

REF



SYSTEM

07026706119

07026706500

300

cobas e 801

Français

Informations techniques

Nom abrégé	ACN (code d'application)
AFP	10121

Remarque

La concentration en AFP d'un échantillon de patient peut varier selon le test pratiqué. Le compte rendu du laboratoire doit donc toujours préciser la méthode de dosage d'AFP utilisée. Les taux d'AFP d'un patient obtenus à partir de différentes méthodes ne peuvent être comparés, ceci pouvant conduire à des erreurs d'interprétation médicale.

En cas de changement de méthode au cours du suivi thérapeutique, les taux d'AFP doivent être confirmés pendant une période transitoire en effectuant des dosages en parallèle par les deux méthodes.

Domaine d'utilisation

Test immunologique pour la détermination quantitative in vitro de l' α_1 -foetoprotéine dans le sérum et le plasma humains.

Ce test est destiné à être utilisé comme :

- Une aide au diagnostic du carcinome hépatocellulaire (CHC).
- Une aide à la prise en charge des patients atteints de tumeurs germinales non-séminomateuses.
- Un élément pour évaluer le risque de trisomie 21 (Syndrome de Down) en association avec d'autres paramètres. Pour le diagnostic d'aberrations chromosomiques, le recours à d'autres analyses est nécessaire.

Ce test par électrochimiluminescence « ECLIA » s'utilise sur le système d'immunoanalyse **cobas e 801**.

Note : Veuillez noter que le numéro apparaissant sur l'encart détient seulement les 8 premiers chiffres du numéro de catalogue à 11 chiffres qui est homologue : 07026706190 pour le Elecsys AFP. Les 3 derniers chiffres -190 ont été remplacés par -119 à des fins logistiques.

Caractéristiques

L' α_1 -foetoprotéine (AFP) est une glycoprotéine d'un poids moléculaire d'environ 70 kDa et de structure proche de l'albumine. Elle est synthétisée dans les cellules non différenciées du foie, dans le sac vitellin ainsi que dans le tractus gastro-intestinal du fœtus.^{1,2}

L'AFP est principalement synthétisée par les tumeurs germinales non séminomateuses (TGNS), les tumeurs du sac vitellin de l'ovaire et les carcinomes hépatocellulaires (CHC). Par ailleurs, l'AFP est un élément important de l'évaluation du risque de trisomie 21 au cours du deuxième trimestre de la grossesse en plus de l'hCG+ β et d'autres paramètres.³

Cancer des testicules

La surveillance étroite des marqueurs tumoraux sériques AFP et hCG (gonadotrophine chorionique humaine) est essentielle dans la prise en charge des patients présentant des tumeurs germinales (TG), tant pour le diagnostic, le suivi de la réponse au traitement et la détection précoce de récurrences qu'en tant qu'indicateurs de pronostic.⁴ De plus, l'hCG et l'AFP sont des indicateurs importants de survie des patients atteints de TGNS avancées et sont également recommandés par la National Academy of Clinical Biochemistry pour la prise en charge de ces patients.⁵

Carcinome hépatocellulaire

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) résulte souvent d'une maladie hépatique avancée et peut se développer chez les patients présentant, ou non, une cirrhose.⁶ L'AFP est reconnue depuis longtemps comme un biomarqueur du CHC et joue un rôle important dans son diagnostic. Les taux sensiblement élevés d'AFP peuvent indiquer un carcinome des cellules hépatiques primaire et il a été rapporté que les taux d'AFP augmentent en fonction de la taille de la tumeur.⁷ Le diagnostic du CHC repose principalement sur la présence d'éléments typiques en imagerie avec agent de contraste, sur l'évaluation histopathologique et sur les taux sériques d'AFP.⁸

Même si l'AFP est élevée lors d'une hépato-carcinogenèse, elle peut également être trouvée dans d'autres tumeurs telles que le cancer des testicules, de l'estomac ou le cancer embryonnaire.^{9,10} Selon la littérature, la sensibilité de l'AFP chez les patients atteints de CHC se situe entre 39 et 65 %, et sa spécificité entre 76 et 94 %.¹¹ Les écarts de sensibilité et de spécificité de l'AFP dans ces

études résultent probablement de différents facteurs incluant les étiologies, des conceptions d'études variables et différentes valeurs seuils. Comme les taux d'AFP peuvent augmenter durant la régénération du foie, on observe une légère élévation du taux d'AFP en cas de cirrhose du foie d'origine alcoolique et d'hépatite virale aiguë.¹² Plusieurs directives de pratique clinique recommandent de surveiller les patients à risque de CHC par échographie abdominale et dosage de l'AFP.^{13,14,15}

Trisomie 21

Déterminée au cours du deuxième trimestre de la grossesse en association avec l'hCG+ β et d'autres paramètres, comme l'âge gestationnel exact et le poids maternel, l'AFP contribue à l'évaluation du risque de trisomie 21.³ Dans les grossesses trisomiques, la concentration en AFP dans le sérum maternel est diminuée tandis que la concentration en hCG+ β est approximativement deux fois plus élevée que la médiane des grossesses normales.¹⁶ Le risque de trisomie 21 peut être calculé dans le deuxième trimestre de la grossesse au moyen d'un logiciel approprié (voir paragraphe « Matériel auxiliaire nécessaire ») utilisant l'algorithme décrit par Cuckle et coll.¹⁷ et les paramètres spécifiques respectifs.^{18,19,20,21,22}

Principe

Méthode « sandwich ». Durée totale du cycle analytique: 18 minutes

- 1ère incubation: 6 μ L d'échantillon sont mis en présence d'un anticorps monoclonal anti-AFP marqué à la biotine et d'un anticorps monoclonal anti-AFP marqué au ruthénium.^{a)} Il se forme un « sandwich ».
- 2ème incubation: les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immun est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.
- Le mélange réactionnel est aspiré dans la cellule de mesure où les microparticules sont maintenues au niveau de la surface de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell II M. Une différence de potentiels appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.
- Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée spécifiquement pour l'analyseur utilisé par une calibration en 2 points et une courbe de référence fournie via **cobas link**.

a) Ru(bpy)₃²⁺: Tris(2,2'-bipyridyl)ruthénium(II)

Réactifs - composition et concentrations

Le **cobas e pack** est étiqueté AFP.

- M Microparticules tapissées de streptavidine, 1 flacon, 14.1 mL:
Microparticules tapissées de streptavidine 0.72 mg/mL; conservateur
- R1 Ac anti-AFP-biotine, 1 flacon, 19.7 mL:
Anticorps monoclonaux (souris) anti-AFP biotinylés 4.5 mg/L; tampon phosphate 100 mmol/L, pH 6.0; conservateur
- R2 Ac anti-AFP-Ru(bpy)₃²⁺, 1 flacon, 19.7 mL:
Anticorps monoclonaux (souris) anti-AFP ruthénylés 12.0 mg/L; tampon phosphate 100 mmol/L, pH 6.0; conservateur

Précautions d'emploi et mises en garde

Pour diagnostic in vitro.

Observer les précautions habituelles de manipulation en laboratoire.

L'élimination de tous les déchets devrait être effectuée conformément aux dispositions légales.

Fiche de données de sécurité disponible sur demande pour les professionnels.

Ce coffret contient des substances classées de la manière suivante selon le Règlement (CE) No. 1272/2008 :

2-méthyl-2H-isothiazol-3-one, chlorhydrate

EUH 208 Peut produire une réaction allergique.

L'étiquetage de sécurité du produit est conforme aux recommandations SGH de l'UE.

Éviter la formation de mousse dans les réactifs et les échantillons de tous types (échantillons de patients, calibrateurs et contrôles).

Préparation des réactifs

Les réactifs contenus dans le coffret sont prêts à l'emploi et ne peuvent être utilisés séparément.

Toutes les informations nécessaires au déroulement correct du test sont disponibles via **cobas** link.

Conservation et stabilité

Conservation entre 2 et 8 °C.

Ne pas congeler.

Ranger le **cobas e** pack **en position verticale**, de manière à ce que toutes les microparticules soient rassemblées pour l'homogénéisation automatique qui précède l'analyse.

Stabilité:	
avant ouverture, entre 2 et 8 °C	jusqu'à la date de péremption indiquée
sur l'analyseur cobas e 801	16 semaines

Prélèvement et préparation des échantillons

Seuls les types d'échantillons indiqués ci-dessous ont été testés et peuvent être utilisés.

Sérum recueilli sur tubes de prélèvement standard ou contenant un gel séparateur.

Plasma recueilli sur héparinate de lithium, EDTA dipotassique et EDTA tripotassique.

Les tubes de prélèvement de plasma contenant un gel séparateur peuvent être utilisés.

Critère d'acceptabilité : Pente 0.9-1.1 + ordonnée à l'origine ± 1.5 UI/mL + coefficient de corrélation ≥ 0.95 .

Stabilité : 5 jours entre 20 et 25 °C, 14 jours entre 2 et 8 °C, 6 mois à -20 °C (± 5 °C). Les échantillons peuvent être congelés 3 fois.

L'applicabilité des échantillons de plasma pour l'estimation du risque de trisomie 21 n'a pas été évaluée.

Les différents types d'échantillons indiqués ci-dessus ont été testés à l'aide d'une sélection de tubes de prélèvement disponibles dans le commerce au moment du test : Les tubes de prélèvement des différents fabricants n'ont pas tous été testés. Les systèmes de prélèvement du sang de divers fabricants peuvent contenir différents matériaux pouvant, dans certains cas, avoir une influence sur le résultat du test. En cas d'utilisation de tubes primaires (systèmes de prélèvement du sang), suivre les instructions données par le fabricant.

Les échantillons qui contiennent un précipité doivent être centrifugés avant l'analyse.

Ne pas utiliser d'échantillons inactivés par la chaleur.

Les échantillons ou contrôles stabilisés par de l'azide ne doivent pas être utilisés.

S'assurer avant l'analyse que la température des échantillons de patients et des calibrateurs se situe entre 20 et 25 °C.

En raison des risques d'évaporation, il est recommandé de doser les échantillons et les calibrateurs dans les 2 heures qui suivent leur mise en place sur les analyseurs.

Matériel fourni

Voir paragraphe « Réactifs - composition et concentrations ».

Matériel auxiliaire nécessaire

- REF 04487761190, AFP CalSet II, pour 4 x 1.0 mL
- REF 11776452122, PreciControl Tumor Marker, pour 4 x 3.0 mL ou REF 11731416190, PreciControl Universal, pour 4 x 3.0 mL
- REF 07299001190, Diluent Universal, 45.2 mL, diluant pour échantillon
- Équipement habituel de laboratoire
- Analyseur **cobas e** 801

Matériel auxiliaire pour l'analyseur **cobas e** 801 :

- REF 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L, tampon système
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L, solution de lavage pour la cellule de mesure

- REF 07485409001, Reservoir Cup, 8 réservoirs pour ProCell II M et CleanCell M
- REF 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L, solution de lavage
- REF 05694302001, Assay Tip/Assay Cup tray, 6 x 6 blocs de 105 embouts de pipettes et 105 cuvettes, 3 boîtes à déchets
- REF 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 tubes adaptateurs pour ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pour Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- REF 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 tube adaptateur pour ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean pour Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL, solution de lavage du système

Pour le calcul du risque de trisomie 21 :

- Logiciel adapté, par ex. REF 05126193, SsdwLab (V5.0 ou versions suivantes), licence mono-utilisateur
- REF 05195047, SsdwLab (V5.0 ou versions suivantes), licence multi-utilisateurs
- REF 03271749190, HCG+ β , 100 tests
- REF 07251025190, Elecsys HCG+ β , 300 tests
- REF 03302652190, HCG+ β CalSet, pour 4 x 1.0 mL

Réalisation du test

Pour garantir le bon fonctionnement du test, se conformer aux instructions relatives à l'analyseur utilisé indiquées dans le présent document. Pour les instructions spécifiques de l'analyseur, se référer au manuel d'utilisation approprié.

L'analyseur effectue automatiquement l'homogénéisation des microparticules.

Placer le **cobas e** pack réfrigéré (entre 2 et 8 °C) dans le compartiment réactif. Éviter la formation de mousse. L'analyseur gère le contrôle de la température des réactifs et l'ouverture/fermeture du **cobas e** pack.

Calibration

Traçabilité: La méthode a été standardisée par rapport à la première préparation internationale: 1st IRP WHO référence 72/225.

La courbe de référence est adaptée à l'analyseur à l'aide du CalSet respectif.

Fréquence des calibrations: effectuer une calibration par lot de réactifs en utilisant du réactif frais (le **cobas e** pack ayant été enregistré depuis au maximum 24 heures sur l'analyseur).

La fréquence de calibration peut être réduite après une vérification acceptable de la calibration par le laboratoire.

Une nouvelle calibration est recommandée:

- après 12 semaines pour un même lot de réactif
- après 28 jours pour un même **cobas e** pack resté sur l'analyseur
- si nécessaire: par ex. si les résultats du contrôle de qualité se situent en dehors des limites de confiance définies.

Contrôle de qualité

Utiliser PreciControl Tumor Marker ou PreciControl Universal.

D'autres contrôles appropriés peuvent également être utilisés.

Il est recommandé de réaliser un dosage simple des contrôles (sans réplique) au moins une fois toutes les 24 heures pendant une routine, pour chaque nouveau **cobas e** pack et après chaque calibration.

La fréquence des contrôles et les limites de confiance devraient être adaptées aux exigences du laboratoire. Les résultats devraient se situer dans les limites de confiance définies. Chaque laboratoire devrait établir la procédure à suivre si les résultats se situent en dehors des limites définies.

Le cas échéant, refaire une analyse des échantillons concernés.

Se conformer à la réglementation et aux directives locales en vigueur relatives au contrôle de qualité.

Calcul des résultats

L'analyseur calcule automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon. Les résultats sont exprimés au choix en UI/mL, ng/mL, kUI/L ou en UI/L.

Facteurs de conversion: UI/mL x 1.21 = ng/mL
ng/mL x 0.83 = UI/mL

Limites d'utilisation - interférences

L'influence des substances endogènes et médicamenteuses suivantes sur les performances analytiques du test a été recherchée. Les interférences ont été testées jusqu'aux concentrations indiquées. Aucune influence sur les résultats n'a été observée.

Substances endogènes

Substance	Concentration testée
Bilirubine	≤ 1112 µmol/L ou ≤ 65 mg/dL
Hémoglobine	≤ 1.37 mmol/L ou ≤ 2200 mg/dL
Intralipid	≤ 1500 mg/dL
Biotine	≤ 738 nmol/L ou ≤ 180 ng/mL
Facteurs rhumatoïdes	≤ 1500 UI/mL

Critère d'acceptabilité : Recouvrement ± 0.4 UI/mL par rapport aux valeurs initiales ≤ 4 UI/mL et ± 10 % par rapport aux valeurs initiales > 4 UI/mL.

Chez les patients traités par de fortes doses de biotine (> 5 mg/jour), il est recommandé d'effectuer le prélèvement de l'échantillon au moins 8 heures après la dernière administration.

On n'a pas observé d'effet crochet jusqu'à des concentrations en AFP de 1 million UI/mL (1.21 million ng/mL).

Substances pharmaceutiques

L'influence de 16 médicaments fréquemment administrés a été recherchée in vitro. Aucune interférence n'a été observée.

Par ailleurs, les spécialités anti-cancéreuses suivantes ont été testées. Aucune interférence n'a été observée.

Spécialités anti-cancéreuses

Médicament	Concentration testée (mg/L)
Doxorubicine	75
Cyclophosphamide	1000
Cisplatine	225
5-Fluorouracile	500
Méthotrexate	1000
Tamoxifène	50
Mitomycine	25
Carboplatine	1000
Étoposide	400
Taxol	5.5

Dans de rares cas, des titres extrêmement élevés d'anticorps dirigés contre des anticorps spécifiques de l'analyte, la streptavidine ou le ruthénium peuvent conduire à des interférences. Ces effets sont minimisés dans le test par un procédé approprié.

Les valeurs de l'AFP peuvent également augmenter pendant la régénération du foie, des valeurs modérément élevées sont observées dans la cirrhose hépatique médiate par l'alcool et l'hépatite virale aiguë.¹² De plus, des mesures d'AFP faussement positives peuvent résulter d'une grossesse, d'une maladie hépatique active, d'une tumeur embryonnaire et de certaines tumeurs gastro-intestinales.^{9, 10, 25}

Pour le diagnostic, les résultats devraient toujours être confrontés aux données de l'anamnèse du patient, au tableau clinique et aux résultats d'autres examens.

Limites et intervalles

Domaine de mesure

0.75-1000 UI/mL ou 0.908-1210 ng/mL (défini par la Limite du Blanc et le maximum de la courbe de référence). Les taux situés au-dessous de la Limite du Blanc sont exprimés de la manière suivante: < 0.75 UI/mL ou < 0.908 ng/mL. Les taux situés au-dessus du domaine de mesure sont exprimés de la manière suivante: > 1000 UI/mL (> 1210 ng/mL) ou jusqu'à 50000 UI/mL (60500 ng/mL) pour les échantillons dilués au 1/50.

Limites inférieures de mesure

Limite du Blanc, Limite de Détection et Limite de Quantification

Limite du Blanc = 0.75 UI/mL

Limite de Détection = 1.5 UI/mL

Limite de Quantification = 2.25 UI/mL

La Limite du Blanc, la Limite de Détection et la Limite de Quantification ont été déterminées conformément aux exigences EP17-A2 du CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute).

La Limite du Blanc correspond au 95^{ème} centile d'au moins 60 déterminations d'échantillons exempts d'analyte dans plusieurs séries indépendantes. La Limite du Blanc correspond à la concentration au-dessous de laquelle on obtient des échantillons exempts d'analyte avec une probabilité de 95 %.

La Limite de Détection a été déterminée sur la base de la Limite du Blanc et de l'écart-type des échantillons de faible concentration. La Limite de Détection correspond à la concentration en analyte la plus basse qui peut être détectée (valeur située au-dessus de la Limite du Blanc avec une probabilité de 95 %).

La Limite de Quantification est définie comme étant la concentration en analyte la plus basse donnant un CV inter-séries ≤ 20 %.

Une étude interne a été réalisée conformément aux recommandations du protocole EP17-A2 du CLSI. La Limite du Blanc et la Limite de Détection ont été calculées et ont donné les valeurs suivantes:

Limite du Blanc = 0.614 UI/mL

Limite de Détection = 0.712 UI/mL

Pour la Limite de Quantification, des échantillons de sérum humain (n ≥ 4) ont été dosés sur un analyseur en 5 répliques par jour sur 5 jours. La Limite de Quantification était de 1.05 UI/mL pour un CV inter-séries ≤ 20 %.

Dilution

Les échantillons présentant une concentration en AFP située au-dessus du domaine de mesure peuvent être dilués avec Diluent Universel. Rapport de dilution recommandé: 1/50 (dilution automatique sur les analyseurs ou dilution manuelle). La concentration obtenue avec les échantillons dilués doit être > 20 UI/mL (> 24.2 ng/mL).

Si la dilution est effectuée manuellement, multiplier le résultat obtenu par le facteur de dilution.

Si la dilution est effectuée par l'analyseur, le logiciel tient compte automatiquement de la dilution lors du calcul du résultat.

Valeurs de référence

Résultats d'études avec le test Elecsys AFP :

a) Étude multicentrique « Analyseur Elecsys 2010 », réalisée en septembre 1997 et Évaluation des domaines de référence, réalisée en Allemagne et en France, en septembre 1998.

Les taux d'AFP suivants ont été obtenus dans des échantillons de sérum provenant de 646 sujets sains :

≤ 5.8 UI/mL ou ≤ 7.0 ng/mL pour 95 % des résultats.

Valeurs médianes des taux d'AFP en fonction des semaines de grossesse révolues à compter du premier jour de la dernière menstruation :

Semaines	14	15	16	17	18	19
n	382	1782	2386	975	353	146
UI/mL	23.2	25.6	30.0	33.5	40.1	45.5
ng/mL	27.9	30.9	36.1	40.4	48.3	54.8

b) Étude multicentrique pour établir des valeurs de référence en vue de l'évaluation du risque de trisomie 21 dans le sérum maternel (étude BO1P019, mars 2003).

Les concentrations d'échantillons de sérum provenant d'un total de 1753 femmes enceintes (semaine de grossesse entre 14 et 18) ont été évaluées.

Des dosages avec le test Elecsys HCG+β et le test Elecsys AFP ont été effectués dans 5 centres hospitaliers de Belgique, de France et d'Allemagne.

L'âge gestationnel (en jours), déterminé par ultrasons, était donné pour chaque échantillon. À partir d'une analyse de régression log-linéaire de toutes les valeurs d'AFP (1753) en fonction de l'âge gestationnel, les valeurs médianes suivantes ont été calculées pour le milieu de la semaine respective (par ex. semaine 14 + 3 jours) :

Semaines	14	15	16	17	18
UI/mL	20.9	24.0	27.6	31.7	36.4

Semaines	14	15	16	17	18
ng/mL	25.3	29.0	33.3	38.3	44.0

Remarque : Pour le diagnostic prénatal, il est recommandé de réévaluer périodiquement (tous les 1 à 3 ans) les valeurs médianes, de même qu'à chaque changement de méthodologie.

La transférabilité des valeurs de référence aux échantillons de plasma n'a pas été vérifiée.

Chaque laboratoire devra vérifier la validité de ces valeurs et établir au besoin ses propres domaines de référence selon la population examinée.

Test Elecsys AFP en tant qu'aide au diagnostic du CHC

Une étude multicentrique prospective (études Roche n° RD002542 et RD002543), visant à évaluer les caractéristiques analytiques cliniques du test Elecsys AFP en tant qu'aide au diagnostic du CHC, a été menée sur 376 patients présentant une maladie hépatique, dont 168 étaient atteints d'un CHC et 208 d'une affection hépatique mais sans diagnostic de CHC (contrôle).

	Âge médian	Sexe (% d'hommes)	Appartenance ethnique				
			Asiatiques (%)	Caucasiens (%)	Noirs (%)	Autres (%)	Absents (%)
Contrôle	53	60.6	47.6	48.6	1.4	0	2.4
CHC	64	83.9	42.3	56.5	0	0.6	0.6

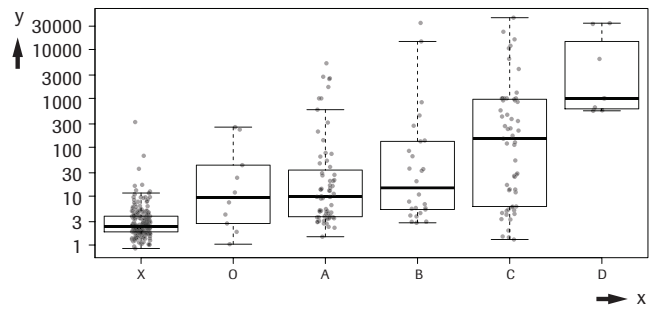
a) Gamme des concentrations en AFP dans les cas de CHC par comparaison avec des contrôles

Le tableau et le graphique suivants montrent la gamme des concentrations en AFP obtenues dans des échantillons de patients atteints de CHC dont le stade a été défini selon la classification BCLC (Barcelona clinic liver cancer)²³ par comparaison avec des contrôles. Pour les 168 patients avec un diagnostic de CHC, la concentration en AFP a augmenté avec l'évolution de la maladie, en particulier dans les cas de stade tardif. Les concentrations figurant dans le tableau sont exprimées en UI/mL (et ng/mL), celles du graphique sont exprimées en UI/mL. Le trait épais dans le graphique boîtes à moustache représente la valeur médiane.

Stade de la maladie	n	Min/Max	Moyenne ± SD	Médiane	25 ^{ème} - 75 ^{ème} centiles ^{b)}
Contrôle ^{c)}	208	0.85/327.84 (1.03/396.69)	5.33±23.15 (6.45±28.01)	2.42 (2.92)	1.86-3.89 (2.25-4.71)
Précoce (Stade 0 + A)	77	1.04/5224 (1.26/6322)	252±799 (305±966)	9.7 (11.7)	3.72-39.6 (4.5-47.9)
Stade BCLC 0	10	1.04/258 (1.26/312)	58.4±98.9 (70.7±120)	9.67 (11.7)	-
Stade BCLC A	67	1.48/5224 (1.79/6322)	281±852 (340±1031)	9.7 (11.7)	3.72-39.6 (4.5-47.9)
Tardif (stades B, C et D)	91	1.3/44687 (1.57/54071)	2874±8259 (3478±9994)	119 (144)	5.95-909 (7.2-1100)
Stade BCLC B	26	2.85/34944 (3.45/42282)	1989±7301 (2407±8834)	15.5 (18.8)	5.33-132 (6.45-160)
Stade BCLC C	57	1.3/44687 (1.57/54071)	2313±7079 (2798±8566)	150 (182)	6.14-959 (7.43-1160)
Stade BCLC D	8	557/34531 (674/41782)	9751±15043 (11799±18201)	999 (1209)	-

b) Non calculés si la taille de l'échantillon est inférieure ou égale à 20

c) Ce groupe est désigné par « X » dans la représentation graphique ci-dessous



x ---> X : Contrôle ; O : Stade 0 ; A : Stade A ; B : Stade B ; C : Stade C ; D : Stade D
y ---> AFP (UI/mL)

b) Concentration en AFP et étiologie de la maladie

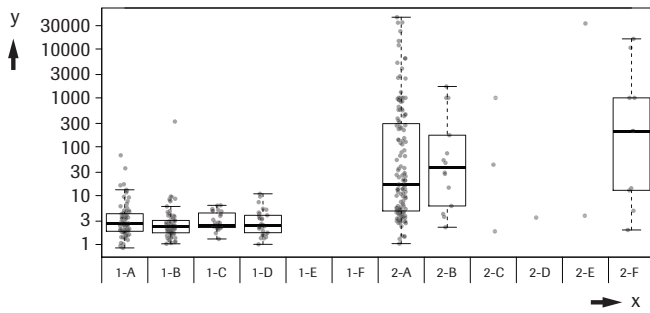
Le tableau et le graphique suivants présentent la concentration en AFP en fonction de l'étiologie pour les deux groupes de patients (contrôle, 1-A à 1-F et CHC, 2-A à 2-F). Les concentrations figurant dans le tableau sont exprimées en UI/mL (et ng/mL), celles du graphique sont exprimées en UI/mL. Le trait épais dans le graphique boîtes à moustache représente la valeur médiane.

Catégorie	Étiologie ^{d)}	n	Min/Max	Moyenne ± SD	Médiane	25 ^{ème} - 75 ^{ème} centiles
1-A	Cirrhose	79	0.851/66.9 (1.03/80.9)	4.92±8.59 (5.95±10.4)	2.63 (3.19)	1.85-4.34 (2.24-5.25)
1-B	Hépatite B	72	1.03/328 (1.25/397)	7.4±38.3 (8.95±46.4)	2.31 (2.79)	1.73-3.11 (2.1-3.76)
1-C	Hépatite C	27	1.3/6.33 (1.57/7.66)	3.23±1.43 (3.9±1.73)	2.49 (3.01)	2.21-4.73 (2.67-5.73)
1-D	SHNA ^{e)}	30	1.01/10.9 (1.22/13.2)	3.36±2.36 (4.06±2.86)	2.48 (3.00)	1.74-3.96 (2.11-4.79)
1-E	AHA ^{f)}	0	-	-	-	-
1-F	Autres	0	-	-	-	-
2-A	Cirrhose	139	1.04/44687 (1.26/54071)	1536±6096 (1859±7377)	16.6 (20.1)	4.82-320 (5.84-387)
2-B	Hépatite B	14	2.25/1711 (2.73/2070)	296±536 (358±649)	38.2 (46.2)	-
2-C	Hépatite C	3	1.86/999 (2.25/1209)	348±564 (421±683)	43.1 (52.1)	-
2-D	SHNA	1	-	3.55 (4.3)	-	-
2-E	AHA	2	3.87/33288 (4.69/40278)	16646±23535 (20141±28478)	16646 (20141)	-
2-F	Autres	9	1.98/16115 (2.4/19499)	3216±5924 (3891±7168)	210 (254)	-

d) Toutes les étiologies autres que la cirrhose sont non cirrhotiques

e) Stéatohépatite non alcoolique

f) Affection hépatique alcoolique



y ---> AFP (UI/mL)

c) Performances cliniques du test Elecsys AFP dans la détection du CHC

La sensibilité et la spécificité du test Elecsys AFP dans la détection du CHC aux seuils de 165 UI/mL (200 ng/mL) et de 16.5 UI/mL (20 ng/mL), ainsi que les résultats de l'analyse de la courbe ROC (Receiver Operating Characteristics), sont présentés ci-dessous.

		Tous les CHC	Stade précoce du CHC ^{g)}	Stade tardif du CHC ^{h)}
AFP seuil de 200 ng/mL	Sensibilité (IC à 95 %)	31.5 % (24.6 %, 39.2 %)	15.6 % (8.3 %, 25.6 %)	45.1 % (34.6 %, 55.8 %)
	Spécificité (IC à 95 %)	99.5 % (97.4 %, 100 %)		
AFP seuil de 20 ng/mL	Sensibilité (IC à 95 %)	51.8 % (44 %, 59.5 %)	36.4 % (25.7 %, 48.1 %)	64.8 % (54.1 %, 74.6 %)
	Spécificité (IC à 95 %)	98.1 % (95.1 %, 99.5 %)		
AUC ROC ⁱ⁾		88 % (84.5 %, 91.5 %)	84.5 % (79.3 %, 89.7 %)	90.9 % (86.8 %, 95.1 %)

g) Stades BCLC 0, A

h) Stades BCLC B, C, D

i) Aire sous la courbe

d) Valeurs d'AFP pour différents types d'affections bénignes et malignes

Le tableau et le graphique suivants donnent la concentration en AFP en UI/mL (en ng/mL) obtenue dans un panel d'échantillons de patients présentant une maladie hépatique bénigne, un trouble immunitaire ou une tumeur maligne autre qu'un CHC (n total = 397 ; âge médian = 54 ans, 58 % de femmes, 39 % d'asiatiques et 61 % de caucasiens).

Catégorie	Étiologie	n	Min/Max	Moyenne ± (SD)	Médiane	25 ^{ème} -75 ^{ème} centiles
A	Maladies hépatiques bénignes ^{j)}	87	0.843/999 (1.02/1209)	14.3±107 (17.3±129)	2.20 (2.66)	1.73-3.48 (2.10-4.21)
B	Polyarthrite rhumatoïde	38	1.11/11.7 (1.34/14.2)	2.80±1.84 (3.39±2.22)	2.28 (2.75)	1.77-2.99 (2.14-3.62)
C	Maladie de Crohn	37	0.676/10.0 (0.819/12.1)	3.21±2.40 (3.88±2.90)	2.42 (2.93)	1.63-3.58 (1.97-4.34)
D	Colite ulcéreuse	30	1.20/7.27 (1.45/8.80)	2.58±1.35 (3.12±1.63)	2.37 (2.86)	1.63-2.94 (1.97-3.56)
E	Autres maladies auto-immunes ^{k)}	26	0.909/7.93 (1.10/9.60)	3.16±1.72 (3.83±2.08)	2.62 (3.16)	2.02-3.97 (2.44-4.80)
F	Cancer pulmonaire	24	1.01/5.18 (1.22/6.27)	2.50±0.978 (3.02±1.18)	2.40 (2.90)	1.90-3.03 (2.30-3.67)
G	Cancer du sein	27	0.859/7.67 (1.04/9.27)	3.06±1.60 (3.70±1.93)	2.59 (3.13)	1.85-4.01 (2.24-4.85)
H	Cancer du rein	10	0.58/6.43 (0.702/7.78)	2.73±1.96 (3.30±2.37)	2.21 (2.67)	-

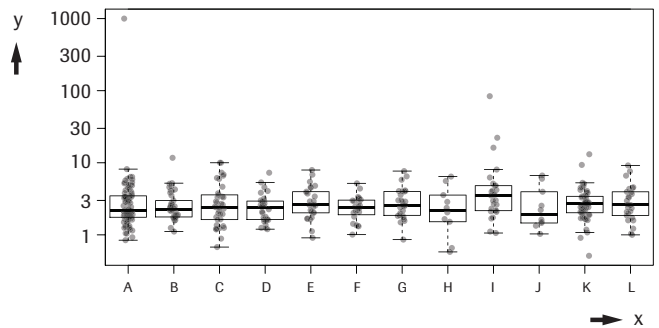
Catégorie	Étiologie	n	Min/Max	Moyenne ± (SD)	Médiane	25 ^{ème} -75 ^{ème} centiles
I	Cholangiocarcinome	27	1.06/83.8 (1.28/101)	7.48±15.9 (9.05±19.3)	3.51 (4.25)	2.15-4.82 (2.60-5.84)
J	Cancer du pancréas	10	1.03/6.65 (1.25/8.05)	2.83±2.02 (3.43±2.45)	1.92 (2.32)	-
K	Autres cancers gastro-intestinaux ^{l)}	55	0.512/13.1 (0.62/15.9)	3.00±1.95 (3.63 ±2.35)	2.68 (3.24)	2.02-3.43 (2.44-4.15)
L	Cancers gynécologiques ^{m)}	26	0.999/9.19 (1.21/11.1)	3.24±2.02 (3.92±2.44)	2.62 (3.16)	1.86-3.96 (2.25-4.79)

j) Affection hépatique polykystique, simples kystes, hyperplasie nodulaire focale, hémangiome, adénome hépatocellulaire, maladie du foie d'origine alcoolique non-cirrhotique

k) lupus érythémateux disséminé, thyroïdite auto-immune

l) cancer colorectal, de l'estomac et de l'œsophage

m) cancer de l'ovaire, de l'endomètre et du col de l'utérus



y ---> AFP (ng/mL)

Performances analytiques

Les performances analytiques indiquées ci-dessous sont représentatives. Les résultats obtenus au laboratoire peuvent différer de ceux-ci.

Précision

La précision a été déterminée à l'aide de réactifs Elecsys, de pools de sérum humain et de contrôles, selon un protocole (EP05-A3) du CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Chaque échantillon a été dosé en double dans 2 séries par jour pendant 21 jours (n = 84). Les résultats suivants ont été obtenus:

Analyseur cobas e 801					
Échantillon	Répétabilité				
	Moyenne		SD		CV
	UI/mL	ng/mL	UI/mL	ng/mL	%
Sérum humain 1	1.87	2.26	0.027	0.032	1.4
Sérum humain 2	5.34	6.46	0.060	0.073	1.1
Sérum humain 3	46.1	55.8	0.506	0.612	1.1
Sérum humain 4	485	587	4.72	5.71	1.0
Sérum humain 5	935	1131	11.8	14.3	1.3
PC ⁿ⁾ Tumor Marker1	8.71	10.5	0.083	0.100	0.9
PC Tumor Marker2	87.8	106	0.906	1.10	1.0
PC Universal1	8.80	10.6	0.096	0.116	1.1
PC Universal2	46.2	55.9	0.517	0.626	1.1

n) PC = PreciControl

Analyseur cobas e 801					
Échantillon	Précision intermédiaire				
	Moyenne		SD		CV
	UI/mL	ng/mL	UI/mL	ng/mL	%
Sérum humain 1	1.87	2.26	0.040	0.048	2.1
Sérum humain 2	5.34	6.46	0.102	0.123	1.9
Sérum humain 3	46.1	55.8	0.840	1.02	1.8
Sérum humain 4	485	587	7.66	9.27	1.6
Sérum humain 5	935	1131	18.7	22.6	2.0
PC Tumor Marker1	8.71	10.5	0.154	0.186	1.8
PC Tumor Marker2	87.8	106	1.27	1.54	1.4
PC Universal1	8.80	10.6	0.136	0.165	1.5
PC Universal2	46.2	55.9	0.741	0.897	1.6

Comparaison de méthodes

Une comparaison du test Elecsys AFP, [REF] 07026706190 (analyseur **cobas e 801** ; y) avec le test Elecsys AFP, [REF] 04481798190 (analyseur **cobas e 601** ; x) a donné les corrélations suivantes (en UI/mL) :

Nombre d'échantillons de sérum analysés : 165

Passing/Bablok²⁴ Régression linéaire
 $y = 0.961x - 0.106$ $y = 0.964x - 0.589$
 $r = 0.980$ $r = 0.999$

Les concentrations des échantillons étaient situées entre 0.783 et 954 UI/mL.

Références bibliographiques

- 1 Taketa K. Alpha-Fetoprotein in the 1990s. In: Sell SS. Serological cancer markers. Humana Press 1992;31-46, ISBN: 0-89603-209-4
- 2 Terentiev AA., Moldogazieva NT. Alpha-fetoprotein: a renaissance. Tumor Biology 2013;34:2075-2091.
- 3 Wald NJ, Kennard A, Densem JW, et al. Antenatal maternal serum screening for Down's syndrome: results of a demonstration project. BMJ 1992;305:391-394.
- 4 Klepp O. Serum tumor markers in testicular and extragonadal germ cell malignancies. Scand J Clin Lab Invest Suppl 1991;206:28-41.
- 5 Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Testicular, Prostate, Colorectal, Breast, and Ovarian Cancers. Clin Chem 2008;54:12:e11-e79.
- 6 Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, et al. Hepatocellular carcinoma. Nature Reviews Disease Primers. 2016;14:2:16018.
- 7 Toro A, Ardiri A, Mannino M, et al. Effect of pre- and post-treatment alpha-fetoprotein levels and tumor size on survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by resection, transarterial chemoembolization or radiofrequency ablation: a retrospective study. BMC surgery 2014;14:40.
- 8 Gonzalez SA and Keeffe EB. Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: Role of Tumor Markers and Liver Biopsy. Clin Liver Dis 2011;15:297-306.
- 9 Gupta S, Bent S, Kohlwes J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. Ann. Intern. Med. 2003;139(1):46-50.
- 10 Chen J, Röcken C, Treiber G, et al. Clinical implications of alpha-fetoprotein expression in gastric adenocarcinoma. Dig Dis 2003;21(4):357-362.
- 11 Daniele B, Bencivenga A, Megna AS, et al. Alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004;127:108-112.
- 12 Stuart KE, Anand AJ, Jenkins RL. Hepatocellular Carcinoma in the United States. Prognostic features, treatment outcome, and survival. Cancer 1996;77,11:2217-2222.

- 13 Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Hepatology 2018;67(1):358-80.
- 14 Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, et al. Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). Hepatol Res 2015; 45:123-127.
- 15 Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. Hepatol Int 2017;11:317-370.
- 16 Schlebusch H. Prenatal screening for Down's syndrome. In: Thomas L (ed.). Clinical Laboratory Diagnosis, TH-Books, Frankfurt, 1st English edition 1998:1124-1125.
- 17 Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. Br J Obstet Gynaecol 1987;94:387-402.
- 18 Reynolds TM, Penney MD. The mathematical basis of multivariate risk screening: with special reference to screening for Down's syndrome associated pregnancy. Ann Clin Biochem 1989;26:452-458.
- 19 Cuckle HS, Wald NJ, Nanchahal K, et al. Repeat maternal serum alpha-fetoprotein testing in antenatal screening programmes for Down's syndrome. Br J Obstet Gynaecol 1989;96:52-60.
- 20 Dunstan FDJ, Gray JC, Nix ABJ, et al. Detection rates and false positive rates for Down's Syndrome screening: How precisely can they be Estimated and what factors influence their value? Statistics Medicine 1997;16:1481-1495.
- 21 Lamson SH, Hook B. Comparison of Mathematical Models for the Maternal Age Dependence of Down's Syndrome Rates. Hum Genet Vol 1981;59:232-234.
- 22 Cuckle HS. Improved parameters for risk estimation in Down's syndrome screening. Prenat Diagn 1995;15:1057-1065.
- 23 Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Semin Liver Dis 1999;19(3):329-338.
- 24 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.
- 25 National Research Council (US) Subcommittee on Reproductive and Neurodevelopmental Toxicology. Biologic Markers in Reproductive Toxicology. Washington (DC): National Academies Press (US); 1989. Appendix, Assessing the Validity of Biologic Markers: Alpha-Fetoprotein. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK218948/>

Pour de plus amples informations, se référer au manuel d'utilisation de l'analyseur concerné, aux fiches techniques respectives et aux notices d'utilisation de tous les réactifs nécessaires disponibles dans votre pays.

Dans cette fiche technique, le séparateur décimal pour distinguer la partie décimale de la partie entière d'un nombre décimal est un point. Aucun séparateur de milliers n'est utilisé.

Symboles

Roche Diagnostics utilise les signes et les symboles suivants en plus de ceux de la norme ISO 15223-1 (pour les USA : voir dialog.roche.com pour la définition des symboles utilisés) :

CONTENT	Contenu du coffret
REAGENT	Analyseurs/appareils compatibles avec les réactifs
CALIBRATOR	Réactif
→	Calibrateur
→	Volume après reconstitution ou homogénéisation
GTIN	Code article international

Les ajouts, modifications ou suppressions sont signalés par une barre verticale dans la marge.

© 2020, Roche Diagnostics

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim www.roche.com

