

Groupe de Travail
Evaluation PSA

Y. Fulla
AS. Gauchez
PJ. Lamy
JF. Morin
X. Rebillard
C. Sault
F. Thuillier



EVALUATION DES DOSAGES DE PSA TOTAL ET LIBRE
DISPONIBLES EN FRANCE EN 2012

Travail réalisé sous l'égide de 4 sociétés savantes : l'Association Française d'Urologie (AFU), Collège National de Biochimie des Hôpitaux (CNBH), Société Française de Biologie Clinique (SFBC), Société Française de Médecine Nucléaire-Groupe de Biologie Spécialisée (SFMN-GBS).

AFU : Présidents : P. Coloby, JL Descotes. Comité de Cancérologie : M. Soulié, L. Salomon, A. Méjean, F. Rozet

CNBH : Présidentes : C. Poupon, M. Rota

SFBC : Présidents : A. Legrand, J. Goudable

SFMN-GBS : Présidente : AS. Gauchez

Evaluateurs :

S. Bailleul, Hôpital Tenon, Paris
F. Boux de Casson, CHU Angers
D. Brault, Hôpital Tenon, Paris
Y. Cano, CH Vannes
M. Capdeville, CH Neufchâteau
A. Charrié, CHU Lyon
K. Chikh, CHU Lyon
C. Claise, CH Melun
R. Cohen, CHU Lyon
P. Deleplanque, CH Niort
AS. Gauchez, CHU Grenoble

A. Georges, CHU Bordeaux
X. Heches, CH Mont-de-Marsan
PJ. Lamy, CRLC Montpellier
M. Marchaison, CH Hyères
A. Marinier, CH Versailles
C. Massart, CHU Rennes
G. Méchin, CH Eaubonne-Montmorency
MP. Moineau, CHU Brest
JC. Monboisse, CHU Reims
N. Reix, CHU Strasbourg
C. Sault, Biomnis Lyon

Correspondance à Y. Fulla : yvonne.fulla@gmail.com

Pr. J-Y. Devaux, Faculté de Médecine P. et M. Curie UPMC, site Saint-Antoine
Laboratoire de Biophysique

RAPPORT D'ÉVALUATION DES DOSAGES DE PSA TOTAL ET LIBRE EN 2012

Introduction

Depuis les années 2000 on peut constater une amélioration des résultats du Contrôle National de Qualité (CNQ) en raison de l'adoption du standard international WHO PSAT de composition 90:10 (soit 90% PSA lié et 10% PSA libre) par presque tous les fabricants excepté Beckman qui a conservé le standard Hybritech usuellement référencé auparavant. Cependant la variabilité reste notable pour le dosage du PSA total (PSAT) en zone de PSA libre élevé (> 20%). La variabilité du dosage de PSA libre (PSAL) est encore plus importante par manque d'harmonisation de standardisation. Au vu de l'importance du marché du PSA et des conséquences de la variabilité des résultats des dosages, l'ANSM (ex-Afssaps) avait initié une évaluation des dosages de PSA dans le cadre de sa mission de contrôle de marché débutée en 2004 portant sur toutes les trousse de PSA recensées en France à cette époque, et rendu son rapport en 2008 (consultable sur le site de l'ANSM, <http://ansm.sante.fr/>). Une partie plus réglementaire intitulée «checklist directive» dont le but est de cocher si les informations obligatoires définies par la directive 98/79/CE figurent dans la notice (ex : vérifier que les valeurs de référence du PSA sont mentionnées dans les notices par pathologie, type de traitement etc).

A l'issue de cette évaluation, des recommandations d'amélioration et de mise en conformité ont été formulées à l'encontre des fournisseurs de trousse de PSA non conformes en France.

Nombre de trousse de PSA recensées en France et soumises à l'évaluation en 2004 :

- 22 PSA Total
- 14 PSA Libre
- 1 PSA Complexé

Une liste réactualisée des trousse utilisées en 2012 d'après les réponses au dernier CNQ ANSM montre une diminution du nombre de techniques utilisées. Les tests à détermination rapide tels que PSA-Watch quantitatif (AVF), Quicktest PSA (LeComplémentAlimentaire), et d'autres non répertoriés en France n'ont pas été inclus dans l'étude car ces dosages sont réalisés sur sang total dans des conditions de matrice différentes de l'environnement sérique ou plasmatique.

Nombre de trousse de PSA recensées en France en 2012 et soumises à l'évaluation actuelle :

- 14 PSA Total
- 12 PSA Libre
- 1 PSA Complexé

Pendant ces 10 dernières années, les observations recueillies par le Contrôle National de Qualité ANSM obligatoire (CNQ) et le Contrôle Externe de Qualité Probioqual volontaire (CEQ) ont démontré la persistance d'une variabilité des réponses en PSAT entre les différentes trousse malgré l'harmonisation de la standardisation WHO. Ces programmes d'évaluation externe de la qualité montrent une variabilité encore plus importante des dosages de PSAL. Les résultats du CNQ ANSM depuis 2003 révèlent les mêmes profils de distribution des réponses des différents laboratoires de biologie médicale couvrant presque toutes les techniques de dosage du PSA utilisées en France, avec une très large majorité de dosages regroupée sur quelques gros fournisseurs de techniques automatiques (environ 5-6 plates-formes). On peut noter que jusqu'à 2010 environ 30 % des laboratoires utilisent le système VIDAS Biomérieux, donc une implication importante de cette technique dans le paysage du PSA français. Cette proportion est ramenée à 10 % en 2012.

D'après les relevés du CNQ PSA de l'ANSM (fig. 1-2), on peut observer pour PSAT, PSAL et rapport PSAL/PSAT % :

PSA total : réponse unimodale mais de dispersion variable selon la proportion de PSA libre.

La reproductibilité est bonne pour chaque technique avec un coefficient de variation faible (CV < ou = à 5%). Il y a une nette amélioration par rapport aux années précédentes.

Les réponses des dosages PSA Beckman standardisés en WHO sont plus faibles d'environ 20-30% que les dosages standardisés en Hybritech, avec un même dosage de PSAL, d'où le calcul d'un rapport différent selon l'utilisation du standard PSAT.

PSA libre : toujours une distribution bimodale avec des CV élevés.
On note 2 familles de dosage de PSA libre avec plus de 30% d'écart.

Ratio PSAL/PSAT : distribution monomodale quand on est proche de la composition 90:10 (zone de cancer de prostate) mais avec une grande dispersion, et distribution bimodale dès que l'on dépasse 15% de PSA libre (zone de non-cancer de prostate). Cette hétérogénéité implique un seuil de référence spécifique de la technique utilisée, ces notions n'étant pas toujours mentionnées dans les articles critiquant l'utilisation du PSAL et du rapport L/T%.

Ces mêmes observations peuvent être relevées dans les extraits des CQ internationaux, sur un exemple de contrôle PSA en 2011 du NEQAS britannique (fig. 3) et du CAP SURVEY américain (fig.4).

Devant la persistance des problèmes sur les dosages de PSA décrits au moment de l'évaluation ANSM en 2004, il apparaît aux yeux des sociétés savantes de biologie et d'urologie concernées de faire l'état des lieux des dosages proposés aujourd'hui aux utilisateurs du PSA en France avec toutes les conséquences qu'impliqueraient des résultats erronés dans la détection précoce et le suivi thérapeutique du cancer de la prostate.

Par ailleurs, il apparaît important de confronter la couverture en PSA du marché français avec la qualité des dosages les plus utilisés en termes de justesse et d'équimolarité.

Les 2 tableaux suivants montrent l'évolution entre 2008 et 2012 du nombre de trousse de PSAT et de PSAL disponibles sur le marché français et la répartition des systèmes les plus utilisés d'après les données du contrôle national de qualité obligatoire des dosages de PSA par l'ANSM.

Paramètres	Nb de réactifs utilisés			
	2012	2011	2009	2008
PSA total	14	17	18	17
PSA libre	13	15	15	14

ANSM 2012 (N=1398)	ANSM 2011 (N=2050)	ANSM 2009 (N=2127)	ANSM 2008 (N=2300)
<ul style="list-style-type: none"> • Roche 25% • Abbott 21% • Siemens 13% • Beckman 13% • Biomérieux 11% • Tosoh 4% 	<ul style="list-style-type: none"> • Biomérieux 23% • Abbott 23% • Roche 16% • Beckman 10% • Siemens 10% • Tosoh 4% 	<ul style="list-style-type: none"> • Biomérieux 28% • Abbott 25% • Roche 11% • Beckman 10% • Siemens 8% • Tosoh 6% 	<ul style="list-style-type: none"> • Biomérieux 31% • Roche 12% • Beckman 10% • Siemens 9% • Tosoh 3% • Kryptor 2%

Objectifs de l'étude d'évaluation des dosages de PSA

- **Tester la qualité de tous les dosages de PSAT, PSAL et rapport PSAL/PSAT % proposés sur le marché français :**

Qualité d'**équimolarité** des dosages de PSA total selon le protocole de Stamey

Qualité d'**exactitude** des dosages de PSA total et de PSA libre sur standards NIBSC

Qualité d'**exactitude** du rapport PSAL/PSAT %

L'étude de la **limite de détection** analytique (LDA) et fonctionnelle (LDF) sur sérum zéro PSA ou à défaut un tampon de dilution du panel de standards reste à faire pour l'utilisation des dosages ultrasensibles dans la détection précoce des récidives post-prostatectomie.

- Protocole d'expertise sur des préparations de standards de PSAT calibrées à 2-4-10 µg/L avec des proportions différentes de PSAL à 10-20-30-60-100 %

Le protocole a été soumis avant le démarrage des évaluations au président du Syndicat de l'industrie du diagnostic in vitro-France sans réception d'objections.

Les experts ont utilisé les trousse de PSAT et de PSAL de routine, ou fournies spécialement s'ils ne réalisent pas ces dosages au quotidien sur leurs systèmes.

- Commande

Les standards WHO PSAT et WHO PSAL sont commandés par Pierre-Jean Lamy auprès du NIBSC, au nom des sociétés savantes AFU, SFBC, SFMN, CNBH pour la préparation des panels.

- Panel

Elaboration du panel de façon centralisée à Lyon par Anne Charrié et Karim Chikh : cf feuille préparation.

Le tampon PBS-BSA 5% est utilisé pour les dilutions des standards (il n'est pas conseillé d'utiliser du sérum d'homme PSA-free ou du sérum de femme car ces milieux humains contiennent de l'alpha 2-macroglobuline responsable d'un effet de trapping du PSA).

Les panels sont transmis aux différents sites d'expertise, sous température contrôlée (-30°C), par la société de transport de Biomnis (TSE) et avec l'aide de Corinne Sault pour la coordination.

L'expédition des standards et du tampon de dilution congelés a été effectué en juin 2012 aux experts évaluateurs qui les conservent à -20°C si le dosage n'est pas immédiat.

- Evaluation des dosages

Les dosages de PSAT et de PSAL (ou complexé) sont réalisés conformément aux instructions du fabricant avec les trousse de PSA total et de PSA libre utilisées en routine.

- Nombre de répliqués : trois pour tous les points à tous les niveaux dosés et pour les contrôles, et 10 pour le tampon de dilution des panels (simulant le sérum zéro).

- Nombre de sites évaluateurs : 19 sites experts ont été recrutés sur volontariat après appel d'offre par nos sociétés savantes de biologie, avec possibilité d'avoir plusieurs systèmes sur un site et un dispositif pouvant être testé sur plusieurs sites (tab.1). Pour un même réactif, toutes les versions des automates ont été testées, dans la mesure où les conditions opératoires ne sont pas identiques (temps d'incubation, température, matrice, etc...).

Au total, 27 évaluations des dosages classiques de PSAT et PSAL (dont PSAC) ont été effectuées sur 18 sites.

Le 19^{ème} site a évalué le TDR PSA-Watch qui ne rentre pas dans les études comparatives.

- Résultats des essais

Les résultats sont donnés en ng/mL ou µg/L individuellement pour PSAT et PSAL.

Pour le tampon de dilution, il est nécessaire de fournir les concentrations trouvées en PSAT et en PSAL, avec les valeurs correspondantes des signaux (en cpm ou rlu ou DO, ...)

Tous les résultats sont relevés sur des tableaux Excel formatés suivant le modèle utilisé pour l'évaluation 2004 et renvoyés par mail à Y. Fulla expert coordonnateur de l'évaluation PSA.

- Exploitation statistique et critères de qualité

L'exploitation centralisée des résultats est assurée par Jean-François Morin, biostatisticien de Brest ayant réalisé les calculs de l'expertise Afssaps 2004.

Les données ont été traitées conjointement par le logiciel StatView et les fonctions statistiques du tableur Excel. Analyse de variance et régression linéaire ont permis d'évaluer la linéarité des réponses, la répétabilité des techniques et la conformité des pentes des droites aux valeurs théoriquement attendues.

Equimolarité PSAT : la pente de régression entre les valeurs observées et le pourcentage de PSA libre doit être non significativement différente de 0. Il est aussi proposé que les critères d'acceptation soient un

rapport molaire compris entre 85%-115%, soit le rapport entre la valeur de PSAT dosée à 100% de PSAL et la valeur de PSAT dosée à 0% de PSAL (cf 1^{ère} évaluation Afssaps).

Exactitude PSAT et PSAL et ratio L/T : la pente de régression entre valeurs observées et valeurs théoriques doit être non significativement différente de 1. Ce critère étant trop rigoureux, raisonnablement une erreur totale de l'ordre de 10% de part et d'autre de la valeur cible peut être acceptable.

FEUILLE DE PREPARATION DES STANDARDS
A CONCENTRATION CONNUE EN PSAT ET A POURCENTAGE VARIABLE EN PSAL

Préparation des panels à partir du standard NIBSC titrant 500 ng/mL sous un volume de 2 mL.
3 niveaux de concentration en PSAT à 2, 4, et 10 ng/mL, chaque niveau devant comporter 5 proportions différentes en PSAL à environ 10%, 20%, 30%, 60% et 100%.

A noter, qu'il n'y a pas de proportion 0% en PSAL car le standard commandé n'est pas du PSA-ACT à 100%, mais du 90:10 soit 90% PSA-ACT et 10% PSAL.

Standard source : FIRST INTERNATIONAL STANDARD 1999 –
WHONIBSC-UK-EN63QG, FREE OR (90:10)

*** WHO International Standard Prostate-Specific Antigen Free NIBSC 96/668** : vial containing seminal plasma-derived prostate-specific antigen (PSA). Country of origin of biological material USA. Each vial contains the residue after freeze-drying of 2 mL 20 mM PBS, pH 7.4 solution that contained :
Bovine serum albumin 10 g/L
Prostate-specific antigen (free) 500 µg/L

*** WHO International Standard Prostate-Specific Antigen NIBSC 96/670** : vial containing seminal plasma-derived prostate-specific antigen (PSA), 90% bound to 1-antichymotrypsin (PSA-ACT) and 10% in the free form. Country of origin of biological material USA. Each vial contains the residue, after freeze-drying, of 2ml 20mM PBS, pH 7.4 solution that contained :
Bovine serum albumin 10 g/L
Prostate-specific antigen (bound) 450 µg/L
Prostate-specific antigen (free) 50 µg/L

1) Standards NIBSC à 3 niveaux de concentration : 2-4-10 ng/mL

Pour chaque standard reçu en flacon contenant 1 µg à reconstituer avec 2 mL d'eau distillée, diluer les solutions-mères des standards 96/668 à 100% libre ou 96/670 à 90% complexé et 10% libre titrant 500 ng/mL avec du tampon PBS BSA 5%.

Calcul de la quantité d'échantillon nécessaire pour faire les dosages en triple :

3 x 200µL (prise d'essai) + 200µL (volume mort) soit environ un aliquot de 1 mL par niveau et par ratio, 1 set comprend 15 aliquots pour 2 dosages à 3 niveaux de concentration et 5 niveaux de ratio, pour PSA Total et pour PSA Libre.

Il y a 14 trousse de PSAT et 12 trousse de PSAL à tester par 18 évaluateurs sur 28 séries au total, soit environ 30 sets de 15 aliquots de 1 mL sont nécessaires.

Passer par une solution intermédiaire au 1/10 en tampon PBS-BSA 5% soit à 50 ng/mL dont une partie est à conserver congelée en cas de problème. A partir de la solution au 1/10, faire les dilutions avec du tampon PBS-BSA 5% pour obtenir les concentrations voulues, soit une dilution finale de 1/50 pour le niveau 10 ng/mL, de 1/125 pour le niveau 4 ng/mL, et de 1/250 pour le niveau 2 ng/mL.

Dilution finale	NIBSC 96/668	NIBSC 96/670
PBS-BSA 5%	(PSA à 100% libre)	(PSA total à 90% complexé + 10% libre)
1/250	2 ng/mL	2 ng/mL
1/125	4 ng/mL	4 ng/mL
1/50	10 ng/mL	10 ng/mL

2) Faire 5 points de pourcentage de PSA libre variable par niveau de concentration : mélanger pour chaque concentration en proportion adéquate les standards 96/668 (100% libre) avec les standards 96/670 (90% complexé et 10% libre). Préparer le volume nécessaire pour réaliser les dosages en triple par système.

- point 10 % libre : 0 part standard 96/668 libre + 10 parts standard 96/670 complexé
- point 20 % libre : 1 part standard 96/668 libre + 9 parts standard 96/670 complexé
- point 30 % libre : 2 parts standard 96/668 libre + 8 parts standard 96/670 complexé
- point 60 % libre : 6 parts standard 96/668 libre + 4 parts standard 96/670 complexé
- point 100 % libre : 10 parts standard 96/668 libre + 0 part standard 96/670 complexé

En tenant compte de l'apport en PSA libre par le standard 96/670 à 90/10 on obtient des proportions calculées en PSA libre de 10-19-28-64-100 % très proches des rapports souhaités en PSA libre de 10-20-30-60-100 % (cf tableau).

	standard PSAL 96/668	standard PSAT 96/670 à 90/10	% PSAL base 90/10
Rapport L/T	volume	volume	
10%	0	10	10,0%
20%	1	9	19,0%
30%	2	8	28,0%
60%	6	4	64,0%
100%	10	0	100,0%

3) Congeler les sets à -30°C ou mieux à -80°C dans l'attente de l'envoi aux experts.

Résultats des évaluations des dosages de PSA

Les tableaux 2-3-4 rassemblent les résultats de toutes les évaluations en PSAT (tab.2.1), PSAL (tab.3.1) et rapport L/T % (tab.4.1), avec calcul des CV% (tab.2.2 et 3.2) et des équations des droites de régression entre valeurs mesurées et valeurs théoriques (tab.2.3 et 3.3 et 4.2), chaque valeur représentant la moyenne des répliques. Dans les tableaux (2.1 - 2.2 - 3.1 - 3.2 - 4.1) les chiffres sont en bleu pour la moyenne des 2 ou 3 évaluations par point et par technique, et en vert pour les résultats des évaluations uniques. A noter que 2 chiffres en rouge sur PSAT (tab.2.1) ont été écartés des calculs en raison de problèmes techniques sur un système Centaur.

- PSAT (les tableaux 2)

Tous les systèmes sont calibrés sur la standardisation WHO, sauf Beckman qui propose aux utilisateurs 2 types de standardisation WHO ou Hybritech. Les experts du système Beckman ont tous utilisé la standardisation Hybritech. Tous les résultats de PSAT sont présentés dans le tableau 2.1 et leur CV% dans le tableau 2.2.

Les valeurs de PSAT mesurées sont confrontées aux PSAT théoriques fixées d'après les préparations du standard NIBSC pour obtenir 2-4-10 µg/L. On relève la zone de pourcentage de PSAL attendu où le ciblage est correct, et la valeur retrouvée au point de composition du standard international (90/10) soit à 10% de PSAL et on calcule l'écart à la cible à ce niveau. On considère que la zone physio-pathologique se situe à un niveau inférieur à 40% de PSAL ; elle est matérialisée par un carré jaune sur les graphiques de justesse et d'équimolarité (cf discussion).

L'équimolarité des dosages de PSAT (EQM) est la capacité à doser identiquement le PSAT quelle que soit la proportion de PSAL présente. La droite de régression entre le PSAT mesuré et le pourcentage de PSAL doit présenter une pente non significativement différente de zéro. Les équations de régression sont données pour chaque niveau de concentration théorique de PSAT à 2-4-10 µg/L (tab.2.3). Les représentations graphiques pour chaque système et chaque niveau de PSAT montrant la qualité d'équimolarité sont données respectivement sur les fig. 5 à 17.

- PSAL (les tableaux 3)

Tous les résultats de PSAL sont présentés dans le tableau 3.1 et leur CV% dans le tableau 3.2.

Les valeurs de PSAL mesurées en fonction des valeurs théoriques donnent une droite de régression dont la pente est comparée à 1 (tab.3.3).

- Rapport L/T% (les tableaux 4)

Le rapport calculé Rm% est le rapport entre le PSAL mesuré et le PSAT mesuré.

Tous les résultats des rapports PSAL/PSAT sont présentés dans le tableau 4.1.

Les rapports Rm % mesurés en fonction des valeurs théoriques Rth% montrent une droite de régression dont la pente est comparée à 1 (tab.4.2).

Observation des différents systèmes évalués

Sur les graphiques le code couleur des niveaux de concentration en PSAT est : bleu pour 2 µg/L, rose pour 4 µg/L et jaune pour 10 µg/L.

1°) Abbott Architect (fig.5)

- PSAT

Sur les 2 sites évaluant l'Architect, le ciblage du PSAT est correct dans la zone de proportion de PSAL entre 60% et 100% (tab.2.1 et fig.5.1), avec un CV acceptable globalement inférieur à 5% (tab.2.2). Au point 90/10 avec 10% de PSAL, on observe un écart à la cible de 11% à 14% (tab.5), donc un léger surdosage dans la zone physio-pathologique.

L'équimolarité est imparfaite avec une droite décroissante présentant une pente négative significativement différente de 0 (tab. 2.3 et fig.5.1).

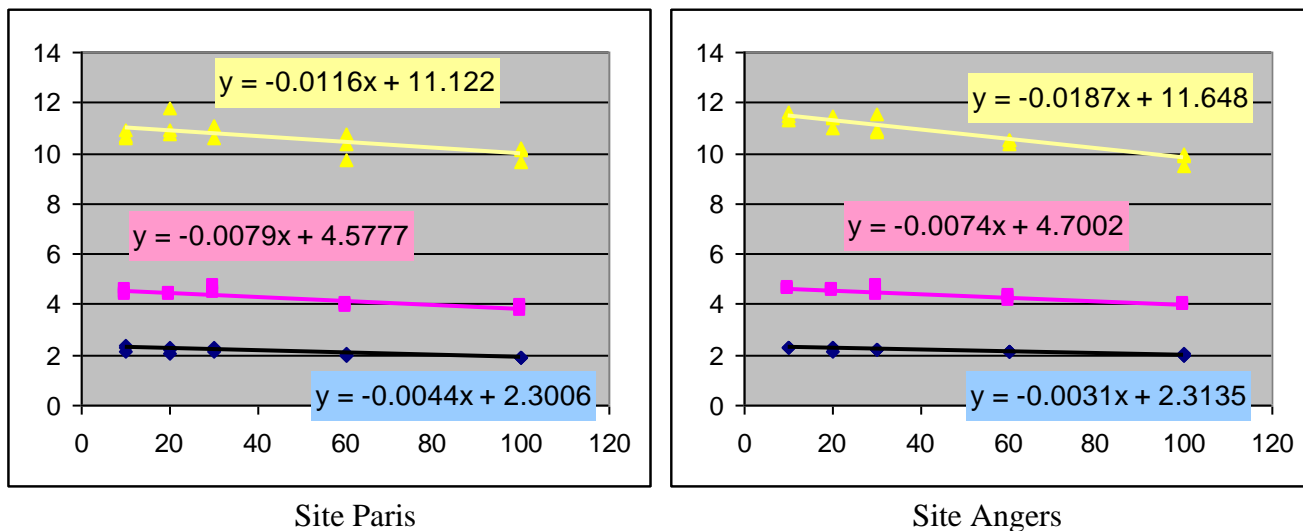


Fig.5.1 : Equimolarité PSAT Architect

- PSAL

Sur les 2 sites évaluant l'Architect, le ciblage du PSAL présente un écart entre 6 et 15% sauf au point 90/10 où l'écart dépasse 30% (tab.2.1 et tab .6), avec un CV inter-sites acceptable globalement inférieur à 3% (tab.3.2).

- Rapport R%

Les rapports observés Rm% d'après les mesures de PSAT et PSAL sont globalement proches des rapports attendus Rth% (tab.4.1 et fig.5.2).

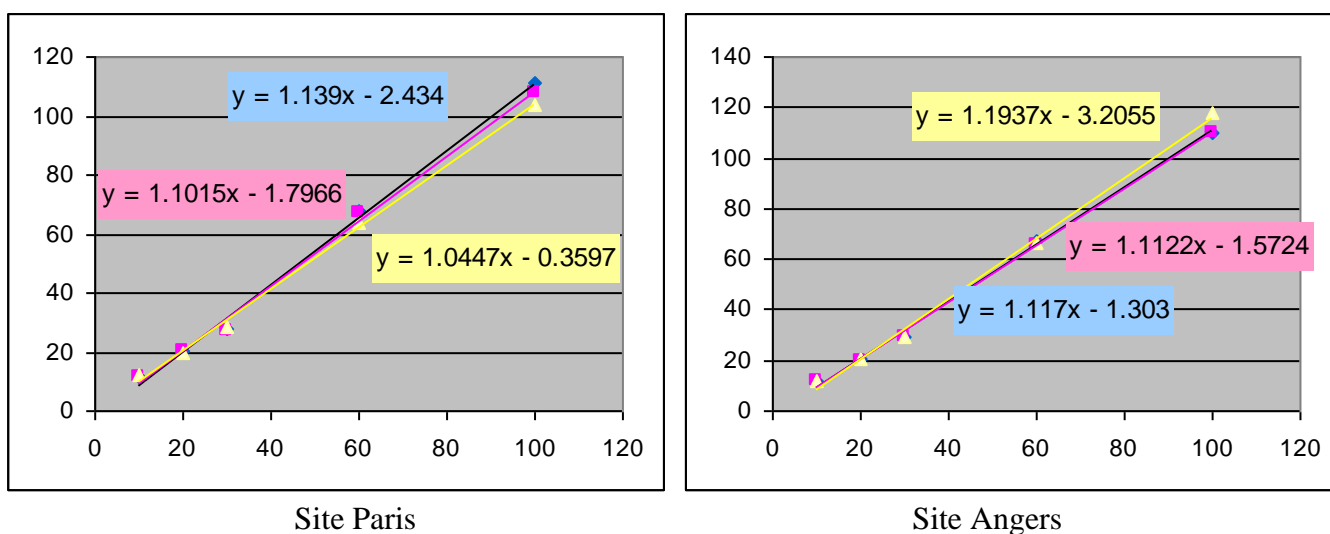


Fig.5.2 : Rapport mesuré Rm% versus rapport théorique Rth%

2°) Beckman Coulter Access et DXi (fig.6)

Les évaluations ont été faites sur 1 site pour l'Access II et le DXi 600, et sur 2 sites pour le DXi 800. Les résultats ont été moyennés sur les 3 systèmes au regard des valeurs comparables car utilisant les mêmes réactifs. Il faut noter que toutes les évaluations Beckman ont utilisé le standard Hybritech reconnu pour fournir des résultats supérieurs de 15-30% au standard WHO.

- PSAT

Sur les 4 sites évaluant les systèmes Beckman calibré sur le standard Hybritech, on observe un surdosage global augmentant avec le pourcentage de PSAL (tab.2.1 et fig.6.1), avec un CV acceptable globalement inférieur à 5% (tab.2.2) sauf pour l'Access II dont la variabilité est plus importante pouvant atteindre 13%. Au point 90/10 avec 10% de PSAL, on observe un écart à la cible de 14% à 19% (tab.2.4), donc surdosage dans la zone physio-pathologique (tab.5). Les systèmes Beckman surévaluent les valeurs élevées de PSAT.

L'équimolarité est correcte montrant une droite à peu près horizontale avec une pente non significativement différente de 0 pour les points 2 et 4 µg/L, mais non équimolaire pour le point 10 µg/L (tab.2.3 et fig.6.1).

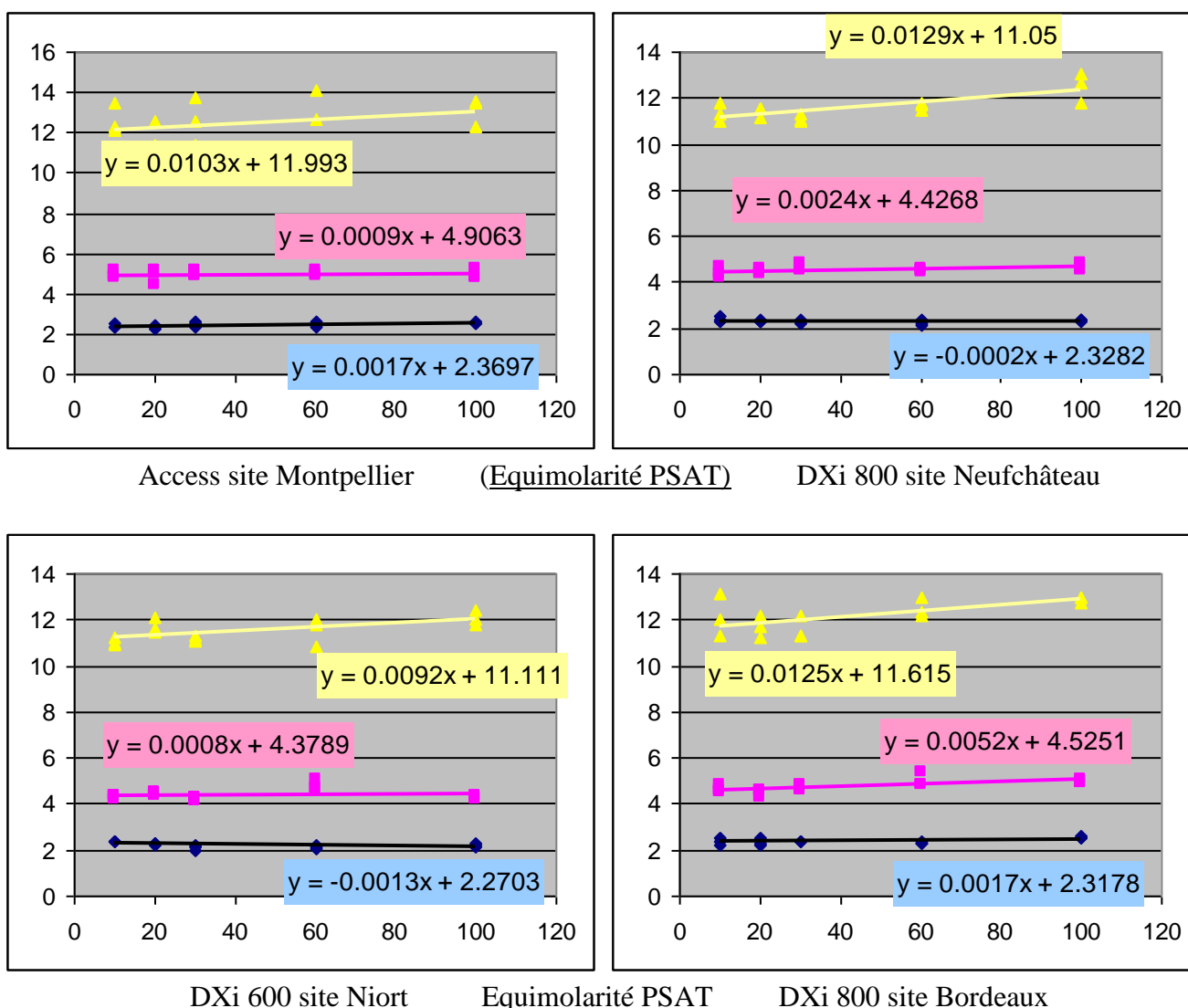


Fig.6.1 : Equimolarité PSAT Beckman

- PSAL

Sur les 4 sites évaluant les systèmes Beckman, le ciblage du PSAL présente un écart d'environ 50% et pour le point à 90/10 de 90% (tab.3.1 et 6), avec un CV inter-sites acceptable globalement autour de 5% sauf pour l'Access II qui donne des résultats plus dispersés (tab.3.2). On observe un surdosage global de 50 à 100% du PSAL.

- Rapport R%

Les rapports observés Rm% d'après les mesures de PSAT et PSAL sont un peu plus élevés que les rapports attendus Rth% , malgré des résultats de PSAT surévalués en standardisation Hybritech, et avec un PSAL surévalué aussi (tab.4.1 et fig.6.2).

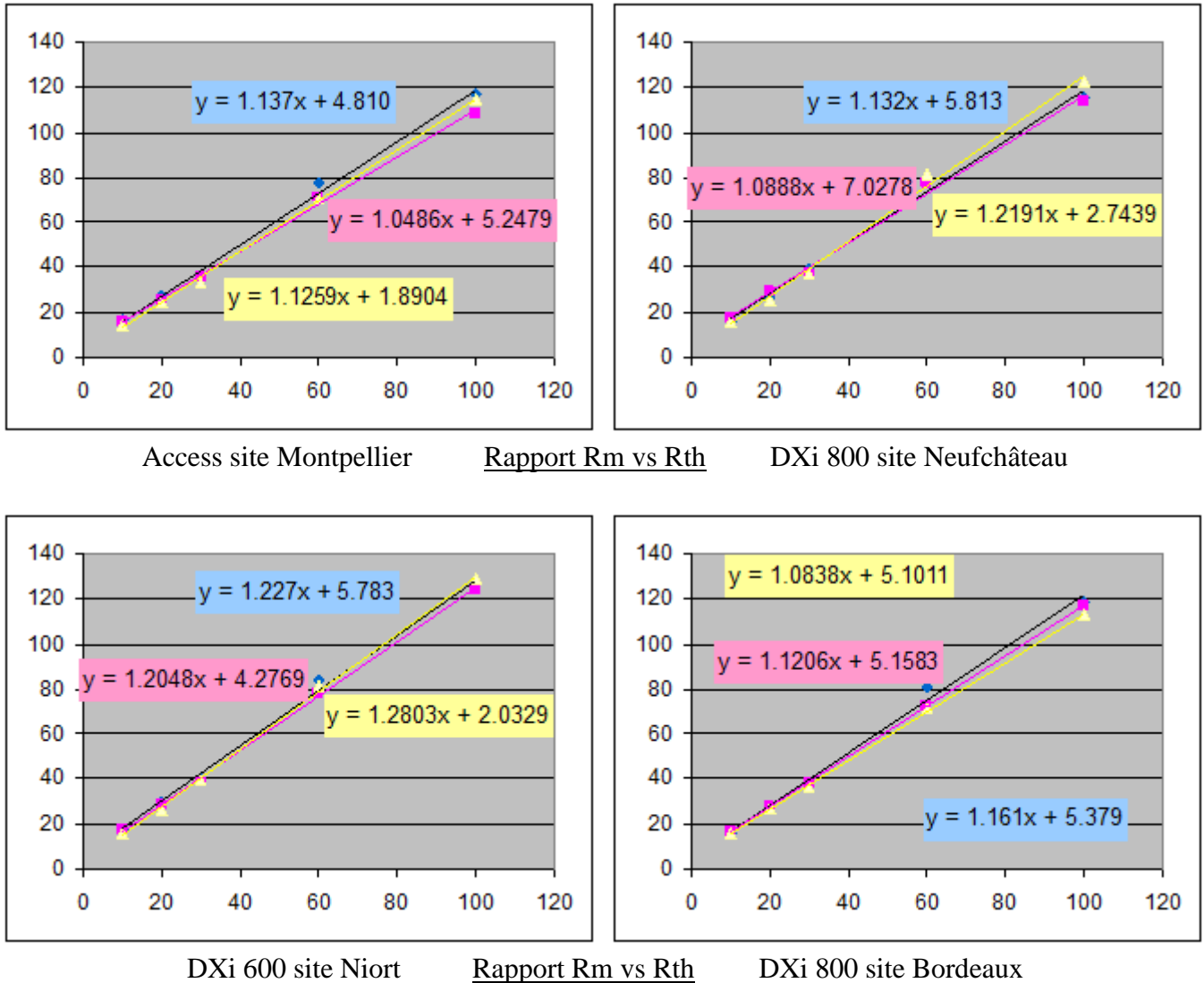


Fig.6.2 : Rapport mesuré Rm% versus rapport théorique Rth%

3°) Biomérieux Vidas (fig.7)

Le Vidas a été évalué sur un seul site.

- PSAT

Pour le ciblage on observe un surdosage global augmentant avec le pourcentage de PSAL (tab.2.1 et fig.7.1), avec un CV acceptable globalement atteignant 7% (tab.2.2). Au point 90/10 avec 10% de PSAL, on observe un écart à la cible de 24% (tab.5), donc surdosage dans la zone physio-pathologique. Le système Biomérieux surévalue globalement le PSAT.

Le système n'est pas équimolaire, avec une droite croissante montrant une pente significativement différente de 0 (tab. 2.3). La pente augmente avec le PSAT, ce qui montre que le surdosage est plus important pour les valeurs élevées de PSAT.

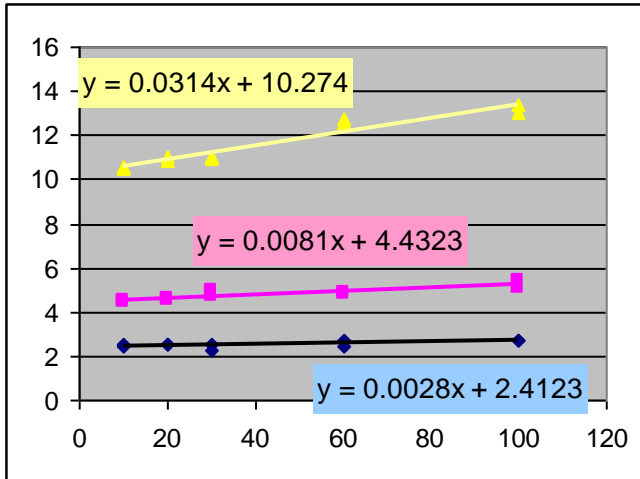


Fig.7.1 : Equimolarité PSAT Vidas. Site Melun

- PSAL

On observe un surdosage avec un écart à la cible de 20 à 90% (tab.3.1 et 6), avec un CV acceptable globalement inférieur à 5% (tab.3.2).

- Rapport R%

Les rapports observés Rm% d'après les mesures de PSAT et PSAL sont un peu plus élevés que les rapports attendus Rth%, malgré des résultats de PSAT très surévalués et avec un PSAL surévalué aussi (tab.4.1 et fig.7.2).

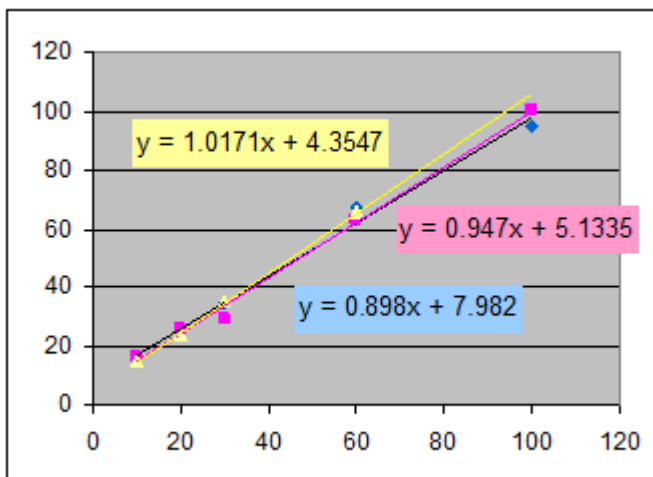


Fig.7.2 : Rapport mesuré Rm% versus rapport théorique Rth%

4°) Cisbio RIACT (fig.8)

Les trousse PSA-RIACT et FPSA-RIACT ont été évaluées en technique manuelle sur 2 sites.

- PSAT

On observe un ciblage correct au point 90/10 quel que soit le niveau de mesure et au-delà de 10% de PSAL un surdosage global augmentant avec le pourcentage de PSAL (tab.2.1 et fig.8.1), avec un CV acceptable globalement inférieur à 5% (tab.2.2). Au point 90/10 avec 10% de PSAL, on observe un écart à la cible faible (tab.5), donc un dosage correct dans la zone physio-pathologique, mais surdosage au-dessus de 20% de PSAL.

L'équimolarité n'est plus observée au-delà de 20% de PSAL, avec une droite croissante montrant une pente significativement différente de 0 pour tous les niveaux de concentration (tab. 2.3).

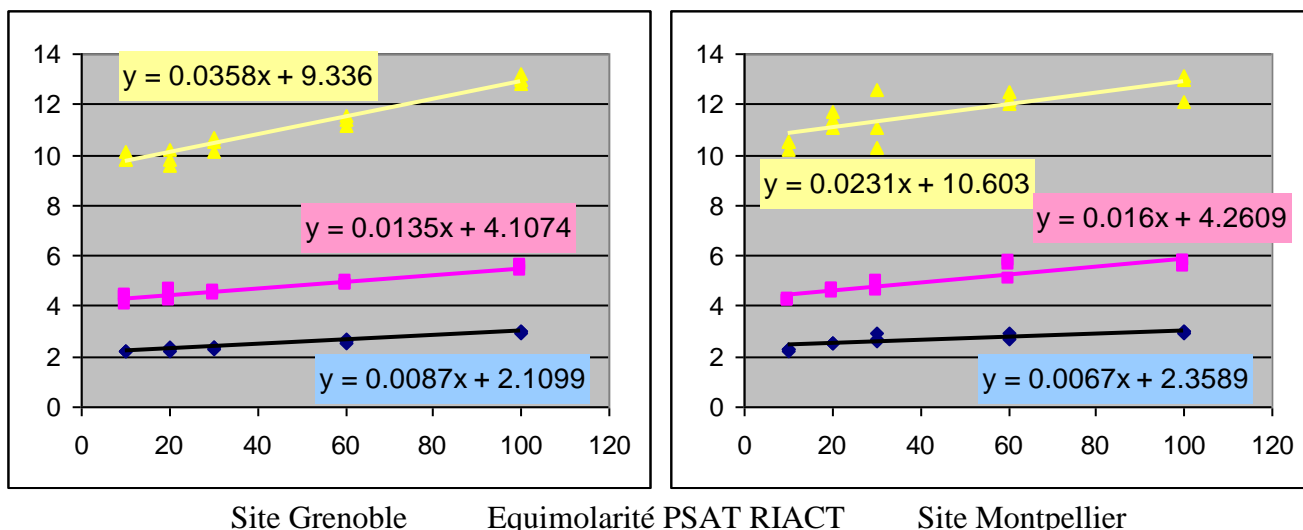


Fig.8.1 : Equimolarité PSAT Cisbio

- PSAL

On observe un ciblage correct du PSAL avec peu d'écart à la cible sauf pour les points à 10% de PSAL (tab.3.1 et 6), avec un CV acceptable globalement inférieur à 5% (tab.3.2).

- Rapport R%

Les rapports observés $R_m\%$ d'après les mesures de PSAT et PSAL sont proches des rapports attendus $R_{th}\%$ pour les points contenant jusqu'à 20% de PSAL. Au-delà de 20% de PSAL, les rapports sont sous-évalués compte tenu de la non équimolarité du PSAT (tab.4.1 et fig.8.2).

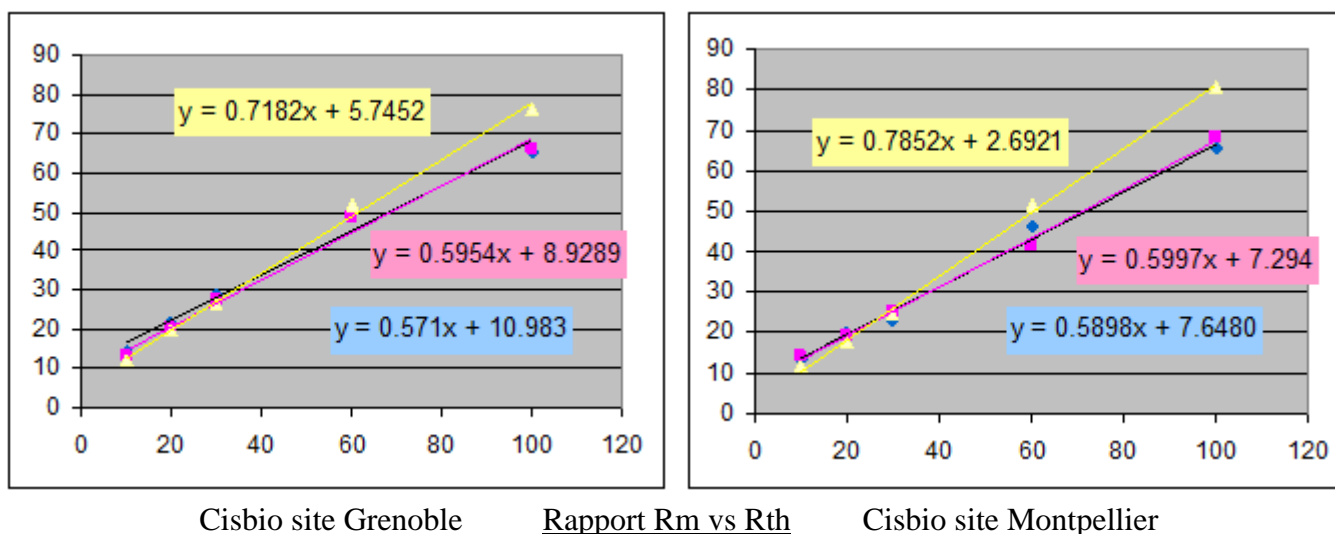


Fig.8.2 : Rapport mesuré $R_m\%$ versus rapport théorique $R_{th}\%$

5°) **Diasorin Liaison** (fig.9)

Le système Liaison a été évalué sur 2 sites.

- PSAT

On observe un ciblage correct au point 90/10 quel que soit le niveau de mesure, et à partir de 20% de PSAL un surdosage global augmentant avec le pourcentage de PSAL (tab.2.1 et fig.9.1). Les CV sont acceptables, globalement inférieur à 4% (tab.2.2).

Le système n'est pas équimolaire, avec une droite croissante montrant une pente significativement différente de 0 (tab. 2.3). La pente augmente avec le PSAT, ce qui montre que le surdosage est plus important pour les valeurs élevées de PSAT.

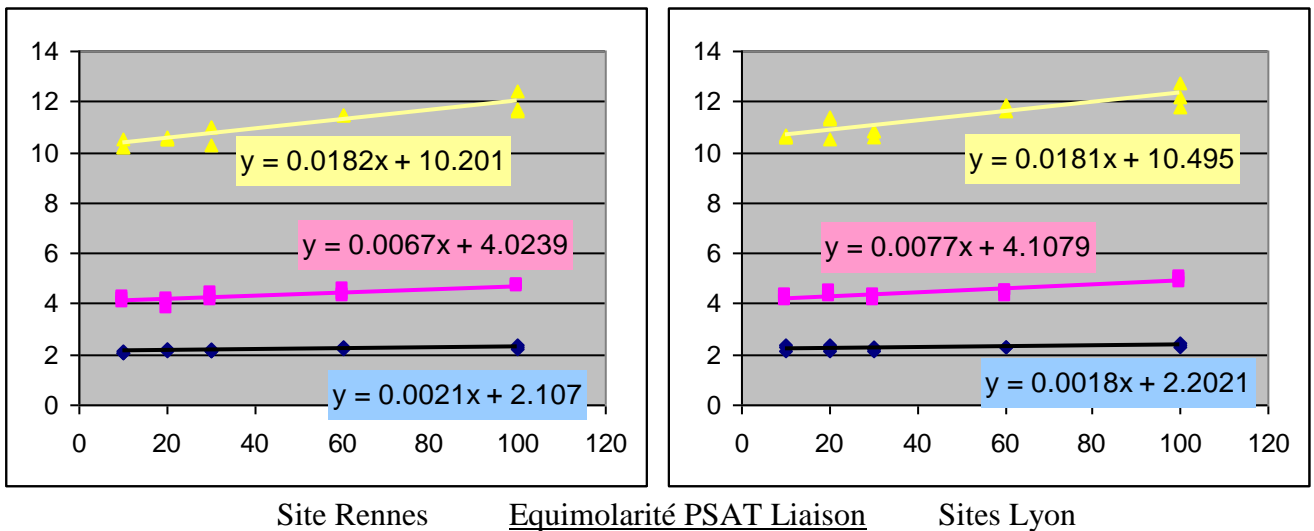


Fig.9.1 : Equimolarité PSAT Liaison

- PSAL

Le PSAL est surévalué globalement avec des écarts à la cible allant de 10 à 80% (tab.6), mais avec un CV acceptable inférieur à 4% (tab.3.2).

- Rapport R%

Les rapports observés $R_m\%$ d'après les mesures de PSAT et PSAL sont assez proches des rapports attendus $R_{th}\%$ malgré la surévaluation de PSAT et PSAL et la non équimolarité du PSAT (tab.4.1 et fig.9.2).

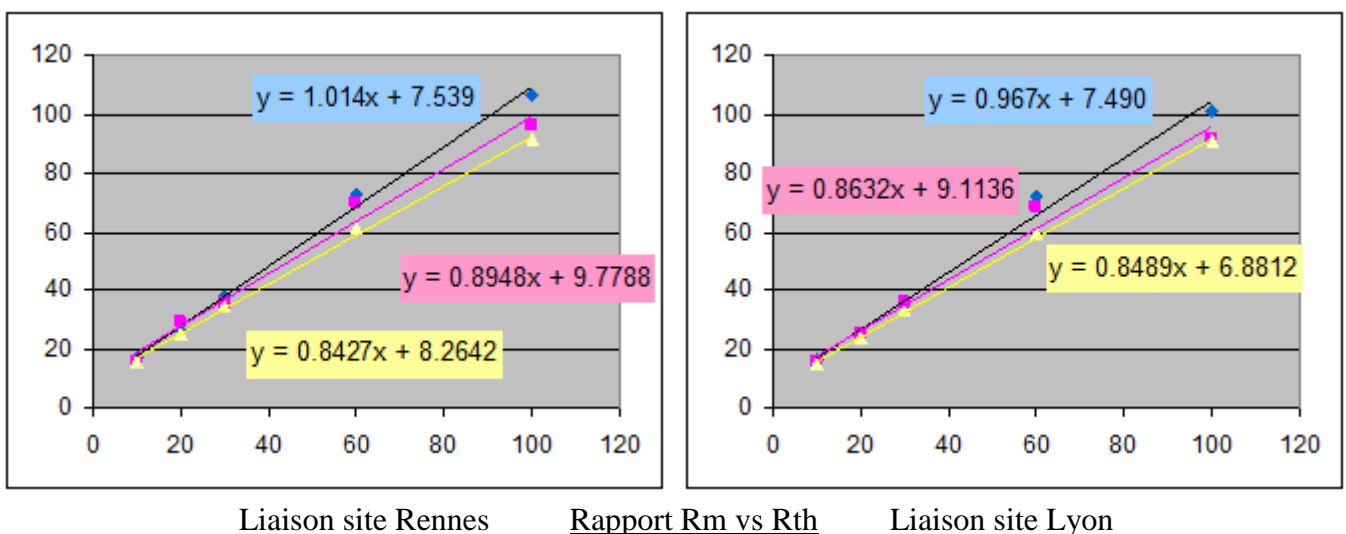


Fig.9.2 : Rapport mesuré $R_m\%$ versus rapport théorique $R_{th}\%$

6°) Diasource IRMA kit (fig.10)

La trousse manuelle PSA totale seule a été évaluée sur 1 site.

- PSAT

On observe une surévaluation globale de PSAT augmentant avec la concentration (tab.2.1 et fig.10), avec un CV acceptable globalement inférieur à 4% (tab.2.2). Au point 90/10 avec 10% de PSAL, on observe un écart à la cible de l'ordre de 40% (tab.5), donc un surdosage dans la zone physio-pathologique.

L'équimolarité est acceptable pour les points de concentration 2 et 4 µg/L, mais pas pour le point 10 µg/L qui montre une droite croissante avec une pente significativement différente de 0 (tab. 2.3).

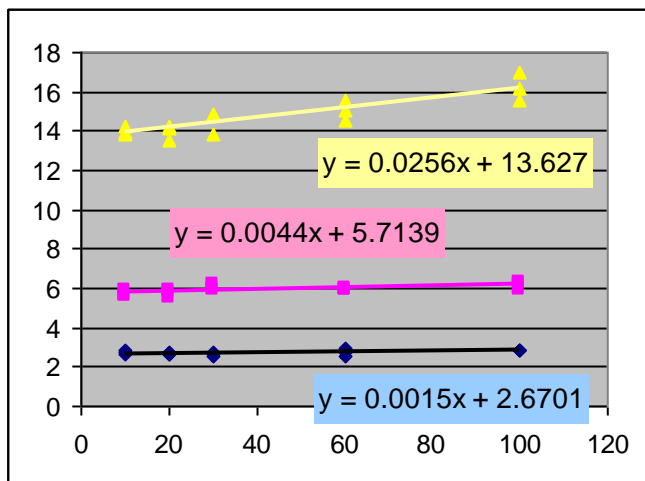


Fig.10 : Equimolarité PSAT Diasource IRMA

- PSAL

Pas de PSAL.

- Rapport R%

Pas de rapport.

7°) Roche Cobas (fig.11)

Les évaluations du Cobas 6000 ont été faites sur 2 sites et le Cobas 8000 sur 1 site. Les résultats ont été moyennés sur les 3 sites au regard des valeurs comparables car utilisant les mêmes réactifs.

- PSAT

Sur les 3 sites évaluant les systèmes Roche, on observe un ciblage correct jusqu'à 30% de PSAL, mais au-delà on observe un surdosage global augmentant avec le pourcentage de PSAL (tab.2.1 et fig.11.1), avec un très bon CV inférieur à 2% (tab.2.2). Au point 90/10 avec 10% de PSAL, on observe un écart à la cible faible de l'ordre de 5% (tab.5), donc dosage correct dans la zone physio-pathologique.

L'équimolarité est correcte jusqu'à 30% de PSAL, mais pas au-delà. Les systèmes Roche surévaluent les valeurs de PSAT au-delà de 30% de PSAL.

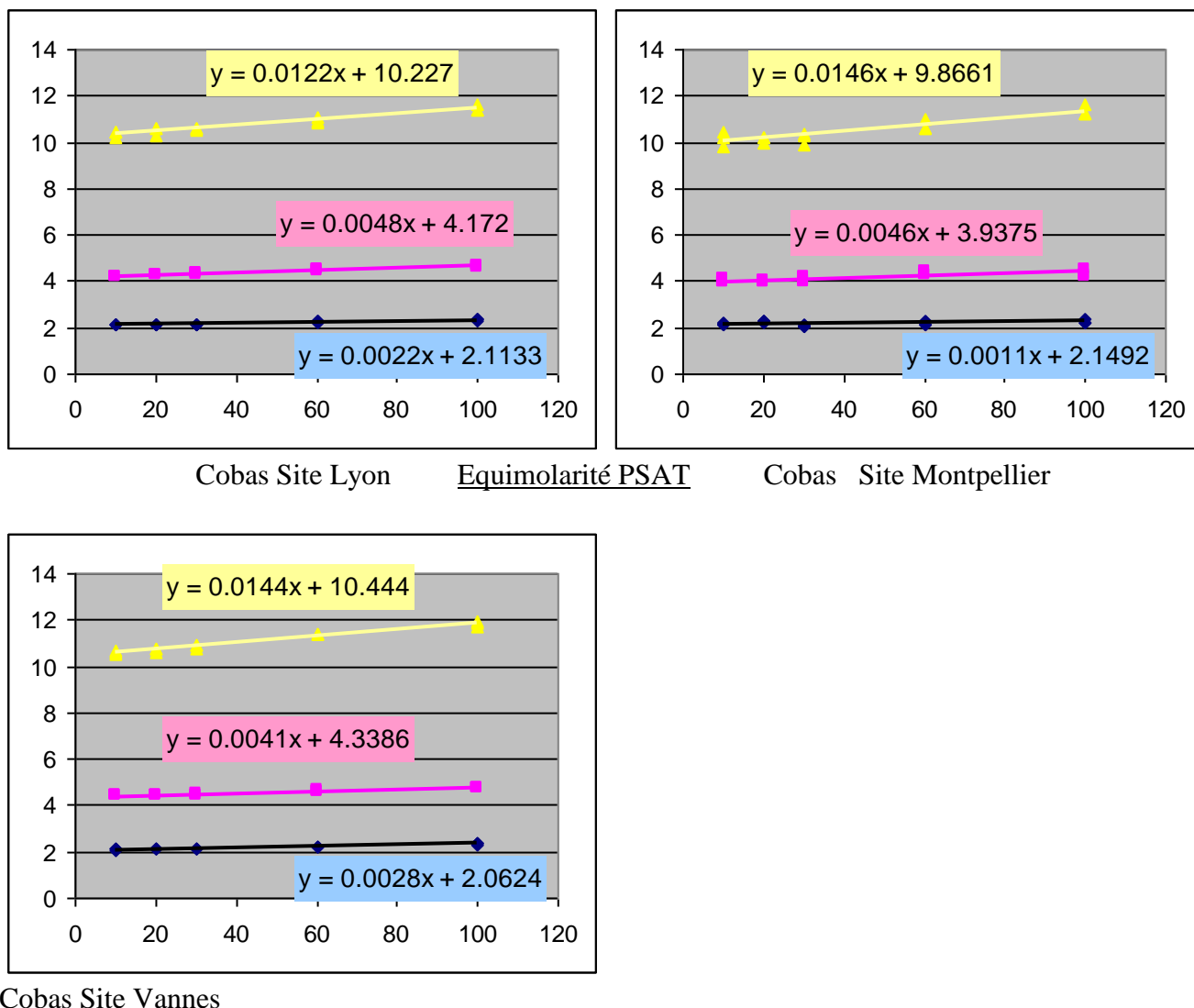


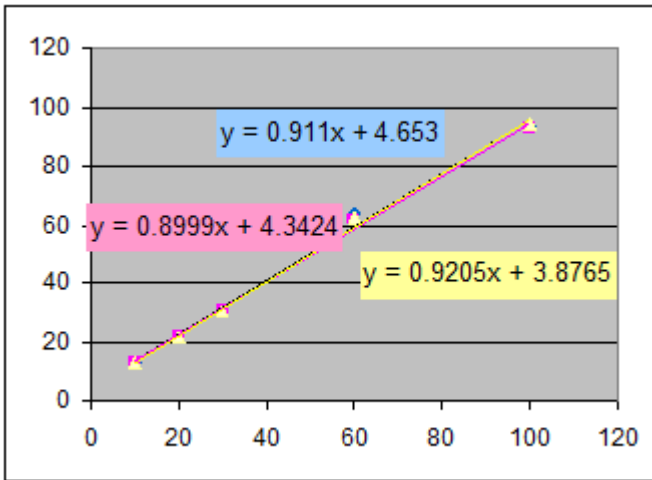
Fig.11.1 : Equimolarité PSAT Cobas

- PSAL

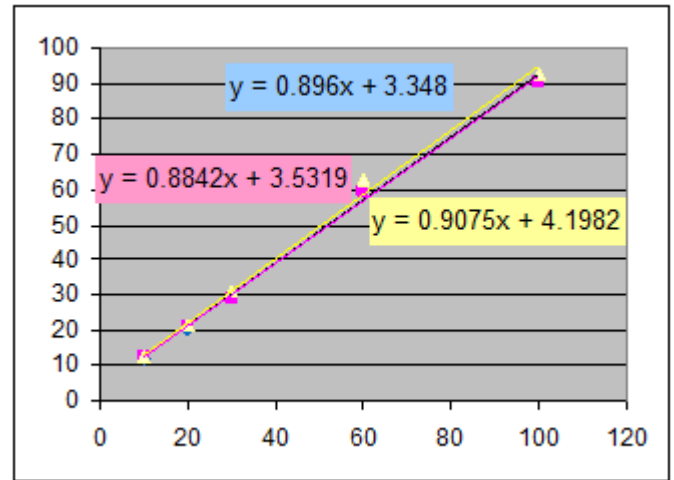
Sur les 3 sites évaluant les systèmes Roche, le PSAL présente un écart d'environ 10-15% par rapport à la cible, et pour le point à 90/10 l'écart atteint 35% (tab.3.1 et 6). Les CV inter-sites sont acceptables, globalement inférieurs à 4% (tab.3.2).

- Rapport R%

Les rapports observés Rm% d'après les mesures de PSAT et PSAL sont très proches des rapports attendus Rth% (tab.4.1 et fig.11.2).

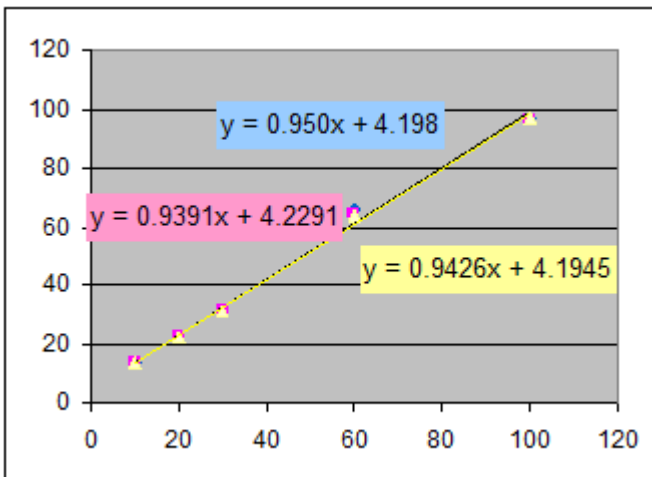


Cobas site Lyon



Cobas site Montpellier

Rapport Rm vs Rth



Cobas site Vannes

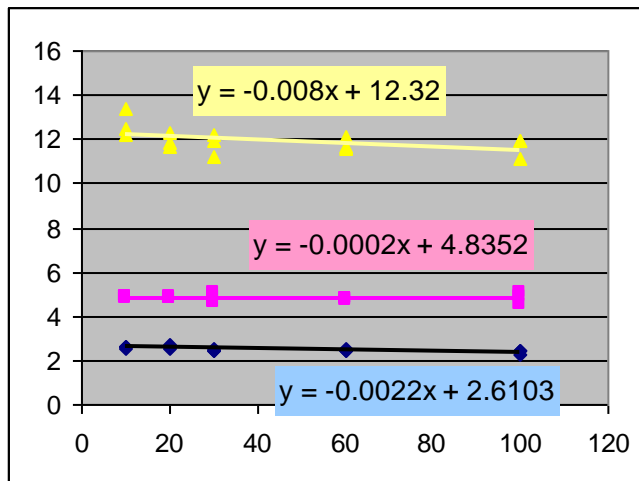
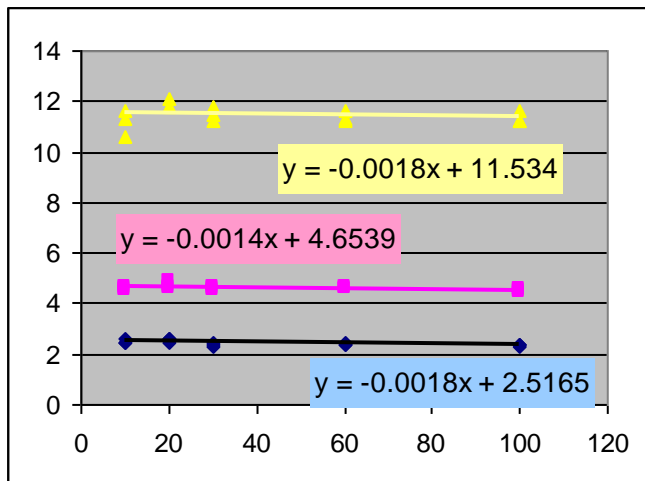
Fig.11.2 : Rapport mesuré Rm% versus rapport théorique Rth%

8°) Siemens Immulite (fig.12)

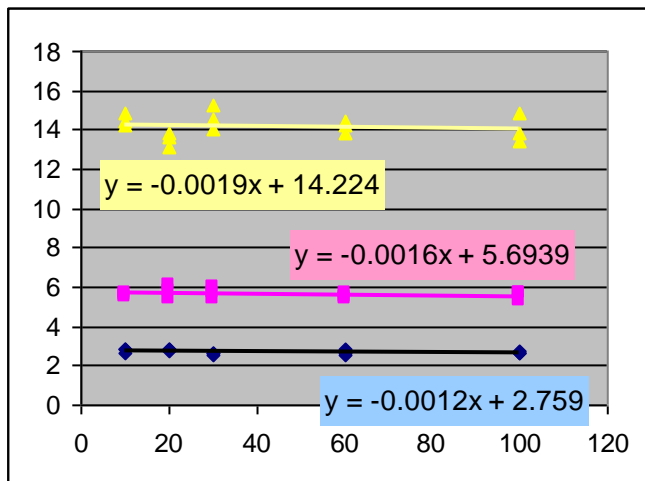
Les évaluations sur Immulite 2000 ont été réalisées sur 2 sites et sur Immulite 2500 sur 1 site. Les dosages ont été pratiqués sur 2 types de réactif de PSAT de sensibilité analytique différente : le dosage sensible 2G et le dosage ultra-sensible 3G.

- PSAT

Les PSAT 3G et 2G surévaluent globalement le PSAT (tab.2.1 et fig.12.1), avec un bon CV inférieur à 5% (tab.2.2). Au point 90/10 avec 10% de PSAL, on observe un écart à la cible de l'ordre de 20% pour le 3G et de l'ordre de 40% pour le 2G (tab.5), donc surdosage dans la zone physio-pathologique. L'équimolarité est correcte avec une droite proche de l'horizontale pour les 3 niveaux 2-4-10 µg/L avec une pente peu différente de 0 (tab.2.3 et 12.1).



Site Mont-de-Marsan Immulite 2000 Equimolarité PSAT 3G Site Mont-de-Marsan Immulite 2500



Site Versailles Immulite 2000 2G

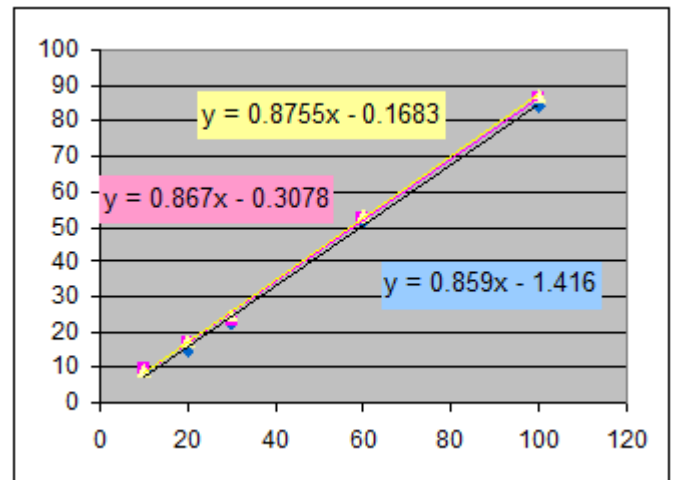
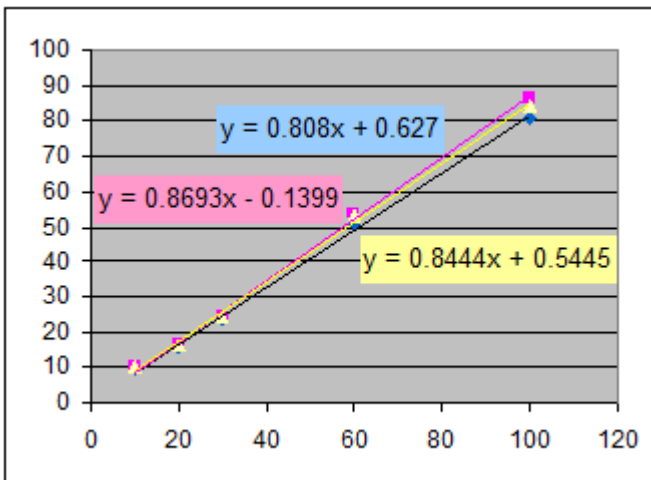
Fig.12.1 : Equimolarité PSAT Immulite

- PSAL

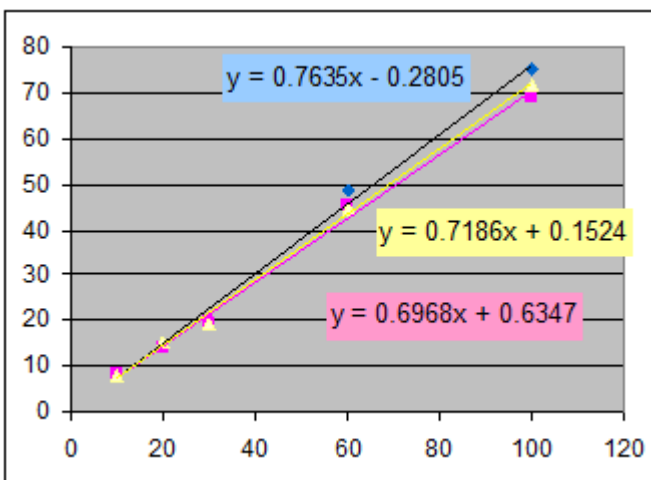
Sur les 2 sites évaluant les systèmes Immulite, le ciblage du PSAL est correct sauf pour le point à 90/10 où l'écart atteint 16% (tab.3.1 et 6). Les CV inter-sites sont acceptables globalement de l'ordre de 5% (tab.3.2).

- Rapport R%

Les rapports observés Rm% d'après les mesures de PSAT et PSAL sont inférieurs aux rapports attendus Rth% en raison du surdosage du PSAT (tab.4.1 et fig.12.2).



Immulite 2000 (3G) Site Mont-de-Marsan Rapport Rm vs Rth Immulite 2500 (3G)



Immulite 2000 (2G) site Versailles

Fig.12.2 : Rapport mesuré Rm% versus rapport théorique Rth%

9°) Siemens Vista 500 (fig.13)

Les évaluations du Vista 500 ont été faites sur 2 sites.

- PSAT

Sur les 2 sites évaluant le Vista, on observe un ciblage correct pour tous les niveaux (tab.2.1 et fig.13.1), avec un très bon CV inférieur à 3% (tab.2.2). Au point 90/10 avec 10% de PSAL, on observe un écart à la cible faible de l'ordre de 5% (tab.5), donc dosage correct dans la zone physio-pathologique.

L'équimolarité est correcte avec une droite horizontale pour tous les niveaux montrant une pente proche de 0 (tab.2.3 et 13.1).

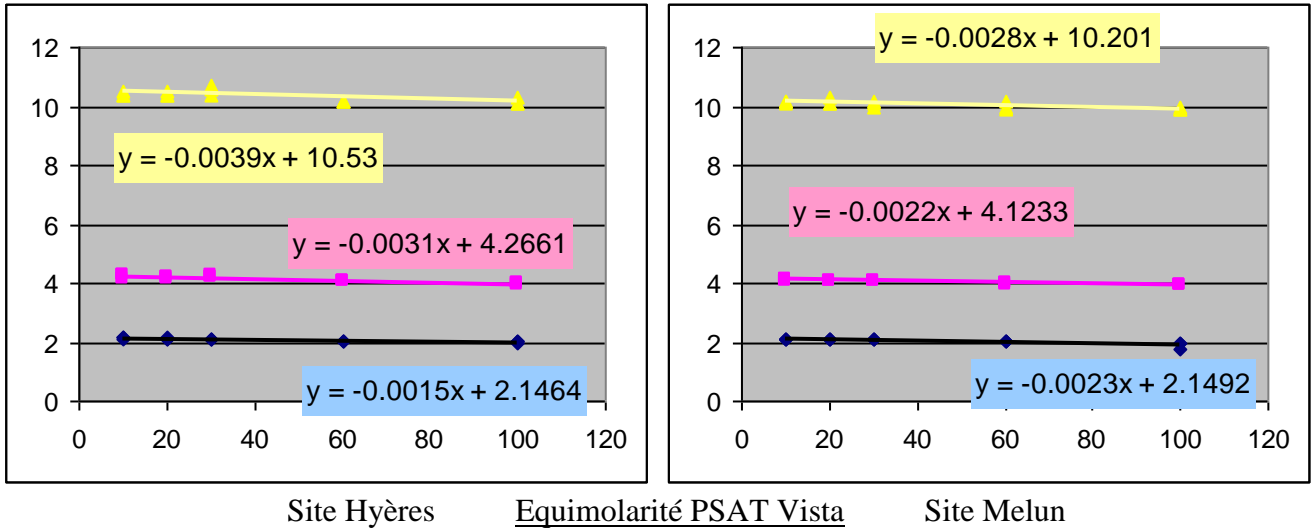


Fig.13.1 : Equimolarité PSAT Vista

- PSAL

Sur les 2 sites évaluant le Vista, le ciblage du PSAL présente un écart inférieur à 5% et pour le point à 90/10 l'écart atteint 30% (tab.3.1 et 6), avec un bon CV inter-sites globalement inférieur à 3% (tab.3.2). On observe un ciblage correct du PSAL.

- Rapport R%

Les rapports observés Rm% d'après les mesures de PSAT et PSAL sont très proches des rapports attendus Rth% (tab.4.1 et fig.13.2).

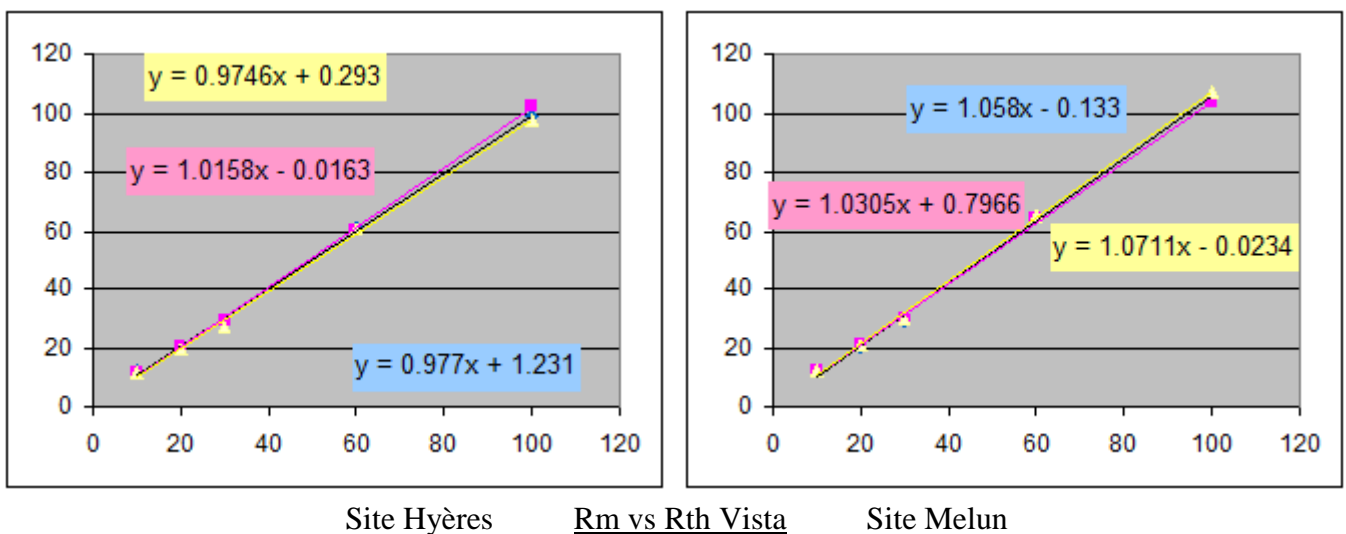


Fig.13.2 : Rapport mesuré Rm% versus rapport théorique Rth%

10°) Siemens Centaur (fig.14)

Les évaluations du Centaur ont été faites sur 2 sites.

- PSAT

Sur les 2 sites évaluant le Centaur, on observe un ciblage correct pour tous les niveaux (tab.2.1 et fig.14.1), avec un très bon CV inférieur à 3% (tab.2.2). Au point 90/10 avec 10% de PSAL, on observe un écart à la cible faible de l'ordre de 2% (tab.5), donc dosage correct dans la zone physio-pathologique. Les 2 points aberrants observés sur un site (4 µg/L à 20% de PSAL et 10 µg/L à 30% de PSAL) n'ont pas été retrouvés sur l'autre site.

L'équimolarité est correcte avec une droite horizontale pour tous les niveaux montrant une pente proche de 0 (tab.2.3 et 14.1).

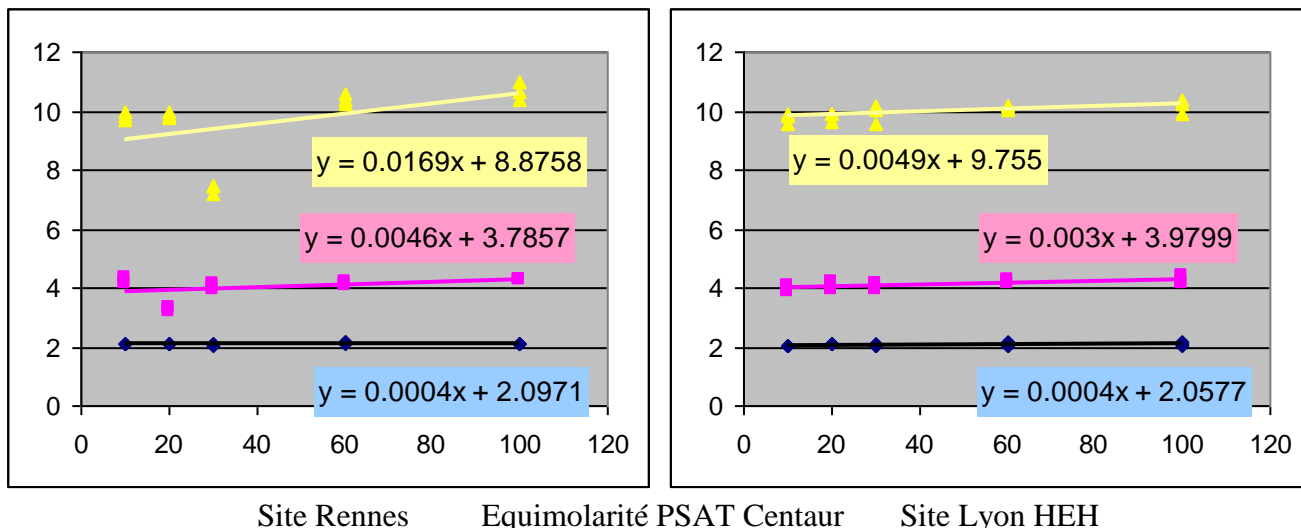


Fig.14.1 : Equimolarité PSAT Centaur

- PSAL

Sur les 2 sites évaluant le Centaur, le ciblage du PSAL est incorrect avec un écart de l'ordre de 20% et pour le point à 90/10 l'écart atteint 50% (tab.3.1 et 6). Les CV inter-sites sont globalement inférieurs à 2% (tab.3.2). On observe un surdosage du PSAL.

- Rapport R%

Les rapports observés Rm% d'après les mesures de PSAT et PSAL sont surévalués comparativement aux rapports attendus Rth% (tab.4.1 et fig.14.2).

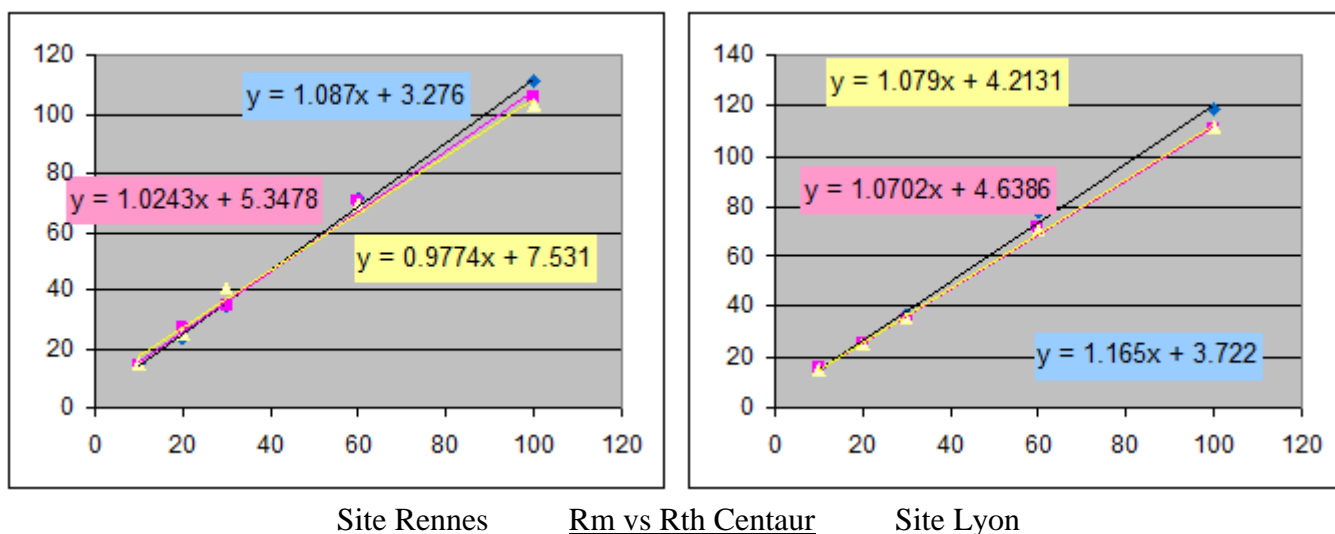


Fig.14.2 : Rapport mesuré Rm% versus rapport théorique Rth%

11°) Thermo Fisher Kryptor (fig.15)

Les évaluations du Kryptor ont été faites sur 3 sites.

- PSAT

Sur les 3 sites évaluant le Kryptor, on observe un surdosage pour tous les niveaux (tab.2.1 et fig.15.1), avec un très bon CV inférieur à 2% (tab.2.2). Au point 90/10 avec 10% de PSAL, on observe un écart à la cible faible de l'ordre de 13% (tab.5), donc dosage correct dans la zone physio-pathologique.

Le dosage est équimolaire pour les niveaux 2 et 4 µg/L, avec une droite légèrement croissante dont la pente est plus importante pour le niveau 10 µg/L de PSAT (tab.2.3 et 15.1).

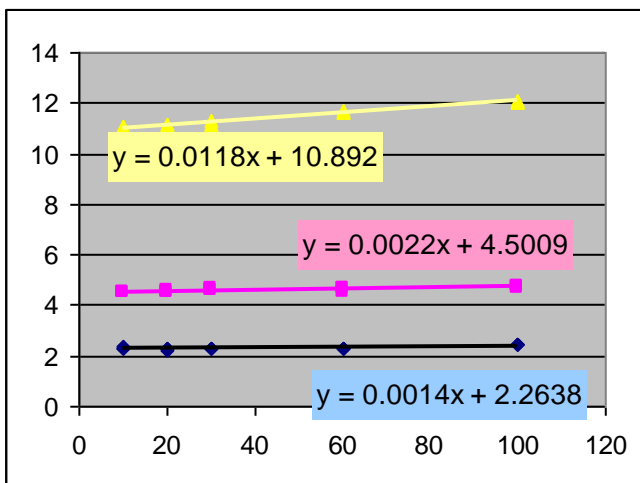
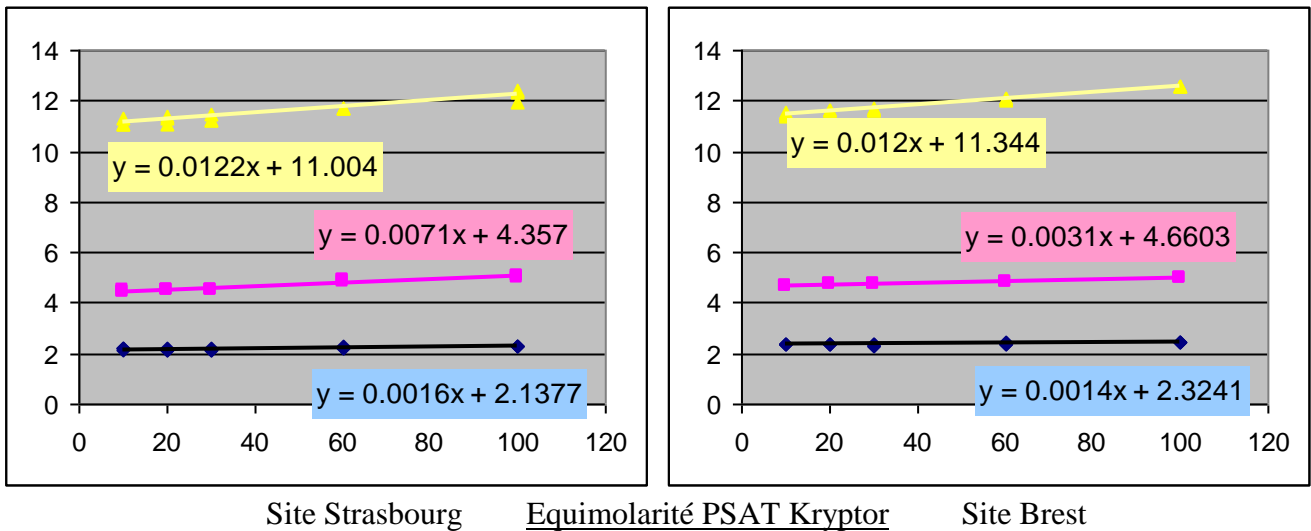


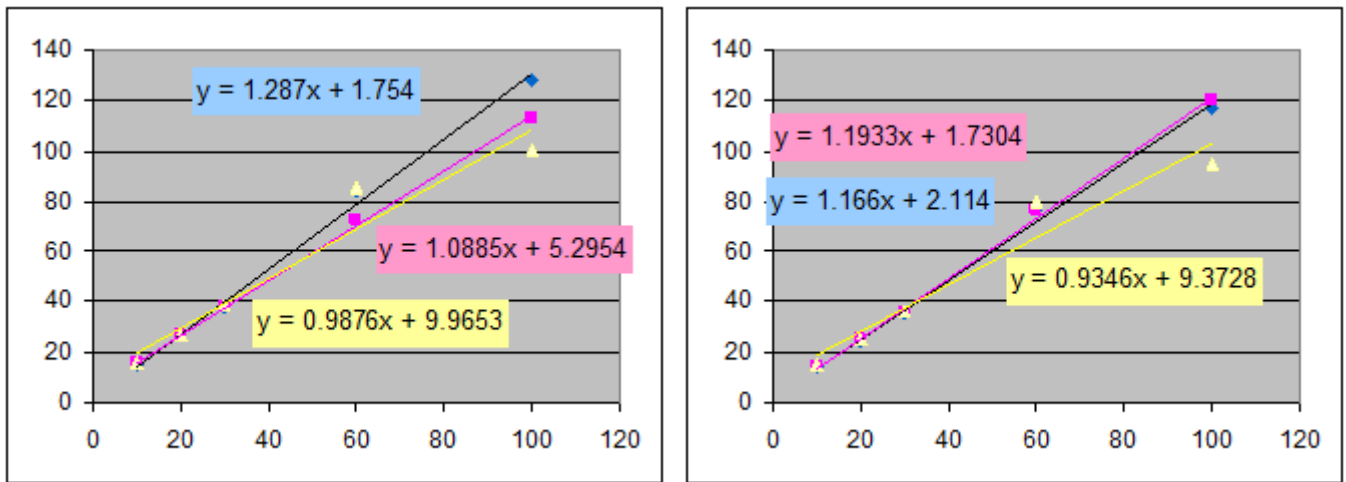
Fig.15.1 : Equimolarité PSAT Kryptor

- PSAL

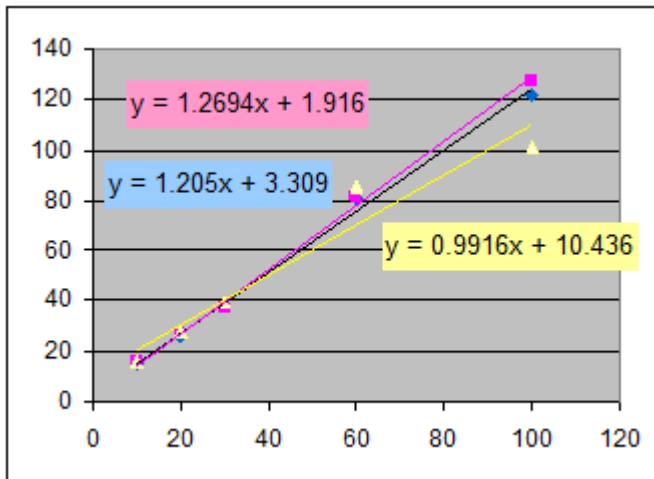
Sur les 2 sites évaluant le Kryptor, le ciblage du PSAL est incorrect avec un écart de l'ordre de 50% et pour le point à 90/10 l'écart atteint 70% (tab.3.1 et 6). Les CV inter-sites sont corrects, globalement inférieurs à 5% (tab.3.2). On observe un surdosage du PSAL.

- Rapport R%

Les rapports observés Rm% d'après les mesures de PSAT et PSAL sont surévalués comparativement aux rapports attendus Rth% (tab.4.1 et fig.15.2).



Site Strasbourg Rm vs Rth Kryptor Site Brest



Site Brest Kryptor Compact

Fig.15.2 : Rapport mesuré Rm% versus rapport théorique Rth%

12°) Thermo Fisher Vitros 5600 (fig.16)

Le Vitros a été évalué sur un seul site.

- PSAT

On observe un ciblage correct pour les niveaux 2 et 4 µg/L et un surdosage pour les valeurs plus élevées (tab.2.1 et fig.16.1), avec un très bon CV inférieur à 2% (tab.2.2). Au point 90/10 avec 10% de PSAL, on observe un écart à la cible faible de l'ordre de 5% (tab.5), donc dosage correct dans la zone physio-pathologique.

Le dosage est équimolaire pour les niveaux 2 et 4 µg/L, mais pas pour les valeurs au-delà. La pente de la droite est plus importante pour les niveaux élevés de PSAT (tab.2.3 et 16.1).

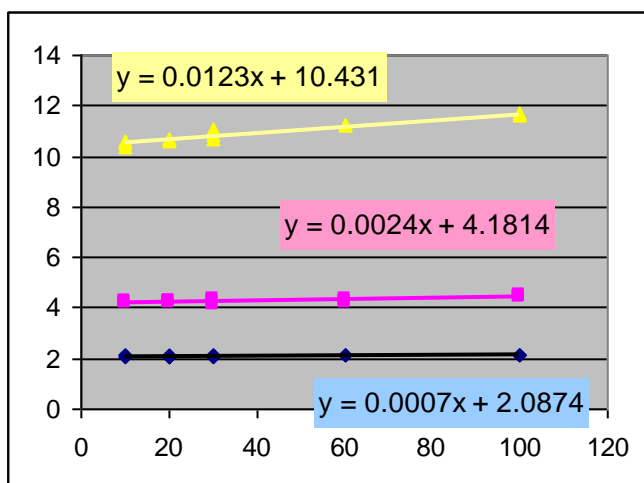


Fig.16.1 : Equimolarité PSAT Vitros site Mont-de-Marsan

- PSAL

Le ciblage du PSAL est correct avec un écart de l'ordre de 5% et pour le point à 90/10 l'écart atteint 20% (tab.3.1 et 6), avec un très bon CV inférieur à 1% (tab.3.2). On observe un bon ciblage du PSAL.

- Rapport R%

Les rapports observés Rm% d'après les mesures de PSAT et PSAL sont très proches des rapports attendus Rth% (tab.4.1 et fig.16.2).

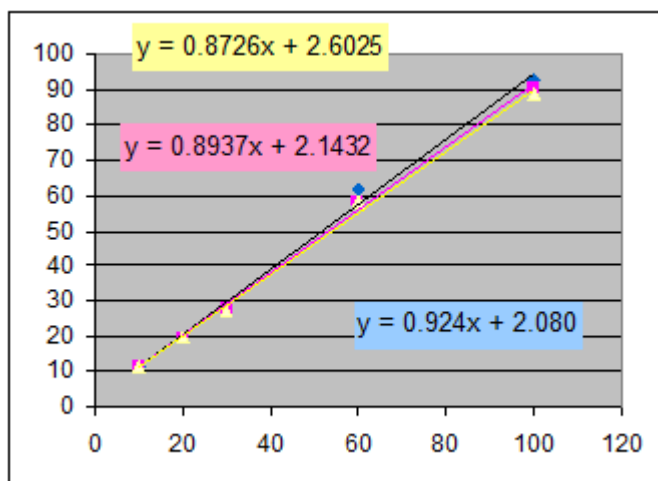


Fig.16.2 : Rapport mesuré Rm% versus rapport théorique Rth%

13°) Tosoh AIA 2000 (fig.17)

L'AIA 2000 a été évalué sur 2 sites.

- PSAT

On observe un ciblage correct à 100% de PSAL pour tous les niveaux 2-4-10µg/L et un surdosage pour les pourcentages de PSAL inférieurs à 60% (tab.2.1 et fig.17.1), avec un bon CV inter-sites inférieur à 5% (tab.2.2). Au point 90/10 avec 10% de PSAL, on observe un écart à la cible de l'ordre de 13 à 20% (tab.5), donc surdosage dans la zone physio-pathologique.

La qualité d'équimolarité n'est pas observée- (tab.2.3 et 17.1).

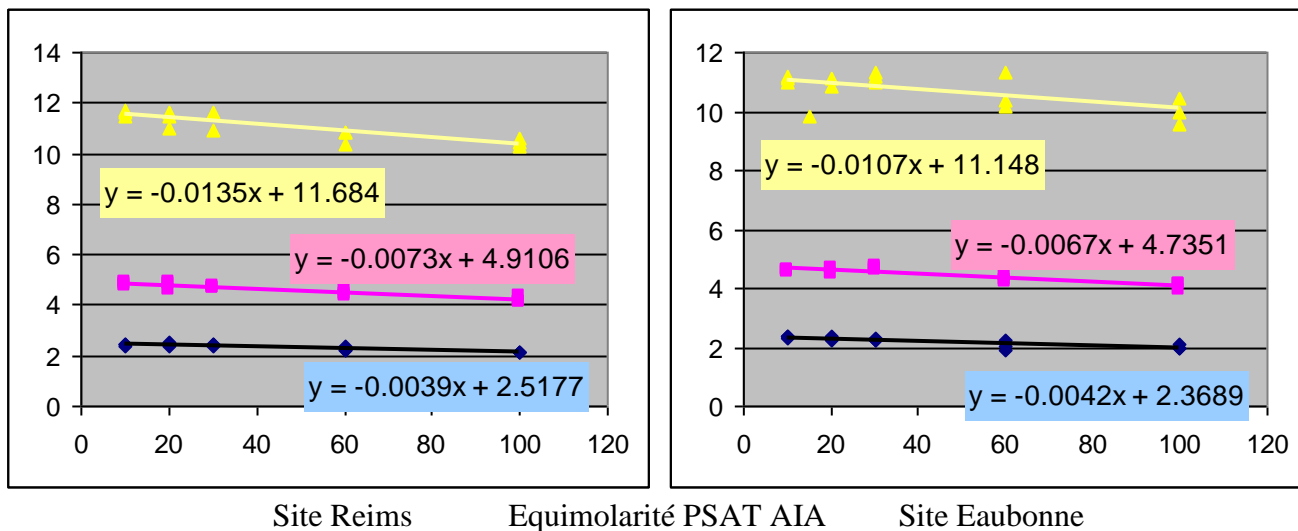


Fig.17.1 : Equimolarité PSAT AIA

- PSAL

Le ciblage du PSAL est correct avec un écart de l'ordre de 5-10% et pour le point à 90/10 l'écart atteint 40% (tab.3.1 et 6), avec un CV intersites correct inférieur à 7% (tab.3.2). On observe un bon ciblage du PSAL.

- Rapport R%

Les rapports calculés Rm% d'après les mesures de PSAT et PSAL sont très proches des rapports attendus Rth% (tab.4.1 et fig.17.2).

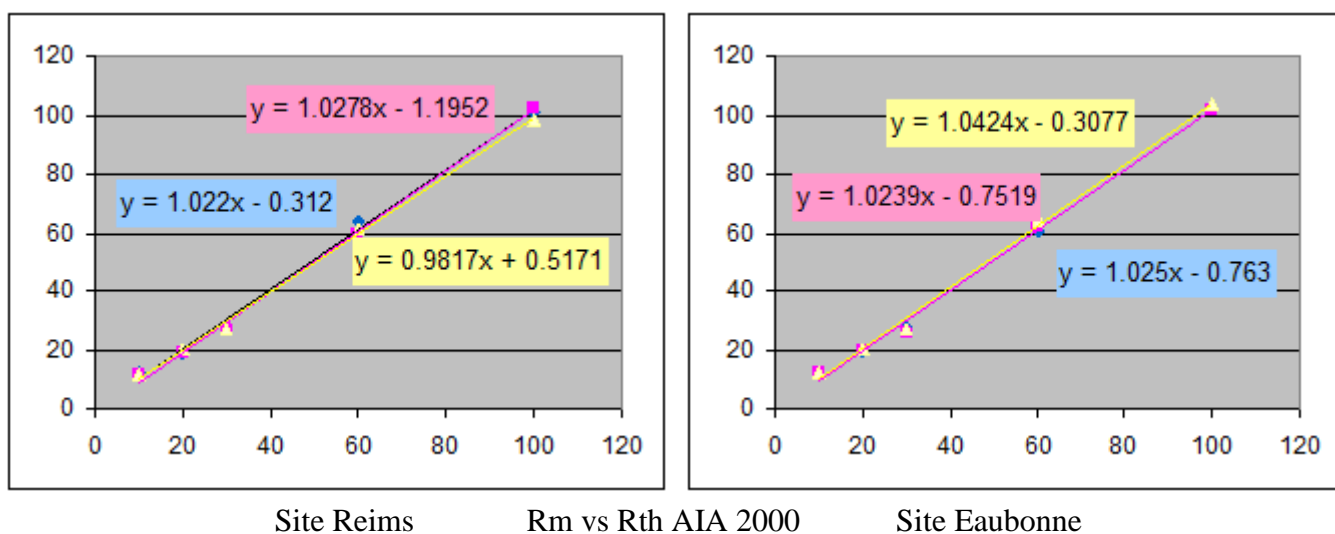


Fig.17.2 : Rapport mesuré Rm% versus rapport théorique R

Discussion

1°) PSAT : justesse et équimolarité

Pour la justesse du PSAT, un écart de 10% de part et d'autre de la valeur cible est acceptable comme critère de qualité, soit 1,8 à 2,2 pour le niveau 2 µg/L, 3,6 à 4,4 pour le niveau 4 µg/L et 9 à 11 pour le niveau 10 µg/L. Par ailleurs, des bornes pour le rapport de PSAL/PSAT % ont été fixées entre 10 et 40% correspondant aux situations physiopathologiques rencontrées en pratique clinique. Ces bornes sont matérialisées par le carré jaune sur les graphiques d'équimolarité et de justesse ci-dessous. Ceci permettrait d'accepter les dosages de PSAT non équimolaires qui respectent la linéarité dans cette zone cible.

Niveau 2 µg/L

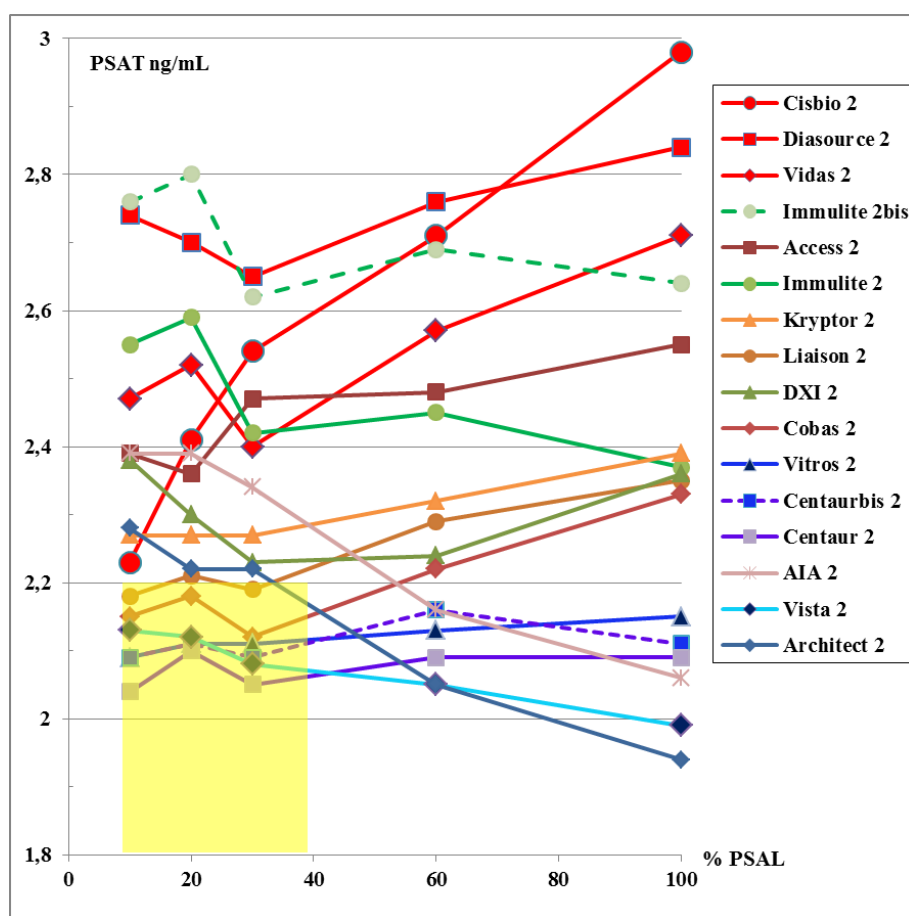


Fig.18.1 : équimolarité et justesse PSAT à 2 µg/L

On observe 5 systèmes qui satisfont au critère de la justesse à 2 µg/L dans la zone de 10-40% de PSAL :

- 3 dosages bien équimolaires : Vista, Centaur, Vitros
- 2 dosages acceptables : Liaison, Cobas
- 9 surdosages : Architect, AIA, Access, DXi, Immulite, Kryptor, Vidas, Cisbio, Diasource

A noter un surdosage attendu pour Access et DXi dont le PSAT est calibré sur le standard Hybritech fournissant des résultats d'environ 20% supérieurs à ceux d'une standardisation WHO 90/10.

Pour ce niveau 2 µg/L, l'équimolarité est respectée par 10 systèmes sur 14 : Vista, Centaur, Vitros, Cobas, Liaison, Kryptor, Immulite 3G et 2G, DXi, Access, Diasource. On observe 2 systèmes présentant une pente décroissante : Architect et AIA qui semblent avoir leur cible de PSAT ajusté sur 100% de PSAL. Les dosages Vidas et Cisbio ne sont pas équimolaires avec un ciblage de PSAT acceptable à 10% de PSAL mais un surdosage augmentant typiquement avec le % de PSAL.

Niveau 4 µg/L

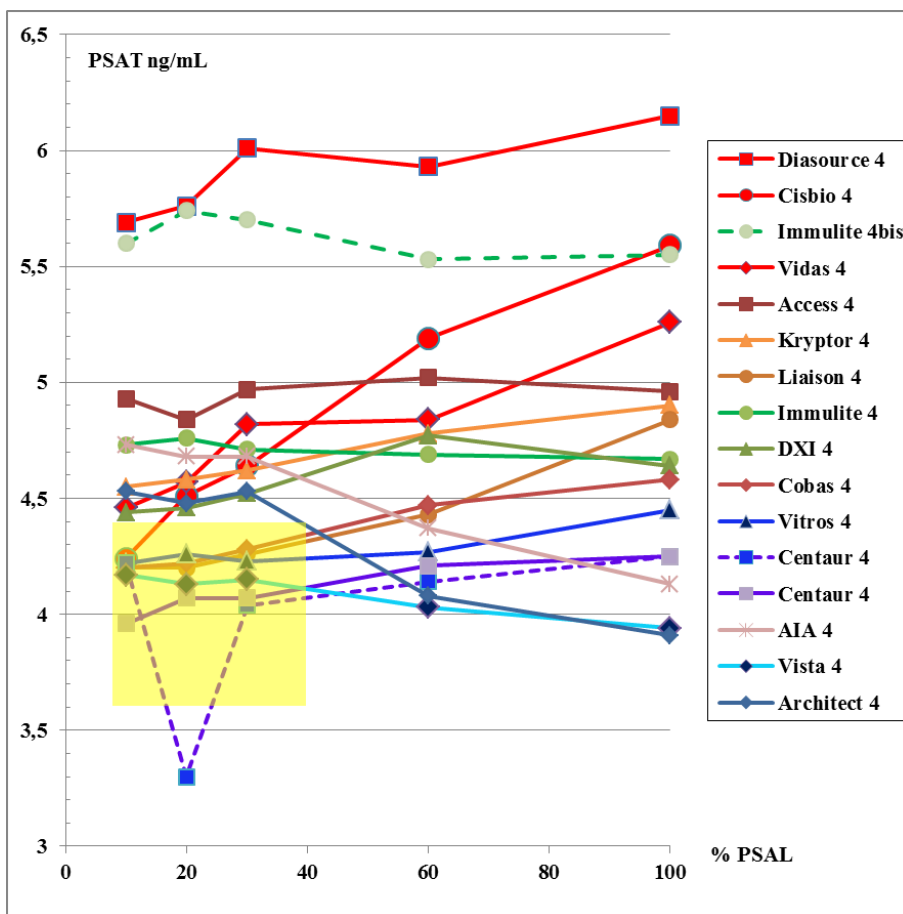


Fig.18.2 : équimolarité et justesse PSAT à 4 µg/L

On observe 5 systèmes qui satisfont au critère de la justesse à 4 µg/L :

- 3 dosages équimolaires : Vista, Centaur, Vitros
- 2 dosages acceptables : Liaison, Cobas
- 9 surdosages : Architect, AIA, Kryptor, Immulite, DXi, Access, Cisbio, Vidas, Diasource

A noter un surdosage attendu pour Access et DXi dont le PSAT est calibré sur le standard Hybritech fournissant des résultats d'environ 20% supérieurs à ceux d'une standardisation WHO 90/10.

Pour ce niveau 4 µg/L, l'équimolarité est respectée par 10 systèmes sur 14 : Vista, Centaur, Vitros, Cobas, Liaison, Kryptor, Immulite 3G et 2G, DXi, Access, Diasource. On observe 2 systèmes présentant une pente décroissante : Architect et AIA qui semblent avoir leur cible de PSAT ajusté sur 100% de PSAL. Les dosages Vidas et Cisbio ne sont pas équimolaires avec un ciblage de PSAT acceptable à 10% de PSAL mais un surdosage augmentant typiquement avec le % de PSAL.

Niveau 10 µg/L

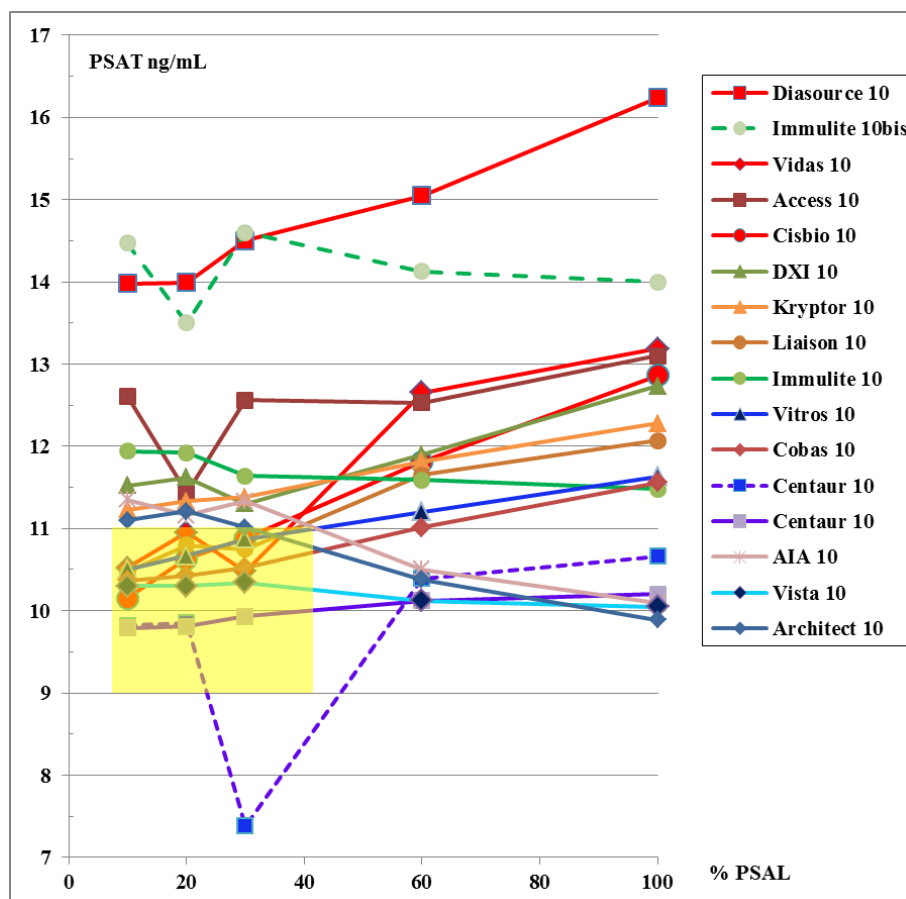


Fig.18.3 : équimolarité et justesse PSAT à 10 µg/L

On observe 7 systèmes qui satisfont au critère de la justesse à 10 µg/L :

- 2 dosages équimolaires : Vista, Centaur
- 5 dosages acceptables : Vitros, Liaison, Cobas, Cisbio, Vidas
- 7 surdosages : Architect, AIA, DXi, Access, Kryptor, Immulite, Diasource

A noter un surdosage attendu pour Access et DXi dont le PSAT est calibré sur le standard Hybritech fournissant des résultats d'environ 20% supérieurs à ceux d'une standardisation WHO 90/10.

Pour ce niveau 10 µg/L, l'équimolarité est respectée par 9 systèmes sur 14 : Vista, Centaur, Vitros, Cobas, Liaison, Kryptor, Immulite 3G et 2G, DXi, Access. On observe 2 systèmes présentant une pente décroissante : Architect et AIA qui semblent avoir leur cible de PSAT ajusté sur 100% de PSAL. Les dosages Diasource, Vidas et Cisbio ne sont pas équimolaires avec toutefois un ciblage de PSAT acceptable à 10% de PSAL pour Vidas et Cisbio, mais un surdosage augmentant typiquement avec la proportion de PSAL.

Conclusion sur le PSAT

Le tableau 5 rassemble les données observées sur le ciblage du PSAT de chaque système dans la zone de la composition du standard WHO (90/10) soit à 10% de PSA libre, zone d'harmonisation des dosages de PSAT. On peut ainsi évaluer la qualité du dosage en termes de calibration et d'exactitude. On repère ainsi la réponse en PSAT des différents systèmes en présence de 10% de PSAL et conclure s'ils sont justes dans cette zone 90/10 (ils devraient l'être théoriquement si leur calibration WHO est bien respectée). On relève la zone de PSAL où le ciblage de PSAT est exact et on peut constater où la calibration a été ajustée : plutôt à 10% de PSAL ou 50% ou 100%.

Dans les zones testées entre 2 et 10 µg/L, les systèmes Vista, Centaur sont équimolaires et justes. Les systèmes Vitros, Liaison, Cobas présentent des qualités acceptables dans la zone physio-pathologique en

dessous de 40% de PSAL. Les systèmes Beckman testés sont calibrés sur Hybritech et présentent de ce fait un surdosage connu d'environ 20%, en sachant que la calibration sur le WHO les ramènerait à un bon ciblage.

Tous les autres systèmes surdosent de plus de 10% le PSAT pour les 3 niveaux 2-4-10 µg/L. Ce surdosage augmente avec la valeur de PSAT. Les systèmes Cisbio et Vidas ne présentent des qualités acceptables de justesse que pour le niveau 10 µg/L sans équimolarité. Le système Kryptor reste acceptable dans la zone physio-pathologique avec une surestimation du PSAT de l'ordre de 13% au point 90/10. Le PSAT Diasource surdose largement et devrait revoir sa calibration. Pour les systèmes AIA et Architect, la justesse n'est observée qu'au-delà de 40% de PSAL dénotant leur calibration possible à 100% de PSA libre au lieu de 10%.

2°) PSAL : justesse

Le tableau 6 présente la comparaison du PSAL mesuré et du PSAL théorique calculé sur la base des préparations avec le standard NIBSC 96/670 composé théoriquement de 90 % de PSA-ACT et 10 % de PSAL (WHO 90/10). Les écarts à la cible sont importants (de 14 % à 96 %) à la composition 10 % en PSAL et diminuent quand la proportion de PSAL augmente, cette diminution étant dû à une moindre quantité du standard NIBSC 96/670 et à une participation plus importante du standard NIBSC 96/668 composé de 100 % de PSAL dans les préparations avec théoriquement 20 % - 30 % - 60 % et 100 %. Les CQ nationaux (ANSM, Probioqual) et internationaux (NEQAS, CAP survey) montrent l'existence de 2 pics de réponse en PSAL correspondant à 2 calibrations différentes (fig. 1-3-4) : un groupe à réponse plus basse et un groupe à réponse plus élevée. La justesse des dosages de PSAL sera évaluée sur les niveaux composés de 100 % en PSAL (cible avec un écart de 10 % de part et d'autre) :

Systèmes justes en PSAL : Architect, Cisbio, Cobas, Immulite, Vista, Vitros, AIA, constituant le groupe à réponse basse dans les CQ de PSAL.

Systèmes surdosant le PSAL : DXi-Access, Vidas, Kryptor, constituant le groupe à réponse haute dans les CQ de PSAL.

2 systèmes intermédiaires : Centaur et Liaison

On peut conclure que le groupe à réponse basse en PSAL fournit des résultats correctement ciblés.

Remarque : Accord sur la composition du Standard WHO 90/10

Ce standard 90/10 serait mis en cause sur sa composition par Sokoll (*Lori J. Sokoll, Steven Rosenwald, Jeremy Lyons, Debra J. Elliott, Daniel W. Chan. Is the WHO 90:10 Prostate-Specific Antigen (PSA) First International Reference Standard Really 90% α -Antichymotrypsin-Bound PSA and 10% Free PSA? Clinical Chemistry 2011.57:12.1776-1777*) qui le suppose non pas à 90% de PSA-ACT et 10% de PSAL, mais plutôt à 85% de PSA-ACT et 15% de PSAL. Cette variation n'affecte pas le ciblage du PSAT, mais change les valeurs cibles du PSAL et donc du rapport L/T% dans les calculs des panels. Nos résultats permettent d'apporter des éléments pour discuter et étayer ce point.

Le tableau 7 montre la comparaison des résultats de PSAL mesuré avec les PSAL cibles calculés sur la base du 90/10 (colonne 10% PSAL) et sur la base du 85/15 (colonne 15% PSAL) : les écarts à la cible théorique en PSAL sont très importants si on calcule le PSAL théorique sur la base du 90/10 soit composé de 10 % en PSAL, ces écarts diminuent globalement si on calcule le PSAL théorique sur la base du 85/15 soit composé de 15 % en PSAL.

Le tableau 8 présente aussi tous les résultats de PSAL mesuré (PSAL_m) et de PSAL théorique (PSAL_{th}) calculé sur la base d'un standard dit 90/10 et sur la base d'un standard supposé 85/15 pour chaque système aux 3 niveaux de concentration de PSAT et aux 5 niveaux de pourcentage de PSAL.

On peut conclure que les résultats de PSAL mesurés sont plus proches des valeurs calculées sur la base 85/15 que sur la base 90/10, étayant l'hypothèse de Sokoll sur la composition du standard NIBSC 96/670

qu'il supposait à 15% de PSAL plutôt que 10%. Sokoll concluait en 2011 sur la nécessité d'études complémentaires sur cette observation. Nous n'avons pas trouvé d'articles concernant de telles études entre 2011 et 2014.

3°) Rapport PSAL/PSAT % : justesse

Le tableau 8 montre la comparaison du rapport PSAL/PSAT % observé avec le rapport calculé sur la base du standard à 90/10 ou à 85/15. On peut différencier le rapport mesuré Rm % (PSAL mesuré / PSAT mesuré) d'après les dosages de PSAL mesuré et de PSAT mesuré, du rapport calculé Rcalc % (PSAL mesuré / PSAT cible) résultant du PSAL mesuré rapporté au PSAT cible des standards préparés. On peut observer une bonne réponse du rapport Rm % malgré des dosages inexacts de PSAT et/ou de PSAL. Le rapport Rcalc permet de s'affranchir du biais de qualité du PSAT mesuré sur chaque système et de confirmer à nouveau l'observation de Sokoll que la composition du standard NIBSC 96/670 est plus à 85/15 plutôt que 90/10. En effet tous les rapports Rcalc sont plus proches des rapports théoriques Rth basés sur un calcul de PSAL avec la composition 85 % de PSA-ACT et 15 % de PSAL.

En pratique la justesse des rapports PSAL/PSAT % est lue sur le rapport Rm mesuré réellement par les systèmes, sans considérer la justesse respective des dosages de PSAT et/ou de PSAL :

Rapport Rm % correct : 7 systèmes fournissent un rapport mesuré Rm correct (Architect, Cisbio, Cobas, Immulite, Vista, Vitros et AIA)

Rapport Rm % élevé : 5 systèmes fournissent un rapport Rm surévalué (DXi-Access, Vidas, Liaison, Centaur et Kryptor).

Remarques des évaluateurs sur leur utilisation des systèmes évalués

1) Nom du système : Abbott Architect

1.1. Evalueur : F. Boux pour Architect

RAS pour l'Architect.

1.2. Evalueurs : D. Brault et S. Bailleul pour Architect ci-8200 II

Commentaires non reçus.

2) Nom du système : Beckman-Coulter Access II et DXI 600 et 800

2.1. Evalueur : PJ. Lamy pour Access II

L'Access est un automate facile d'emploi, on peut choisir la calibration Hybritech ou WHO. Système non utilisé en routine.

RAS pour le DXI 600.

2.3. Evalueur : M. Capdeville pour DXI 800

Commentaires non reçus.

2.4. Evalueur : A. Georges pour DXI 800

Commentaires non reçus

3) Nom du système : Biomérieux Vidas

Evaluateur : C. Claise

Le VIDAS que nous avons évalué à Melun n'est pas utilisé en routine.

La praticabilité est mauvaise et la technique est longue), comportant les risques d'une technique manuelle (il nous manquait d'ailleurs des mesures) et manque donc de reproductibilité.

4) Nom du système : Cisbio RIA

4.1. Evaluateur : PJ. Lamy

- Praticabilité et considérations techniques : trousse RIA manuelle. Pratique pour des grandes séries

- Satisfaction en routine clinique : n'est plus utilisé en routine

- Critiques éventuelles : système manuel difficile à accréditer

4.2. Evaluateur : AS Gauchez

- Praticabilité et considérations techniques correctes pour les dosages PSA Cisbio utilisés en routine pendant de nombreuses années, mais plus actuellement.

- Satisfaction en routine clinique : oui avec retour favorable des cliniciens

- Critiques éventuelles : les dosages RIA sont bien adaptés aux grandes séries avec un coût avantageux. Mais le délai de rendu est plus long qu'avec un système automatisé, et la représentativité est faible dans les programmes de Contrôle de Qualité Externe.

5) Nom du système : Diasorin

5.1. Evaluateur : C. Sault pour Liaison

Le Liaison n'est pas utilisé en routine pour les marqueurs de prostate (mais utilisé en routine pour d'autres paramètres)

5.2. Evaluateur : C. Massart pour Liaison

- Praticabilité et considérations techniques : dosage réalisé par l'ingénieur d'application sur ce petit automate qui a été remplacé par le Liaison XL beaucoup plus pratique et performant pour les dosages hormonaux réalisés au laboratoire.

- Satisfaction en routine clinique : le PSA n'est pas dosé au Laboratoire en Hormonologie.

- Critiques éventuelles : le Liaison classique permet une automatisation progressive des dosages mais les performances analytiques observées sur certains paramètres hormonaux sont bien meilleures sur le Liaison XL.

6) Nom du système : Diasource

Evaluateur : AS Gauchez pour RIA Diasource

- Praticabilité et considérations techniques : pas de problèmes observés
- Satisfaction en routine clinique : non utilisé
- Critiques éventuelles : dosage PSAT apparemment pas juste et manque le PSAL

7) Nom du système : Roche Cobas

7.1. Evaluateur C. Sault pour le Cobas 8000

RAS pour le COBAS Roche utilisé en routine. Aucun problème concernant la répétabilité et la fidélité intermédiaire. De façon générale, pas de « réclamation » pour discordance avec la clinique

7.2. Evaluateur : PJ. Lamy pour Cobas 6000

- Praticabilité et considérations techniques : praticabilité bonne
- Satisfaction en routine clinique : oui
- Critiques éventuelles : système automatisé ne posant pas de problèmes

7.3 Evaluateur : Y. Cano en attente

Système facile à utiliser sans problème particulier.

8) Nom du système : Siemens

8.1. Evaluateur : X. Hèches pour Immulite 2000 Xpi et 2500 (PSA3G)

RAS pour l'Immulite 2500 et le 2000 : ce sont des appareils plutôt destinés aux séries qu'au coup par coup. Ces systèmes ne sont plus utilisés en routine au laboratoire.

8.2. Evaluateur : A. Marinier pour Immulite Xpi (PSA2G)

- Praticabilité et considérations techniques : pas de commentaire particulier car cet automate n'est plus utilisé en routine depuis fin 2014.
- Satisfaction en routine clinique : c'était satisfaisant.
- Critiques éventuelles : Le PSA 3G de Siemens était très intéressant pour les valeurs de PSA total basses. Il est dommage que le fournisseur ait arrêté ce test.

8.3. Evaluateur : C. Claise pour le Vista 500

- Nom du système : VISTA 500 Siemens (deux Vista 500 twinés).....
- Praticabilité et considérations techniques

Les dosages PSAT et PSAL en chimioluminescence LOCI Siemens donnent de très bons résultats. Les résultats d'EEQ Probioqual sont excellents.

Dosages réalisés en tube sec sur système Vista consolidé par le twin avec les méthodes PSAT et PSAL activées sur un seul Vista du fait de l'activité faible. Possibilité de travailler sur tube hépariné (CH de Dunkerque).

La praticabilité est celle d'un système consolidé avec un délai de rendu rapide à 15-20 minutes. En revanche, il n'est pas possible d'annuler le dosage du PSAL si le PSAT est <2 ou >10 ng/l car les deux sont faits en même temps.

La validation du rapport PSAL/PSAT est paramétrée en validation technique sur le concentrateur ONELINK2 NEO permettant de relancer les dosages autour du seuil de 19% pour une vérification.

- Satisfaction en routine clinique

En quatre ans, il n'y a eu aucune réclamation sur les résultats.

Cependant, il y a très peu de chirurgie urologique au CHMJ de Melun, les demandes sont en majorité de la ville et de la gériatrie. Il n'y a plus de RCP d'oncologie avec le chirurgien urologue.

- Critiques éventuelles : avantages-inconvénients

A noter toujours le même problème sur système Siemens (ex : Dade Behring), le puits réactif ouvert a une durée de vie courte et tout le réactif n'est pas consommé en cas de faible activité.

Economiquement, ce problème est contourné au CHMJ par un marché passé sur un coût patient au test.

8.4. Evalueur : M. Marchaison pour Vista 500

- Praticabilité et considérations techniques : méthodes très stables, (actuellement CV% de fidélité intermédiaire : 2% pour le PSA total et 2.4% pour le PSA libre).

Très bonne corrélation au groupe de pairs

- Satisfaction en routine clinique : très bonne, très peu de repasse

- Critiques éventuelles : aucune

8.5. Evalueur : C. Massart pour Centaur

- Praticabilité et considérations techniques : dosage réalisé par l'ingénieur d'application du fabricant. Néanmoins, observation de bugs concernant deux résultats non expliqués par le fournisseur.

- Satisfaction en routine clinique : le PSA n'est pas effectué à l'Unité Fonctionnelle d'Hormonologie sur cet automate dont les performances analytiques sont excellentes sur les paramètres hormonaux dosés au Laboratoire.

- Critiques éventuelles :

Avantages : liés à l'automatisation sur un appareil offrant un large panel de paramètres biochimiques

Inconvénients : les bugs non expliqués par le fournisseur que nous avons observés et qui n'ont pas été retrouvés sur l'autre site d'expertise.

8.6. Evalueur : R. Cohen pour Centaur

Pas de commentaires particuliers.

A l'époque où les dosages ont été réalisés (juin 2012), nous n'utilisons pas en routine l'automate que nous avons testé (Centaur).

9) Nom du système : Thermo Fisher Kryptor et Vitros

9.1. Evalueur : MP. Moineau pour le Kryptor

- Praticabilité et considérations techniques : dosage en milieu homogène, logiciel convivial, facilité d'utilisation (tous les réactifs sont code-barrés), système robuste (très peu de panne)

Excellentes fidélité et corrélation au groupe de pairs ; fidélité intermédiaire : <1,6% en PSAT, <5% pour PSAL

- Satisfaction en routine clinique

Système utilisé depuis de nombreuses années sans "réclamations" particulières pour des discordances avec la clinique.

- Critiques éventuelles :

Pas de chargement en continu des échantillons à doser donc peu adapté aux grandes séries.

9.2. Evalueur : N. Reix pour le Kryptor

- Praticabilité et considérations techniques : automate d'utilisation pratique

- Satisfaction en routine clinique : environ 80% des marqueurs tumoraux réalisés par le laboratoire sont dosés sur cet automate, méthodes très stables (bonne fidélité intermédiaire pour le PSA total et libre) avec une bonne corrélation au groupe de pairs

- Critiques éventuelles (avantages/inconvénients) : logiciel informatique à améliorer

9.3. Evalueur : X. Hèches pour le Vitros 5600

Les dosages VITROS PSA et du PSAL :

- sont des tests équimolaires permettant la détection du PSA libre et du PSA

- sont réalisés à l'aide des cartouches de réactifs «VITROS PSA» et «VITROS Free PSA» et des échantillons d'étalonnage prêts à l'emploi, sur les systèmes d'immunodiagnostic VITROS ECi/ECiQ et VITROS 3600, ainsi que sur le système intégré VITROS 5600 qui utilise la technologie Intellicheck® (contrôle de chaque phase analytique)

- Le premier résultat de PSA et le PSAL est respectivement de 37 minutes et 24 minutes, avec un Volume échantillon respectivement de 15 µl et de 30 µl de sérum, plasma hépariné ou EDTA

- Les étalonnages se font tous les 28 jours, en 3 points pour le PSA, de valeurs nominales de 0, 1,25 et 55 ng PSA/mL, et de 2 points pour le PSAL, de valeurs nominales de 0,2 et 40 ng fPSA/mL : les étalons sont stables 12 semaines entre 4 et 8 °C après ouverture

- Gamme de mesures (linéarité) : PSA (0,064–100 ng/mL(µg/L) - PSAL (0,015–50 ng/mL (µg/L)

- Aucun effet biphasique de haute dose jusqu'à 50 000 ng/mL pour le PSA et 16 500 ng/mL (µg/L) pour le PSAL.

Notre expérience montre des CV de fidélité intermédiaire remarquables :

CIQ = Tumor Marker (liquicheck) Biorad® lot19950

PSA	Effectif	Moyenne (ng/ml)	ET (ng/ml)	CV %
Niveau 1	265	0.11	0.00	3.52
Niveau 2	268	3.43	0.09	2.72
Niveau 3	271	13.81	0.26	2.62

PSAL	Effectif	Moyenne (ng/ml)	ET (ng/ml)	CV %
Niveau 1	263	0.09	0.00	5.05
Niveau 2	261	3.15	0.12	3.91
Niveau 3	272	12.04	0.43	3.59

10) Nom du système : Tosoh AIA 2000

10.1. Evalueur : JC. Monboisse

Commentaires non reçus.

10.2. Evalueur : G. Méchin

Commentaires non reçus.

Conclusions

Tous les systèmes automatisés sont globalement de qualité satisfaisante, avec peu de variabilité. Il est important de noter que les calibrations en fonctionnement quotidien et la maintenance des automates peuvent influencer sur les résultats des dosages même si la standardisation est accordée sur le WHO. C'est ce qui pourrait expliquer les différences entre sites utilisateurs d'un système identique. Même si un système est reconnu bon, la qualité de la gestion de l'automate est primordiale.

Les évaluations permettent de conclure pour chaque système de dosage de PSA sur la qualité de l'accord aux cibles définies en PSAT, PSAL et rapport R %. On constate que certains systèmes sont bons en PSAT et pas en PSAL, d'autres sont bons en PSAL et pas en PSAT et 2 seulement sont globalement bons en PSAT et PSAL.

Les recommandations actuelles pour des résultats justes en PSAT, PSAL et rapport L/T % sont donc orientées vers ces 2 systèmes : Vista, Vitros.

Dans la zone d'utilisation en routine clinique 3 systèmes sont acceptables en PSAT et PSAL : Cobas, AIA et Architect.

Les systèmes suivants ne sont corrects qu'en utilisation du PSAT seul car leur PSAL est surdosé donc donnant un rapport R% surévalué : Centaur, Liaison, Kryptor. Néanmoins pour ces systèmes dans l'hypothèse s'un standard de composition 85/15 plutôt que 90/10, les rapports R% restent acceptables dans la zone d'utilisation en routine clinique.

Les 7 systèmes donnant un PSAL exact sont : Architect, Cisbio, Cobas, Immulite, Vista, Vitros, AIA. Les systèmes Beckman DXi et Access utilisant la calibration historique Hybritech à part ne peuvent pas être correctement classés dans cette évaluation car le surdosage par rapport à une calibration WHO est connue. Il serait souhaitable que les utilisateurs optent pour la calibration WHO qui harmoniserait leurs résultats de PSAT.

En conclusion, les résultats de PSAT doivent être rendus avec la mention en clair du système utilisé, car les différences inter-techniques augmentent avec la concentration de PSAT et la proportion de PSAL. Ces différences variables ne permettent pas d'établir des abaques de concordance entre les systèmes pour l'adoption d'un seuil de décision unique du PSAT, ni pour une utilisation rationnelle dans une étude cinétique. L'interprétation d'un résultat de PSA doit tenir compte de la qualité des tests utilisés.

Pour le PSAL, on a 2 groupes de réponse dont l'un est exact et l'autre surdose à plus de 30-40% : il est donc préférable d'utiliser les systèmes à réponse basse et juste.

Le choix d'un PSAT exact et équimolaire, associé à un PSAL exact permet d'avoir un rapport PSAL/PSAT % correct dans toutes les situations physiopathologiques de concentration en PSAT et de proportion en PSAL. Dans cette condition seulement, on peut dire que le rapport devient un élément fiable de diagnostic différentiel entre cancer de prostate et HBP quel que soit le niveau de PSAT, hormis les situations de prostatite qui présentent le même profil en PSAT-PSAL et rapport L/T % que le cancer de prostate.