/PSAT, l'adoption d'un seuil unique pour discriminer cancer de la prostate et autres pathologies semble illusoire. Les divergences d'interprétation entre les laboratoires accroissent encore la confusion et fragilisent l'utilisation du rapport PSAL/PSAT pour la détection précoce du cancer de la prostate.

tableau VI : résultats du rapport PSA libre / PSA total (%) en 2014 (échantillon IA77). En raison de la dispersion des résultats, les moyennes toutes techniques sont données à titre indicatif

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Moyenne toutes techniques	786	15,70	15,3
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect PSA libre/total	168	13,37	5,9
QE	BECKMAN COULTER	Access PSA libre/total	102	20,09	4,0
DB	BIOMERIEUX	Vidas PSA libre/total	46	19,31	7,6
S8	DIASORIN	Liaison PSA libre/total	4	8,38	9,0
P6	ORTHO CLIN. DIAG.	Vitros PSA II libre/total	15	12,91	3,6
FF	Réactifs hétérogènes	PSA libre/total	4	17,55	17,7
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys PSA libre/total	274	15,29	3,3
SQ	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Dimension Vista PSA libre/total	26	12,34	3,7
SI	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Advia Centaur PSA libre/total	100	18,35	4,5
SA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Immulite 2000/ 2500 PSA libre/total	5	15,44	5,0
NA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Dimension flex PSA libre/total	7	13,16	3,9
KN	THERMO FISHER	Kryptor PSA libre/total	8	18,46	4,3
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA pack UcPSA /total	23	13,83	10,3

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants.

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).

figure 5 – échantillon IA77 - histogramme de distribution des résultats du rapport PSA libre / PSA total « toutes techniques ».

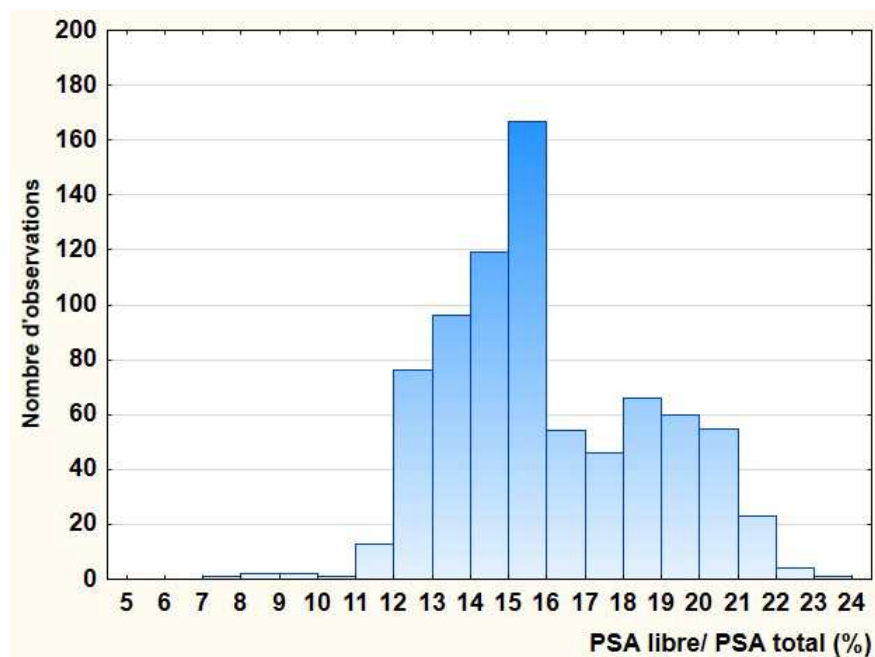


figure 6 – échantillon IA77 - dispersion des résultats avec les réactifs les plus utilisés (n ≥ 4). Les rectangles représentent la dispersion intra-réactif, les triangles représentent les résultats individuels.

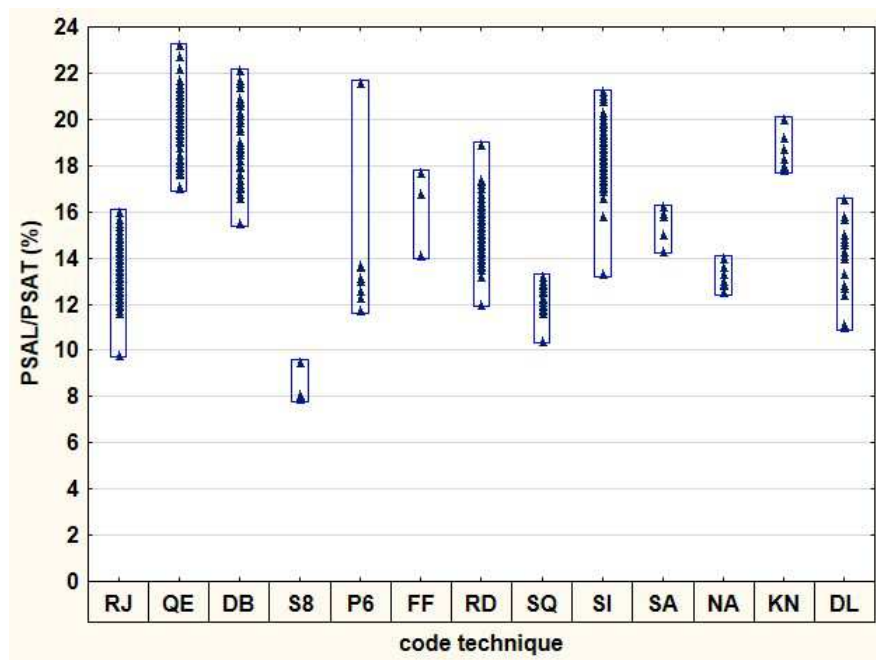
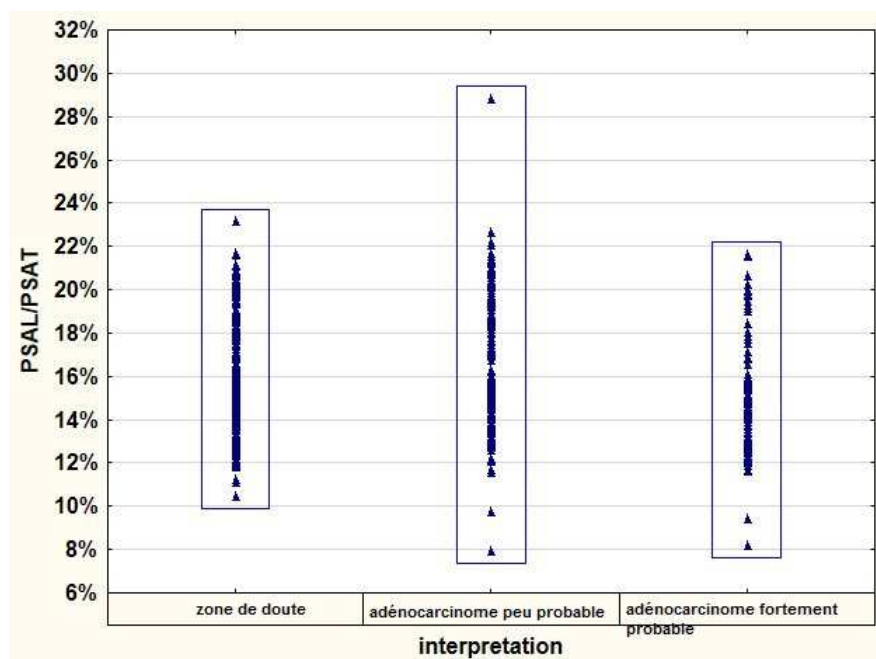


figure 7 – échantillon IA77 - dispersion des résultats selon l'interprétation donnée. Les rectangles représentent la dispersion intra-réactif, les triangles représentent les résultats individuels



Calcitonine

Echantillons IA75 et IA76

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.

Résultats des participants

Le dosage de la calcitonine a été réalisé par 8,1% des participants. Les résultats concernant la calcitonine sont présentés dans les tableaux VII et VIII et sur les figures 8, 9, 10 et 11.

Sur les 6 trouses utilisées trois utilisent un traceur non isotopique et sont automatisées : Cobas ROCHE [RD] ; Immulite SIEMENS [SA] ; Liaison DIASORIN [S8].

La distribution des résultats est d'allure bimodale pour l'échantillon IA76 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 trouses DIASORIN Liaison [S8], ROCHE Cobas [RD] et SIEMENS Immulite [SA].

La précision de chaque réactif (CV inter-laboratoires intra-réactif) est le plus souvent satisfaisante et s'étend respectivement entre 7,7 et 18,3% pour l'échantillon IA75 et de 5,9 à 10,3% pour l'échantillon IA76.

tableau VII : résultats de calcitonine (pg/LI) en 2014 (échantillon IA75). En raison de la dispersion des résultats, les moyennes toutes techniques sont données à titre indicatif

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
—		Moyenne toutes techniques	85	25,71	16,3
BN	CIS BIO	IRMA-hCT	17	37,41	18,3
S8	DIASORIN	Calcitonine Il-gen Liaison	27	22,01	8,9
RD	ROCHE Diagnostic	Calcitonine Cobas	18	28,44	7,7
SA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Calcitonine Immulite	18	24,54	9,8

résultats obtenus avec la trousse CT-US-IRMA DIASOURCE : 32,9 – 29,1 pg/mL

résultats obtenus avec la trousse Elisa BIOMERICA BIOMED DIAG. : 30,9 – 29,1 pg/mL

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué.

tableau VIII : résultats de calcitonine (pg/mL) en 2014 (échantillon IA76). En raison de la dispersion des résultats, les moyennes toutes techniques sont données à titre indicatif

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
—		Moyenne toutes techniques	84	219,71	19,0
BN	CIS BIO	IRMA-hCT	16	267,61	10,3
S8	DIASORIN	Calcitonine Il-gen Liaison	27	172,96	6,5
RD	ROCHE Diagnostic	Calcitonine Cobas	18	254,42	5,9
SA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Calcitonine Immulite	18	231,31	5,9

résultats obtenus avec la trousse CT-US-IRMA DIASOURCE : 312,0 – 225,0 pg/mL

résultats obtenus avec la trousse Elisa BIOMERICA BIOMED DIAG. : 254,9 - 202 pg/mL

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué.

figure 8 – échantillon IA75 - histogramme de distribution des résultats de calcitonine « toutes techniques ».

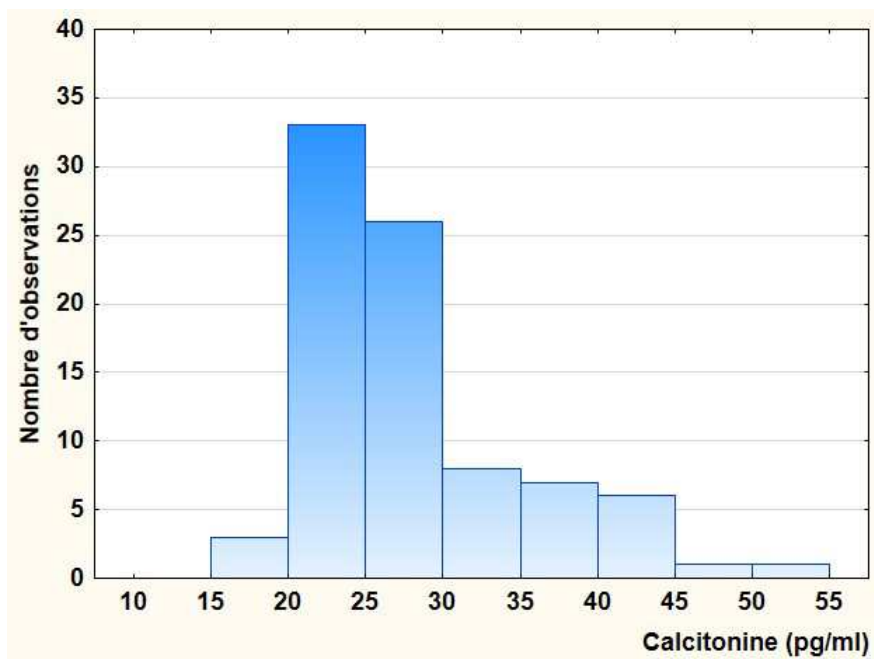


figure 9 – échantillon IA75 - résultats individuels obtenus pour le dosage de la calcitonine en fonction de la trousse utilisée. Les boîtes représentent la dispersion intra-réactif, les triangles les résultats individuels.

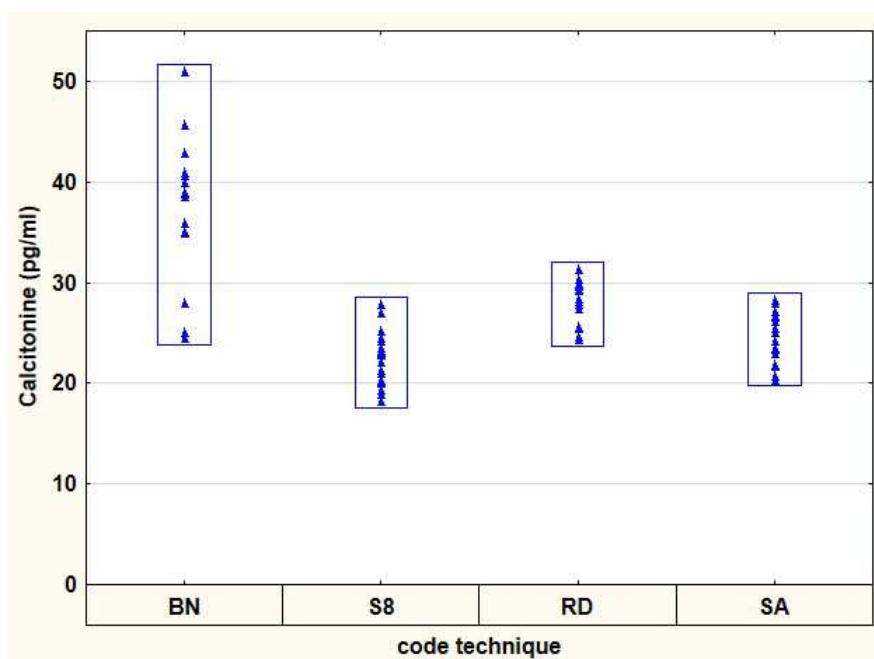


figure 10 – échantillon IA76 - histogramme de distribution des résultats de calcitonine « toutes techniques ».

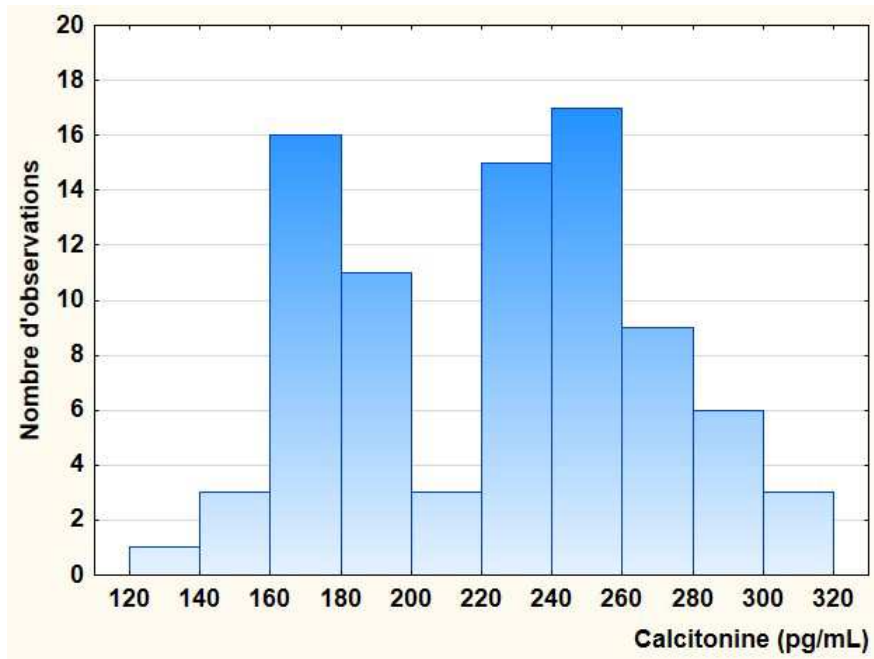
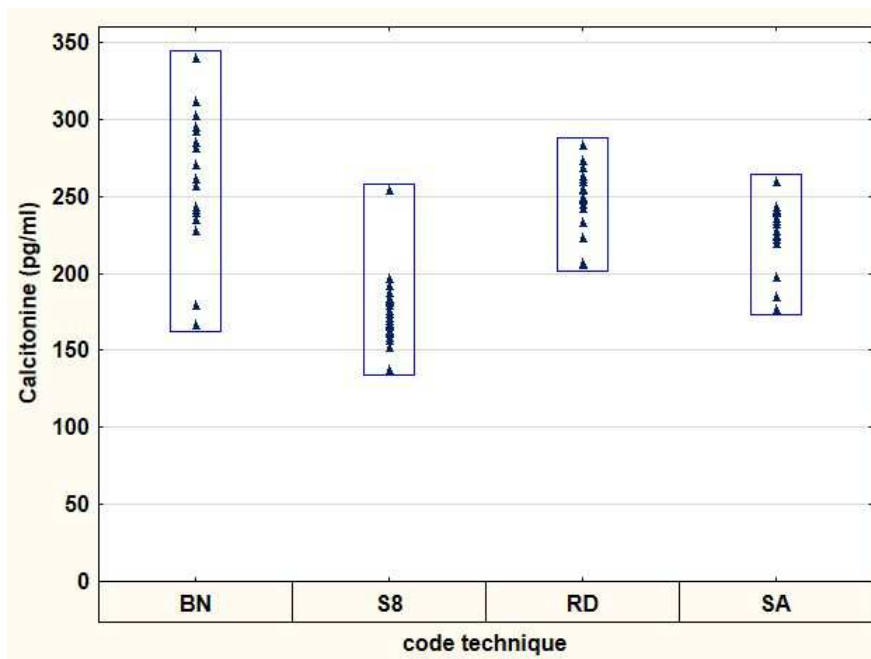


figure 11 – échantillon IA76 - résultats individuels obtenus pour le dosage de la calcitonine en fonction de la trousse utilisée. Les boîtes représentent la dispersion intra-réactif, les triangles les résultats individuels.



Thyroglobuline

Echantillon IA74

La thyroglobuline (Tg), protéine précurseur de la synthèse des hormones thyroïdiennes est détectable dans le sérum de la plupart des individus. Le niveau de Tg sérique intègre trois facteurs majeurs : la masse de tissu thyroïdien différencié présente ; toute inflammation ou atteinte de la glande thyroïde qui provoque la libération de Tg ; et le degré de la stimulation du récepteur de TSH. Une concentration sérique élevée de Tg est un indicateur non spécifique de dysfonctionnement thyroïdien. L'usage principal de la mesure de la Tg sérique est celui de marqueur tumoral pour les malades qui ont présenté un cancer thyroïdien différencié (CTD). C'est un marqueur de suivi. Les changements post-opératoires des taux de Tg sérique représentent des modifications de la masse tumorale, à condition que le niveau de la TSH soit maintenu constant avec le traitement de L-T4. La Tg doit alors rester indétectable. Les indications secondaires du dosage sont les suivantes : diagnostic d'une hyperthyroïdie d'origine iatrogène, recherche d'une athyréose après dépistage d'une hypothyroïdie congénitale chez le nouveau-né.

Selon la trousse utilisée, la présence dans le sérum d'auto-anticorps anti-Tg, détectés fréquemment chez les patients atteint d'un CDT, peut provoquer une sous-estimation des valeurs de la Tg mesurée.

Résultats des participants

Le dosage de la thyroglobuline a été réalisé par 11,3% des participants. Les résultats concernant la thyroglobuline sont présentés dans le tableau IX et sur les figures 12 et 13.

Le dosage de la thyroglobuline a été réalisé par 10 trousse dont 4 sont peu utilisées.

La distribution des résultats est d'allure unimodale et la dispersion inter-laboratoires inter-réactifs est correcte. Les résultats obtenus avec la trousse ROCHE Cobas [RD] et SIEMENS Immulite [SA] sont statistiquement plus élevés que ceux obtenus avec les autres trousse.

La précision de chaque réactif (CV inter-laboratoires intra-réactif), quoique hétérogène, est satisfaisante, CV majoritairement inférieur à 10%.

Pour que le dosage de thyroglobuline soit interprétable, il faut s'assurer de l'absence d'anticorps anti-Tg. Ces derniers peuvent interférer dans le dosage et être à l'origine de faux négatifs. Le dosage d'anticorps anti-Tg doit donc être réalisé systématiquement en même temps que le dosage de la Tg et de préférence par le laboratoire qui réalise le dosage de Tg. Cependant, à la question : « Un dosage des anticorps anti-thyroglobuline a-t-il été réalisé ? » seuls 35 sur 113 laboratoires ont répondu oui ce qui n'est pas satisfaisant.

tableau IX : résultats de thyroglobuline ($\mu\text{g/L}$) en 2014 (échantillon IA74). En raison de la dispersion des résultats, les moyennes toutes techniques sont données à titre indicatif.

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Moyenne toutes techniques	119	12,98	10,7
QE	BECKMAN COULTER	Access thyroglobuline	24	11,45	7,6
BN	CIS BIO	THYROGLOBULINE IRMA	5	9,94	8,8
RD	ROCHE Diag.	Elecsys Thyroglobuline II Hs	59	13,59	3,6
SA	SIEMENS MED SOL DIAG	immulite Thyroglobuline	15	13,90	5,9
KS	THERMO FISHER	Kryptor h Thyroglobuline sensitive	6	9,98	5,5
KN	THERMO FISHER	Kryptor h Thyroglobuline	5	10,64	37,9

résultat obtenu avec la trousse Liaison DIASORIN : 8,7 $\mu\text{g/L}$

résultat obtenu avec la trousse STAT AIA Pack TOSOH. : 15,1 $\mu\text{g/L}$

résultat obtenu avec la trousse Elispeed BIOADVANCE. : 6 $\mu\text{g/L}$

résultats obtenus avec la trousse BRAHMS Tg Plus RIA THERMO FISHER. : 14,2 – 13,8 $\mu\text{g/L}$

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué.

figure 12 – échantillon IA74 - histogramme de distribution des résultats de thyroglobuline « toutes techniques ».

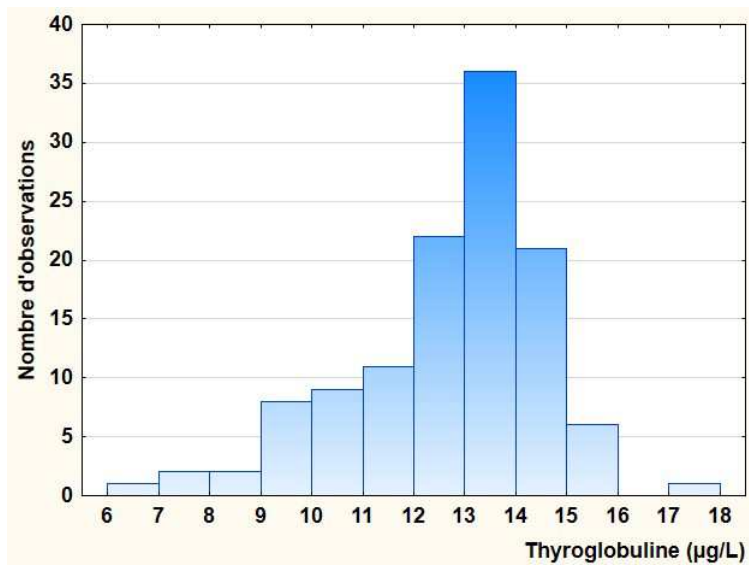
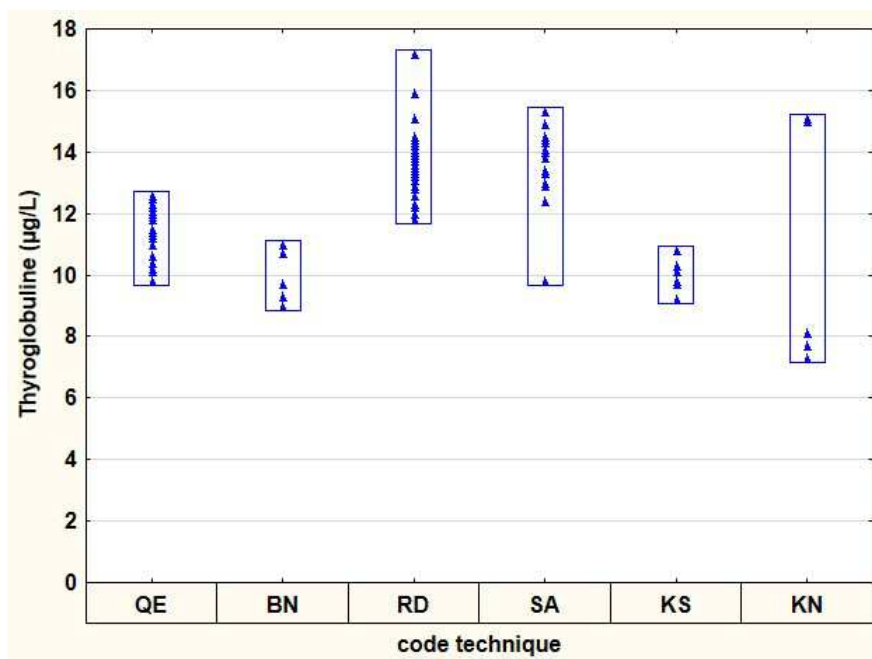


figure 13 – échantillon IA74 - résultats individuels obtenus pour le dosage de la thyroglobuline en fonction de la trousse utilisée. Les boîtes représentent la dispersion intra-réactif, les triangles les résultats individuels.



Commentaires

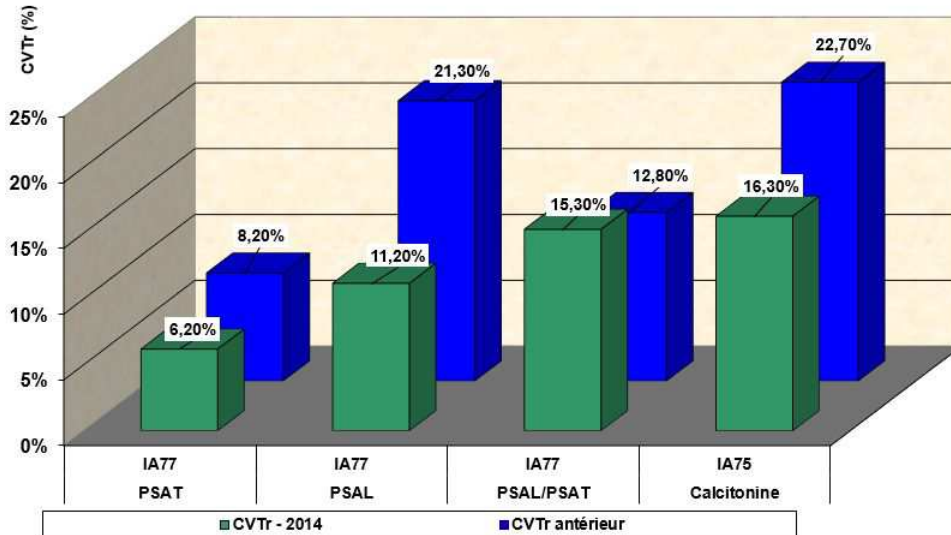
Le tableau X récapitule les résultats statistiques obtenus lors de l'opération 14 MTU1 : nombre total de réponses reçues, moyenne tronquée toutes techniques confondues, CV tronqué toutes techniques confondues et CV médian calculé à partir des CV inter-laboratoires intra-réactif obtenus pour les réactifs les plus utilisés ($n \geq 4$).

La figure 14 compare les CVTr toutes techniques obtenus en 2014 (IA75 et IA77) et avec des échantillons présentant des concentrations équivalentes lors d'opérations antérieures (PSA total, PSA libre, PSA libre/total, calcitonine : résultats de 2011). Les échantillons pour lesquels aucune antériorité n'était disponible (Tg et calcitonine niveau haut – échantillon IA76) n'ont pas été inclus.

tableau X : récapitulatif des résultats « toutes techniques » (nombre de réponses, moyenne, coefficient de variation et CV médian) obtenus lors de l'opération 14MTU1 (IA74, IA75, IA76 et IA77).

		IA77	IA76	IA75	IA74
PSA total (µg/L)	Nombre total de résultats	977	-	-	-
	Moy tr	3,70	-	-	-
	CV tr (%)	6,2	-	-	-
	CV median (%)	4,3	-	-	-
PSA libre (µg/L)	Nombre total de résultats	833	-	-	-
	Moy tr	0,55	-	-	-
	CV tr (%)	11,2	-	-	-
	CV median (%)	4,5	-	-	-
PSA L / PSA T (%)	Nombre total de résultats	821	-	-	-
	Moy tr	15,7	-	-	-
	CV tr (%)	15,3	-	-	-
	CV median (%)	4,4	-	-	-
Calcitonine (pg/mL)	Nombre total de résultats	-	84	85	-
	Moy tr	-	219,7	25,7	-
	CV tr (%)	-	19,0	16,3	-
	CV médian (%)	-	9,4	6,2	-
Thyroglobuline (µg/L)	Nombre total de résultats	-	-	-	119
	Moy tr	-	-	-	13,0
	CV tr (%)	-	-	-	10,7
	CV médian (%)	-	-	-	5,9

figure 14 : CVTr « toutes techniques » obtenus lors de l'opération 14MTU1 (IA75, IA77) 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 2014 (tableau X et figure 14) 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 la variabilité inter-laboratoires est en nette amélioration (CVTr proche de 10%).
- Pour le rapport PSAL/PSAT, la dispersion globale demeure importante sans amélioration au regard des performances obtenues en 2011.
- Enfin pour la calcitonine (niveau bas), bien que la variabilité inter-laboratoires soit en amélioration en regard des performances obtenues en 2011, la dispersion globale demeure importante (CVTr proche de 15%).

Enfin, l'analyse des CV intra-réactif médians montre qu'en 2014 les réactifs utilisés pour le dosage du PSA total, du PSA libre et de la thyroglobuline et de la calcitonine sont suffisamment précis (CV médian proche de 5%).

Globalement, les performances des dosages de PSA total s'améliorent. Les écarts entre les résultats des différentes trouses peuvent s'expliquer par la nature du standard choisi (Hybritech ou OMS) et/ou par un problème de non-équimolarité.

Concernant la calcitonine, le CV inter-laboratoires inter-réactifs est élevé en raison notamment des résultats significativement plus élevés rendus par la technique Cis bio. Or, les formes circulantes de la calcitonine sont très hétérogènes (présence de molécules mono- et dimériques, précurseurs inactifs et métabolites intermédiaires). Selon le couple d'anticorps utilisés, la reconnaissance immunologique peut varier ce qui explique en grande partie la dispersion des résultats. De plus, pour l'échantillon de basse concentration les méthodes automatisées avec marqueur luminescent présentent une limite de détection analytique souvent plus basse et permettent donc une meilleure évaluation des basses concentrations de calcitonine. En parallèle, l'ANSM s'est dans un premier temps, assurée que les trouses étaient bien raccordées au 2^e standard international 89/620.

Concernant la thyroglobuline, le CV inter-laboratoires inter-réactifs est correct. Rappelons que l'interprétation des résultats nécessite la réalisation systématique d'un dosage d'anticorps anti-Tg.