

# Annales du Contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie Médicale

PSA total  
PSA libre, rapport PSA libre / PSA total  
ACE  
CA 15-3  
CA 19-9  
CA125

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

---

Expédition : 5 novembre 2008

Clôture : 1<sup>er</sup> décembre 2008

Edition des comptes-rendus individuels : 23 février 2009

Paramètres contrôlés : **PSA total, PSA libre, PSA libre / PSA total, ACE, CA 15-3, CA 19-9, CA125**

Nombre de laboratoires concernés\* : 2319

Nombre de laboratoires participants\*\* : 2283

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

\*\* Laboratoires ayant retourné un bordereau-réponse correctement identifié par le code laboratoire, avant la date de clôture de l'opération

---

## Résumé des opérations

L'opération 08HPA2 a eu lieu en novembre 2008, 2319 laboratoires ont reçu l'échantillon de contrôle (IA 57) permettant le dosage des analytes suivants : PSA total, PSA libre, ACE, CA 15-3, CA 19-9, CA 125. Le rapport PSA libre/PSA total, a également été étudié. Le nombre de réactifs utilisés pour doser les différents analytes est élevé (de 12 à 17 trousse).

En 2008, les analytes les plus dosés sont par ordre décroissant : PSA total, ACE, PSA libre, CA15-3, CA19-9 et CA125.

Pour les niveaux de concentrations testés, les résultats concernant PSA total, ACE et CA15-3 sont corrects : l'écart inter-réactif est modéré et les réactifs utilisés ont une bonne précision (CV toutes techniques proche de 10% et CV intra-réactif médian proche de 5%). Les réactifs permettant de doser PSA libre, CA19-9 et CA125 bien que suffisamment précis (CV intra-réactif médian voisin de 5%) présentent toutefois un écart inter-réactif important (CV toutes techniques >15%). Cet écart peut en partie être expliqué par la difficulté du dosage (respect de l'équimolarité pour le PSA libre) et par l'absence de standardisation (CA19-9 et CA125).

## Définition des échantillons

Il s'agit d'une matrice sérique d'origine humaine supplémentée si nécessaire pour obtenir la concentration demandée.

Avant l'envoi de l'échantillon aux laboratoires, la concentration des paramètres ainsi que la stabilité des échantillons à 4°C (T0 + 5 jours) ont été vérifiées par l'expert. En 2008, l'échantillon IA57 présentait :

- des valeurs inférieures ou proches d'un seuil de décision clinique (CA 19-9, PSA total, PSA libre/PSA total)
- des valeurs modérément élevées (ACE, CA 15-3, CA 125)

Le PSA (libre et total) présent dans les échantillons est issu de liquide séminal humain. L'échantillon envoyé mimait une situation pathologique : PSA total légèrement augmenté et rapport entre le PSA libre et le PSA total diminué.

## 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.
- Calcul du coefficient de variation inter-laboratoires obtenu après cette double troncature (CVtr) : il est calculé à partir de l'écart-type et de la moyenne obtenus après troncature. Il estime la dispersion des résultats.
- Ces calculs sont réalisés lorsque l'effectif avant troncature est suffisant ( $n \geq 9$ ).
- Calcul du CV médian : il correspond à la médiane des CVtr inter-laboratoires intra-réactif. La moitié des trousse fournissent un CVtr inférieur ou égal au CV médian.

Des limites acceptables (LA) sont utilisées 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 % 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 08HPA2.

tableau I : récapitulatif des LA utilisées lors de l'opération 08HPA2 (en %)

Paramètres	LA IA57 (%)
PSA total	14
PSA libre	24
ACE	16
CA 15-3	16
CA 19-9	22
CA 125	16

## Réactifs utilisés

En 2008, le nombre de réactifs utilisés pour doser les différents analytes est toujours élevé, de 12 à 17 trousse. Il est stable (PSA total, PSA libre, ACE, CA 15-3, CA 125) ou en légère diminution (CA19-9) par rapport au nombre de trousse utilisées en 2007 (tableau II).

Le tableau III regroupe les automates les plus représentés. La gamme d'automates la plus utilisée est la gamme Biomerieux VIDAS/mini VIDAS (31% des automates contrôlés), suivi de l'automate Abbott AxSYM (16,6%). Comparé à 2007, nous notons la progression du nombre d'utilisateurs de l'Architect Abbott (9,5% versus 8,1%), de l'UnicellDxi 800 Beckman Coulter (3,6% versus 2,8%) et du Cobas 6000 Roche (4,1% versus 2,2%).

**tableau II** : nombre de réactifs utilisés lors des opérations 08HPA2 et 07HPA2.

Paramètre	Nbe de réactifs utilisés	
	2008	2007
PSA total	17	16
PSA libre	14	13
ACE	14	14
CA 15-3	15	15
CA 19-9	12	14
CA 125	14	14

**tableau III** : automates majoritaires lors de l'opération 08HPA2.

Distributeur	Automates	Code Automates	08HPA2
ABBOTT Diagnostic	AxSYM	UOF	16,6%
	Architect i1000 / i2000	U4Y	9,5%
BECKMAN COULTER	Access / Access 2	ULA	5,9%
	UniCel Dxi 800	UCD	3,6%
BIOMERIEUX	Vidas	UGV	23,4%
	Mini Vidas	UGW	7,6%
ROCHE Diagnostics	Elecsys 2010	UWG	4,1%
	Modular E (170) /EE	UWH	3,4%
	Cobas 6000 e601	UWR	4,1%
SIEMENS MED. SOL. DIAG	ADVIA Centaur	U4S	5,1%
	Immulite 2000	U4R	3,0%
TOSOH BIOSCIENCE	AIA-21 / AIA-600-II	UEC	2,2%

## PSA

### Echantillon IA57

Le PSA, sérine protéase produite par les cellules épithéliales de la prostate, est présent dans le sérum sous 2 formes : une forme libre (PSA L) pour environ 30% et une fraction liée aux protéines pour environ 70%. Une élévation sérique du PSA a été montrée dans différentes pathologies prostatiques incluant le cancer de la prostate mais aussi l'hypertrophie bénigne (HBP) et les prostatites aiguës ou chroniques. Le cancer de la prostate s'accompagne d'une diminution du pourcentage de PSA libre alors que ce taux n'est pas modifié lors d'une hypertrophie bénigne de la prostate. Le dosage du PSA total (PSA T) est utilisé en première intention pour le diagnostic du cancer de la prostate. L'utilisation du calcul de la proportion de PSA libre (rapport PSA L /PSA T) permet une meilleure discrimination entre HBP et cancer. 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 chez des patients qui ne sont pas atteints de cancer de la prostate.

### PSA total

#### Résultats des participants

Le dosage du PSA total a été réalisé par 90% des participants en 2008. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau IV et sur les figures 1 et 2. La distribution des résultats est d'allure unimodale. Dans cette zone de concentration (environ 5 µg/l), l'écart de résultats d'une trousse à l'autre est en légère amélioration par rapport aux résultats obtenus en 2000 avec respectivement des CV toutes techniques de 10,2% (2008) et 11,5% (2000). Toutefois, la dispersion inter-laboratoire globale n'est pas négligeable compte-tenu de l'impact clinique de ce paramètre. Le réactif Vidas [DB] (résultats les plus élevés) donne en moyenne des résultats environ 30% plus élevé que le réactif Immulite 3<sup>e</sup> Génération [SB] (résultats les plus bas). Ces écarts s'expliquent essentiellement par l'hétérogénéité de reconnaissance des différentes formes circulantes de PSA par les différents systèmes de dosage (spécificité des anticorps).

On notera que la précision de chaque réactif (CV intra-réactif inter-laboratoire) est convenable. Ainsi, une majorité de trousse (8 sur 13) présente un CV inférieur ou égal à 5%.

**tableau IV** : résultats du PSA total (µg/L) en 2008. En raison de la dispersion des résultats, la moyenne toutes techniques est donnée à titre indicatif

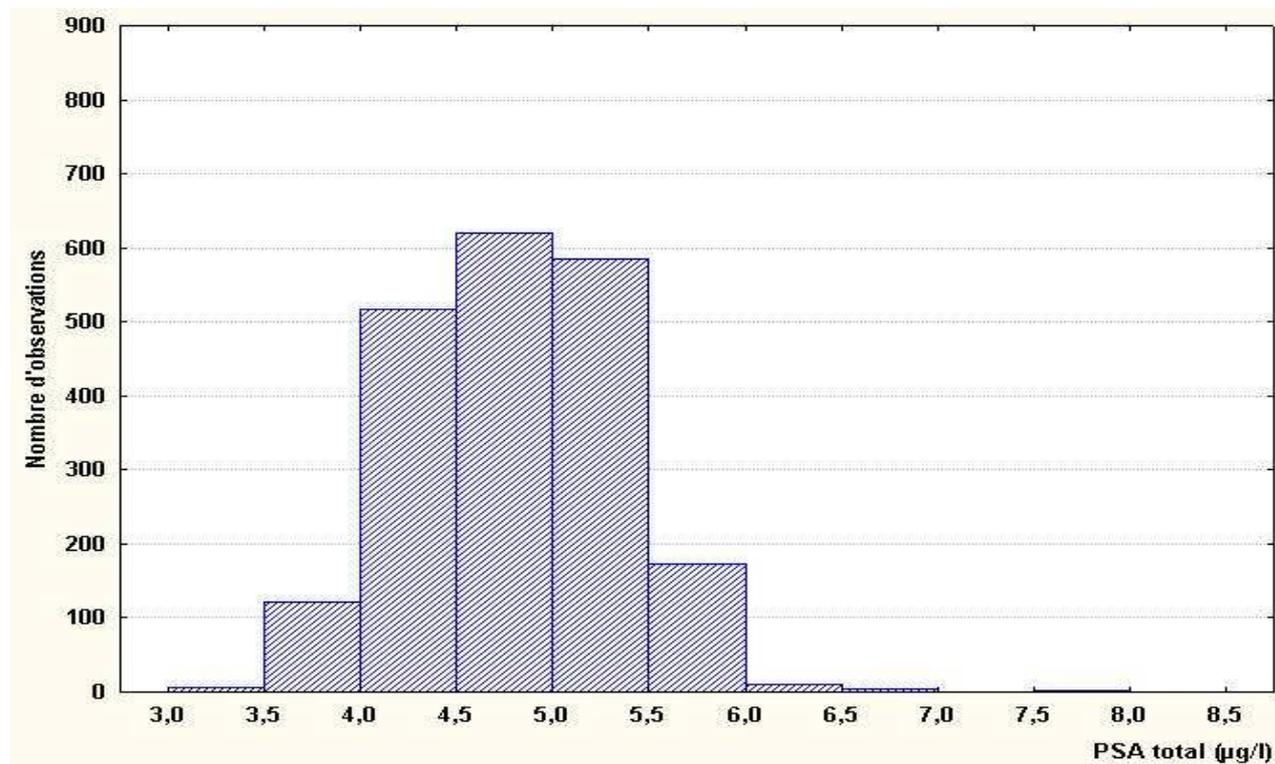
Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Moyenne toutes techniques	<b>2042</b>	<b>4,79</b>	<b>10,2</b>
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect PSA	241	4,99	5,7
DJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Axsym PSA	321	4,20	5,0
QE	BECKMAN COULTER	Access Hybritech PSA	244	5,25	3,8
RB	BIOMERIEUX	Vidia TPSA	47	4,75	6,3
DB	BIOMERIEUX	Vidas TPSA	465	5,28	5,1
KN	BRAHMS FRANCE	Kryptor total PSA	32	4,31	3,4
P5	ORTHO CLINICAL DIAG.	Vitros ECI PSA	20	4,27	5,2
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys PSAT	299	4,65	4,1
SI	SIEMENS MED. S. D.	ACS 180/Advia CentaurPSAT EQM	110	4,20	4,4
SB	SIEMENS MED. S. D.	Immulite 2000/ 2500 PSA 3G	63	3,95	5,0
SA	SIEMENS MED. S. D.	Immulite 2000 / 2500 PSA	46	4,73	6,9
NA	SIEMENS MED. S. D.	Dimension flex TPSA	22	4,67	4,6
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA pack/Stat AIA pack PA	120	4,61	4,5

Nb : nombre de résultats après exclusion des erreurs grossières

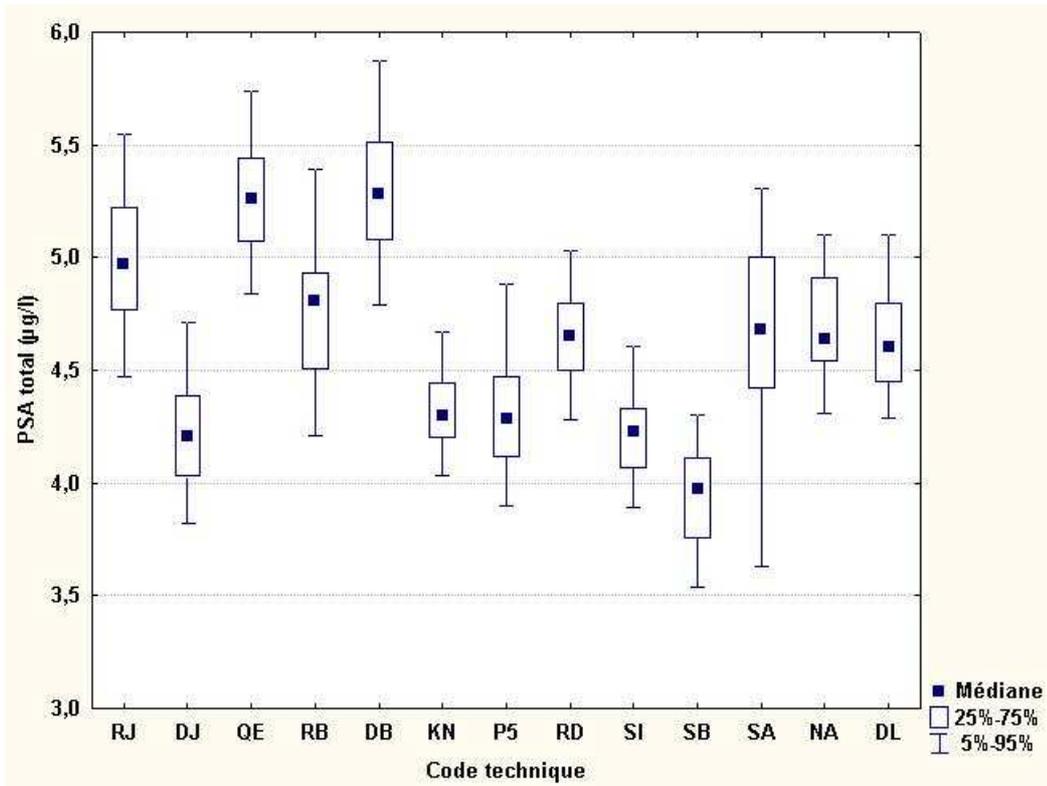
Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).

**figure 1** – échantillon IA57, histogramme de distribution des résultats du PSA total « toutes techniques ».



**figure 2** – diagramme « boîte et moustaches » des résultats obtenus lors de l'opération 08HPA2 pour le PSA total. La « boîte » représente l'espace interquartile (percentile 75 – percentile 25) ainsi que la position de la médiane (point), les « moustaches » positionnent les percentiles 5 et 95.



## PSA complexé et PSA libre

### Résultats des participants

Le dosage du PSA complexé a été réalisé par 3% des participants. Celui du PSA libre a été réalisé par 76% des participants. Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux V et VI et sur les figures 3 et 4.

Pour le dosage de la forme libre, l'écart de résultat entre les trousse est beaucoup plus important que pour le dosage du PSA T. L'importance des écarts entre trousse se traduit par la présence d'au moins deux modes sur l'histogramme de distribution des résultats.

Ainsi, l'écart entre la moyenne obtenue avec le réactif donnant la valeur la plus basse (Dimension flex [NA]) et le réactif donnant la valeur la plus haute (Access [QE]) est d'environ 60%. Dans cette zone de concentration (environ 0,5 µg/L), les résultats sont en amélioration par rapport aux résultats obtenus précédemment (CVtr = 24,9% en 2005 versus 22,9% en 2008).

La précision des réactifs (CV intra-réactif inter-laboratoire) est correcte dans l'ensemble avec 5 réactifs sur 10 présentant un CV proche de 5%.

Par contre, les résultats de PSA libre calculés à partir du PSA complexé rendus par les laboratoires utilisant les réactifs cPSA Siemens sur ACS 180 ou Advia Centaur présentent une dispersion importante.

Rappelons que ce réactif est destiné à la mesure quantitative de la fraction liée de l'antigène prostatique (cPSA). Un prétraitement de l'échantillon avec un anticorps monoclonal spécifique du PSA libre bloque celui-ci. Le système permet ensuite de doser le cPSA présent dans l'échantillon. Les anticorps permettant le dosage du cPSA sont identiques à ceux utilisés pour le dosage du PSA total Siemens. Les utilisateurs de ce réactif ont donc été amenés pour rendre un résultat de PSA libre à effectuer le calcul suivant : (PSA T – cPSA). Il semble qu'il faille chercher dans le passage du cPSA au PSA L la principale cause des mauvais résultats obtenus par les utilisateurs Siemens. Ainsi, la dispersion des résultats du PSA complexé Siemens est tout à fait correcte (tableau VI, CV =3,9%) mais l'utilisation des résultats de PSA complexé pour calculer un PSA libre accroît considérablement la dispersion (CV =35%). Ainsi, même si les dosages de PSA total et de PSA complexé présentent individuellement une précision (CV) correcte, le calcul du PSA libre avec un CV satisfaisant n'est pas réalisable.

**tableau V** : résultats du PSA libre (µg/L) en 2008. En raison de la dispersion des résultats, la moyenne toutes techniques est donnée à titre indicatif.

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Moyenne toutes techniques	<b>1715</b>	<b>0,53</b>	<b>22,9</b>
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect PSA libre	225	0,44	5,4
DJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Axsym PSA libre	255	0,38	5,8
QE	BECKMAN COULTER	Access Hybritech Free PSA	215	0,70	5,1
DB	BIOMERIEUX	Vidas FPSA	453	0,65	5,8
KN	BRAHMS FRANCE	Kryptor-Free PSA	23	0,56	5,2
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys free PSA	252	0,48	3,7
SI	SIEMENS MED. S. D.	ACS 180/Advia Centaur PSA L calculé	63	0,45	35,0
SA	SIEMENS MED. S. D.	Immulite 2000 / 2500 PSA libre	102	0,45	5,8
NA	SIEMENS MED. S. D.	Dimension flex FPSA	16	0,37	5,4
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA pack UcPA	98	0,49	8,2

Nb : nombre de résultats après exclusion des erreurs grossières

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).

**tableau VI** : résultats du PSA complexé (µg/L) en 2008.

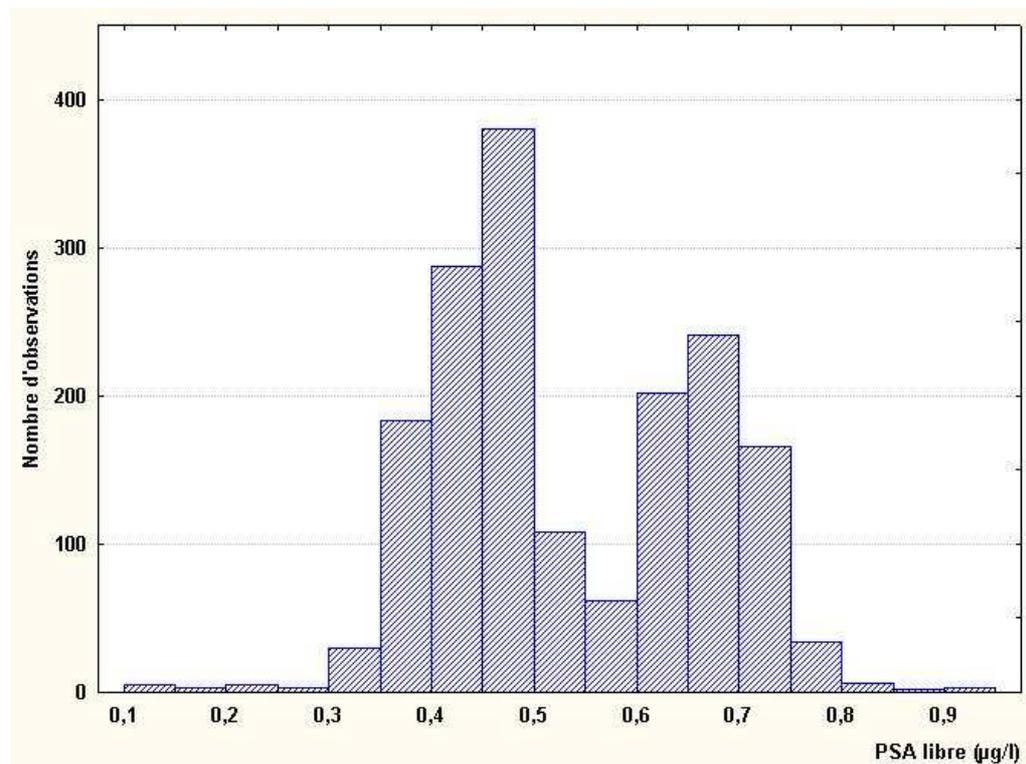
Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Moyenne toutes techniques	<b>73</b>	<b>3,76</b>	<b>3,9</b>
SI	SIEMENS MED. S. D.	ACS 180/Advia Centaur cPSA	73	3,76	3,9

Nb : nombre de résultats après exclusion des erreurs grossières

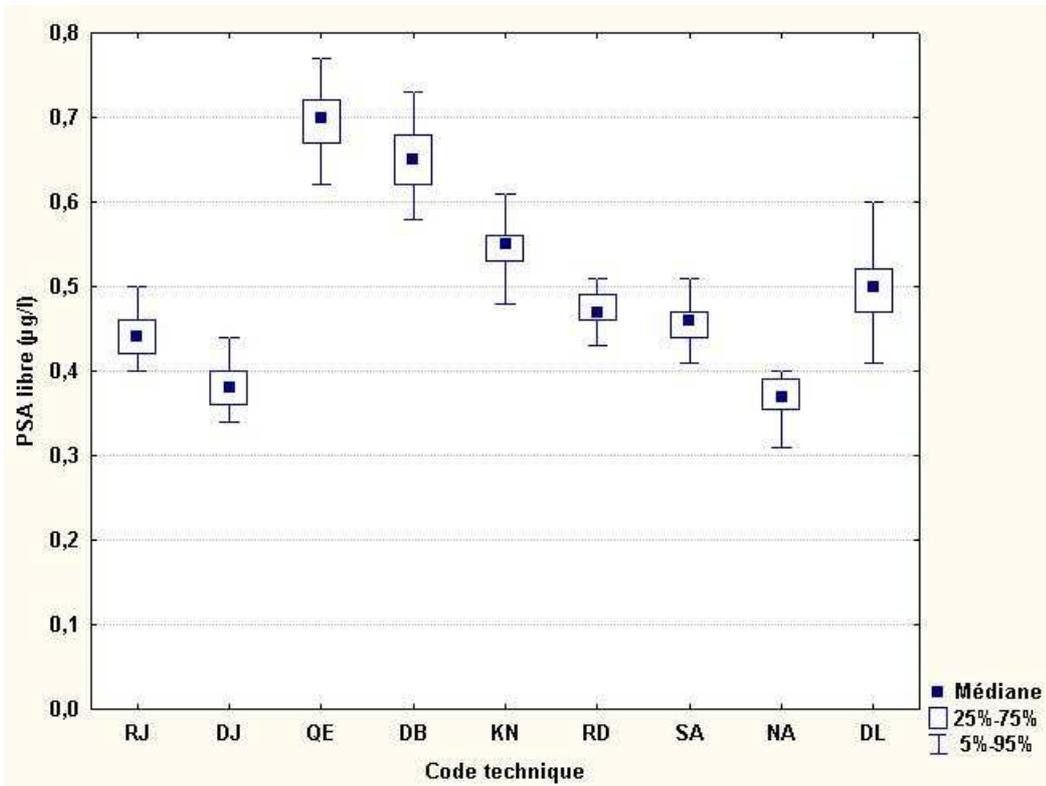
Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).

**figure 3** – échantillon IA57, histogramme de distribution des résultats du PSA libre « toutes techniques ».



**figure 4** – diagramme « boîte et moustaches » des résultats obtenus lors de l'opération 08HPA2 pour le PSA libre. La « boîte » représente l'espace interquartile (percentile 75 – percentile 25) ainsi que la position de la médiane (point), les « moustaches » positionnent les percentiles 5 et 95. Pour le réactif [SI] SIEMENS ACS : 180 / Advia Centaur, les résultats du PSA libre calculé ne sont pas représentés.



## PSA libre / PSA total

### Résultats des participants

Le rapport PSA libre / PSA total a été calculé par 75% des participants. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau VII et sur les figures 5 et 6. La distribution des résultats est d'ailleurs unimodale. La dispersion inter-laboratoire globale n'est pas négligeable (CV = 16,8%). Un couple de réactifs (SIEMENS ACS : 180/ Advia Centaur [SI]) présente une dispersion très importante (CV tr = 30,3%).

On note toutefois que, quels que soient les couples de réactifs utilisés, 97,7% des rapports PSA L / PSA T calculés sont inférieurs à 15%. Bien qu'il n'existe pas de consensus sur le seuil PSA L / PSA T, il est admis qu'en dessous de 15%, une atteinte cancéreuse est très probable.

**tableau VII** : résultats du rapport PSA libre / PSA total (%) en 2008. En raison de la dispersion des résultats, la moyenne toutes techniques est donnée à titre indicatif.

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		moyenne toutes techniques	<b>1648</b>	<b>10,89</b>	<b>16,8</b>
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect	217	8,81	6,6
DJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Axsym	234	9,05	7,1
QE	BECKMAN COULTER	Access Hybritech	215	13,26	5,1
DB	BIOMERIEUX	Vidas	382	12,22	5,8
KN	BRAHMS FRANCE	Kryptor	23	13,19	4,0
FF	Réactifs hétérogènes		71	13,57	10,2
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys	242	10,28	5,1
SI	SIEMENS MED. S. D.	ACS 180/Advia Centaur	51	11,22	30,3
SA	SIEMENS MED. S. D.	Immulite 2000 / 2500	95	10,96	11,6
NA	SIEMENS MED. S. D.	Dimension flex FP5A	16	8,03	6,4
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA	96	10,59	8,9

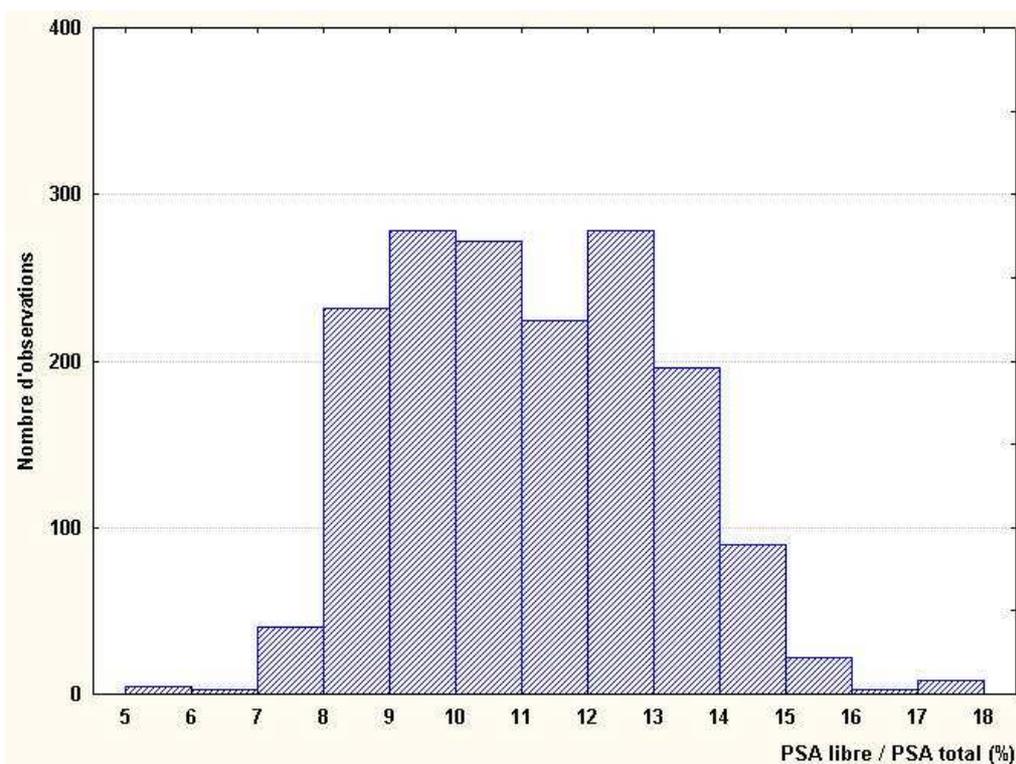
Nb : nombre de résultats après exclusion des erreurs grossières

Mtr : Moyenne tronquée

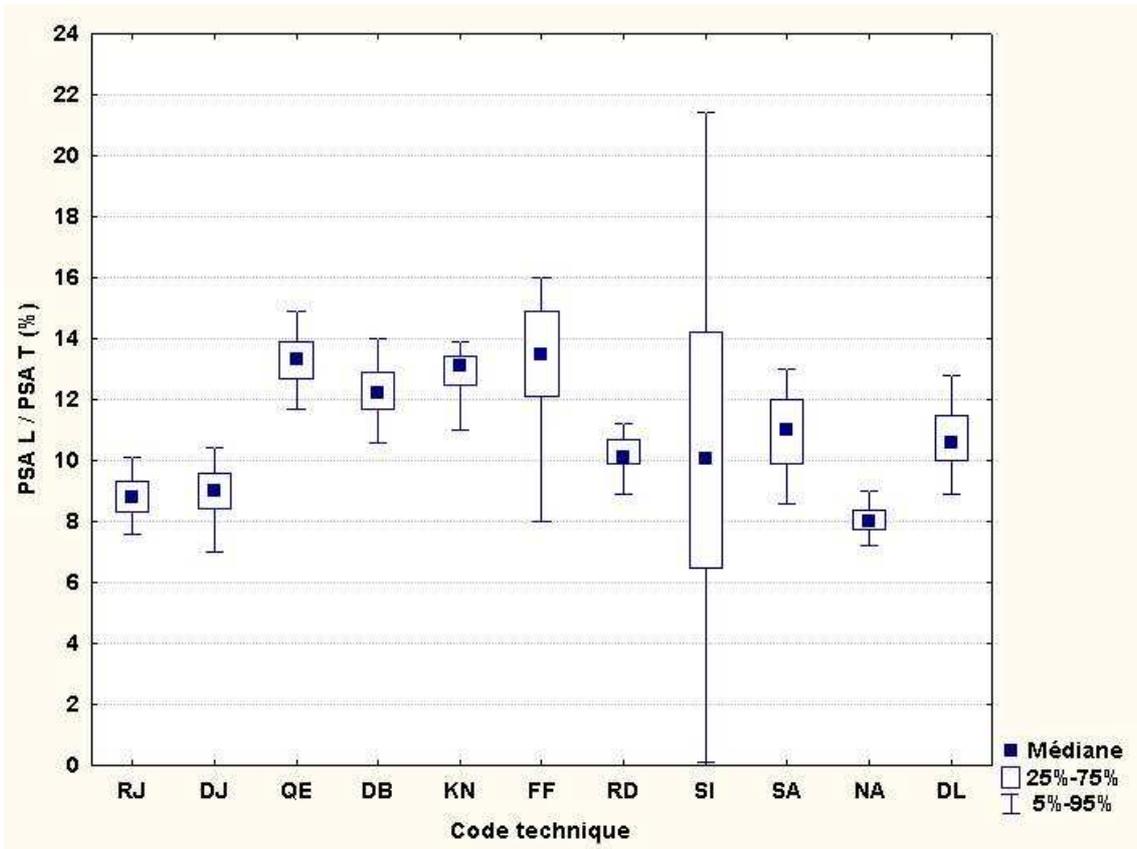
CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).

NB : lorsque les réactifs utilisés pour le dosage du PSA T et du PSA L sont différents, le rapport PSA L / PSA T est codé FF (réactifs hétérogènes).

**figure 5** – échantillon IA57, histogramme de distribution des résultats du rapport PSA libre / PSA total « toutes techniques ».



**figure 6** – diagramme « boîte et moustaches » des résultats obtenus lors de l'opération 08HPA2 pour le rapport PSA libre/PSA total. La « boîte » représente l'espace interquartile (percentile 75 – percentile 25) ainsi que la position de la médiane (point), les « moustaches » positionnent les percentiles 5 et 95.



## ACE

### Echantillon IA57

#### Résultats des participants

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) est une glycoprotéine de haut poids moléculaire très fortement exprimée dans de nombreux carcinomes, en particulier, les carcinomes colo-rectaux. C'est un marqueur de première intention dans le suivi de la réponse au traitement du cancer du colon.

Le dosage de l'ACE a été réalisé par 78% des participants. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau VIII et sur les figures 7 et 8. La distribution des résultats est d'allure unimodale, très étalée sur la droite. Cet étalement est dû aux résultats plus élevés rendus par les réactifs AIA [DL] et Immulite [SA] utilisés par 9,8% des participants.

La précision de chaque réactif (CV intra-réactif inter-laboratoire) est correcte avec 8 troussees sur 10 présentant un CV inférieur ou égal à 5%.

**tableau VIII** : résultats de l'ACE ( $\mu\text{g/L}$ ) en 2008. En raison de la dispersion des résultats, la moyenne toutes techniques est donnée à titre indicatif

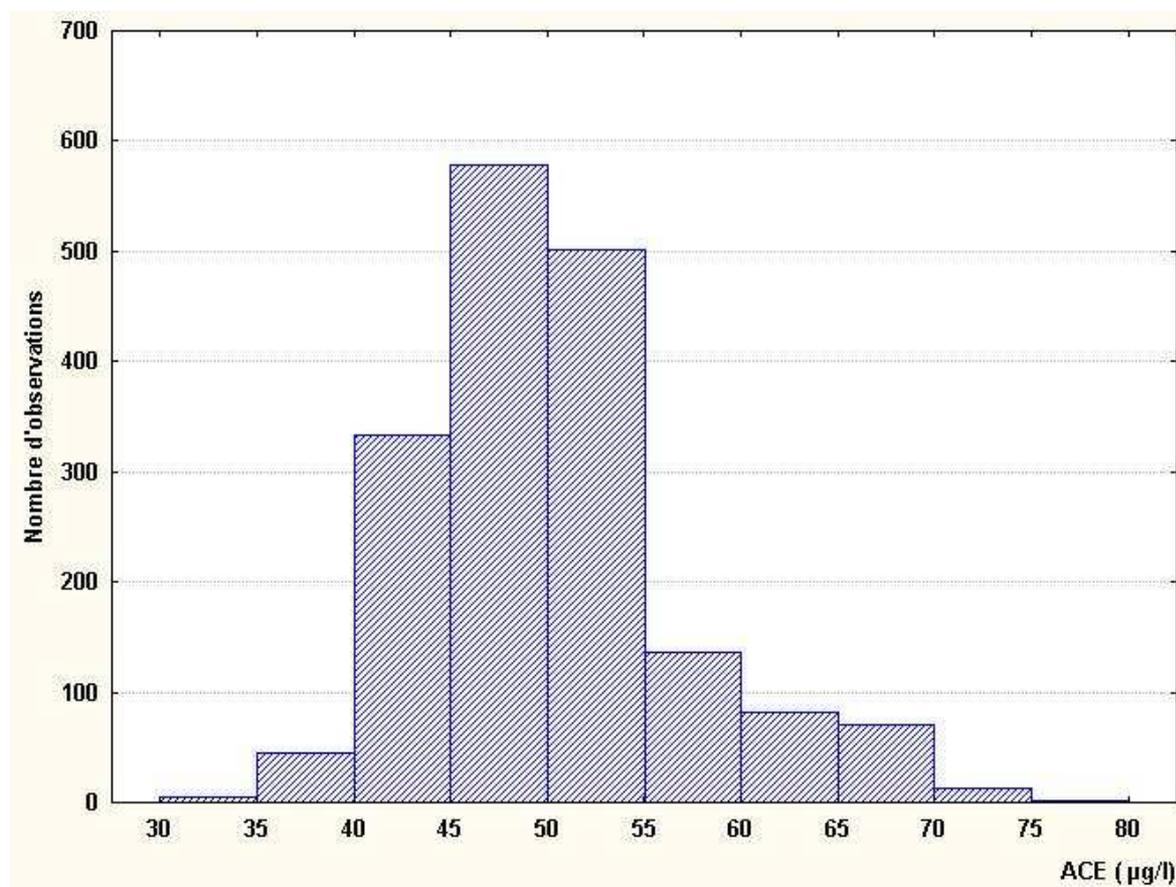
Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Moyenne toutes techniques	<b>1767</b>	<b>48,70</b>	<b>9,2</b>
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect ACE	205	49,41	4,0
DJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Axsym ACE	253	52,68	6,3
QE	BECKMAN COULTER	Access ACE	200	49,56	4,9
DB	BIOMERIEUX	VIDAS CEAS	459	48,65	6,5
KN	BRAHMS FRANCE	Kryptor CEA	33	42,40	3,2
P5	ORTHO CLINICAL DIAG.	Vitros ECI ACE	30	53,53	4,4
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys ACE	272	42,44	4,1
SI	SIEMENS MED. S. D.	ACE -ACS:180 / ADVIA Centaur/ADVIA Centaur	135	50,48	4,2
SA	SIEMENS MED. S. D.	Immulite 2000/ 2500 ACE	72	63,81	5,0
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA / Stat AIA Pack CEA	101	65,02	4,8

Nb : nombre de résultats après exclusion des erreurs grossières

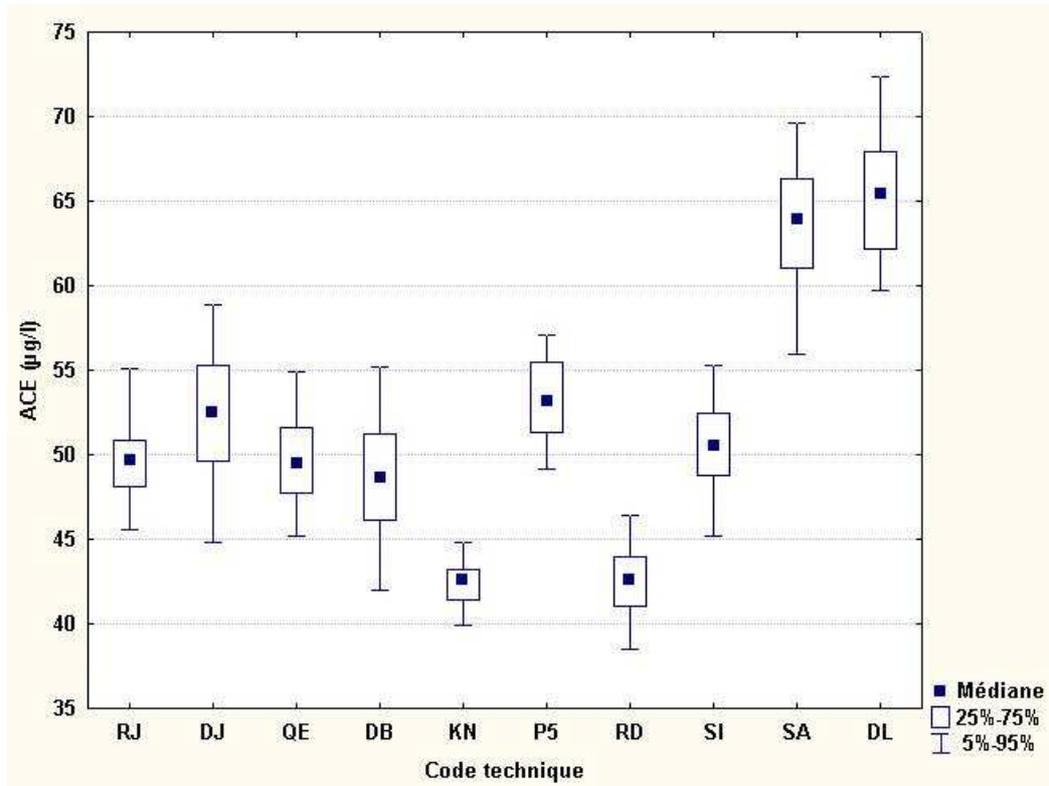
Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).

**figure 7** – échantillon IA57, histogramme de distribution des résultats de l'ACE « toutes techniques ».



**figure 8** – diagramme « boîte et moustaches » des résultats obtenus lors de l'opération 08HPA2 pour l'ACE. La « boîte » représente l'espace interquartile (percentile 75 – percentile 25) ainsi que la position de la médiane (point), les « moustaches » positionnent les percentiles 5 et 95.



## CA 15-3 Echantillon IA57

### Résultats des participants

Le CA 15-3 est un antigène associé aux tumeurs mammaires humaines reconnu et dosé à l'aide de 2 anticorps monoclonaux. C'est une glycoprotéine de haut poids moléculaire. 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 le suivi de l'efficacité des traitements après reprise métastatique.

Le dosage du CA 15-3 a été réalisé par 70% des participants. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau IX et sur les figures 9 et 10. La distribution des résultats est d'allure bimodale. Cette allure est due aux résultats du réactif Immulite [SA] qui sont environ 2 fois plus élevés que les résultats rendus par les autres réactifs (figure 10).

La dispersion inter-laboratoire globale (CV < 10%) et la précision de chaque réactif (CV intra-réactif inter-laboratoire) sont correctes avec 6 trouses sur 11 présentant un CV inférieur à 5%.

**tableau IX** : résultats du CA 15-3 (kU/L) en 2008. En raison de la dispersion des résultats, la moyenne toutes techniques est donnée à titre indicatif

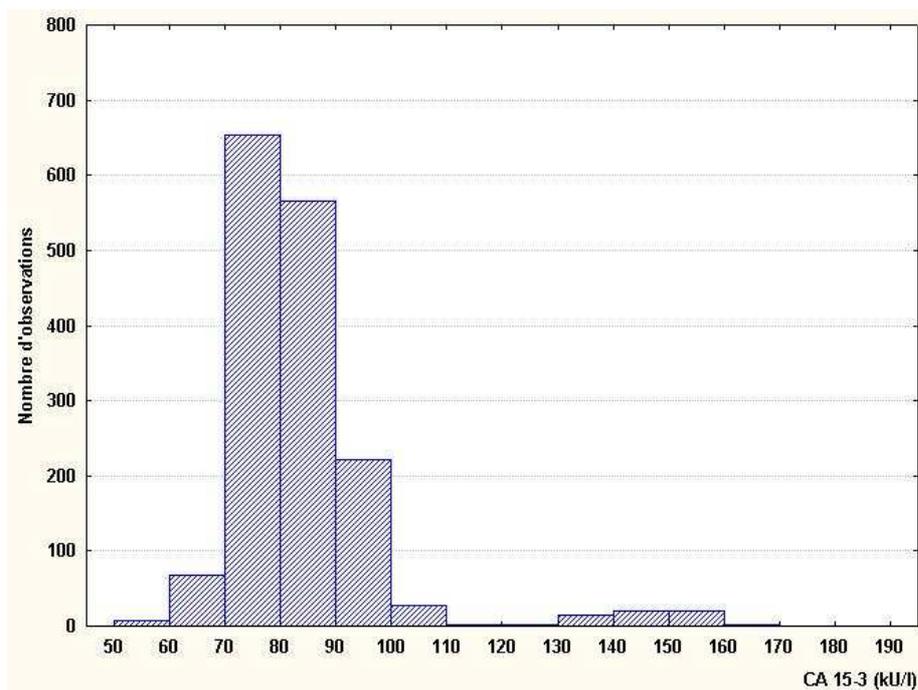
Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Moyenne toutes techniques	<b>1606</b>	<b>81,10</b>	<b>8,7</b>
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect CA 15.3	173	90,48	6,7
DJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Axsym CA15.3	245	78,99	6,9
GE	BECKMAN COULTER	Access BR Monitor	163	73,51	4,8
DB	BIOMERIEUX	Vidas CA15.3	440	77,73	3,8
KN	BRAHMS FRANCE	Kryptor CA15-3	36	91,32	2,8
P5	ORTHO CLINICAL DIAG.	Vitros ECI CA15.3	22	93,96	3,6
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys CA15-3	247	81,30	4,9
SI	SIEMENS MED. S. D.	Advia Centaur/ Advia Centaur CP CA15.3	109	91,33	6,0
SA	SIEMENS MED. S. D.	Immulite 2000 / 2500 BR-MA	60	146,04	4,5
RI	SIEMENS MED. S. D.	ACS: 180/AD/MA Centaur BR(CA15.3)	9	98,31	9,9
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA pack / Stat AIA Pack 27-29	91	85,56	6,2

Nb : nombre de résultats après exclusion des erreurs grossières

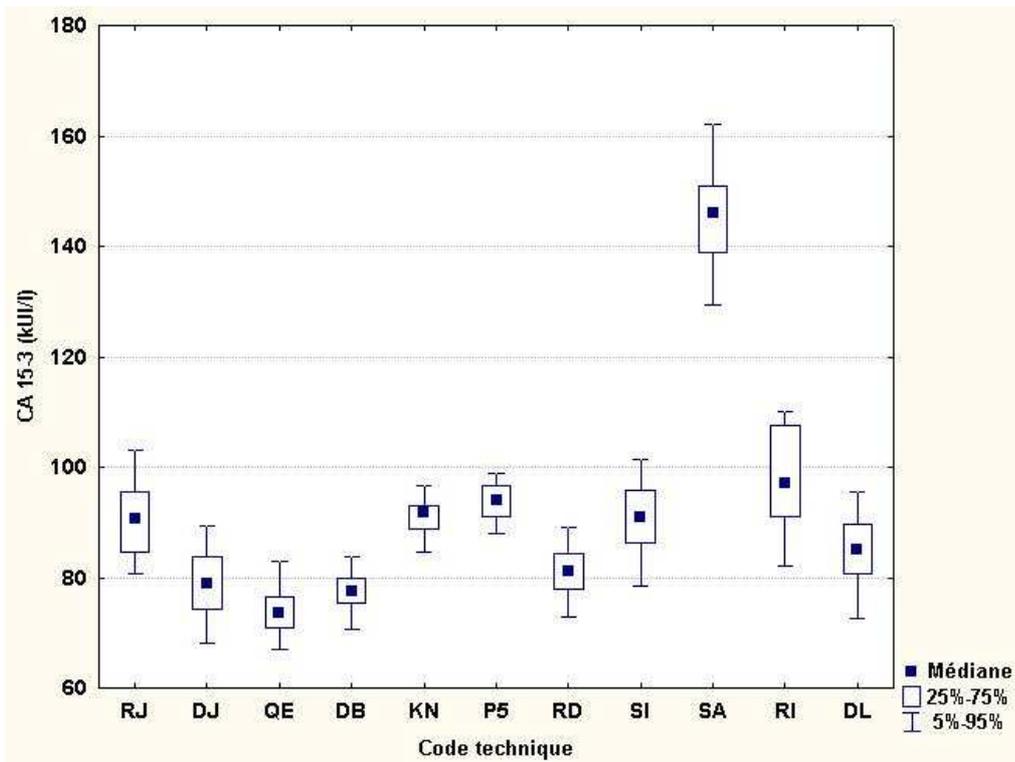
Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).

**figure 9** – échantillon IA57, histogramme de distribution des résultats du CA 15-3 « toutes techniques ».



**figure 10** – diagramme « boîte et moustaches » des résultats obtenus lors de l'opération 08HPA2 pour le CA15-3. La « boîte » représente l'espace interquartile (percentile 75 – percentile 25) ainsi que la position de la médiane (point), les « moustaches » positionnent les percentiles 5 et 95.



## CA 19-9 Echantillon IA57

### Résultats des participants

L'antigène carbohydraté 19-9 (CA 19-9) est une glycoprotéine circulante de type mucine, portant de manière répétitive un épitope carbohydraté, pentasaccharide sialylé Lewis, reconnu spécifiquement par l'anticorps monoclonal anti-CA 19-9. Il est synthétisé par les cellules du pancréas humain normal et des canaux biliaires, mais également par l'épithélium gastrique, colique, endométrial et salivaire. Une élévation sérique du CA 19-9 a été montrée en présence des pathologies suivantes : tumeurs du tractus digestif (adénocarcinomes pancréatiques, gastriques et colo-rectaux) ; cancers des voies biliaires ; cystadénocarcinomes mucineux de l'ovaire et adénocarcinomes utérins.

Le dosage du CA 19-9 a été réalisé par 67% des participants. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau X et sur les figures 11 et 12.

La précision de chaque réactif (CV intra-réactif inter-laboratoire) est correcte avec 5 trousse sur 10 présentant un CV proche ou inférieur à 5%.

Cependant, la distribution des résultats est d'allure bimodale. Cette allure est due aux résultats obtenus par le réactif Architect [RJ] qui est utilisé en 2008 par 9,6% des participants. Depuis la modification de la trousse Architect en juin 2005 (cf annales 2005 – 2007), les résultats de l'Architect [RJ] s'écartent nettement des résultats obtenus par les autres réactifs (figure 12) et sont tellement éloignés de la cible qu'ils ont tous été exclus par la procédure de calcul de la moyenne tronquée globale ainsi que du CV toutes techniques.

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

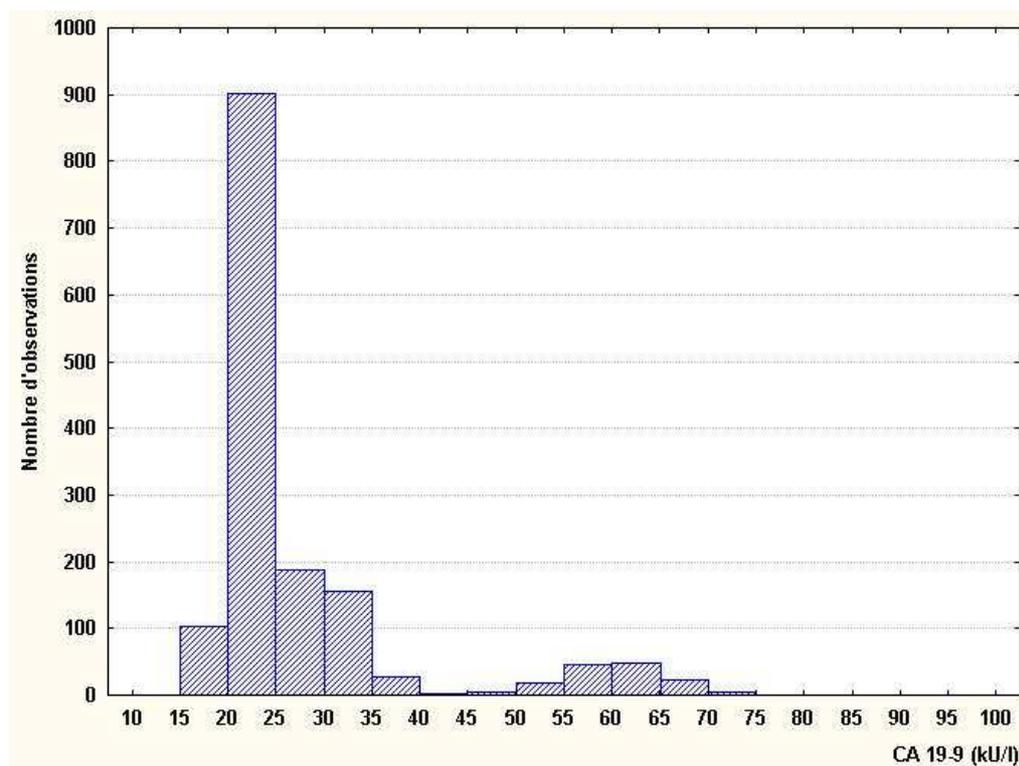
Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Moyenne toutes techniques	<b>1525</b>	<b>23,21</b>	<b>14,3</b>
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect CA19.9	146	59,89	7,0
DJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Axsym CA19.9	228	23,42	10,3
QE	BECKMAN COULTER	Access GI Monitor	128	21,56	7,1
DB	BIOMERIEUX	Vidas CA19.9	464	21,16	4,1
KN	BRAHMS FRANCE	Kryptor CA19.9	34	32,95	4,7
P5	ORTHO CLINICAL DIAG.	Vitros ECI CA19.9	14	33,70	2,1
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys CA19.9	244	23,26	5,4
SI	SIEMENS MED. S. D.	Advia Centaur CA19.9	104	30,94	9,8
SA	SIEMENS MED. S. D.	Immulate 2000 / 2500 GI-MA	62	21,31	6,6
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA pack / Stat AIA pack SLA	91	30,78	5,4

Nb : nombre de résultats après exclusion des erreurs grossières

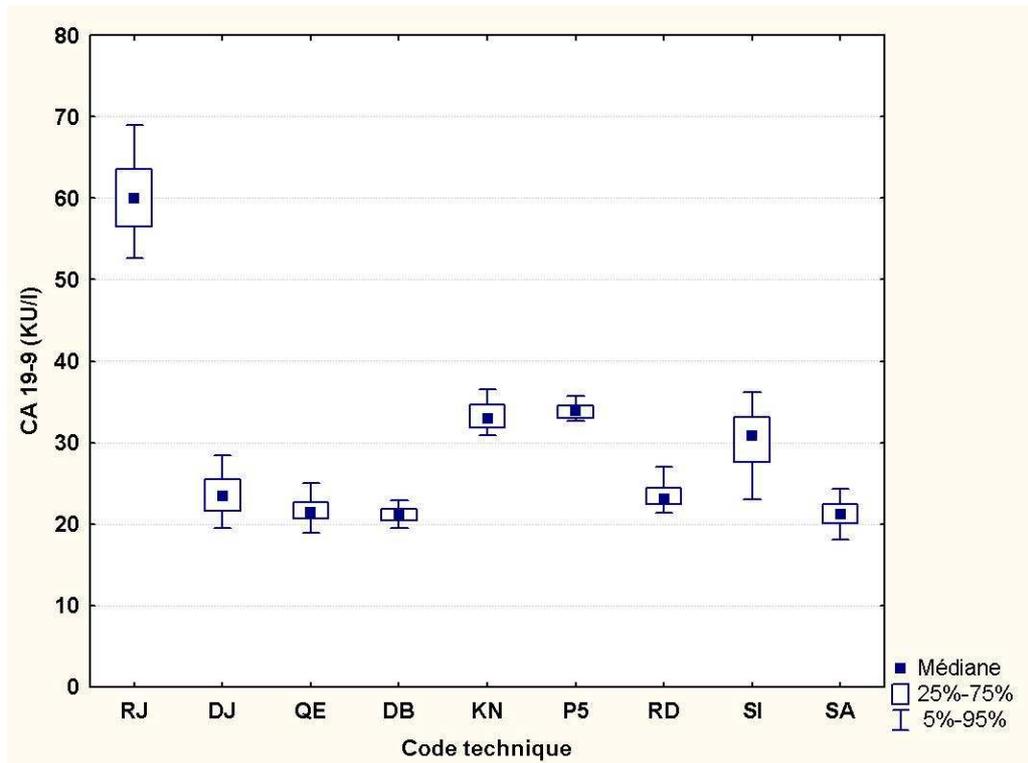
Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).

**figure 11** – échantillon IA57, histogramme de distribution des résultats du CA 19-9 « toutes techniques ».



**figure 12** – diagramme « boîte et moustaches » des résultats obtenus lors de l'opération 08HPA2 pour le CA19-9. La « boîte » représente l'espace interquartile (percentile 75 – percentile 25) ainsi que la position de la médiane (point), les « moustaches » positionnent les percentiles 5 et 95.



## CA 125 Echantillons IA57

### Résultats des participants

Cet antigène a été isolé d'une lignée cellulaire issue d'un cancer de l'ovaire. Il est particulièrement utile pour le suivi des cancers de l'ovaire.

Le dosage du CA 125 a été réalisé par 61% des participants. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau VIII et sur les figures 13 et 14.

La distribution des résultats est d'allure discrètement bimodale, très étalée sur la droite. Les résultats sont dispersés (CV inter-laboratoires global >10%).

Cet étalement est dû :

- d'une part aux résultats plus élevés rendus par les réactifs AIA [DL], Architect [RJ] et Axsym [DJ] utilisés par 28,5% des participants en 2008.
- d'autre part aux résultats abaissés rendus par le réactif Kryptor [KN] (2,6% des participants en 2008).

La précision de chaque réactif (CV intra-réactif inter-laboratoire) est correcte pour la concentration contrôlée (environ 66 kU/L) avec respectivement 6 trousses sur 10 présentant un CV inférieur ou proche de 5%.

**tableau VIII** : résultats du CA 125 (kU/L) en 2008. En raison de la dispersion des résultats, la moyenne toutes techniques est donnée à titre indicatif.

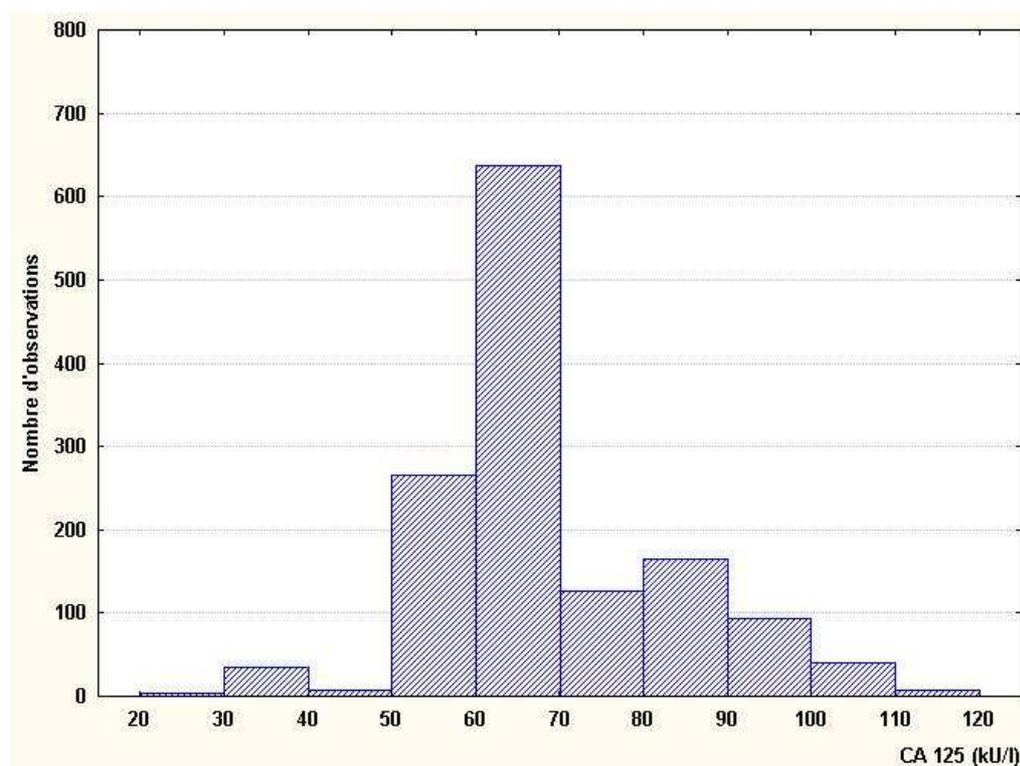
Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Moyenne toutes techniques	<b>1381</b>	<b>66,24</b>	<b>13,6</b>
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect CA125I	132	83,14	6,1
DJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Axsym CA125	177	83,54	9,0
QE	BECKMAN COULTER	Access OV Monitor	112	60,06	4,6
DB	BIOMERIEUX	Vidas CA125 II	435	61,61	5,4
KN	BRAHMS FRANCE	Kryptor CA125 II	36	34,42	5,1
P5	ORTHO CLINICAL DIAG.	Vitros ECI CA125	16	60,43	2,7
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys CA125	222	63,79	3,3
SI	SIEMENS MED. S. D.	CA125 II Advia Centaur/Advia Centaur CP	101	63,70	5,6
SA	SIEMENS MED. S. D.	Immulinite&Immulinite 2000&Immulinite 2500 OM-M	55	58,80	6,0
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA / Stat AIA Pack OVCA	84	98,43	5,9

Nb : nombre de résultats après exclusion des erreurs grossières

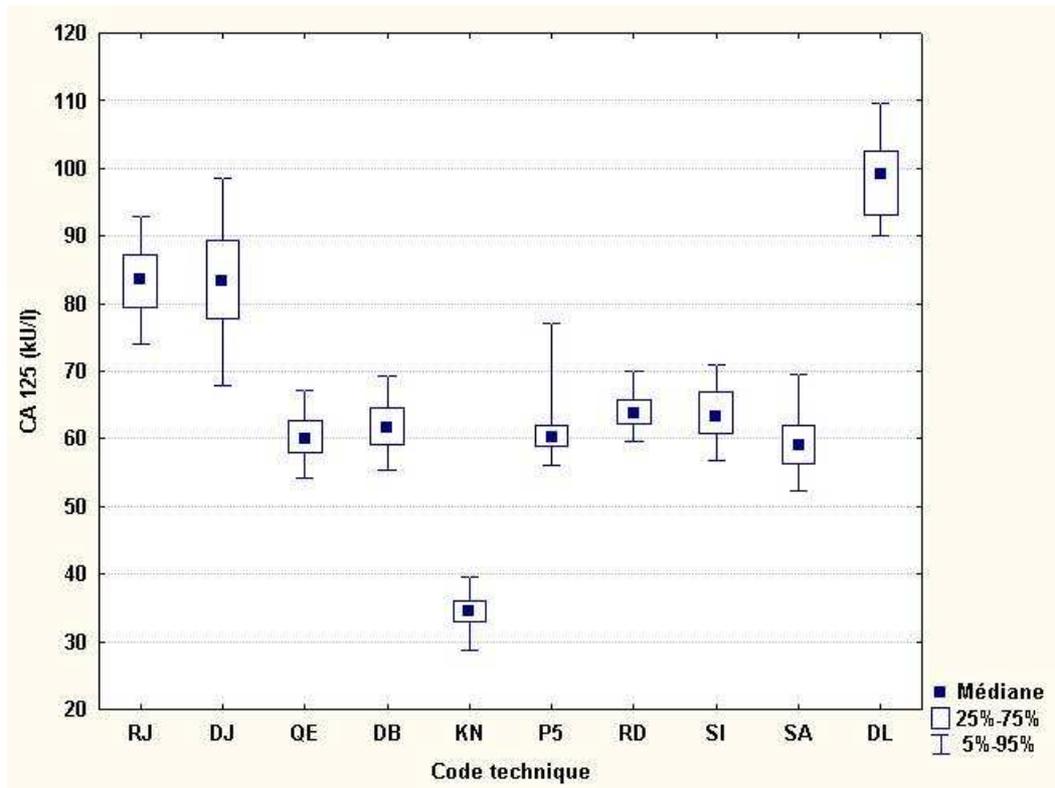
Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).

**figure 13** – échantillon IA57, histogramme de distribution des résultats du CA 125 « toutes techniques ».



**figure 14** – diagramme « boîte et moustaches » des résultats obtenus lors de l'opération 08HPA2 pour le CA125. La « boîte » représente l'espace interquartile (percentile 75 – percentile 25) ainsi que la position de la médiane (point), les « moustaches » positionnent les percentiles 5 et 95.



## Commentaires

Le tableau IX récapitule les résultats statistiques obtenus lors de l'opération 08HPA2 : 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 ( $n \geq 9$ ).

Les analytes les plus dosés en 2008 étaient par ordre décroissant : PSA total, ACE, PSA libre, CA15-3, CA19-9, CA125.

Le nombre moyen d'analytes dosés par laboratoire était de l'ordre de 5 sur les 6 proposés en 2008.

Pour les niveaux de concentration testés, l'analyse des résultats statistiques obtenus en 2008 (figure 15) montre que :

- la variabilité inter-laboratoire globale représentant les écarts inter-trousses (CVtr toutes techniques) de 3 analytes (PSA total, ACE, CA15-3) est modérée (CVtr inférieur ou proche de 10%) sans amélioration franche des performances comparée aux résultats obtenus antérieurement. On note des performances du même ordre pour le PSA total (versus résultats de 2000) et l'ACE (versus résultats de 2007) et légèrement détériorées pour le CA15-3 (versus résultats de 2007).
- Pour les 3 autres analytes (PSA libre, CA19-9 et CA125), la variabilité inter-laboratoire globale est plus importante (CVtr supérieur ou proche de 15 %). Toutefois, en regard des résultats antérieurs, les performances sont en amélioration pour le PSA libre (résultats de 2005), le CA19-9 (résultats de 2007) et le CA125 (résultats de 2005).
- L'analyse des CV intra-réactif médians montre que les réactifs utilisés sont, sauf exception, suffisamment précis (CV intra-réactif médian proche de 5%)

Enfin, rappelons que pour le PSA libre et le CA19-9, certains résultats discordants persistent depuis 2007.

Concernant les résultats du PSA libre, comme en 2007, nous avons observé que l'utilisation des résultats de PSA complexé Siemens pour calculer le PSA libre accroît considérablement la dispersion.

Pour le CA19-9, comme en 2007, un écart important est observé entre les résultats obtenus avec Architect et les autres trousse (résultats en moyenne 2,5 fois plus élevés).

Suite à l'opération « marqueurs tumoraux de 2007 (07HPA2) et afin de s'assurer de l'absence de risque d'incident, l'Afssaps a mis en place en 2008 un contrôle de lot ponctuel de la trousse Architect CA 19-9 (cf annales 07HPA2). Les écarts observés entre Architect et les autres trousse sont connus du fabricant Abbott. Ce dernier, après discussion avec l'Afssaps, a décidé de vérifier la pertinence clinique de sa trousse en comparant les résultats obtenus pour un même panel d'échantillons sur Architect et sur Kryptor (Brahms). L'étude a été réalisée au centre René Huguenin de Saint Cloud par le Professeur Dominique Bellet. Selon Abbott Diagnostic, les études réalisées en France et à l'étranger confirment que dans la zone physiologique, les résultats obtenus avec la trousse Architect restent bas alors que dans la zone pathologique, les résultats sont amplifiés. Pour Abbott Diagnostic, ces écarts dans les concentrations élevées ne remettent pas en cause les performances de sensibilité et de spécificité de la trousse. On peut toutefois remarquer que si le dosage est effectué dans le cadre d'une évaluation de l'efficacité thérapeutique et/ou dans le cadre de la détection de récurrences, la surestimation des résultats dans la zone pathologique peut tout de même susciter l'inquiétude du médecin et du patient et entraîner des investigations complémentaires.

**tableau IX** : récapitulatif des résultats « toutes techniques » (nombre de réponses, moyenne, coefficient de variation et CV médian) obtenus lors des opérations 08HPA2.

		<b>IA57</b>
PSA total (µg/L)	Nombre total de résultats	2044
	<b>Moy tr</b>	<b>4,79</b>
	CV tr (%)	10,2
	CV median (%)	5,0
PSA libre (µg/L)	Nombre total de résultats	1730
	<b>Moy tr</b>	<b>0,68</b>
	CV tr (%)	22,8
	CV median (%)	5,4
PSA L / PSA T (%)	Nombre total de résultats	1711
	<b>Moy tr</b>	<b>10,9</b>
	CV tr (%)	16,8
	CV median (%)	6,5
ACE (µg/L)	Nombre total de résultats	1772
	<b>Moy tr</b>	<b>48,7</b>
	CV tr (%)	9,2
	CV median (%)	4,6
CA 15-3 (kU/L)	Nombre total de résultats	1608
	<b>Moy tr</b>	<b>81,1</b>
	CV tr (%)	8,7
	CV median (%)	4,9
CA 19-9 (kU/L)	Nombre total de résultats	1528
	<b>Moy tr</b>	<b>23,2</b>
	CV tr (%)	14,3
	CV median (%)	6,0
CA 125 (kU/L)	Nombre total de résultats	1382
	<b>Moy tr</b>	<b>66,2</b>
	CV tr (%)	13,6
	CV median (%)	5,5

**figure 15** – CVtr « toutes techniques » et CV médian obtenus avec l'échantillon IA57 (2008) et avec des échantillons présentant des concentrations équivalentes lors d'opérations antérieures.

