

Chromogranin-A-RIA

REF KIPERB321



100

Mode d'emploi

Français



Veuillez lire attentivement ce mode d'emploi avant toute utilisation.

D'autres traductions de cette notice d'utilisation peuvent être téléchargées sur notre site web : <https://www.DiaSource-diagnostics.com>



DIAsource ImmunoAssays S.A.

Rue du Bosquet, 2

1348 Louvain-la-Neuve (Belgium)

HISTORIQUE DU MODE D'EMPLOI

Version: 1.0

Date: 14.08.2026. - Cette version remplace tous les modes d'emploi antérieurs.

Modifications du contenu par rapport à la version précédente :

Numéro de version	Modifications par rapport à la version précédente
1	• Restructuré et reformulé pour plus de clarté et pour s'aligner sur les exigences du « Règlement sur les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro » (IVDR) (UE) 2017/746. • Conformément aux exigences de l'IVDR, des informations/données ont été ajoutées dans les sections « Caractéristiques de performance analytique », « Caractéristiques de performance clinique », « Avertissements et précautions » ainsi que « Limitations ». • Les sections suivantes ont été ajoutées : « Avis important » et « Symboles ». • La section « Bibliographie » a été mise à jour.

Chromogranin-A-RIA KIPERB321

Ce dispositif est un dosage immunologique radiométrique (précipitation) destiné à la détermination quantitative de la chromogranine A (CgA) dans le sérum humain.

RÉSERVÉ À UN USAGE PROFESSIONNEL

PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DU DOSAGE

Principe du dosage	radiométrique
Type d'échantillon	sérum
Volume de l'échantillon	100 µL (dilué 10 fois)
Durée d'incubation	20 - 24 heures + 30 - 60 minutes à 2-8 °C
Les résultats sont exprimés en	nmol/L
Plage de mesure linéaire directe	2,2 - 70 nmol/L
Nombre de calibrateurs	6

SERVICES DiaSource

Info	info@diasource.be	+32 (0) 10 84 99 11
Service clientèle	customer.service@diasource.be	+32 (0) 10 84 99 00
Product Managers	products.support@diasource.be	

1. UTILISATION PRÉVUE

La trousse DiaSource Chromogranin-A-RIA est un dosage radio-immunologique (RIA) non automatisé destiné à la mesure quantitative de la chromogranine A (CgA) dans le sérum humain par des professionnels qualifiés dans des laboratoires médicaux.

Le dispositif médical de diagnostic *in vitro* est destiné à être utilisé pour faciliter le diagnostic, la surveillance et le suivi postopératoire des tumeurs neuroendocrines (TNE).

La mesure de la CgA est utile chez les patients présentant une TNE suspectée ou confirmée.

2. INFORMATIONS GENERALES

Une tumeur neuroendocrine est une néoplasie hétérogène issue des cellules neuroendocrines du système endocrinien diffus et sécrétant toute une série de substances (Bevere *et al.*, 2023 ; Komarnicki *et al.*, 2022 ; Ciobanu *et al.*, 2021 ; Regolo *et al.*, 2023 ; Koffas *et al.*, 2023 ; Mukherjee *et al.*, 2024). Parmi celles-ci, la chromogranine A (CgA) est une glycoprotéine de 439 acides aminés appartenant à la famille des granines, libérée conjointement avec des hormones peptidiques et des amines biogènes par le système neuroendocrinien (Bevere *et al.*, 2023 ; Komarnicki *et al.*, 2022 ; Ciobanu *et al.*, 2021 ; Koffas *et al.*, 2023).

Elle constitue donc un marqueur à large spectre des tumeurs neuroendocrines (NET), tant dans les tumeurs fonctionnelles que non fonctionnelles, présentant une sensibilité et une spécificité variables (comprises respectivement entre 42 et 93 % et entre 56 et 100 %) en fonction du type, de la localisation et de la charge tumorale (Komarnicki *et al.*, 2022 ; Koffas *et al.*, 2023). De plus, la CgA présente un grand intérêt pour le suivi de la progression de la maladie et de la réponse au traitement, ainsi que pour la prédiction des récurrences (Komarnicki *et al.*, 2022).

La cascade diagnostique doit être lancée dès qu'il existe une suspicion clinique. Le bilan initial comprend la mesure de peptides hormonaux tels que la chromogranine A et, chez certains patients présentant des symptômes évocateurs d'un syndrome endocrinien spécifique, le marqueur spécifique en question (bien que cette question ne soit pas abordée ici). L'imagerie radiologique et fonctionnelle est ensuite utilisée pour compléter l'approche diagnostique, ainsi que pour évaluer le stade de la maladie et la réponse au traitement ainsi que localiser le site primaire. En définitive, la référence absolue en matière de diagnostic reste l'histopathologie (Regolo *et al.*, 2023 ; Koffas *et al.*, 2023).

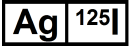
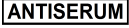
3. PRINCIPE DU DOSAGE

Le principe de fonctionnement du dosage radio-immunologique (RIA) par précipitation repose sur la compétition entre l'antigène radioactif (traceur) et l'antigène non radioactif (échantillons et calibrateurs) pour un nombre fixe de sites de liaison aux anticorps. La quantité d'¹²⁵I-marqué qui se lie à l'anticorps est inversement proportionnelle à la concentration de l'analyte non marqué présent.

L'analyte lié à l'anticorps est séparé de la fraction non liée à l'aide d'une technique de précipitation à double anticorps (DA). La radioactivité des précipités (correspondant à la fraction d'analyte marqué au ¹²⁵I liée à l'anticorps) est mesurée à l'aide d'un compteur gamma.

4. MATERIEL FOURNI

La trousse Chromogranin-A-RIA comprend les principaux composants suivants:

Nom	Symbole	Couleur de l'étiquette	Origine	Description	Reconstitution
Traceur (iode 125 Ag)		Rouge		1 flacon (12,5 mL) de ¹²⁵ chromogranine A humaine recombinante marquée à l'iode 125 (56 kBq) dans un tampon phosphate contenant de l'albumine sérique bovine et de l'azide de sodium (< 0,1 %).	Prêt à l'emploi.
Antisérum		Bleu		1 flacon d'antisérum de lapin lyophilisé dirigé contre la chromogranine A humaine (acides aminés 116-439) dans un tampon phosphate contenant de l'albumine sérique bovine.	Ajouter 11 ml d'eau distillée.
DASP		Vert		1 flacon (52 ml) d'Ig anti-lapin couplées à des particules de cellulose dans un tampon phosphate contenant de l'albumine sérique bovine et de l'azide de sodium (< 0,1 %).	Prêt à l'emploi.
Calibrateur		Jaune		1 flacon de calibrateur lyophilisé dans un tampon phosphate contenant de la CgA recombinante, de l'albumine sérique bovine et de l'azide de sodium (< 0,1 %).	Reconstituer avec de l'eau distillée, en respectant le volume indiqué sur l'étiquette du flacon.
Contrôle 1		Gris		1 flacon de CgA recombinant lyophilisé dans un tampon phosphate contenant de l'albumine sérique bovine et de l'azide de sodium (< 0,1 %). Voir la valeur exacte sur l'étiquette du flacon.	Ajouter 1 ml d'eau distillée.
Contrôle 2		Gris		1 flacon de CgA recombinante lyophilisée dans un tampon phosphate contenant de l'albumine sérique bovine et de l'azide de sodium (< 0,1 %). Voir la valeur exacte sur l'étiquette du flacon.	Ajouter 1 ml d'eau distillée.

Nom	Symbole	Couleur de l'étiquette	Origine	Description	Reconstitution
Tampon de dosage		Noir		1 flacon (50 ml) de tampon phosphate contenant de l'albumine sérique bovine et de l'azide de sodium (< 0,1 %). À utiliser pour la dilution des échantillons, la préparation des calibrateurs de travail et le remplacement de l'antisérum dans les contrôles de la liaison non spécifique.	Prêt à l'emploi.

5. MATERIEL NON FOURNI

Le matériel mentionné ci-dessous est requis, mais non fourni avec la trousse:

- Pipettes permettant un dosage précis de différents volumes (il est recommandé d'utiliser des pipettes précises équipées d'embouts en plastique jetables)
- Tubes à essai jetables en polystyrène : 11-13 x 55 mm
- Mélangeur à vortex
- Eau distillée
- Centrifugeuse réfrigérée, permettant d'atteindre au moins 1 700 x g
- Tout compteur gamma capable de mesurer le rayonnement de l'iode 125 peut être utilisé (avec un rendement minimal de 70 %)
- Système d'aspiration

6. PRÉLÈVEMENT, MANIPULATION ET PRÉPARATION DES ÉCHANTILLONS

Seuls les types d'échantillons suivants doivent être utilisés: sérum humain

Il est de la responsabilité de l'opérateur de s'assurer que les types d'échantillons appropriés sont utilisés.

Respecter les recommandations suivantes pour la manipulation, le traitement et la conservation des échantillons :

- Le prélèvement des échantillons est effectué conformément aux bonnes pratiques de laboratoire clinique (GCLP).
- Le prélèvement de sang humain s'effectue par ponction veineuse dans des tubes rouges sans additifs ou dans des tubes contenant un activateur de coagulation.
- Laisser les échantillons de sérum coaguler complètement avant la centrifugation.
- Le sérum humain doit être séparé rapidement des cellules sanguines, de préférence dans une centrifugeuse réfrigérée.
- Il faut éviter les cycles répétés de congélation et de décongélation.
- Si l'on s'attend à ce qu'un échantillon présente, ou si l'on sait qu'il présente, une concentration supérieure à celle du calibrateur le plus concentré, il doit être dilué avec le tampon de dosage afin que sa concentration se situe dans l'intervalle de mesure.

Ces durées de stabilité des échantillons de sérum humain sont données à titre indicatif (Thirkettle et al., 2023) :

Température	Heure
Température ambiante (20 - 25 °C)	24 heures
Au réfrigérateur (2 - 8 °C)	3 jours
Congelé (recommandé) (-20 °C)	7 jours

7. CONDITIONS DE STOCKAGE ET DURÉE DE CONSERVATION DES RÉACTIFS

Avant ouverture ou reconstitution, tous les composants de la trousse sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette s'ils sont conservés **entre 2 et 8 °C**, sur la base de l'évaluation de la dérive du mesurande conformément aux lignes directrices du document CLSI EP25.

Après la première utilisation, les composants sont stables jusqu'à la **date de péremption de la trousse** (indiquée sur l'étiquette de la trousse), sur la base de l'évaluation de la dérive du mesurande conformément aux lignes directrices du document CLSI EP25, s'ils sont conservés et manipulés comme indiqué dans le **tableau** suivant:

Nom	Température de stockage après la première ouverture	Instructions de manipulation
Antisérum	2 à 8 °C	• Conserver dans le flacon d'origine, bien fermé.
DASP	2 à 8 °C	• Conserver dans le flacon d'origine, bien fermé. • Agiter en continu pendant le pipetage.
Calibrateur	-20 °C ou moins.	• Congeler immédiatement après utilisation. • Un seul cycle de congélation-décongélation autorisé. • Conserver dans le flacon d'origine, bien fermé.
Contrôle 1	-20 °C ou moins.	• Congeler immédiatement après utilisation. • Un seul cycle de congélation-décongélation autorisé. • Conserver dans le flacon d'origine, bien fermé.
Contrôle 2	-20 °C ou moins.	• Congeler immédiatement après utilisation. • Un seul cycle de congélation-décongélation autorisé. • Conserver dans le flacon d'origine, bien fermé.

Nom	Température de stockage après la première ouverture	Instructions de manipulation
Tampon de dosage	2 à 8 °C	• Conserver dans le flacon d'origine, bien fermé.
Traceur (iode 125 Ag)	2 à 8 °C	• Conserver dans le flacon d'origine, bien fermé. • Un seul cycle de congélation-décongélation est autorisé.

8. PROCÉDURE DE TEST

UTILISATEURS PRÉVUS

Cette trousse ne doit être utilisé que par des professionnels qualifiés, dans des laboratoires médicaux dotés de procédures de sécurité relatives aux substances radioactives conformes à la réglementation locale.

CONSIDÉRATIONS DE QUALITÉ

- N'utilisez pas la trousse ni ses composants après la date de péremption.
- Ne mélangez pas des composants provenant de lots différents.
- Laisser tous les réactifs à température ambiante (entre 18 °C et 25 °C) pendant 15 minutes avant utilisation.
- Mélanger soigneusement tous les réactifs et les échantillons en les agitant doucement ou en les remuant par cercles.
- Afin d'éviter toute contamination croisée, utilisez une pointe de pipette jetable propre pour l'ajout de chaque réactif et de chaque échantillon.
- L'utilisation de pipettes de haute précision ou d'équipements de pipetage automatisés permettra d'améliorer la précision des dosages.
- Respectez les temps d'incubation.
- Préparez une courbe d'étalonnage pour chaque série d'essais ; n'utilisez pas les données des séries précédentes.
- Les échantillons de patients dont la concentration dépasse la plage de mesure doivent être classés comme « > étalon le plus concentré ». Le résultat ne doit pas être extrapolé. L'échantillon de patient en question doit être dilué et testé à nouveau.
- Les échantillons de patients dont la concentration est inférieure à la limite de quantification (LoQ) doivent être classés comme « < LoQ ». Le résultat ne doit pas être extrapolé.
- L'eau utilisée pour la reconstitution des réactifs lyophilisés doit être distillée dans un appareil entièrement en verre ou présenter un degré de pureté équivalent. Dissoudre le contenu des flacons en les retournant délicatement et en évitant la formation de mousse.

PRÉPARATION DES RÉACTIFS

- **Traceur (iode 125 Ag)**
Prêt à l'emploi.
- **Antisérum**
Ajouter 11 ml d'eau distillée.

- **DASP**
Prêt à l'emploi.
- **Calibrateur**
Reconstituer avec de l'eau distillée, en respectant le volume indiqué sur l'étiquette du flacon.
- **Contrôle 1**
Ajouter 1 ml d'eau distillée.
- **Contrôle 2**
Ajouter 1 ml d'eau distillée.
- **Tampon de dosage**
Prêt à l'emploi.

PROCÉDURE

1. Laisser les réactifs revenir à température ambiante avant utilisation.
2. Reconstituer les réactifs lyophilisés conformément aux instructions.
3. Étiqueter les tubes en double pour les comptages totaux (TC), la liaison non spécifique (NSB), les étalons 0 à 6, les contrôles et les échantillons.
4. Préparer les calibrateurs de travail de la chromogranine A en diluant l'étalon unique à 14 nmol/L avec le tampon de dosage selon les instructions suivantes (à conserver à -20 °C ou à une température inférieure en cas de réutilisation) :
 - a/ **Étalon 6** = 0,40 mL d'étalon à 14 nmol/L + 0,40 mL de tampon de dosage = 7,00 nmol/L.
 - b/ **Étalon 5** = 0,40 mL d'étalon à 7,00 nmol/L + 0,40 mL de tampon de dosage = 3,50 nmol/L.
 - c/ **Étalon 4** = 0,40 mL d'étalon à 3,50 nmol/L + 0,40 mL de tampon de dosage = 1,75 nmol/L.
 - d/ **Étalon 3** = 0,40 mL d'étalon à 1,75 nmol/L + 0,40 mL de tampon de dosage = 0,88 nmol/L.
 - e/ **Étalon 2** = 0,40 ml d'étalon à 0,88 nmol/L + 0,40 ml de tampon de dosage = 0,44 nmol/L.
 - f/ **Étalon 1** = 0,40 mL d'étalon à 0,44 nmol/L + 0,40 mL de tampon de dosage = 0,22 nmol/L.
 - g/ **Étalon 0** = tampon de dosage = 0 nmol/L.
5. **Diluer les échantillons** au 1/10 avec le tampon de dosage (par exemple, 50 µL d'échantillon et 450 µL de tampon de dosage). Mélanger soigneusement au vortex.
6. Pipeter **100 µL** de solutions d'étalonnage (0,00-7,00 nmol/L), d'échantillons dilués et de contrôles dans leurs tubes respectifs.
7. Pipeter **200 µL** de tampon de dosage dans les tubes NSB.
8. Pipeter **100 µL** de traceur (¹²⁵I-Chromogranine A) dans tous les tubes. Les tubes TC sont bouchés et mis de côté jusqu'à l'étape 15.
9. Pipeter **100 µL** d'antisérum dans tous les tubes, à l'exception des tubes NSB et TC.
10. Mélanger chaque tube séparément dans un Vortex et incuber pendant **20 à 24 heures** à une température comprise entre **2 et 8 °C**.

11. Pipeter **500 µL** de **DASP bien mélangé** dans tous les tubes, à l'exception des tubes TC. **Ce réactif doit être agité en continu à l'aide d'un agitateur magnétique pendant le pipetage.**
12. Mélanger **soigneusement** chaque tube séparément à l'aide d'un vortex puis incubez pendant **30 à 60 min à 2 à 8 °C.**
13. Centrifuger pendant **15 minutes** à une accélération minimale de **1 700 x g à 4 °C.**
14. Aspirer le surnageant **immédiatement** après la centrifugation.
15. Compter tous les tubes, y compris les tubes TC, dans un compteur gamma pendant **1 minute.**

RÉSUMÉ DU PROTOCOLE

ÉTAPES	COMPTAGE TOTAL (µL)	NSB (µL)	ÉTALON 0 (µL)	ÉTALONS 1 À 6 / CONTRÔLES (µL)	ÉCHANTILLONS (µL)
Tampon de dosage	-	200 µL	100 µL	-	-
Étalons/Contrôles	-	-	-	100 µL	-
Échantillons dilués 10 fois	-	-		-	100 µL
Traceur	100 µL				
Antisérum	-	-	100 µL	100 µL	100 µL
Incubation	Mélanger au vortex et incubé pendant 20 à 24 heures à 2-8 °C.				
Double anticorps en phase solide	-	500 µL			
Incubation	Mélanger au vortex et incubé pendant 30 à 60 minutes à 2-8 °C.				
Séparation	Centrifuger pendant 15 min (1 700 g à 4 °C). Aspirer le surnageant.				
Comptage	Comptez les tubes pendant 1 minute.				

PROCÉDURES DE CONTRÔLE DE QUALITÉ

Les bonnes pratiques de laboratoire clinique exigent que des échantillons de contrôle soient mesurés régulièrement afin de garantir l'exactitude et la précision du dosage. Il est recommandé de mesurer les contrôles à chaque série d'analyses. Ces échantillons doivent être traités conformément à la procédure de test indiquée. Il est recommandé d'analyser les résultats à l'aide de méthodes statistiques appropriées. Si les résultats obtenus pour les contrôles ne se situent pas dans l'intervalle spécifié sur l'étiquette du flacon, les résultats ne peuvent pas être utilisés, sauf si une explication satisfaisante de l'écart a été fournie.

Chaque laboratoire est libre de faire ses propres stocks d'échantillons contrôles, lesquels doivent être congelés sous forme d'aliquotes. Ne pas procéder à plus d'un cycle de congélation-

décongélation.

Les critères d'acceptation pour l'écart entre les résultats en double des échantillons doivent être fondés sur les bonnes pratiques de laboratoire clinique.

CALCUL DES RÉSULTATS

1. Calculez le taux de comptage moyen (cpm) des tubes de liaison non spécifique (NSB) et soustrayez-le du taux de comptage moyen (cpm) du calibrateur, de l'échantillon et des tubes témoins (B), ainsi que du comptage total (TC).
2. Calculez le pourcentage $(B-B_{NSB})/(T-B_{NSB})$ pour les étalons, les échantillons et les témoins.
3. Une courbe d'étalonnage est générée en traçant le pourcentage $(B-B_{NSB})/(T-B_{NSB})$ (ordonnée) en fonction de la concentration des étalons (abscisse).
4. Interpoler les concentrations de l'analyte dans les échantillons et les témoins à partir de la courbe d'étalonnage générée. Le traitement informatisé des données simplifiera ces calculs. Si l'on recourt à un traitement automatique des résultats, il est recommandé d'effectuer un ajustement de courbe à l'aide d'une fonction logistique à 4 paramètres.
5. Multiplier par 10 le résultat de l'essai de l'échantillon.

EXEMPLE DE COURBE D'ÉTALONNAGE

Les données suivantes sont fournies à titre indicatif uniquement et ne doivent en aucun cas remplacer la courbe d'étalonnage en temps réel.

		cpm	$(B-B_{NSB})/(T-B_{NSB}) \times 100 (\%)$
Nombre total		24 658,0	/
Liaison non spécifique		617,7	/
Étalons (nmol/L)	0,0	13 207,0	52,37
	0,22	11 819,7	46,60
	0,44	11 354,0	44,66
	0,88	9 950,0	38,82
	1,75	8 113,0	31,18
	3,50	5 756,3	21,37
	7,00	4 069,0	14,36

9. AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS

	Description
	Consulter le mode d'emploi (IFU).
	Ce kit contient ^{125}I (demi-vie : 60 jours), émettant des rayonnements ionisants X (28 keV) et γ (35,5 keV). Ce produit radioactif ne peut être transféré et utilisé que par des personnes autorisées ; l'achat, le stockage, l'utilisation et l'échange de produits radioactifs sont soumis à la législation du pays de l'utilisateur final. En aucun cas, le produit ne doit être administré à des êtres humains ou à des animaux. Toute manipulation de matières radioactives doit être effectuée dans une zone désignée, à l'écart des voies de passage habituelles. Un registre de réception et de stockage des matières radioactives doit être tenu au laboratoire. Le matériel de laboratoire et la verrerie, susceptibles d'être contaminés par des substances radioactives, doivent être mis à l'écart afin d'éviter toute contamination croisée entre différents radio-isotopes. Tout déversement de matières radioactives doit être nettoyé immédiatement conformément aux procédures de radioprotection. Les déchets radioactifs doivent être éliminés conformément à la réglementation locale et aux directives des autorités compétentes pour le laboratoire. Le respect des règles de base de la radioprotection assure une protection adéquate.
	Tous les produits d'origine animale et dérivés ont été prélevés sur des animaux sains . Les composants d'origine bovine proviennent de pays où aucun cas d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) n'a été signalé. Néanmoins, les composants contenant des substances d'origine animale doivent être considérés comme potentiellement infectieux .
	Ce produit contient des concentrations d' azide inférieures au seuil de dangerosité ; toutefois, un contact répété avec le plomb et le cuivre, que l'on trouve couramment dans les canalisations, peut entraîner la formation de composés sensibles aux chocs. L'azide de sodium forme des composés explosifs avec les métaux lourds.
	Ne fumez pas, ne buvez pas, ne mangez pas et n'appliquez pas de produits cosmétiques dans la zone de travail.
	Pour plus d'informations, consultez la fiche de données de sécurité (MSDS) .
	Respectez les consignes de sécurité et les techniques de laboratoire généralement reconnues lors de la manipulation des réactifs et des échantillons de patients.
	Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur l'étiquette (au format AAAA-MM-JJ).
	Les réactifs provenant de lots de kits différents ne doivent pas être mélangés .
	La concentration de l'analyte dans un échantillon prélevé sur un patient donné, déterminée à l'aide de tests provenant de différents fabricants , peut varier en raison de différences au niveau des méthodes de dosage, de l'étalonnage et de la spécificité des réactifs . Les valeurs mesurées à l'aide de tests provenant de différents fabricants ne peuvent pas être utilisées de manière interchangeable .

10. LIMITATIONS

- Ce produit n'est **pas** destiné à être utilisé comme **test diagnostique autonome**. Les résultats de ce test ne doivent être interprétés qu'en association avec d'autres mesures diagnostiques, les symptômes et l'évaluation clinique.
- Les composants **de la trousse** restent stables jusqu'à la date de péremption s'ils sont conservés dans les conditions de stockage indiquées et ne peuvent être **réutilisés qu'une seule fois**.
Préparez une **courbe d'étalonnage pour chaque série d'analyses** ; n'utilisez pas les données des séries précédentes.
Tout changement d'aspect physique des réactifs du kit peut indiquer une instabilité ou une détérioration susceptible d'affecter les performances. Dans ce cas, les réactifs du kit ne doivent **plus être réutilisés**.
- **Les anticorps hétérophiles** présents dans le sang humain peuvent réagir avec les immunoglobulines des réactifs, ce qui interfère avec les *tests immunologiques in vitro*. Les patients régulièrement **exposés à des animaux ou à des produits dérivés de sérum animal** peuvent être sujets à cette interférence et **des valeurs anormales peuvent être observées en cas de présence d'anticorps hétérophiles**. Évaluez avec soin les résultats des patients chez lesquels la présence de ces anticorps est suspectée.
Si les résultats ne concordent pas avec d'autres observations cliniques, des informations complémentaires doivent être demandées avant d'établir un diagnostic.
- Dans le cadre du **suivi des patients**, les résultats de la CgA doivent être interprétés avec **prudence** et en tenant compte de l'état clinique du patient. La variabilité observée des taux de CgA peut être influencée en partie par la **reproductibilité analytique du dosage**.

11. CARACTÉRISTIQUES DES PERFORMANCES ANALYTIQUES

Des données de performance représentatives sont fournies dans cette section. Les résultats de dosage obtenus dans les différents laboratoires peuvent différer des données présentées.

EXACTITUDE DE MESURE

JUSTESSE DE MESURE

En l'absence de procédure de mesure de référence reconnue ou de matériau de référence certifié, la justesse a été évaluée par **concordance avec une méthode de comparaison**.

Une étude comparative des méthodes a été réalisée entre le test DiaSource Chromogranin-A-RIA et un autre test immunologique disponible dans le commerce mesurant la CgA, à l'aide de **30 échantillons de sérum humain natif**. Les échantillons ont été classés comme positifs ou négatifs en fonction des valeurs seuils respectives des tests. Le **pourcentage d'accord positif (PPA) était de 100 %** (IC à 95 % : [85,7–100]), et le **pourcentage d'accord négatif (NPA) était de 85,7 %** (IC à 95 % : [48,7–97,4]).

PRÉCISION DE MESURE

3 échantillons de sérum humain ont été analysés par **3 opérateurs** sur **5 jours**, à raison de **2 séries par jour**, en **3 réplicats** utilisant **4 lots de réactifs**, conformément aux recommandations du document CLSI EP05-A3.

Les résultats de cette étude pour certains échantillons sont résumés dans le **tableau** suivant :

Lot	Exemple	Moyenne (nmol/L)	Répétabilité (%CV)	Intra-laboratoire (%CV)	Reproductibilité (%CV)
A	1	3,69	12,8	16,0	24,9
	2	10,87	6,1	13,4	17,1
	3	33,09	9,2	15,1	16,3
B	1	3,65	13,8	16,8	24,0
	2	10,63	5,6	13,0	17,5
	3	32,71	5,3	12,2	14,7
C	1	3,93	7,7	13,1	21,4
	2	12,17	5,0	14,1	26,3
	3	31,06	5,1	13,9	28,3
D	1	3,95	6,8	12,3	23,5
	2	11,85	4,9	12,4	25,4
	3	31,29	4,7	15,0	30,3

SENSIBILITÉ ANALYTIQUE

LIMITE DU BLANC (LoB)

La limite du blanc (LoB) pour le kit Chromogranin-A-RIA est de 0,26 nmol/L, déterminée conformément aux recommandations du document CLSI EP17-A2. **Quatre échantillons à blanc** (tampon de dosage) ont été analysés par **un opérateur** en **5 réplicats** par série sur **2 lots de kits** pendant **3 jours**.

LoB	0,26 nmol/L
-----	-------------

LIMITE DE DÉTECTION (LoD)

La limite de détection (LoD) pour le kit Chromogranin-A-RIA est de 0,71 nmol/L, déterminée conformément aux recommandations du document CLSI EP17-A2 et avec des taux de faux positifs (α) inférieurs à 5 % et de faux négatifs (β) inférieurs à 5 % ; sur la base de **360 dosages**, avec **4 échantillons blancs** et **10 réplicats à faible concentration** (c'est-à-dire **4 échantillons à blanc** sur **5 réplicats** par série et **10 échantillons de sérum humain** présentant un faible taux de chromogranine A dans **4 réplicats** par série, mesurés par **1 opérateur** sur **2 lots de kits** pendant **3 jours**) ; et une limite de détection (LoB) de 0,26 nmol/L.

LoD	0,71 nmol/L
-----	-------------

LIMITE DE QUANTIFICATION (LoQ)

La limite de quantification (LoQ) du kit Chromogranin-A-RIA est de 1,01 nmol/L, déterminée conformément aux directives du document EP17 du CLSI, sur la base de **240 déterminations** (c'est-à-dire **10 échantillons de sérum humain** présentant un faible taux de chromogranine A, mesurés par **1 opérateur** en **4 réplicats** par série sur **2 lots de kits** pendant **3 jours**) ; la limite de quantification (LoQ) a été définie comme la concentration minimale de chromogranine A pouvant être mesurée de manière reproductible avec un **objectif de précision intermédiaire (CV) de 25 %**.

LoQ	1,01 nmol/L
-----	-------------

SPÉCIFICITÉ ANALYTIQUE

SUBSTANCES INTERFÉRENTES

Les substances susceptibles d'interférer ont été identifiées conformément aux recommandations des documents EP07 et EP37 du CLSI. Les substances testées pour leur potentiel d'interférence avec les performances du dosage (voir **tableau**) ont été ajoutées à **3 échantillons différents de sérum humain** présentant une concentration en chromogranine A comprise entre 2,25 et 41,69 nmol/L. Il a été constaté qu'elles **n'interfèrent pas aux concentrations attendues dans la population de patients visée** et indiquées dans le **tableau** suivant :

Substance interférente	Concentrations testées
Bilirubine conjuguée	40 mg/dL
Bilirubine non conjuguée	40 mg/dL
Glucose	1 000 mg/dL
Facteur rhumatoïde	100 UI/mL
Cholestérol total	400 mg/dL
Triglycérides	1 500 mg/dL
Hémoglobine	250 - 1 000 mg/dL
Acide acétylsalicylique	2,04 mg/dL
Paracétamol	15,6 mg/dL
Ibuprofène	21,9 mg/dL
Oméprazole	0,84 mg/dL
Ranitidine	1,05 mg/dL
Hydrocortisone	30 µg/dL

SUBSTANCES À RÉACTION CROISÉE

Les substances susceptibles d'entraîner une réaction croisée (c'est-à-dire les interférents présentant une structure similaire à celle de l'antigène d'intérêt) ont été testées conformément aux recommandations du document EP07 du CLSI. Les substances testées pour leur potentiel d'interférence avec les performances du test (voir **tableau**) ont été ajoutées à **3 échantillons différents de sérum humain** présentant une concentration en chromogranine A comprise entre

2,86 et 35,42 nmol/L. Il a été constaté qu'elles **ne présentaient pas de réaction croisée aux concentrations indiquées** dans le **tableau** suivant :

Substance interférente	Concentrations testées
Chromogranine B (CgB)	12,76 nmol/L
Chromogranine C (CgC)	12,76 nmol/L

TRAÇABILITÉ MÉTROLOGIQUE DES VALEURS DES CALIBRATEURS ET DES CONTRÔLES

La trousse Chromogranin-A-RIA est étalonnée à l'aide d'une protéine de CgA recombinante disponible commercialement. Cet étalonnage est vérifié régulièrement par analyse de régression et comparaison avec les résultats théoriquement attendus, en utilisant un lot de réactifs.

Les résultats de mesure de l'chromogranine A (CgA) sont exprimés en nmol/L.

L'incertitude des valeurs attribuées aux étalons du kit Chromogranin-A-RIA est de %ru Cal = 15,7 %.

PLAGE DE MESURE DU DOSAGE

LINÉARITÉ

La linéarité du kit a été testée pour des concentrations comprises entre **2,2 et 70 nmol/L** et il a été démontré qu'il **était linéaire** avec une **non-linéarité maximale admissible de 15 %**, conformément aux recommandations du document EP06 du CLSI.

DÉFINITION DU SEUIL DU DOSAGE

Le seuil du dosage a été fixé, d'après une analyse de la littérature, à 4,7 nmol/L pour la concentration en chromogranine A (Belli *et al.*, 2009 ; Molina *et al.*, 2011 ; Stridsberg *et al.*, 2003 ; Hoej *et al.*, 2014).

12. CARACTÉRISTIQUES DES PERFORMANCES CLINIQUES

PLAGE DE RÉFÉRENCE

Une fourchette de référence a été établie à partir de **échantillons de sérum humain** provenant de **133 individus présumés en bonne santé**.

Les caractéristiques de l'intervalle de référence sont présentées dans le **tableau** suivant :

Identification	N	Moyenne (nmol/L)	Médiane (nmol/L)	Écart-type (nmol/L)	Limite supérieure à 95 % de référence (nmol/L)	IC à 90 % (nmol/L)
Personnes présumées en bonne santé	133	2 820	2 600	0,878	4,46	3,90 - 5,00

Des données de performance représentatives sont fournies dans cette section. Les résultats obtenus dans chaque laboratoire peuvent varier.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Les valeurs de l'analyte doivent être interprétées en tenant compte des symptômes cliniques et/ou d'autres paramètres de laboratoire. Les valeurs supérieures à la limite supérieure de référence de 95 %, telle qu'indiquée dans le tableau ci-dessus, doivent être considérées comme pathologiques au regard de l'usage prévu et compte tenu des limites.

Remarque : Il est recommandé à chaque laboratoire d'établir sa propre fourchette de référence en se basant sur des cohortes de patients représentatives et/ou de vérifier la validité des données fournies par le fabricant du kit de test commercial.

SPÉCIFICITÉ ET SENSIBILITÉ DIAGNOSTIQUES

Plusieurs études soutiennent l'utilisation du dosage de la chromogranine A (CgA) à l'aide du kit Chromogranin-A-RIA pour le diagnostic, la surveillance et le suivi postopératoire des tumeurs neuroendocrines (TNE). En particulier, l'étude de Belli et al. (Belli et al, 2009) a mis en évidence de hautes performances cliniques, notamment une spécificité (100 %) et une sensibilité (92,3 %) élevées chez différentes populations, y compris des sujets sains et des patients atteints de TNE gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP) localisées ou métastatiques. Cette étude a mis en évidence l'utilité de la mesure de la CgA tant pour le diagnostic que pour le suivi des TNE-GEP. Cependant, Molina et al. (Molina et al, 2011), dans une étude comparative évaluant trois tests immunologiques différents pour la mesure de la CgA, ont rapporté une spécificité (88 %) et une sensibilité (65,2 %) plus faibles pour le kit Chromogranin-A-RIA, indiquant des performances diagnostiques plus modérées à des fins de diagnostic et de dépistage.

Une bonne corrélation entre les échantillons de plasma et de sérum ayant été démontrée par Glinicki et al. (Glinicki et al., 2015), des études cliniques supplémentaires utilisant le kit Chromogranin-A-RIA avec des échantillons de plasma ont également été envisagées. Les études menées par Stridsberg et al. (Stridsberg et al., 2003) et Hoej et al. (Hoej et al., 2014) ont en outre démontré que la chromogranine A est un marqueur tumoral important pour les TNE. La première étude a rapporté une sensibilité diagnostique de 93 %, une spécificité de 88 %, une valeur prédictive positive de 93 % et une valeur prédictive négative de 88 %. La deuxième étude a rapporté une sensibilité de 79 % ; toutefois, cette étude ne portait que sur des patients atteints de TNE et ne comprenait pas de groupe témoin.

Dans l'ensemble, la moyenne de ces résultats est cohérente avec la méta-analyse sur la CgA réalisée par Yang et al. (Yang et al., 2015). En ce qui concerne les études basées sur le dosage RIA incluses dans cette analyse, la mesure de la CgA chez les patients atteints de TNE et les témoins sains a montré une sensibilité et une spécificité combinées de 0,74 et 0,95, respectivement.

13. AVIS IMPORTANT

Tout incident grave survenu en lien avec le dispositif doit être signalé à DIAsource ImmunoAssays S.A. ainsi qu'à l'autorité compétente du pays dans lequel l'utilisateur et/ou le patient est établi.

14. BIBLIOGRAPHIE

- Belli, Susana Haydée, Adriana Oneto, Claudio Aranda, et al. 2009. "Chromogranin A as a Biochemical Marker for the Management of Neuroendocrine Tumors: A Multicenter Study Developed in Argentina". *Acta Gastroenterol Latinoam* 39 (3).
- Bevere, Michele, Francesca Masetto, Maria Elena Carazzolo, et al. 2023. "An Overview of Circulating Biomarkers in Neuroendocrine Neoplasms: A Clinical Guide." *Diagnostics* 13 (17): 2820. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13172820>.
- Ciobanu, Oana, Sorina Martin, and Simona Fica. 2021. "Perspectives on the Diagnostic, Predictive and Prognostic Markers of Neuroendocrine Neoplasms (Review)." *Experimental and Therapeutic Medicine* 22 (6): 1479. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10914>.
- Glinicki, Piotr, Wojciech Jeske, Renata Kapuścińska, and Wojciech Zgliczyński. 2015. "Comparison of Chromogranin A (CgA) Levels in Serum and Plasma (EDTA2K) and the Respective Reference Ranges in Healthy Males." *Endokrynologia Polska* 66 (1): 53–56. <https://doi.org/10.5603/EP.2015.0009>.
- Hoej, Lise Brehm, Tina Parkner, Cindy Soendersoe Knudsen, and Henning Grønbaek. 2014. "A Comparison of Ree Chromogranin A Assays in Patients with Neuroendocrine Tumours." *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* 23 (4): 419–24. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.234.3ca>.
- Koffas, Apostolos, Alexandros Giakoustidis, Apostolis Papaefthymiou, et al. 2023. "Diagnostic Work-up and Advancement in the Diagnosis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms." *Frontiers in Surgery* 10 (March): 1064145. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2023.1064145>.
- Komarnicki, Paweł, Jan Musiałkiewicz, Alicja Stańska, et al. 2022. "Circulating Neuroendocrine Tumor Biomarkers: Past, Present and Future." *Journal of Clinical Medicine* 11 (19): 5542. <https://doi.org/10.3390/jcm11195542>.
- Molina, Rafael, Elias Alvarez, Angeles Aniel-Quiroga, et al. 2011. "Evaluation of Chromogranin A Determined by Three Different Procedures in Patients with Benign Diseases, Neuroendocrine Tumors and Other Malignancies." *Tumor Biology* 32 (1): 13–22. <https://doi.org/10.1007/s13277-010-0085-x>.
- Mukherjee, Sreetama, Sunita Vagha, and Manish Mukherjee. 2024. "Various Markers of Neuroendocrine Tumor: A Narrative Review." *Cureus, ahead of print*, August 22. <https://doi.org/10.7759/cureus.67493>.
- Regolo, Matteo, Nicolas Cardaci, Clara Salmeri, et al. 2023. "Pancreatic Neuroendocrine Tumor (Pan-NET) Presented by Abdominal Pain: A Case Report and Literature Review." *Journal of Clinical Medicine* 12 (20): 6617. <https://doi.org/10.3390/jcm12206617>.
- Stridsberg, M., B. Eriksson, K. Oberg, and Et Janson. 2003. "A Comparison between Three Commercial Kits for Chromogranin A Measurements." *Journal of Endocrinology* 177 (2): 337–41. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1770337>.

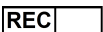
Thirkettle, Sally, Patrycja Blaszczyk, Rachel Evans, et al. 2023. "Stability Assessment of Serum Tumour Markers: Calcitonin, Chromogranin A, Thyroglobulin and Anti-Thyroglobulin Antibodies." *Annals of Clinical Biochemistry* 60 (3): 212–16. <https://doi.org/10.1177/00045632231160371>.

Yang, Xin, Yuan Yang, Zhilu Li, et al. 2015. "Diagnostic Value of Circulating Chromogranin A for Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis." *PLOS ONE* 10 (4): e0124884. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124884>.

15. SYMBOLES

Les symboles utilisés dans le mode d'emploi et sur l'étiquetage du produit de la trousse Chromogranin-A-RIA de DiaSource sont résumés dans le tableau suivant, à l'exception des symboles des composants de la trousse qui sont présentés dans la section « 4. MATÉRIEL FOURNI » :

Symbole	Titre	Description
	Produits biologiques d'origine animale	Désigne un dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i> contenant des tissus ou des cellules biologiques, ou des éléments dérivés d'origine animale.
	Produit biologique d'origine humaine	Désigne un dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i> contenant des tissus ou des cellules biologiques, ou des éléments dérivés d'origine humaine.
	Fabricant	Indique le fabricant du dispositif médical. Ce symbole est accompagné du nom et de l'adresse du fabricant, indiqués à côté du symbole.
	Risques biologiques	Indique que le dispositif médical présente des risques biologiques potentiels.
	Date de fabrication	Indique la date de fabrication du dispositif médical. La date est exprimée sous la forme AAAA-MM-JJ.
	Référence	Indique la référence du fabricant.
	Numéro de lot	Indique le numéro de lot du fabricant.
	Limite de température	Indique les températures minimale et maximale auxquelles le dispositif médical peut être exposé en toute sécurité, par exemple de 2 °C à 8 °C.
	Ne pas réutiliser	Indique un composant ou un kit à usage unique.
	Contient suffisamment pour	Indique le nombre total de tests pouvant être effectués avec le dispositif médical, par exemple 96.
	Traduction	Indique que les informations d'origine relatives au dispositif médical ont été traduites, en complément ou en remplacement des informations d'origine.
	Identification unique des appareils	Indique un support contenant des informations relatives à l'identifiant unique d'un appareil.

Symbole	Titre	Description
	Radioactive	Indique la présence d'une substance radioactive.
	Produit lyophilisé	Indique que le produit est lyophilisé.
	Reconstitution	Indique que le produit doit être reconstitué dans le volume indiqué dans l'encadré à droite.
	Marquage CE	Marquage de conformité CE conformément au règlement (UE) 2017/746 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i> , avec le numéro d'enregistrement de l'organisme notifié.
	Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>	Désigne un dispositif médical destiné à être utilisé comme dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i> .
	Ne pas utiliser pour un autotest	Indique que le produit ne peut pas être utilisé par le patient lui-même, mais doit être utilisé en laboratoire.
	Date limite de consommation	Indique la date à partir de laquelle le dispositif médical ne doit plus être utilisé. La date est exprimée sous la forme AAAA-MM-JJ.
	Consultez le mode d'emploi	Indique qu'il est nécessaire de consulter le mode d'emploi.
	Produits dérivés du sang ou du plasma humains	Désigne un dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i> qui contient ou intègre des produits dérivés du sang ou du plasma humains.
	Irritant, sensibilisant, nocif	Il s'agit de substances qui, absorbées par la peau, peuvent entraîner une réaction d'hypersensibilisation (hypersensibilité) telle qu'une exposition ultérieure à cette substance ou à cette préparation provoquera des effets indésirables caractéristiques.