

# Annales du Contrôle National de Qualité des analyses de biologie médicale

**Marqueurs tumoraux**

**15MTU1**

**Décembre 2015**

- AFP
- CA15-3
- CA19-9
- CA125
- Thyroglobuline

**mai 2017**

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

---

Expédition : 25 novembre 2015

Clôture : 21 décembre 2015

Edition des compte-rendus individuels : 12 avril 2016

Paramètres contrôlés : **IA80 et IA81 – AFP, CA15-3, CA19-9, CA125  
IA82 et IA83 - Thyroglobuline**

Nombre de laboratoires concernés\* : 890

Nombre de laboratoires participants\*\* : 848

\* 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 15MTU1, 890 laboratoires ont reçu, selon l'activité déclarée, deux ou quatre échantillons de contrôle (IA80, IA81, IA82 et IA83) permettant le dosage de l'AFP, du CA15-3, du CA19-9, du CA125 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 (10 à 11 troussees).

Les réactifs utilisés ont dans l'ensemble une bonne précision (CV intra-réactif médian proche de 5%).

Les résultats concernant la dispersion globale inter-laboratoires inter-réactifs obtenue pour l'AFP et le CA15-3 sont plus satisfaisants que ceux obtenus pour le CA19-9 et le CA125. Pour la thyroglobuline, la dispersion globale inter-laboratoires inter-réactifs est importante. L'analyse des CV intra-réactif médians montre qu'en 2015 les réactifs utilisés pour le dosage des 5 analytes sont suffisamment précis (CV médian inférieur ou proche de 5%). Le problème majeur reste les variations inter-techniques. Les résultats obtenus par les différentes techniques de dosage ne sont pas interchangeables et imposent de conserver la même technique au cours du suivi biologique de chaque patient.

## Définition des échantillons

Les échantillons IA80 et IA81 sont constitués comme suit : matrices sériques d'origine humaine supplémentées pour obtenir la concentration voulue en analyte.

Les échantillons IA82 et IA83 sont fabriqués 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 4°C (IA80 et IA81 : T0+5 jours – IA82 et IA83 : T0 + 24H) ont été vérifiées par les experts.

En 2015, les concentrations testées se caractérisaient par :

- des valeurs comprises dans la zone physiologique : CA15-3 (IA80), CA19-9 (IA80), CA125 (IA80), Thyroglobuline (IA82 et IA83).
- des valeurs proches du seuil de décision clinique : AFP (IA81)
- des valeurs pathologiques : AFP (IA80), CA15-3 (IA81), CA19-9 (IA81), CA125 (IA81)

## 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  $\pm 2$  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 15MTU1.

tableau I : récapitulatif des limites acceptables utilisées lors de l'opération 15MTU1 .

	LA-15MTU1			
	IA80	IA81	IA82	IA83
AFP	24%	24%	-	-
CA15-3	14%	14%	-	-
CA19-9	18%	14%	-	-
CA125	14%	14%	-	-
Thyroglobuline	-	-	12%	18%

## Réactifs utilisés

Lors de cette opération, le nombre de réactifs utilisés pour doser les différents analytes est élevé (10 à 11 trousse). Ce nombre est en légère diminution par rapport au nombre de trousse utilisées en 2011 et en 2013 (tableau II).

Le tableau III regroupe les automates majoritairement utilisés lors de l'opération. La montée en puissance du système Cobas 6000 e601 (24,9%) est confirmée. Le système Abbott Architect est également très largement utilisé (15,2%).

**tableau II** : nombre de réactifs utilisés lors des opérations 15MTU1.

Paramètre	Nb de réactifs utilisés	
	2015	2011, 2013 ou 2014
AFP	11	12 (2011)
CA15-3	11	14 (2013)
CA19-9	11	13 (2013)
CA125	11	14 (2013)
Thyroglobuline	10	9 (2014)

**tableau III** : automates majoritaires lors de l'opération 15MTU1.

distributeur	Automates	Code Appareils	15MTU1
ABBOTT Diagnostic	Architect i1000 / i2000	U4Y	15,2%
BECKMAN COULTER	Unicel DxI 800	UCD	10,6%
BIOMERIEUX	Vidas	UGV	5,3%
	Vidas 3	UGT	3,8%
ROCHE Diagnostics	Cobas 6000 e601	UWR	24,9%
	Cobas 8000 e602	UWT	5,1%
SIEMENS MED. SOL. DIAG	ADVIA Centaur	U4S	11,7%
	Dimension Vista	DFJ	3,6%

## AFP

L'AFP (alfa-foetoprotéine) est une glycoprotéine oncofoetale dont la structure est proche de celle de l'albumine. Sa concentration est très élevée à la naissance et décroît rapidement au cours de la première année. Chez l'adulte, elle est retrouvée dans le sang à faible concentration. L'AFP est un marqueur privilégié des carcinomes hépato-cellulaires et des tumeurs embryonnaires comme les tumeurs germinales non séminomateuses (tumeurs testiculaires, en association avec l'hCG et la LDH). Un étalon international est disponible (WHO 72/225).

En 2015 en France, 397 973 actes ont été enregistrés pour le dosage sanguin (données Ameli).

## Echantillons IA80 et IA81

### Résultats des participants

Le dosage de l'AFP a été réalisé par 89,9% des participants en 2015. Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux IV et V et sur les figures 1, 2, 3 et 4.

Les distributions des résultats sont d'allures unimodales, la dispersion inter-laboratoires inter-réactifs est correcte pour les deux niveaux (CV < 10%). L'écart de résultat entre les trousses est modéré pour le niveau haut (échantillon IA80).

La précision de chaque réactif (CV inter-laboratoires intra-réactif) est correcte avec respectivement 6 trousses (IA 80) et 5 trousses (IA81) sur 10 présentant un CV inférieur à 5%.

**tableau IV** : résultats de l'AFP (kU/L) en 2015 (échantillon IA80). En raison de la dispersion des résultats, les moyennes toutes techniques sont données à titre indicatif

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
—		toutes techniques	758	19,69	7,2
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect AFP	129	18,33	4,1
QE	BECKMAN COULTER	Access AFP	102	18,37	6,8
DB	BIOMERIEUX	Vidas AFP	55	18,45	5,8
P5	ORTHO CLIN. DIAG.	Vitros ECI AFP	13	19,85	3,5
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Cobas AFP	280	20,46	4,3
SQ	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Dimension Vista AFP	32	19,45	1,9
SI	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Advia AFP	94	21,23	6,7
SA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Immulate AFP	8	18,11	5,5
KN	THERMO FISHER	Kryptor AFP	14	20,78	3,1
DL	TOSOH BIOSCIENCE	Stat AIA Pack AFP	24	19,12	3,6

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).

**tableau V** : résultats de l'AFP (kU/L) en 2015 (échantillon IA81). En raison de la dispersion des résultats, les moyennes toutes techniques sont données à titre indicatif

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
—		toutes techniques	758	5,72	9,1
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect AFP	129	5,32	4,7
QE	BECKMAN COULTER	Access AFP	103	5,44	7,6
DB	BIOMERIEUX	Vidas AFP	55	5,06	7,0
P5	ORTHO CLIN. DIAG.	Vitros ECI AFP	13	5,71	8,5
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Cobas AFP	279	5,84	4,5
SQ	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Dimension Vista AFP	32	5,84	2,2
SI	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Advia AFP	94	6,62	11,2
SA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Immulate AFP	8	4,53	4,4
KN	THERMO FISHER	Kryptor AFP	14	7,03	3,7
DL	TOSOH BIOSCIENCE	Stat AIA Pack AFP	24	5,70	5,3

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).

figure 1 – échantillon IA80, histogramme de distribution des résultats de l'AFP « toutes techniques ».

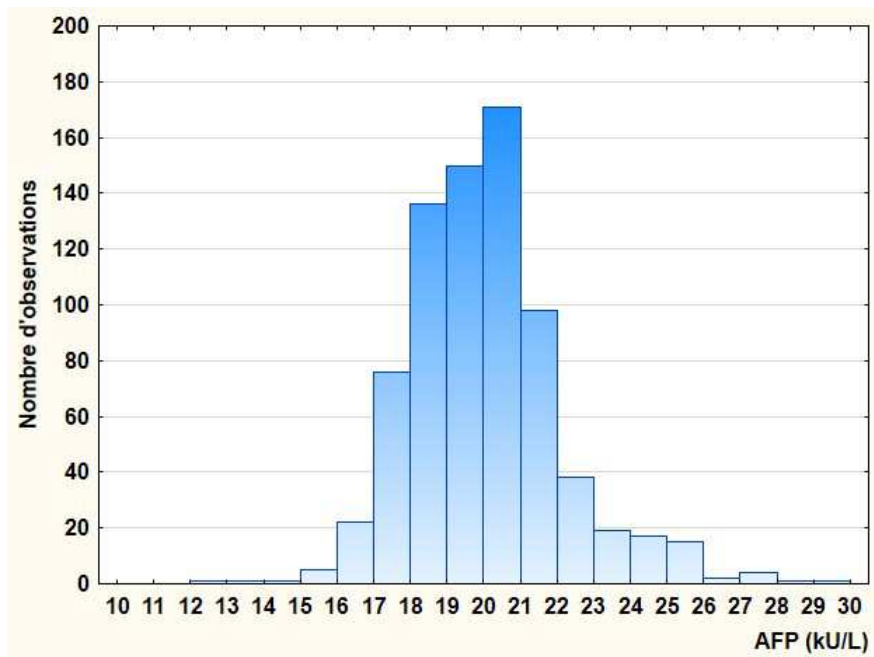


figure 2 – échantillon IA80, résultats individuels obtenus pour l'AFP en fonction de la trousse de réactif utilisée. Les boîtes représentent la dispersion intra-réactif et les triangles représentent les résultats individuels.

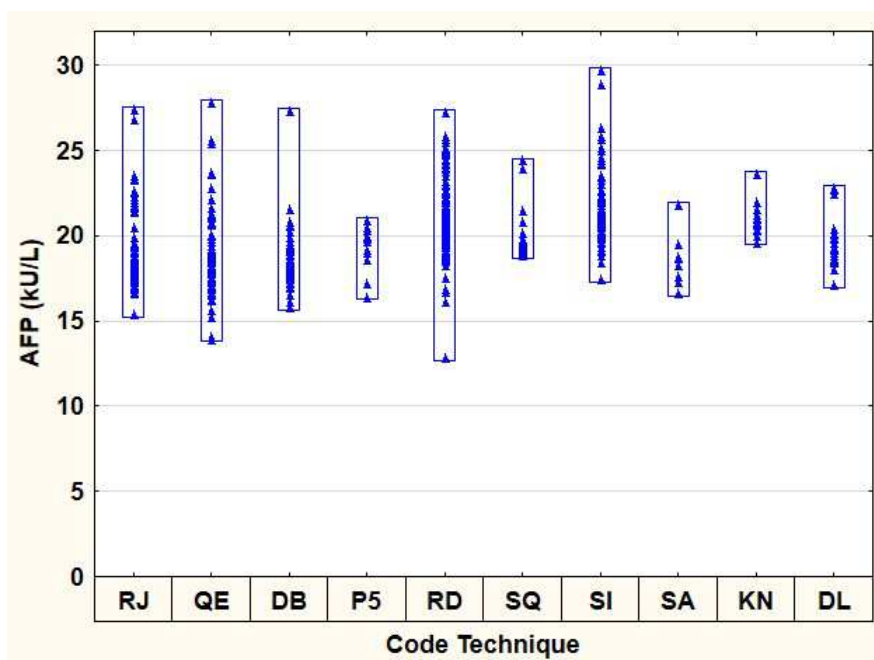


figure 3 – échantillon IA81, histogramme de distribution des résultats de l'AFP « toutes techniques ».

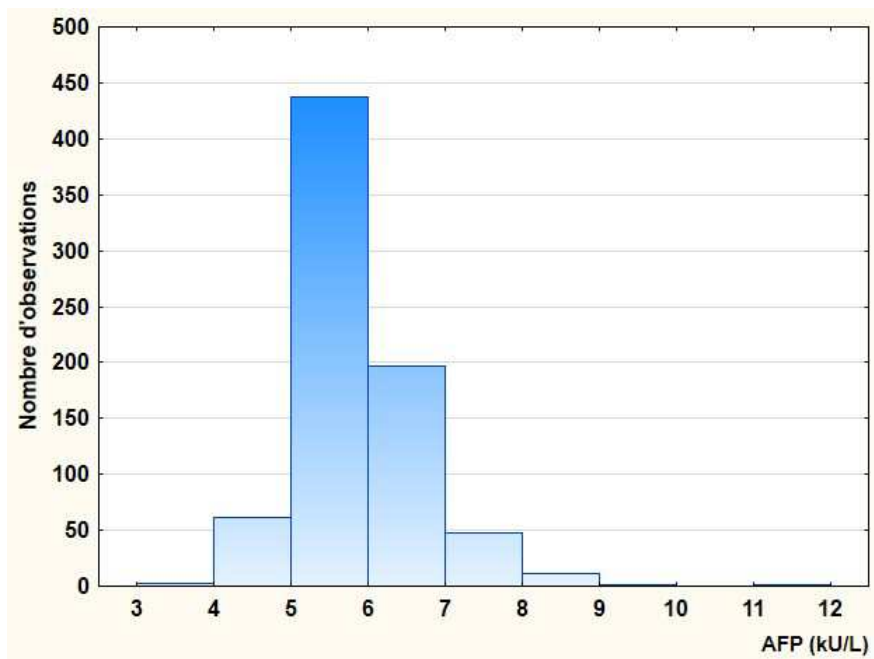
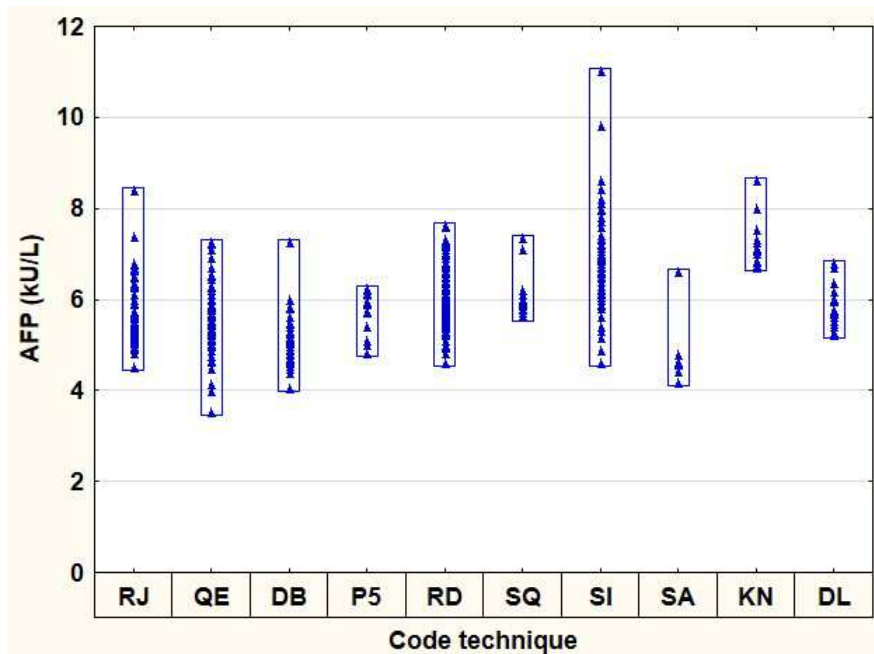


figure 4 – échantillon IA81, résultats individuels obtenus pour l'AFP en fonction de la trousse de réactif utilisée. Les boîtes représentent la dispersion intra-réactif et les triangles représentent les résultats individuels.





## CA15-3

Le CA15-3 (Carbohydre Antigen 15-3) est un antigène de différenciation de l'épithélium mammaire produit du gène MUC 1 défini grâce à deux anticorps monoclonaux (115D8 et DF3). Ces deux anticorps étant protégés par un brevet, des anticorps monoclonaux reconnaissant d'autres épitopes ont été développés par certaines firmes et sont commercialisés dans différentes trousse sous le nom de BR, BR-MA et BR-27-29. Le CA15-3 est le marqueur sérique le plus utilisé dans le cancer du sein. Les taux sériques de cet antigène sont significativement augmentés dans les cancers du sein métastatiques. Il est utilisé pour la surveillance des patientes atteintes de cancer du sein et permet d'apprécier l'efficacité des traitements après rechute métastatique.

### Echantillons IA80 et IA81

Le dosage du CA15-3 a été réalisé par 89,4% des participants en 2015. Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux VI et VII et sur les figures 5, 6, 7 et 8.

La distribution des résultats est d'allure bimodale pour les échantillons IA80 et IA81. Cette allure est due aux résultats plus faibles rendus par le réactif Access Beckman [QE] (13,3% des participants).

La dispersion inter-laboratoires inter-réactifs est correcte pour les deux niveaux avec un CV inférieur ou proche de 10%. Il faut toutefois remarquer que la dispersion réelle des résultats est sous-estimée du fait de la double troncature décrite dans la procédure statistique. Ainsi tous les résultats obtenus avec le réactif Access Beckman [QE] ont été exclus des calculs « toutes techniques ».

La précision de chaque réactif (CV inter-laboratoires intra-réactif) est correcte pour les deux niveaux avec respectivement 6 réactifs (IA80) et 7 réactifs (IA81) sur 11 présentant un CV inférieur à 5%.

**tableau VI** : résultats du CA15-3 (kU/L) en 2015 (échantillon IA80). En raison de la dispersion des résultats, la moyenne toutes techniques est donnée à titre indicatif.

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Toutes techniques	757	24,95	6,1
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect CA 15.3	126	26,54	3,9
QE	BECKMAN COULTER	Access BR Monitor (CA15-3)	101	13,27	6,7
DB	BIOMERIEUX	Vidas CA15.3	66	24,73	3,8
S8	DIASORIN	Liaison CA 15-3	5	23,67	9,7
P5	ORTHO CLINICAL DIAGNOSTICS	Vitros ECI CA15.3	14	27,33	2,3
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Cobas CA 15-3 II	271	24,46	3,9
SQ	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS	Dimension Vista CA 15-3	25	23,01	2,1
SI	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS	Advia CA15.3	97	24,38	5,8
SA	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS	Immulite BR-MA (CA15-3)	9	28,61	9,6
KN	THERMOFISHER	Kryptor CA15-3	14	25,19	2,8
DL	TOSOH BIOSCIENCE	Stat AIA Pack 27-29 (CA15-3)	23	27,42	5,8

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).



figure 5 – échantillon IA80, histogramme de distribution des résultats du CA15-3 « toutes techniques ».

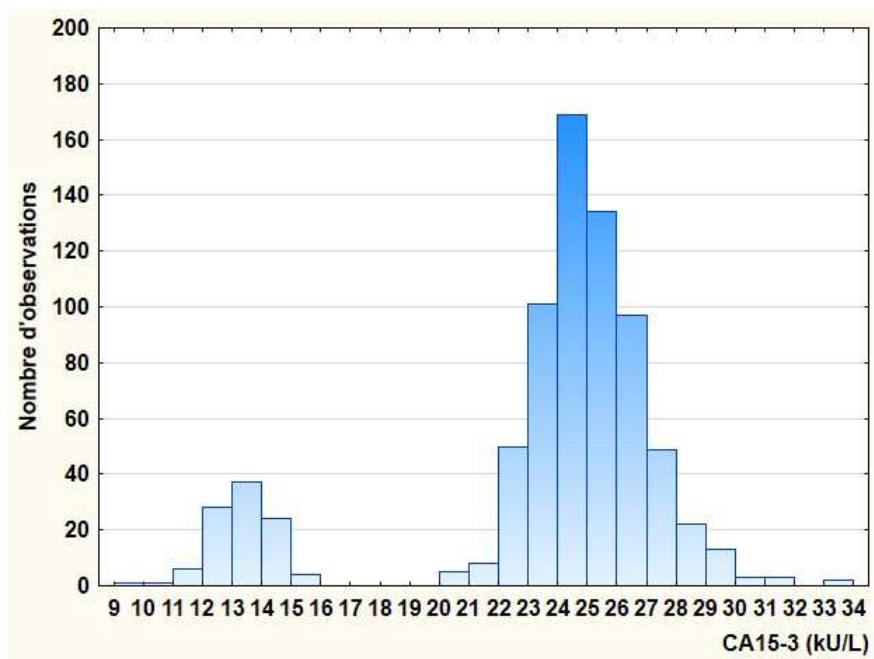
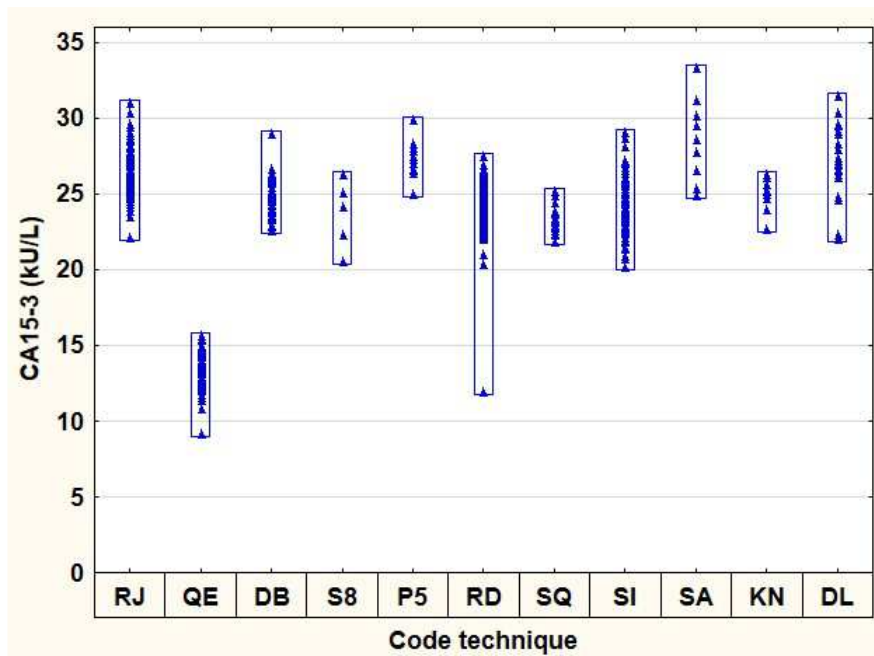


figure 6 – échantillon IA80, résultats individuels obtenus pour le CA15-3 en fonction de la trousse de réactif utilisée. Les boîtes représentent la dispersion intra-réactif et les triangles représentent les résultats individuels.



**tableau VII** : résultats du CA15-3 (kU/L) en 2015 (échantillon IA81). En raison de la dispersion des résultats, la moyenne toutes techniques est donnée à titre indicatif

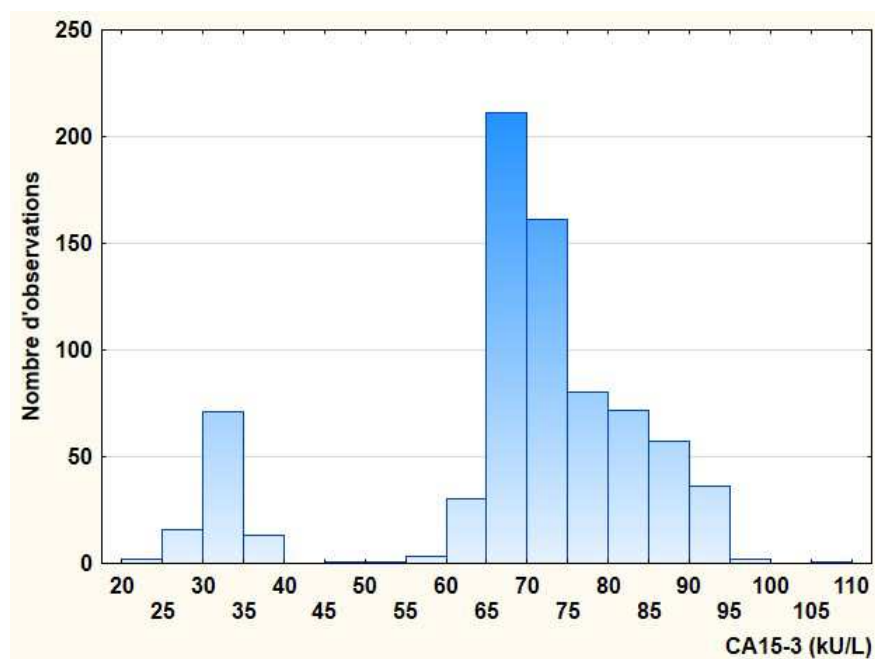
Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
—		Toutes techniques	757	74,02	10,2
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect CA 15.3	126	87,32	4,6
QE	BECKMAN COULTER	Access BR Monitor (CA15-3)	101	32,18	6,2
DB	BIOMERIEUX	Vidas CA15.3	66	69,26	3,4
S8	DIASORIN	Liaison CA 15-3	5	73,89	12,0
P5	ORTHO CLINICAL DIAGNOSTIC	Vitros ECI CA15.3	14	82,40	2,7
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Cobas CA 15-3 II	272	69,04	3,9
SQ	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS	Dimension Vista CA 15-3	25	67,72	2,5
SI	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS	Advia CA15.3	96	76,16	4,7
SA	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS	Immulite BR-MA (CA15-3)	9	74,71	7,7
KN	THERMOFISHER	Kryptor CA15-3	14	78,66	2,3
DL	TOSOH BIOSCIENCE	Stat AIA Pack 27-29 (CA15-3)	23	82,19	5,4

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants

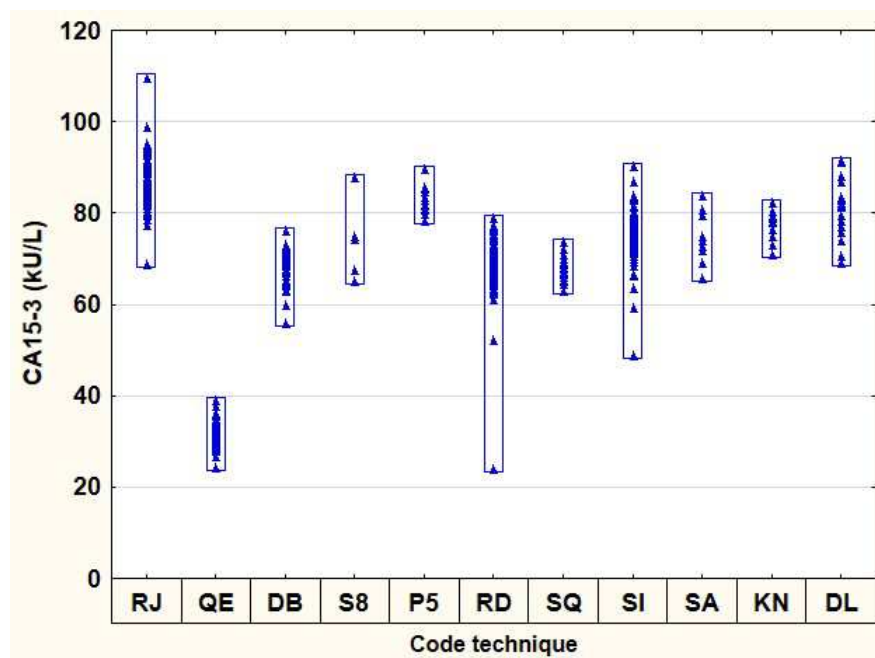
Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).

**figure 7** – échantillon IA81, histogramme de distribution des résultats du CA15-3 « toutes techniques ».



**figure 8** – échantillon IA81, résultats individuels obtenus pour le CA15-3 en fonction de la trousse de réactif utilisée. Les boîtes représentent la dispersion intra-réactif et les triangles représentent les résultats individuels.



## CA19-9

L'antigène carbohydre 19-9 (CA19-9) appelé aussi GICA (Gastro Intestinal Carbohydre Antigen) est une glycoprotéine circulante de type mucine, portant de manière répétitive un épitope carbohydre, pentasaccharide sialylé Lewis, reconnu spécifiquement par l'anticorps monoclonal 1116 NS 19. Il est synthétisé par les cellules du pancréas humain normal et des canaux biliaires, mais également par l'épithélium gastrique, colique, endométrial et salivaire. Une élévation sérique du CA19-9 a été montrée en présence des pathologies suivantes : tumeurs du tractus digestif (adénocarcinomes pancréatiques, gastriques et colorectaux) ; cancers des voies biliaires ; cystadénocarcinomes mucineux de l'ovaire et adénocarcinomes utérins. C'est le marqueur de première intention du cancer du pancréas. Différents variants moléculaires du CA19-9 (clivage, délétion, glycosylation...) ont été décrits.

## Echantillons IA80 et IA81

### Résultats des participants

Le dosage du CA19-9 a été réalisé par 88,8% des participants en 2015. Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux VIII et IX et sur les figures 9, 10, 11 et 12.

La précision de chaque réactif (CV intra-réactif inter-laboratoires) est correcte avec, pour les deux niveaux, 6 réactifs sur 10 présentant un CV inférieur à 5%.

Cependant, la dispersion inter-laboratoires inter-réactifs est forte pour les deux niveaux (CV de 18% - IA80 et 22,2% - IA81). La distribution des résultats est d'allure bimodale. Cette allure est due aux résultats obtenus par le réactif Architect Abbott [RJ] qui est utilisé en 2015 par 15,0% des participants.

Depuis la modification de la trousse Architect [RJ] en juin 2005, ses résultats présentent un écart majeur avec les résultats des autres dispositifs : respectivement 2,6 (IA80) et 3,2 (IA81) fois plus élevés que la moyenne toutes techniques. Les résultats obtenus avec le réactif Architect Abbott [RJ] divergent tellement de la cible (MTr toutes techniques) qu'ils ont été exclus par la procédure de calcul de la moyenne tronquée globale ainsi que du CV toutes techniques (cf paragraphe méthode statistique). De plus, pour l'échantillon IA80 (niveau physiologique) tous les utilisateurs de la trousse Architect [RJ] rendent des résultats supérieurs

à la limite supérieure des valeurs physiologiques (37 U/mL). Pour toutes les autres trousse, à l'exception de la trousse ORTHO Vitros [P5], les résultats rendus sont compris dans les valeurs de référence données dans les notices d'utilisation. S'il s'agissait de patients, les taux de CA19-9 rendus avec la trousse Architect ne serait pas considérés comme normalisés, contrairement aux résultats donnés par les autres réactif. Ce qui dans le cadre d'un suivi de traitement n'est pas anodin.

Rappelons que selon le fabricant, la trousse Architect a été modifiée en 2005 pour être plus spécifique : le nombre de sites anticorps sur la phase solide a été augmenté. Le signal de chimiluminescence pour des échantillons ayant des concentrations élevées est alors plus fort.

**Tableau VIII** : résultats du CA19-9 (kU/L) en 2015 (échantillon IA80). En raison de la dispersion des résultats, la moyenne toutes techniques est donnée à titre indicatif.

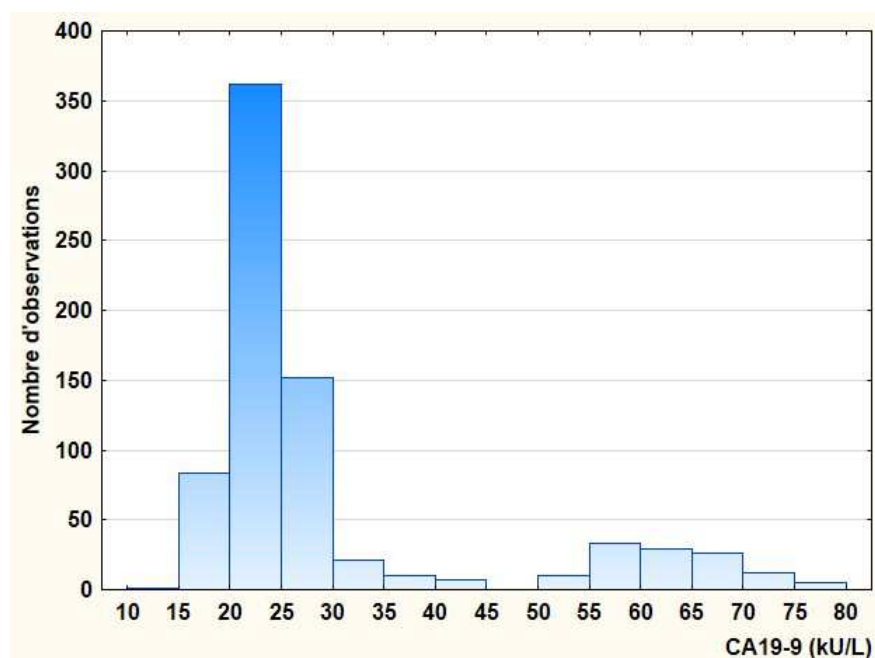
Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Toutes techniques	751	23,65	18,0
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect CA19.9 XR	113	62,23	8,8
QE	BECKMAN COULTER	Access GI Monitor (CA19-9)	99	20,34	6,7
DB	BIOMERIEUX	Vidas CA19.9	63	28,23	4,0
P5	ORTHO CLINICAL DIAGNOSTICS	Vitros ECI CA19.9	15	39,25	4,3
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Cobas CA19.9	277	22,02	4,4
SQ	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS	Dimension Vista CA 19.9	27	19,87	3,6
SI	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS	Advia CA19.9	94	27,68	6,3
SA	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS	Immulite GI-MA (CA19-9)	13	23,75	8,1
KN	THERMOFISHER	Kryptor CA19-9	16	25,84	4,1
DL	TOSOH BIOSCIENCE	Stat AIA pack SLA (CA19-9)	24	19,24	3,4

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants

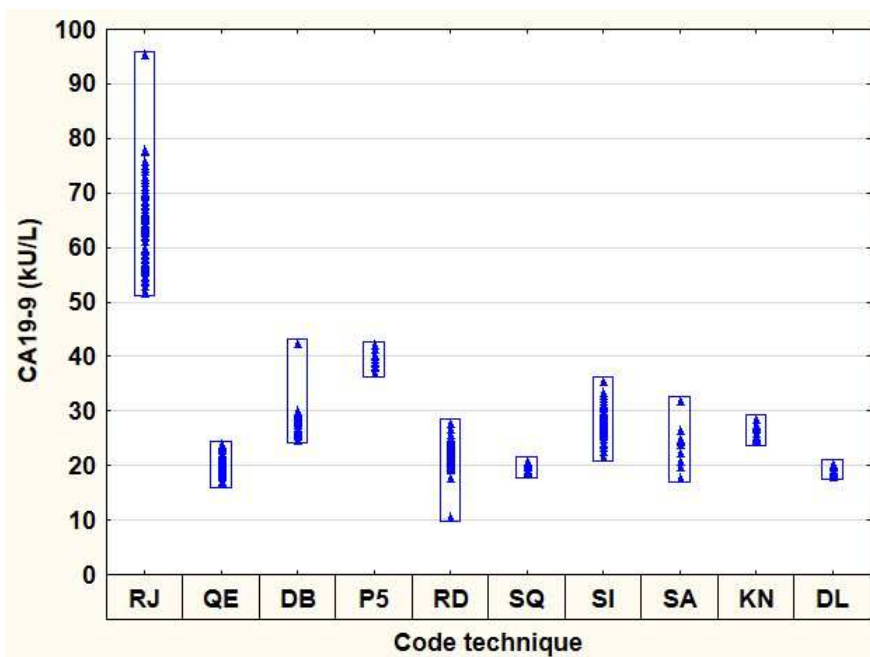
Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).

**figure 9** – échantillon IA80, histogramme de distribution des résultats du CA19-9 « toutes techniques ».



**figure 10** – échantillon IA80, résultats individuels obtenus pour le CA19-9 en fonction de la trousse de réactif utilisée. Les boîtes représentent la dispersion intra-réactif et les triangles représentent les résultats individuels.



**tableau IX** : résultats du CA 19-9 (kU/L) en 2015 (échantillon IA81). En raison de la dispersion des résultats, la moyenne toutes techniques est donnée à titre indicatif.

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
—		Toutes techniques	751	76,45	22,2
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect CA19.9 XR	113	245,77	6,4
QE	BECKMAN COULTER	Access GI Monitor (CA19-9)	100	68,14	5,5
DB	BIOMERIEUX	Vidas CA19.9	63	106,28	3,6
P5	ORTHO CLINICAL DIAGNOSTICS	Vitros ECI CA19.9	15	142,67	4,5
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Cobas CA19.9	277	67,12	3,8
SQ	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS	Dimension Vista CA 19.9	27	71,18	2,5
SI	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS	Advia CA19.9	94	95,25	7,2
SA	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS	Immulite GI-MA (CA19-9)	13	77,40	9,0
KN	THERMOFISHER	Kryptor CA19-9	16	78,49	3,6
DL	TOSOH BIOSCIENCE	Stat AIA pack SLA (CA19-9)	24	53,03	3,0

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).

figure 11 – échantillon IA81, histogramme de distribution des résultats du CA19-9 « toutes techniques ».

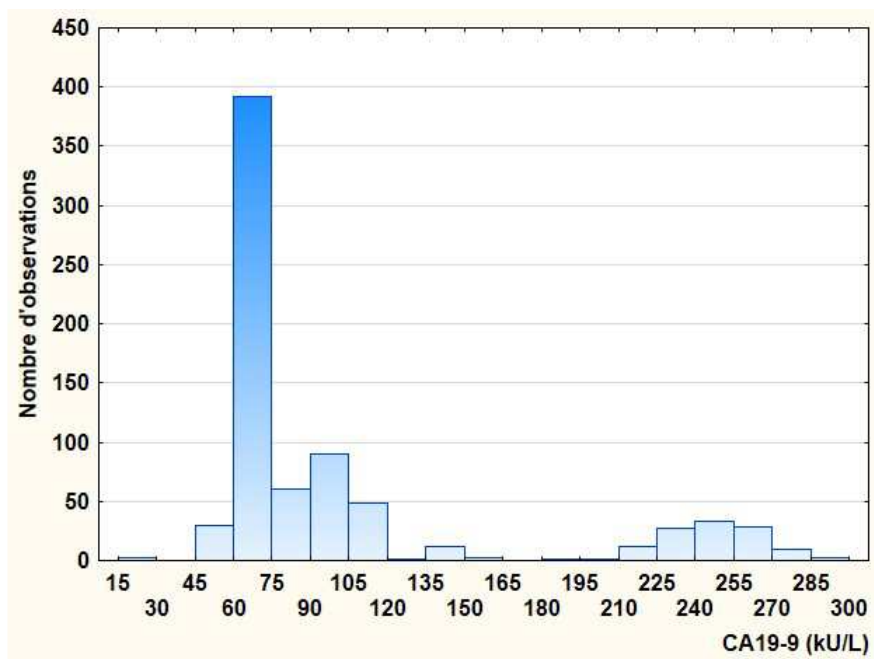
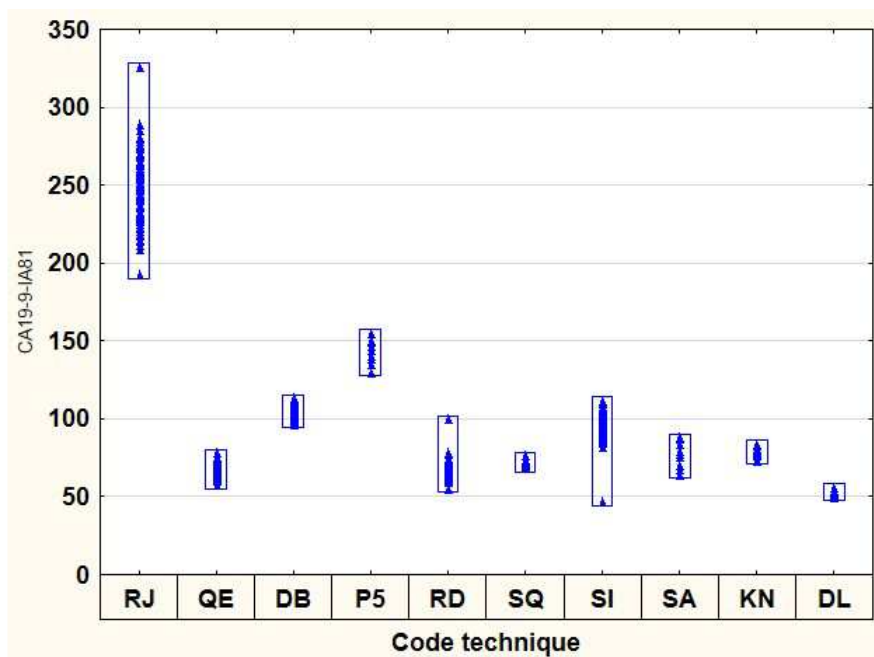


figure 12 – échantillon IA80, résultats individuels obtenus pour le CA19-9 en fonction de la trousse de réactif utilisée. Les boîtes représentent la dispersion intra-réactif et les triangles représentent les résultats individuels.





# CA125

Le CA125, principal marqueur du cancer de l'ovaire est une glycoprotéine de haut poids moléculaire codée par le gène MUC16 appartenant au groupe des mucines. Cet antigène a été isolé d'une lignée cellulaire issue d'un cancer de l'ovaire. Il est utilisé dans le bilan d'extension et le suivi des cancers épithéliaux ovariens non mucineux. Différents variants moléculaires du CA125 (clivage, délétion, glycosylation...) ont été décrits.

## Echantillons IA80 et IA81

### Résultats des participants

Le dosage du CA125 a été réalisé par 85,6% des participants en 2015. Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux X et XI et sur les figures 13, 14, 15 et 16.

Pour les deux échantillons, la dispersion inter-laboratoires inter-réactifs est forte (CV proche de 15%). La distribution des résultats d'allure plurimodale est très dispersée.

Cette allure est due d'une part, aux résultats abaissés rendus par le réactif Kryptor Thermofisher [KN] qui est utilisé par 2,1% des participants et d'autre part, aux résultats plus élevés rendus par les réactifs AIA Tosoh [DL], Architect Abbott [RJ] et Dimension Vista Siemens [SQ] qui sont utilisés par 23,2% des participants.

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

La précision de chaque réactif (CV inter-laboratoires intra-réactif) est correcte pour les concentrations contrôlées avec respectivement 5 trousse (IA80) et 7 trousse (IA81) sur 10 présentant un CV inférieur à 5%.

**tableau X** : résultats du CA125 (kU/L) en 2015 (échantillon IA80). En raison de la dispersion des résultats, la moyenne toutes techniques est donnée à titre indicatif.

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Toutes techniques	724	22,55	16,0
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect CA125II	111	29,70	3,9
QE	BECKMAN COULTER	Access OV Monitor (CA125)	94	18,19	4,9
DB	BIOMERIEUX	Vidas CA125 II TM	67	19,16	5,5
P5	ORTHO CLINICAL DIAGNOSTICS	Vitros ECI CA125	13	19,67	3,8
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Cobas CA125	262	22,72	3,0
SQ	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS	Dimension Vista CA 125	24	30,03	2,8
SI	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS	Advia CA125 II	92	21,62	5,1
SA	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS	Immulate OM-MA (CA125)	9	20,39	9,0
KN	THERMOFISHER	Kryptor CA125 II	15	12,73	5,0
DL	TOSOH BIOSCIENCE	Stat AIA Pack OVCA (CA125)	23	32,73	5,6

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).



figure 13 – échantillon IA80, histogramme de distribution des résultats du CA125 « toutes techniques ».

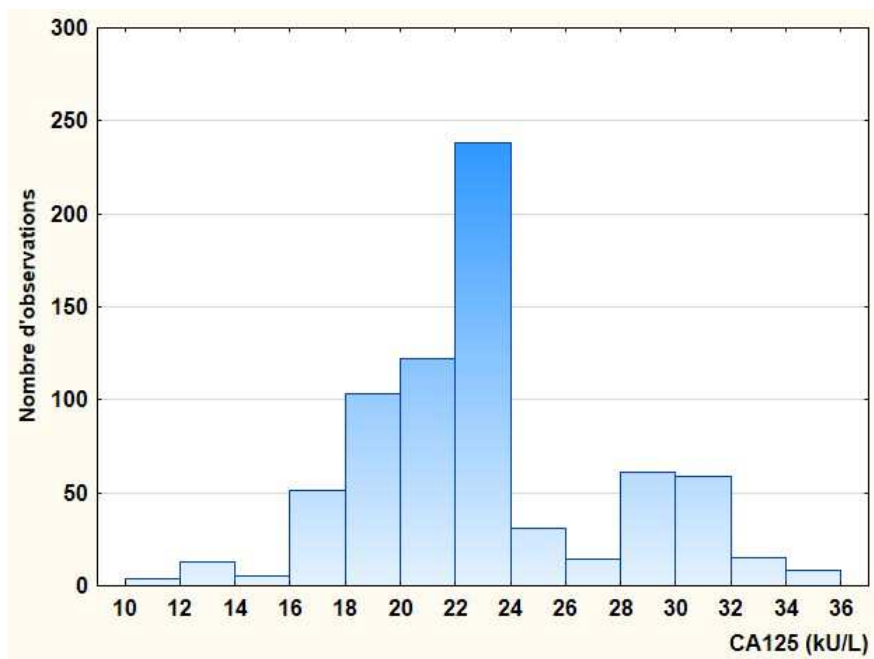
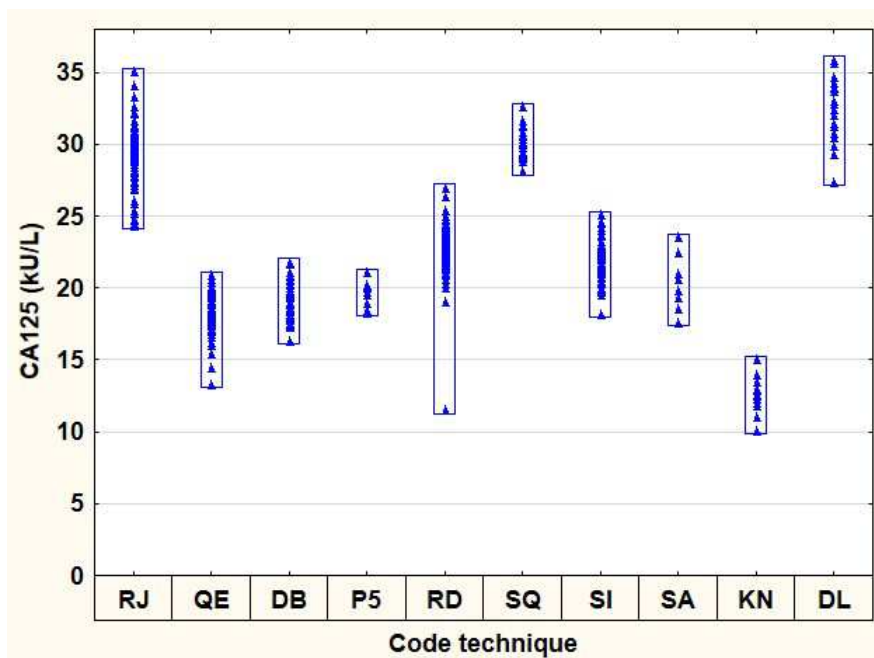


figure 14 – échantillon IA80, résultats individuels obtenus pour le CA125 en fonction de la trousse de réactif utilisée. Les boîtes représentent la dispersion intra-réactif et les triangles représentent les résultats individuels.



**tableau XI** : résultats du CA125 (kU/L) en 2015 (échantillon IA81). En raison de la dispersion des résultats, la moyenne toutes techniques est donnée à titre indicatif.

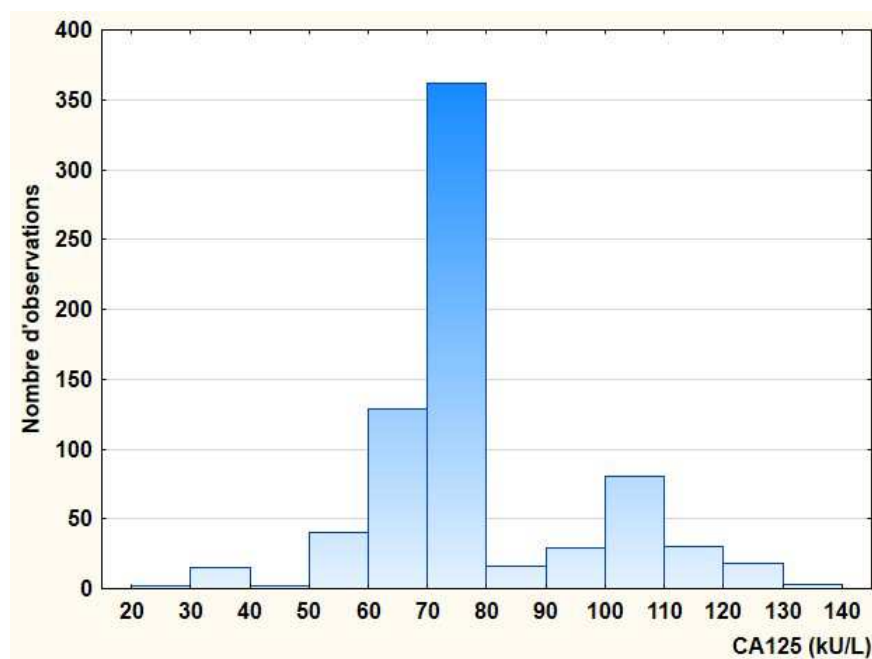
Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
—		Toutes techniques	725	74,60	14,7
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect CA125II	111	102,57	4,2
QE	BECKMAN COULTER	Access OV Monitor (CA125)	95	61,00	5,2
DB	BIOMERIEUX	Vidas CA125 II TM	67	71,45	4,9
P5	ORTHO CLINICAL DIAGNOSTICS	Vitros ECI CA125	13	70,66	3,3
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Cobas CA125	262	74,52	2,9
SQ	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS	Dimension Vista CA 125	24	115,41	2,2
SI	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS	Advia CA125 II	92	72,79	5,2
SA	SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS	Immulite OM-MA (CA125)	9	70,87	5,5
KN	THERMOFISHER	Kryptor CA125 II	15	32,78	3,5
DL	TOSOH BIOSCIENCE	Stat AIA Pack OVCA (CA125)	23	123,89	3,9

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants

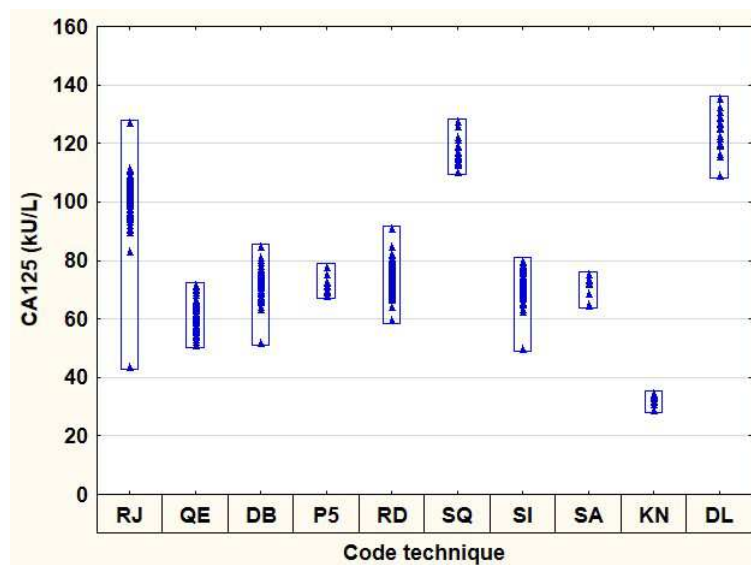
Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).

**figure 15** – échantillon IA81, histogramme de distribution des résultats du CA125 « toutes techniques ».



**figure 16** – échantillon IA81, résultats individuels obtenus pour le CA125 en fonction de la trousse de réactif utilisée. Les boîtes représentent la dispersion intra-réactif et les triangles représentent les résultats individuels.



## Thyroglobuline

La thyroglobuline (Tg), protéine précurseur de la synthèse des hormones thyroïdiennes est détectable dans le sérum de la plupart des individus sains ou des individus malades avec une thyroïde en place. 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 et diagnostic étiologique 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 atteints d'un CTD, peut provoquer une sous-estimation des valeurs de la Tg mesurée.

## Echantillon IA82 et IA83

### Résultats des participants

Le dosage de la thyroglobuline a été réalisé par 14,5% des participants. Les résultats concernant la thyroglobuline sont présentés dans les tableaux XII et XIII, et sur les figures 17, 18, 19 et 20.

Le dosage de la thyroglobuline a été réalisé par 10 trouses dont 5 sont peu utilisées.

La distribution des résultats est d'allure plurimodale pour l'échantillon IA82 et la dispersion inter-laboratoires inter-réactifs est forte (CV proche de 15%).

Les résultats obtenus avec la trousse ROCHE Cobas [RD] et SIEMENS Immulite [SA] sont statistiquement plus élevés que ceux obtenus avec les autres trouses (échantillon IA82).

La précision de chaque réactif (CV inter-laboratoires intra-réactif), est satisfaisante, avec des CV majoritairement inférieurs à 5% pour l'échantillon IA82. Pour l'échantillon IA83 qui présente un taux très faible, proche de la limite de quantification, les CV inter-laboratoires intra-réactif sont plus élevés. Les réactifs présentant les CV inter-laboratoires intra-réactif les plus forts sont également ceux qui présentent une limite de quantification plus élevée (tableau XIV).

Lors de cette opération les laboratoires étaient interrogés sur la limite de détection (ou concentration minimale détectable, LD) et sur la limite de quantification (ou limite de détection dite fonctionnelle, LQ) du réactif utilisé ainsi que sur la réalisation systématique d'un dosage des anticorps anti-Tg en pratique usuelle. Le tableau XIV récapitule les LD et les LQ des trousse les plus utilisées lors de l'opération 2015.

La limite de détection est généralement connue (93% des participants). Dans 86% des cas, la limite de détection indiquée correspond à celle donnée dans la notice du réactif utilisé.

La limite de quantification est connue de 82% des participants. Elle correspond à celle donnée dans la notice du réactif utilisé dans 73 % des cas. La limite de quantification est parfois confondue avec la limite de détection.

Rappelons que la limite de détection (LD) définit le seuil au-dessus duquel la présence de l'analyte est certaine. Aucun résultat chiffré ne peut être rendu en dessous de la LD. La limite de quantification (LQ) définit le seuil au-dessus duquel la quantification est fiable (au-delà de ce seuil la variabilité des résultats doit être satisfaisante, le coefficient de dispersion des résultats généralement admis est de 20%).

La présence d'anticorps anti-Tg peut interférer dans le dosage de thyroglobuline 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 58 sur 122 laboratoires ont répondu oui soit 47,5%. Bien qu'encore peu satisfaisant, ce chiffre est en amélioration en regard du résultat de 2014 : 31%.

**tableau XII** : résultats de thyroglobuline (µg/L) en 2015 (échantillon IA82). En raison de la dispersion des résultats, les moyennes toutes techniques sont données à titre indicatif.

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
—		toutes techniques	122	15,50	15,1
QE	BECKMAN COULTER	Access thyroglobuline	23	12,67	5,1
BN	CIS BIO	THYROGLOBULINE IRMA	5	12,69	6,8
RD	ROCHE Diag.	Cobas Thyroglobuline II Hs	64	16,65	4,2
SA	SIEMENS MED SOL DIAG	Immulite Thyroglobuline	10	18,73	2,7
KP	THERMO FISHER	Kryptor h Thyroglobuline sensitive	7	11,88	4,7

résultats obtenus avec la trousse Liaison DIASORIN : 12 – 13,7 µg/L

résultats obtenus avec la trousse STAT AIA Pack TOSOH : 19,5 – 19,8 – 11,9 µg/L

résultats obtenus avec la trousse Kryptor h thyroglobuline THERMO FISHER. : 16,1 – 7,9 – 14,8 µg/L

résultats obtenus avec la trousse BRAHMS Tg Plus RIA THERMO FISHER. : 7,9 – 8,3 – 14,6 µg/L

résultat obtenu avec la trousse BIOADVANCE/ EUROIMMUN Elisa : 10,4 µg/L

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué.

figure 17 – échantillon IA82 - histogramme de distribution des résultats de thyroglobuline « toutes techniques ».

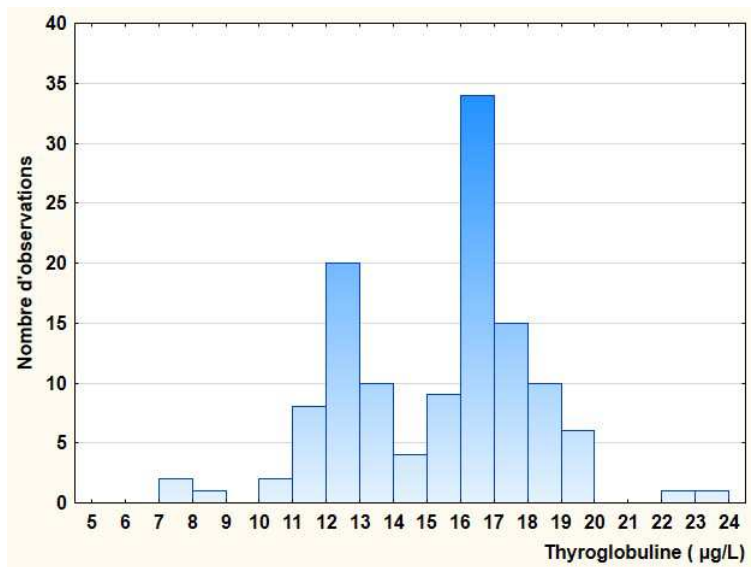
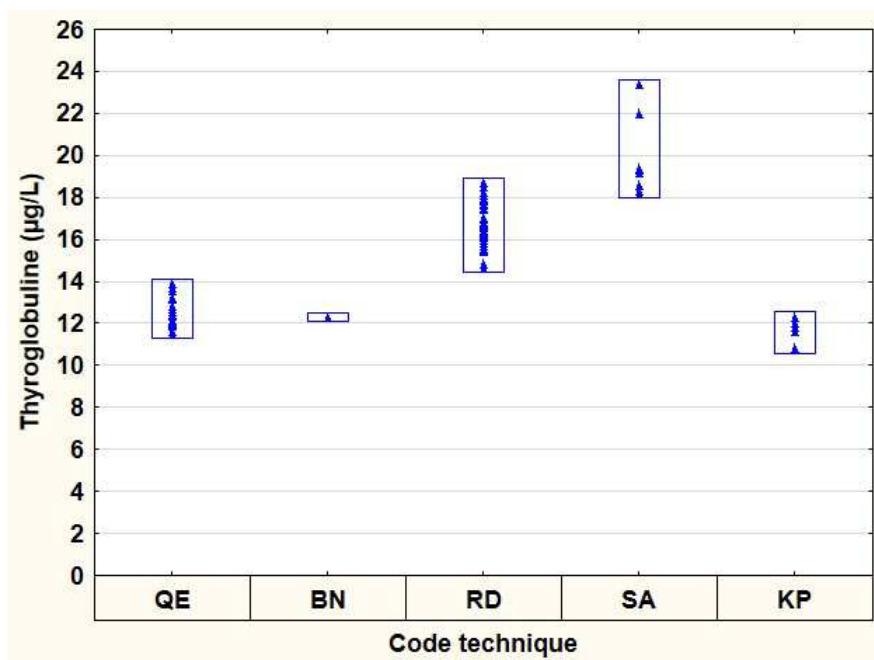


figure 18 – échantillon IA82 - résultats individuels obtenus pour le dosage de la thyroglobuline en fonction de la trousse utilisée. Les boîtes représentent la dispersion intra-réactif, les triangles les résultats individuels.



**tableau XIII** : résultats de thyroglobuline (µg/L) en 2015 (échantillon IA83). En raison de la dispersion des résultats, les moyennes toutes techniques sont données à titre indicatif.

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
—		toutes techniques	115	0,90	17,3
QE	BECKMAN COULTER	Access thyroglobuline	24	0,74	6,5
BN	CIS BIO	THYROGLOBULINE IRMA	5	0,81	17,4
RD	ROCHE Diag.	Cobas Thyroglobuline II Hs	64	1,01	5,2
SA	SIEMENS MED SOL DIAG	Immulite Thyroglobuline	9	0,66	19,7
KP	THERMO FISHER	Kryptor h Thyroglobuline sensitive	7	0,68	2,2

résultats obtenus avec la trousse Liaison DIASORIN : <0,2 – 0,3 µg/L

résultats obtenus avec la trousse STAT AIA Pack TOSOH. : 1,2 – 1,1 – 1,1 µg/L

résultats obtenus avec la trousse Kryptor h thyroglobuline THERMO FISHER. : <0,96 – <1 – 0,56 µg/L

résultats obtenus avec la trousse BRAHMS Tg Plus RIA THERMO FISHER. : <0,5– <0,8 – 0,94 µg/L

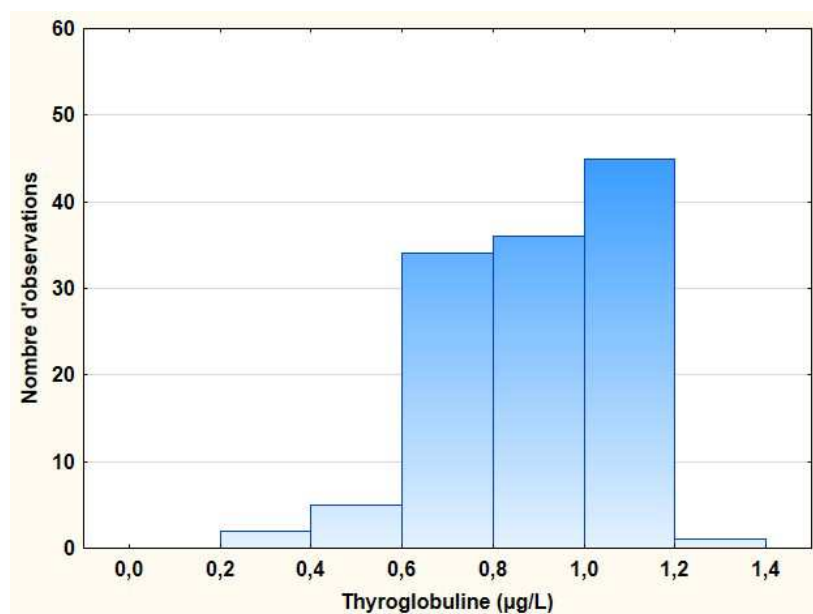
résultat obtenu avec la trousse BIOADVANCE/ EUROIMMUN Elisa : <1 µg/L

Nb : nombre de résultats après exclusion des résultats aberrants

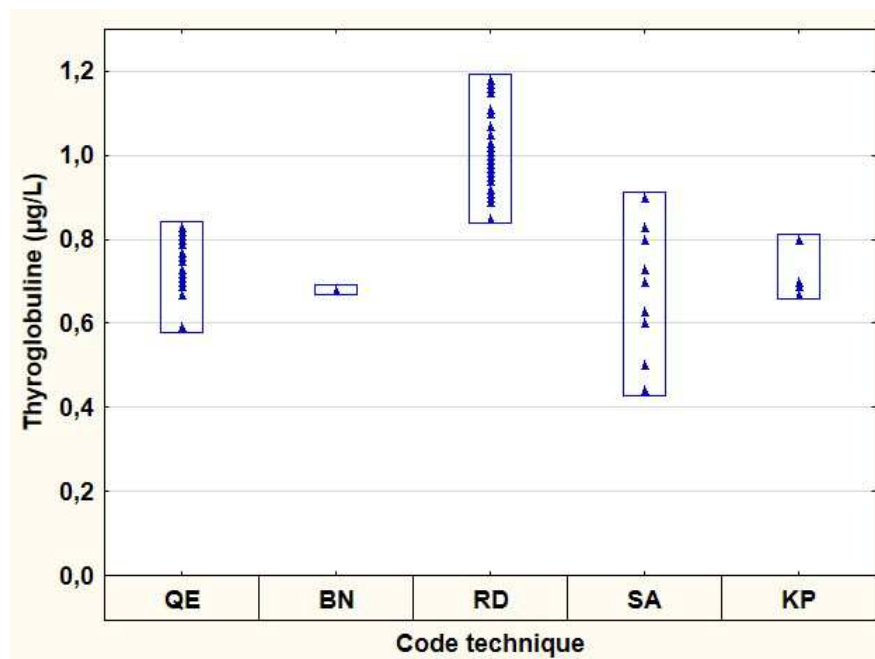
Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué.

**figure 19** – échantillon IA83 - histogramme de distribution des résultats de thyroglobuline « toutes techniques ».



**figure 20** – échantillon IA83 - 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.



**tableau XIV** : Limites de détection et de quantification des trouses de dosage de thyroglobuline les plus utilisées lors de l'opération 15MTU1 (données des notices).

code	distributeur	trousse	LD (µg/L)	LQ (µg/L)
QE	BECKMAN COULTER	Access Thyroglobuline	0,1	NC
BN	CIS BIO	Thyroglobuline IRMA	0,2	0,7
RD	ROCHE Diag.	Cobas Thyroglobuline II Hs	0,04	0,1
SA	SIEMENS MED. SOL.DIAG.	Immulite Thyroglobuline	0,2	0,9
KP	THERMOFISHER	Kryptor h Thyroglobuline sensitive	0,17	0,5

NC : Non Communiqué

## Commentaires

Le tableau XV récapitule les résultats statistiques obtenus lors de l'opération 15 MTU1 : nombre total de réponses reçues, moyenne tronquée toutes techniques confondues, CV tronqué toutes techniques confondues et CV médian calculé à partir des CV inter-laboratoires intra-réactif obtenus pour les réactifs les plus utilisés ( $n \geq 5$ ).

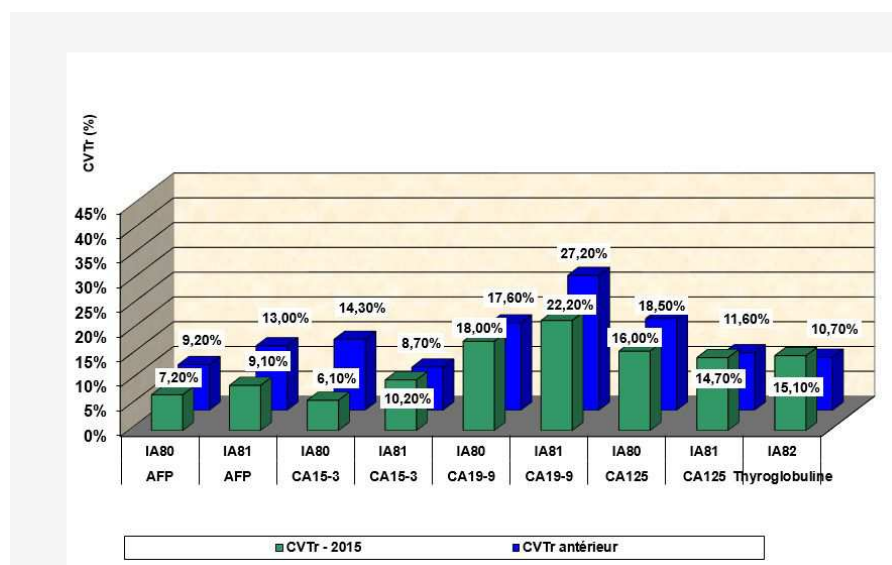
La figure 21 illustre les CVTr toutes techniques obtenus en 2015 et les compare aux résultats obtenus antérieurement avec des échantillons de concentrations équivalentes. Pour l'AFP, résultat de 2011 et de 2005 ; pour le CA15-3, résultat de 2009 et de 2013 ; pour le CA19-9, résultat de 2013 ; pour le CA125, résultat de 2013 et de 2011 ; pour la thyroglobuline, résultat de 2014.



**tableau XV** : récapitulatif des résultats « toutes techniques » (nombre de réponses, moyenne, coefficient de variation et CV médian) obtenus lors de l'opération 15MTU1 (IA80, IA81, IA82 et IA83)

		IA80	IA81	IA82	IA83
AFP (kU/L)	Nombre total de résultats	762	762	-	-
	Moy tr	19,7	5,7		
	<b>CV tr (%)</b>	<b>7,2</b>	<b>9,1</b>		
	CV median (%)	5,0	4,2		
CA15-3 (kU/L)	Nombre total de résultats	758	759	-	-
	Moy tr	25,0	74,0		
	<b>CV tr (%)</b>	<b>6,1</b>	<b>10,2</b>		
	CV median (%)	3,9	4,6		
CA19-9 (kU/L)	Nombre total de résultats	753	753	-	-
	Moy tr	23,7	76,5		
	<b>CV tr (%)</b>	<b>18,0</b>	<b>22,2</b>		
	CV median (%)	4,4	4,5		
CA125 (kU/L)	Nombre total de résultats	726	727	-	-
	Moy tr	22,6	74,6		
	<b>CV tr (%)</b>	<b>16,0</b>	<b>14,7</b>		
	CV médian (%)	4,9	4,1		
Thyroglobuline (µg/L)	Nombre total de résultats	-	-	123	123
	Moy tr			15 ,5	0,90
	<b>CV tr (%)</b>			<b>15,1</b>	<b>17,3</b>
	CV médian (%)			4,7	6,6

**figure 21** : CVtr « toutes techniques » obtenus lors de l'opération 15MTU1 et avec des échantillons présentant des concentrations équivalentes lors des opérations antérieures (AFP IA80 : résultat de 2011 ; AFP IA81 IA79 : résultat de 2005 ; CA15-3 IA80 : résultat de 2009 ; CA15-3 IA81 : résultat de 2013 ; CA19-9 IA80 : résultat de 2013 ; CA19-9 IA81 : résultat de 2013 ; CA125 IA80 : résultat de 2013 ; CA125 IA81 : résultat de 2011 ; Thyroglobuline IA82 : résultat de 2014).



Pour les niveaux de concentration testés, l'analyse des résultats obtenus en 2015 (figure 21 et tableau XV) montre que :

- la dispersion inter-laboratoires inter-réactifs est correcte (CVTr proche de 10%) pour l'AFP et le CA15-3.
- pour les trois autres analytes (CA19-9, CA125 et thyroglobuline), la dispersion globale demeure importante (CVTr supérieur ou proche de 15%)
- Enfin, l'analyse des CV intra-réactif médians montre qu'en 2015 les réactifs utilisés pour le dosage des 5 analytes sont suffisamment précis (CV médian inférieur ou proche de 5%).

La comparaison des résultats obtenus en 2015 avec ceux obtenus antérieurement montre que

- Pour l'AFP et le CA19-9, la dispersion inter-laboratoires inter-réactifs s'améliore.
- Pour le CA15-3 (échantillon IA81), les performances sont du même ordre et on note une amélioration des résultats pour l'échantillon IA80.
- Pour le CA125 les résultats sont hétérogènes avec une amélioration de la dispersion inter-laboratoires inter-réactifs pour l'échantillon IA80 alors qu'elle tend à se détériorer pour l'échantillon IA81.
- Pour la thyroglobuline, la dispersion inter-laboratoires inter-réactifs tend à se détériorer pour l'échantillon IA82. Le problème semble lié aux résultats du réactif Immulite SIEMENS. En 2014, les résultats obtenus avec le réactif Immulite étaient plus proches de la moyenne toutes techniques. Le nombre d'utilisateurs Immulite est en diminution. Concernant l'échantillon IA83, ce niveau de concentration, proche de la limite de détection fonctionnelle des trousse, n'avait encore jamais été testé. Les résultats obtenus sont satisfaisants.

Concernant le CA15-3, la dispersion inter-laboratoires inter-réactifs correcte pour les deux niveaux est sous-estimée du fait de l'exclusion des résultats du réactif Access Beckman [QE] des calculs « toutes techniques ». Suite aux résultats obtenus avec le réactif Access lors de l'opération 15MTU1, l'ANSM a interrogé le fabricant. Une action de contrôle de la sensibilité et de la spécificité diagnostiques est en cours.

Concernant le CA19-9, comme depuis 2007, en dépit d'une légère amélioration, l'écart observé entre les résultats obtenus avec la trousse Architect et les autres trousse demeure important. Les écarts observés sont connus du fabricant Abbott Diagnostic. L'ANSM puis le fabricant ont réalisé des études confirmant que dans la zone physiologique, les résultats obtenus avec la trousse Architect restent bas alors que dans la zone pathologique, les résultats sont amplifiés. Suite aux échanges avec l'ANSM, Abbott a modifié la notice du produit qui indique que la concentration rendue avec la trousse Architect peut être plus élevée que celle des autres trousse. Toutefois, l'ANSM envisage de réaliser de nouveaux contrôles des performances diagnostiques de ce réactif.

Concernant le CA125, un accroissement de la variabilité globale a été observé pour l'échantillon IA81, le problème semble lié d'une part aux résultats en excès des réactifs Tosoh AIA et Siemens Dimension Vista, et d'autre part, aux résultats abaissés du réactif Thermofisher Kryptor. L'hétérogénéité moléculaire du CA125 conduit à des différences d'immuno-réactivité pouvant expliquer certaines discordances entre les résultats de différentes trousse. L'ANSM poursuit son action d'évaluation.

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

Concernant la thyroglobuline, la dispersion globale demeure importante. De plus, la réalisation systématique d'un dosage d'anticorps anti-Tg n'est pas encore suffisamment réalisée. Rappelons que, la présence d'anticorps anti-Tg circulants provoque la sous-estimation des concentrations de Tg sérique et peut masquer une reprise métastatique. Les laboratoires devraient donc réaliser le dosage des anticorps anti-Tg de façon systématique. Bien qu'en nette amélioration, le nombre de laboratoires réalisant ce dosage est encore insuffisant.