

INTRODUCTION

Dans le cadre de ses missions, l'AFSSAPS a mis en place en 2004 un contrôle du marché des dispositifs de dosage d'estradiol suite au constat d'une trop grande dispersion des résultats du contrôle national de qualité pour ce paramètre.

Ce contrôle du marché a consisté en une évaluation technique, plus particulièrement dans les concentrations basses (inférieures à 100pg/ml) et une évaluation des notices. Un protocole a été rédigé en collaboration avec un groupe d'experts (tableau 1). Après soumission du protocole aux industriels, les évaluations ont pu être réalisées sur les 21 réactifs du marché.

Le groupe de travail a insisté sur la nécessité absolue d'utiliser des dosages exacts et précis pour les concentrations d'estradiol inférieures à 10 pg/ml dans le cadre de l'exploration et du suivi du traitement de la puberté précoce chez la fillette. L'étude s'est donc attachée à évaluer, le cas échéant, la capacité des dispositifs à être utilisés dans cette indication.

Tableau 1

Liste des experts participants au groupe de travail contrôle du marché Estradiol/Afssaps 2004/2005

Monsieur Jacques INGRAND (CHU Cochin) – Coordonnateur
Madame AZOULAY BARJONET (Hop. Intercom de Créteil) – Gynécologue
Monsieur Philippe BOUDOU (Hop. ST-Louis) – Biologiste
Madame Sylvie CABROL (Hop. Trousseau) – Pédiatre
Monsieur J-Benoît CORCUFF (Hop. Haut Levéque – Pessac) – Biologiste
Madame Juliette GUIBERT (Baudeloque) – Gynécologue
Madame Isabelle LACROIX (Pasteur Cerba) – Biologiste
Monsieur Bruno MATHIAN (Centre Hosp. Lyon-Sud) – Biologiste
Madame Elisabeth MATHIEU (Hop. Angers) – Biologiste
Monsieur Jean-François MORIN (Hop. Brest) – Biologiste statisticien
Madame Claude SOMMA DELPERO (Hop. Timone – Marseille) – Biologiste
Madame Joëlle TAIEB (Hop. Bécélère) – Biologiste
Madame Linda THIENPONT (Univer. GENT) – Biologiste

MATERIEL ET METHODES

Il a été constitué un panel de 16 échantillons sériques humains (voir caractéristiques cliniques tableau 2). Ces échantillons ont été dosés selon la technique de référence (la spectrométrie de masse - chromatographie en phase gazeuse (CPG-SM)) décrite selon la liste I du JCTLM (Thienpont LM, et coll. Clin Chem 1988;34:2066-9) et avec les 21 trousseaux du marché. L'analyse des résultats a consisté à comparer les valeurs obtenues aux valeurs attendues.

Tableau 2

Caractéristiques cliniques du panel Estradiol Afssaps

	Clinique	Valeur mesurée par CPG-SM (pg/ml)
EST3	Femmes cycle spontané	70.4
EST4	Femmes cycle spontané	71.8
EST6	Femmes 15-55 ans	20.8
EST7	Femmes non ménopausées	82.3
EST9	Fillettes	4.9
EST11	Femmes ménopausées	3.5
EST12	Fillettes	2.9
EST13	Femmes 15- 55 ans	16.7
EST14	Femmes 15- 55 ans	21.8
EST15	Hommes	22.9
EST17	Fillettes	4.8
EST18	Fillettes	2.3
EST19	Standard 0 de trousse ultrasensible ORION	<0.5
EST20*	Homme	17.8
EST21*	Femme ménopausée	0.9
EST22	Femmes désensibilisées Décapeptyl	13.5

* = Sérum individuel (les échantillons sans * sont des pools de sérums)

RESULTATS

Sur les 21 trousseaux, seules 4 présentaient des résultats conformes aux performances (notamment la plage de mesure) annoncées dans la notice pour l'ensemble des échantillons du panel dont trois trousseaux radioimmunologiques (RIA).

• **Concernant les concentrations inférieures à 10 pg/ml**, seuls trois dispositifs (voir tableau 3) sur dix (qui indiquaient pouvoir mesurer de telles concentrations) ont montré des résultats satisfaisants. Ces dispositifs utilisent des techniques RIA.

Tableau 3

Dispositifs présentant des résultats satisfaisants pour les concentrations d'estradiol inférieures à 10 pg/ml

TROUSSES	Limite inf Plage de mesure (pg/ml)	Echantillons < 10 pg/ml	CV	Puberté précoce revendiquée dans la notice
DPC – DOUBLE ANTIBODY	5	jugés exacts	4,8 % 9,0 %	oui
DIASORIN - SPECTRIA SENSITIVE	2.7	jugés exacts	7,7 % 10,2 %	oui
CIS BIO INTERNATIONAL EST-US-CT				

En outre, sept dispositifs annoncent une limite basse de la plage de mesure inférieure à 10pg/ml mais présentent des résultats non satisfaisants pour ces concentrations (Tableau 4):

Tableau 4

Dispositifs annonçant des limites basses de plage de mesure inférieures à 10 pg/ml avec résultats non satisfaisants à ces concentrations

TROUSSES	Limite inf Plage de mesure (pg/ml)	Echantillons < 10 pg/ml	Puberté précoce revendiquée dans la notice
BRAHMS- KRYPTOR	1,25	très majorés	oui
DIASORIN ESTRADIOL2	2	majorés	oui
ORTHO CLINICAL VITROS	2,7	majorés	non
ROCHE DIAGNOSTICS ELECSYS	5	majorés	oui
BAYER DIAGNOSTICS ESTRADIOL 6 III	7	majorés	non
I.B.L. Estradiol LIA	9	majorés	oui
BIOMERIEUX VIDAS	9	non applicable/très majorés	non

De même, certains dispositifs présentent dans leurs notices l'indication de puberté précoce chez la fillette (ou équivalente) alors que la limite basse de leur plage de mesure ne permet pas une telle destination clinique (>10pg/ml). Il s'agit des dispositifs suivants : COAT-A-COUNT de DPC, AXSYM d' ABBOTT, ACCESS de BECKMAN COULTER, IMX d' ABBOTT.

• **Concernant les concentrations du panel supérieures à 10 pg/ml**, six dispositifs sur 21 ont présenté des résultats satisfaisants conformément à leur plage de mesure (Tableau 5).

Tableau 5

Résultats obtenus par l'ensemble des dispositifs pour les concentrations d'estradiol comprises entre 13 et 80 pg/ml

TROUSSES	Limite inf Plage de mesure (pg/ml)	Echantillons de 13-25 pg/ml	Echantillons de 70-80 pg/ml
ABBOTT- AXSYM	20	majorés	majorés
ABBOTT - IMX	25	majorés	majorés
BAYER DIAGNOSTICS ESTRADIOL 6 II	10	majorés	jugés exacts
BAYER DIAGNOSTICS ESTRADIOL 6 III	7	jugés exacts	jugés exacts
BECKMAN COULTER ACCESS	20	majorés	majorés
BIOMERIEUX VIDAS	9	majorés	jugés exacts
BIOSOURCE - E2 RIA CT	14	majorés	majorés
BRAHMS- KRYPTOR	1,25	variables	minorés
CIS BIO INTERNATIONAL CT RIA	20	non applicable/minorés	minorés
CIS BIO INTERNATIONAL EST-US-CT*	2.7	jugés exacts	jugés exacts
DIASORIN ESTRADIOL2	2	jugés exacts	minorés
DIASORIN SPECTRIA	13,6	jugés exacts	jugés exacts
DIASORIN- SPECTRIA SENSITIVE*	2.7	jugés exacts	jugés exacts
DPC - COAT-A-COUNT	20	jugés exacts	minorés
DPC - DOUBLE ANTIBODY	5	jugés exacts	minorés
DPC IMMULITE 2000	20	jugés exacts	minorés
I.B.L. Estradiol LIA	9	majorés	majorés
ORTHO CLINICAL VITROS	2,7	majorés	minorés
PERKIN ELMER AUTODELFIA	13,6	majorés	jugés exacts
ROCHE DIAGNOSTICS ELECSYS	5	jugés exacts	jugés exacts
TOSOH BIOSCIENCES AIA PACK	20 (25)	non applicable/jugés exacts	jugés exacts

(* : ces deux dispositifs sont identiques techniquement)

• Précision des résultats :

Dans le cadre de notre étude, les échantillons ont été dosés en double dans deux laboratoires distincts. Les coefficients de variation ont été calculés pour l'ensemble des techniques. Les CV étaient tous inférieurs à 15% sauf pour les trousseaux Estradiol 6 II de Bayer et Estradiol LIA de IBL.

• Notices

L'étude des notices a conduit à signifier à l'ensemble des industriels des remarques et des non-conformités à la directive 98/79/CE. Les principales d'entre elles sont :

- destination clinique du dispositif peu claire ou non précisée,
- plage de mesure, limites de détection non indiquées
- températures, temps d'incubation, volume de prise d'essai, interférences non mentionnés.

DISCUSSION - CONCLUSIONS

Pour l'ensemble de ces points, des discussions ont été engagées avec les fabricants. Concernant les notices, il apparaît à la suite de cette période contradictoire que les fabricants ont accepté de modifier ces dernières afin de se mettre en conformité avec les exigences essentielles de la Directive 98/79/CE et de mieux refléter les performances techniques vérifiées en terme d'exactitude pour les concentrations basses lors de notre étude (retrait de l'indication puberté précoce le cas échéant, affichage d'un biais,...). Concernant l'évaluation technique, certains fabricants réalisent encore actuellement des investigations techniques complémentaires. Pour deux dispositifs,

l'AFSSAPS continue l'accompagnement des fabricants dans un but d'amélioration des dispositifs concernés. En conclusion, le contrôle de marché des dispositifs de dosage d'estradiol a montré une hétérogénéité des performances des dispositifs du marché. A l'issue de ce contrôle, les informations présentées dans la notice devraient notamment permettre aux biologistes une meilleure approche des destinations cliniques possibles des trousseaux qu'ils utilisent sachant qu'il existe aujourd'hui des dispositifs de dosage d'estradiol susceptibles d'être utilisés dans une indication telle que la puberté précoce chez la fillette et ainsi rendre à ce dosage sa pertinence auprès des cliniciens.

En vue d'harmoniser les résultats des différents dosages (actuels et à venir), l'AFSSAPS et le groupe d'experts souhaitent proposer un référentiel.

REFERENTIEL AFSSAPS ESTRADIOL

- **Exactitude (justesse)** : le dispositif doit être corrélé à la technique de référence, c'est-à-dire la spectrométrie de masse couplée à la chromatographie gazeuse. Les concentrations des échantillons choisis pour réaliser l'étude de corrélation devront couvrir l'ensemble de la plage de mesure, y compris les très basses concentrations. Le biais attendu du dispositif avec la technique de référence devra être indiqué dans la notice.

- **plage de mesure** : la limite basse de la plage de mesure appropriée est, a minima, la limite de détection fonctionnelle. Dans le cas où l'industriel souhaite choisir une concentration inférieure, la précision attendue (coefficient de variation) à cette concentration devra être mentionnée.

- **Interférences pertinentes** : en plus des interférences généralement recherchées (hémoglobine, lipides, bilirubine,...), il est recommandé de rechercher à minima les interférences suivant-

tes : 17a-Estradiol ; 3, 17- diglucuroconjugué ; Androstenediol ; Estriol ; Estrone ; Estrone-3-b-D-glucuroconjugué ; Estrone-3-sulfate ; Ethinylestradiol ; Norgestrel.

- **Destination** : seuls les dosages présentant des résultats exacts et précis aux concentrations inférieures à 10 pg/ml pourront revendiquer leur utilisation dans le cadre de la puberté précoce chez la fillette et chaque fois que de telles concentrations seront visées.