

Saint-Denis, le 4 août 2003

**DIRECTION DE L'ÉVALUATION
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX
DEPARTEMENT DIAGNOSTIC IN VITRO
UNITE EVALUATION**

Dossier suivi par :

Françoise CHEVENNE

☎ 01.55.87.42.61

☎ 01.55.87.42.62

Madame, Monsieur,

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) a procédé à la réévaluation des indications et des performances contenues dans les notices des réactifs de dosage de l'Hémoglobine glyquée (HbA1c), en raison de l'évolution au cours des dernières années du suivi du patient diabétique et de la place de ce paramètre dans son suivi biologique.

Par une lettre en date du 24 avril 2002 qui figure sur le site Internet de l'Agence, l'Afssaps vous informait de la mise en place de cette réévaluation et précisait la liste des réactifs concernés. Cette liste comprenait 36 réactifs dont 32 enregistrés à l'Afssaps selon le décret du 19 avril 1996 et 4 marqués CE selon la directive 98/79/CE transposée par l'ordonnance n°2001-198 du 1^{er} mars 2001 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

I – RECOMMANDATIONS

Plusieurs recommandations concernant le suivi du patient diabétique se sont succédées depuis 1997.

La Société Française de Biologie Clinique (SFBC), l'Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies Métaboliques (ALFEDIAM) et la Société Française d'Endocrinologie (SFE) recommandent :

- d'exprimer les résultats de l'hémoglobine glyquée, indicateur de l'équilibre glycémique sur les 2 à 3 mois précédant son dosage, exclusivement sous forme d'HbA1c,
- l'utilisation de techniques permettant de rendre un résultat d'HbA1c,
- la standardisation par rapport aux systèmes de références : National Glycohemoglobin Standardisation Program (NGSP) appuyée par l'étude clinique du DCCT (Diabète control and complication Trial) pour le diabète de type 1 et l'UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) pour le diabète de type 2, ou l'International Federation of Clinical Chemistry (IFCC),
- des coefficients de variation de répétabilité et reproductibilité respectivement inférieurs à 3 et 5%.

En 1999 et 2000, l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) a édité des recommandations concernant le suivi et la stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2 dont les éléments principaux en matière de suivi biologique sont les suivants :

- les objectifs glycémiques se traduisent en objectif d'HbA1c,
- le dosage de l'HbA1c doit être effectué tous les 3 à 4 mois,
- les valeurs normales sont situées entre 4 et 6%,
- l'objectif optimal à atteindre est une valeur inférieure ou égale à 6,5%,
- pour des valeurs situées entre 6,6% et 8% sur 2 contrôles successifs, une modification de traitement peut être envisagée par le clinicien.

- si l'HbA1c est supérieure ou égale à 8% sur 2 contrôles successifs, une modification de traitement est recommandée.

En 1999, l'Afssaps a complété ces recommandations par des "recommandations pour le traitement médicamenteux du diabète de type 2".

II – OBJECTIFS DE LA REEVALUATION

Les objectifs de l'Afssaps étaient :

- de ne conserver dans l'indication du suivi biologique du patient diabétique que les réactifs permettant le dosage de l'HbA1c, conformément aux recommandations nationales et internationales,
- de vérifier que les réactifs présentent les performances recommandées par la SFBC et l'ANAES en matière de coefficient de variation et de valeurs usuelles à l'aide d'une certification de type NGSP ou un mode de preuve équivalent,
- d'améliorer et d'harmoniser la présentation des notices pour qu'elles indiquent précisément les performances des réactifs au vu des recommandations précitées concernant le suivi biologique du patient diabétique.

III – PROTOCOLE

Un cahier des charges des notices des réactifs dosant l'HbA1c a été proposé par l'Afssaps à un groupe de travail composé d'experts de l'Afssaps, de la SFBC, de l'ALFEDIAM et de la Direction Générale de la Santé. Il a été approuvé par la Commission Consultative d'Enregistrement des Réactifs (CCER) de l'Afssaps, puis présenté au Syndicat de l'Industrie du Diagnostic in vitro.

Il a ensuite été envoyé à l'ensemble des industriels concernés par ce dosage, assorti d'un délai pour qu'ils mettent leur notice en conformité avec ce cahier des charges.

IV – LE CAHIER DES CHARGES.

Les items retenus sont en conformité avec les exigences essentielles de la Directive 98/79/CE. Ceux qui figurent ci-dessous en italique ont été adaptés à l'HbA1c, notamment pour tenir compte des recommandations précitées :

- l'intitulé (*HbA1c dosage direct ou algorithme à partir de l'Hb glyquée*) et intérêt clinique du dosage (*suivi du diabète*),
- l'exactitude (*corrélation par rapport à un système de standardisation*)
- la répétabilité (<3%),
- la reproductibilité (<5%),
- les interférences spécifiques à l'HbA1c (*variant de Hémoglobine, HbA1c labile*),
- intervalles de référence (*doivent être conformes à la standardisation et aux recommandations*),

V – RESULTATS.

Les réactifs dosant l'HbA1 ou l'hémoglobine glyquée totale sans fournir de possibilité de calcul validé du pourcentage d'HbA1c ont été exclus de cette réévaluation et aucun de ces réactifs n'est plus sur le marché français à ce jour, sauf un réactif dosant l'HbA1 dont la notice exclut l'utilisation dans le cadre du suivi du diabète.

Les réactifs ayant participé à cette réévaluation figurent sur les deux listes ci-dessous, établies selon le degré de conformité des notices au cahier des charges de l'Afssaps.

Notices répondant à la majorité des items du cahier des charges.

Dans cette liste, les 14 réactifs enregistrés à l'Afssaps et les 2 réactifs marqués CE sont certifiés NGSP.

N° AFSSAPS	NOM DU REACTIF	FABRICANT/DISTRIBUTEUR
V 0080 3	ABX Diagnostics HbA1c WB	ABX DIAGNOSTICS
L 9481 1	DCA 2000 Kit réactif HbA1c	BAYER
S 6551 2	RA et ope RA HbA1c	BAYER
V 9760 2	Glycomat DS5/Kit HbA1c	BAYER
M 1324 2	Glycomat 745/G15 "Kit"	BAYER
N 3419 2	Dia STAT HbA1c test	BIO-RAD
L 9601 1	Variant HbA1c test	BIO-RAD
S 7441 2	Variant II HbA1c	BIO-RAD
CE	Dimension HA1C Kit	DADE BEHRING
M 1929 2	Set de réactif HA 8121	MENARINI
R 4918 2	Set de réactifs HA 8140	MENARINI
W 0265 3	Set de réactifs HA 8160 mode diabète	MENARINI
W 0268 3	Set de réactifs HA 8160 HbA1c mode diabète et thalassémie	MENARINI
R 5660 2	TSK gel glyco Hsi Variant	TOSOH BIOSCIENCES
CE	TSK gel G7-Hsi Variant	TOSOH BIOSCIENCES
X 05013	Hydragel 7 et 15 HbA1c	SEBIA

Notices n'ayant pas satisfait à l'ensemble des critères spécifiques du cahier des charges.

Elles concernent 4 réactifs enregistrés à l'Afssaps et 1 réactif marqué CE.

Les réactifs de cette liste, bien que certifiés NGSP, ce qui garantit un niveau de qualité technique due à la standardisation, la précision et la fourchette des valeurs usuelles, ne font pas apparaître dans leurs notices l'ensemble des items du cahier des charges.

N° AFSSAPS	NOM DU REACTIF	FABRICANT/DISTRIBUTEUR
CE	NycoCard HbA1c	AXYS-SHIELD/PROGEN
T 8275 2	Système Synchron HbA1c	BECKMAN COULTER
U 9652 2	Micromat II HbA1c test	BIO-RAD
P 4065 2	Cobas Integra HbA1c	ROCHE DIAGNOSTICS
R 5618 2	Tina Qant HbA1c II	ROCHE DIAGNOSTICS

VI- CONCLUSIONS

Cette réévaluation a permis de s'assurer :

- que seuls les réactifs dosant l'HbA1c revendiquent le suivi du patient diabétique,
- d'un niveau homogène de la qualité de réactifs de dosage de l'HbA1c par le biais de la standardisation et par une exigence de la précision. Ces critères techniques ont conduit à une homogénéisation des valeurs usuelles permettant ainsi un meilleur suivi des patients grâce à des objectifs thérapeutiques.

La certification NGSP constitue aujourd'hui la référence technique. Un autre système de standardisation est développé par l'IFCC et des études de validation cliniques sont en cours pour assurer un relais des normes NGSP.

Pour prendre en compte également les réactifs nouvellement mis sur le marché depuis cette réévaluation, ou d'éventuelles améliorations techniques pour d'autres, cette information pourra être actualisée et consultée sur le site Internet de l'Afssaps : www.afssaps.sante.fr

Restant à votre disposition pour tout renseignement complémentaire, je vous prie de bien vouloir agréer, Madame, Monsieur, l'expression de mes salutations distinguées.