



*Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé*

Direction de l'Évaluation des Dispositifs Médicaux
Département Surveillance du Marché
Unité Évaluation et Contrôle du Marché - DIV

**RAPPORT FINAL DU CONTROLE DE MARCHE
DES DISPOSITIFS MEDICAUX DE DIAGNOSTIC
IN VITRO DE DOSAGE D'ESTRADIOL
(Novembre 2006)**

PLAN

I- Introduction-Problématique

II- Méthodologie

- 1- Groupe de travail-liste des experts
- 2- Protocole de contrôle du marché
- 3- Caractéristiques du panel
- 4- Technique de référence
- 5- Liste des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro du marché
- 6- Lieux d'exécution des dosages

Résultats

- 1- Evaluation technique
 - 1.1- Exactitude des échantillons inférieurs à 10 pg/ml
 - 1.2- Exactitude des échantillons de 13 à 82 pg/ml
 - 1.3- Précision des résultats
- 2- Evaluation des notices

Réponses des industriels

- 3- Procédure suivie
- 4- Modifications et améliorations des dispositifs
 - 2.1- Concernant les dosages inférieurs à 10 pg/ml
 - 2.2- Concernant les dosages supérieurs à 13 pg/ml
 - 2.3- Modifications des notices

III- Discussion –Conclusions -Recommandations

ANNEXES

- Annexe I : Liste des membres du groupe de travail
- Annexe II : Protocole de contrôle du marché des réactifs de dosage d'estradiol
- Annexe III : Caractéristiques cliniques du panel Estradiol Afssaps
- Annexe IV : Thienpont et coll., Clin Chem 1988 ; 34 :2066-9
- Annexe V : Liste des dispositifs médicaux évalués
- Annexe VI : Lieux d'exécution des dosages
- Annexe VII : Résultats généraux
- Annexe VIII : Synthèse des modifications

I- Introduction-Problématique

Le 17 β -estradiol est un stéroïde synthétisé principalement par les gonades. Les concentrations circulantes sont très faibles et exprimées en pg/ml ou pmol/l. En fonction des profils cliniques analysés, les dosages doivent couvrir une large gamme de concentrations.

Ce dosage est largement prescrit en France puisque 764 000 actes ont été enregistrés en 2001 chez la femme.

Les résultats des opérations de 2000 et 2001 du CNQ montrent des coefficients de variation intertrousses très élevés dans les concentrations faibles d'estradiol. Au mois de novembre 2002, le professeur Jacques INGRAND a proposé à la Commission Consultative d'Enregistrement des réactifs d'étudier les trousses de dosage de l'estradiol, plus particulièrement leurs performances dans les valeurs basses.

Pour le démarrage d'une PMA (procréation médicalement assistée), du diagnostic de puberté précoce chez la fillette et du suivi du freinage en cas de traitement, ou encore de l'aide à l'établissement d'un traitement hormonosubstitutif (THS) (périménopause), les dosages d'estradiol réalisés nécessitent des dispositifs exacts et sensibles.

Dans le cadre de ses missions d'évaluation et de contrôle du marché des produits de santé, l'Afssaps a mis en place un groupe de travail ayant pour objectif de piloter l'évaluation de l'exactitude (justesse) des dispositifs d'estradiol, notamment dans les faibles concentrations (<100pg/ml).

Ce groupe de travail comprend 13 experts, dont le coordonnateur est le Professeur Jacques INGRAND.

29 dispositifs ont participé à cette évaluation selon un protocole préparé et validé par les membres du groupe de travail.

II- Méthodologie

1- Groupe de travail - liste des experts

Un groupe de travail constitué 13 experts dont des biologistes et des cliniciens a été mis en place. Les membres du groupe sont rapportés à l'annexe I.

La première réunion de travail s'est tenue le 25 septembre 2003. Elle a permis de définir les objectifs du groupe qui sont l'évaluation des performances analytiques des dispositifs de dosage d'estradiol aux concentrations faibles, en particulier l'exactitude. Après discussion le groupe a conclu qu'il était important de contrôler la qualité des dosages pour les concentrations proches de 60 pg/ml et < 10pg/ml. Il est souligné que dans le cadre de la puberté précoce, seuls les dosages très sensibles (< 10pg/ml) avec des performances acceptables d'exactitude et de précision peuvent être utilisés. Compte tenu de ces données, il a été décidé de constituer un panel de sérums de fillettes, de femmes ménopausées, d'hommes, de femmes en cycle normal, de femmes désensibilisées dans le cadre de la procréation médicalement assistée.

Les réunions de travail suivantes, les 20 novembre 2003, 8 janvier 2004, 5 février 2004 et 29 avril 2004 ont permis de finaliser un protocole d'évaluation des dispositifs du marché.

2- Protocole de contrôle de marché

Le protocole définitif est joint en annexe II. Il est le résultat du travail du groupe d'experts et des remarques des industriels à qui il a été soumis pour avis en avril 2004. Il a été envoyé en mai 2004 aux industriels pour réponse aux questions de la partie 1 du protocole.

3- Caractéristiques du panel

Le panel est constitué de 16 échantillons sériques humains. Il est composé de plusieurs pools de sérums (4 pools de fillettes, 1 pool de femmes désensibilisées FIV, 1 pool de femmes ménopausées, 6 pools de femmes de 15 à 55 ans, 1 pool d'hommes), de sérums individuels (1 sérum de femme ménopausée, 1 sérum d'homme) et d'un sérum appauvri en stéroïdes.

L'ensemble de ces sérums a été dosé selon la technique de référence : la spectrométrie de masse - chromatographie en phase gazeuse (CPG-SM). Les concentrations mesurées avec la technique de référence sont comprises entre 0 et 82 pg/ml.

Le détail des caractéristiques est donné en annexe III.

4- Technique de référence

Les échantillons du panel ont été dosés en estradiol selon la technique de référence : Spectrométrie de masse couplée à la chromatographie gazeuse. Les dosages ont été réalisés à l'Université de Gent (Belgique) dans les laboratoires du Pr Linda THIENPONT. Le mode opératoire est décrit dans l'article référencé suivant : Thienpont LM, Verhaeghe PG, Van Brussel KA, De Leenheer AP. Estradiol-17 β quantified in serum by isotope dilution-gas chromatography-mass spectrometry: reversed phase C₁₈ high performance liquid chromatography compared with immuno-affinity chromatography for sample pretreatment. Clin Chem 1988;34:2066-9 (annexe IV, conformément à la liste I du JCTLM).

5- Liste des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro du marché

Après enquête, il est apparu que 29 dispositifs étaient sur le marché français soit 18 techniques non radiomarquées dont 16 techniques automatisées et 2 techniques manuelles, et 11 techniques radiomarquées :

Techniques automatisées :

Abbott - ARCHITECT
Abbott - AXSYM ESTRADIOL
Abbott - IMX Estradiol
Bayer - ESTRADIOL 6 II ACS 180
Bayer - ESTRADIOL 6 III ACS 180
Bayer ESTRADIOL 6 III ADVIA CENTAUR
Beckman C – ACCESS ESTRADIOL
Biomérieux - VIDAS Estradiol II
Brahms - KRYPTOR ESTRADIOL
DPC- IMMULITE 2000 Estradiol
DPC- IMMULITE Estradiol
ortho - VITROS E2
Perkin Elmer - AUTODELFIA direct -
Roche - Estradiol EIA II COBAS
Roche ELECSYS Estradiol II
Tosoh - AIA PACK

Techniques radiomarquées

Beckman ESTRADIOL Immunotech
Biosource E2 RIA CT
Cis Bio International Schering ESTR CTRIA
Cis Bio International Schering ESTR US CT
Dia Sorin - Spectria Estradiol 125l
Dia Sorin Spectria Sensitive Estradiol 125l
DiaSorin - OESTRADIOL 2
DiaSorin ESTR CTK 4
DPC Coat a count Estradiol
DPC Coat a count Estradiol 6
DPC Double Antibody

Techniques manuelles non radiomarquées

IBL Hamburg 17 b ESTRADIOL ELISA
IBL Hamburg 17 b ESTRADIOL LIA

Compte tenu du nombre de dispositifs important, il a été décidé que lorsque plusieurs adaptations étaient possibles, seule une adaptation serait testée. En conclusion les adaptations suivantes n'ont pas été évaluées :

Bayer - ESTRADIOL 6 III ACS 180
DPC- IMMULITE Estradiol

De même, les dispositifs suivants étant identiques, le dispositif n'a été évalué qu'une seule fois. Par contre les deux notices ont été étudiées selon le protocole de contrôle du marché :

Cis Bio International Schering ESTR US CT
Dia Sorin Spectria Sensitive Estradiol 125l

Enfin, après envoi du protocole, certains industriels ont décidé d'arrêter la commercialisation de leur dispositif avant la publication de l'étude. Leurs résultats ne seront donc pas présentés. Il s'agit des dispositifs suivants :

Roche - Estradiol EIA II COBAS
DiaSorin ESTR CTK 4
DPC Coat a count Estradiol 6
Beckman ESTRADIOL Immunotech

De même, deux dispositifs ont été modifiés (nouvelle version) depuis la réalisation des dosages. Les résultats obtenus ne reflétant pas les nouvelles performances de ces dispositifs, ils ne seront pas présentés. Il s'agit des dispositifs suivants :

Abbott - ARCHITECT
IBL Hamburg 17 b ESTRADIOL ELISA

La liste des dispositifs testés est présentée en annexe V

6- Lieux d'exécution des dosages

L'ensemble des dispositifs a été testé selon le protocole dans deux laboratoires différents. Les lieux d'exécution de ces dosages sont mentionnés à l'annexe VI.

Résultats

Des courriers ont été adressés aux industriels pour leur faire part des non-conformités et remarques relevées au niveau de l'évaluation technique et de l'évaluation des notices.

7- Evaluation technique

Les résultats généraux (c'est-à-dire la moyenne des valeurs obtenues pour chaque échantillon du panel pour l'ensemble des trousse) sont présentés dans le tableau de l'annexe VII.

Conformément aux conclusions des experts du groupe de travail, seuls les dosages très sensibles (< 10pg/ml) avec des performances acceptables d'exactitude et de précision peuvent être utilisés dans le cadre de la puberté précoce chez la fillette. Les résultats sont donc présentés d'une part pour les échantillons inférieurs à 10 pg/ml et d'autre part pour les échantillons supérieurs à 13 pg/ml.

1.1 Exactitude des résultats des échantillons de concentration inférieure à 10 pg/ml

Après analyse statistique et biologique des résultats avec les experts du groupe de travail, il apparaît que trois dispositifs présentent les qualités requises pour être utilisés dans le cadre de la puberté précoce chez la fillette, performances confirmées par l'étude.

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 ----- CIS BIO INTERNATIONAL EST-US-CT	2.7	jugés exacts	7,7% 10,2%	oui

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 :

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.

1.2 Exactitude des résultats des échantillons de concentration comprise entre 13 et 82 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)

1.3 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.

8- Evaluation des notices

Diverses non-conformités au regard de la directive 98/79/CE ont été relevées dans les notices des dispositifs évalués. Les principales d'entre elles sont décrites ci après :

- La destination clinique du dispositif n'est pas toujours claire. En effet, l'utilisation générale des dosages d'estradiol dans certaines indications notamment dans le cadre de la puberté précoce est souvent évoquée dans les notices même si le dispositif concerné ne peut être destiné à une telle indication compte tenu de ses performances. Or, la Directive 98/79/CE prévoit à l'annexe I point 8.5 que si la destination du dispositif n'est pas évidente pour l'utilisateur, le fabricant doit la mentionner clairement dans la notice d'utilisation.
- La plage de mesure, les limites de détection et/ou les interférences ne figurent pas dans la notice, or la directive 98/79/CE prévoit à l'annexe I point 8.7 h) que la notice d'utilisation doit comprendre les caractéristiques de performance analytique dont la plage de mesure, les limites de détection et les interférences pertinentes connues.
- Les températures, les temps d'incubation, le volume de prise d'essai ne sont parfois pas mentionnés dans les notices. Or la Directive 98/79/CE prévoit au point 8.7 g) que la notice doit comprendre une description détaillée de la procédure d'utilisation à suivre.

Des remarques ont également été formulées dans certains courriers. Il a été notamment demandé aux industriels de rechercher a minima les réactions croisées avec certains composés. En effet, l'évaluation des notices a permis de déterminer que pour certains dosages un grand nombre de composés potentiellement interférents avait été testé alors que pour d'autres seuls quelques uns avaient été évalués. La pertinence de ces composés n'était pas toujours justifiée. Les interférences pertinentes que le groupe d'experts recommande sont les suivants : 17α -Estradiol ; 3, 17- diglucuroconjugué ; Androstenediol ; Estriol ; Estrone ; Estrone-3- β -D-glucuroconjugué ; Estrone-3-sulfate ; Ethinylestradiol ; Norgestrel.

Les autres remarques portent sur des erreurs de rédaction ou des demandes de précisions.

L'ensemble des notices évaluées a fait l'objet d'au moins une non-conformité ou remarque.

III- Réponses des industriels

1- procédure suivie

Le 14 octobre 2004, une réunion avec les experts a été organisée. L'ensemble des non-conformités a été discuté en séance et validé par le groupe de travail. Les courriers faisant état de ces non-conformités et/ou remarques ont été adressés aux industriels fin novembre 2004.

Une période contradictoire a été respectée pour permettre aux industriels de répondre aux non-conformités et remarques signalées. Ainsi de nombreux courriers ont été échangés et des entretiens Afssaps/industriels ont été organisés le cas échéant.

En juin 2005, l'analyse des réponses des industriels a été présentée au groupe.

2- Modifications et améliorations des dispositifs

2-1 Concernant les dosages pour des concentrations inférieures à 10pg/ml

Concernant les 7 dispositifs annonçant une limite basse de plage de mesure inférieure à 10 pg/ml mais présentant des résultats non satisfaisants, il apparaît désormais que :

- Trois fabricants ont choisi d'ajouter dans leur notice la limite de détection fonctionnelle (LDF, plus petite concentration avec un coefficient de variation inter-séries maximum de 20%) de leur dispositif. Cette dernière est plus élevée que la limite basse de la plage de mesure mentionnée, ce qui explique que les résultats obtenus pour ces échantillons présentent un biais par rapport aux valeurs mesurées avec la CPG-SM (Bayer Diagnostics - Estradiol-6 III (LDF : 16 pg/ml), Biomérieux – Vidas (LDF : 25 pg/ml), DiaSorin – Estradiol 2 (LDF : 16 pg/ml)).
- Un fabricant a confirmé l'existence d'un biais pour sa technique et propose de l'indiquer clairement dans sa notice (Brahms- Kryptor sous estimation des concentrations rendues jusqu'à 40%)
- Un fabricant a réalisé des contrôles avec des échantillons faiblement dosés en estradiol (<30pg/ml, dosage par CPG-SM) et a comparé les résultats obtenus avec le dispositif actuellement sur le marché et les résultats obtenus avec une version modifiée de ce dispositif (nouvelle standardisation dans les basses concentrations). Le dispositif modifié a montré de meilleurs résultats en terme d'exactitude pour ces faibles concentrations, par contre l'imprécision des résultats a augmenté de façon significative. Au vu de ces résultats, le fabricant a décidé de ne pas modifier son dispositif. (Roche Diagnostic – Elecsys). L'Agence continue l'accompagnement de l'industriel afin qu'il affiche le biais dans sa notice.
- Suite aux résultats du présent contrôle et l'envoi d'un formulaire MSOG (Medical Surveillance operational group - Request for help) aux autorités compétentes allemandes pour les informer des problèmes techniques rencontrés avec ce dispositif, le fabricant IBL Hamburg a décidé de supprimer l'utilisation de son dispositif 17 β Estradiol LIA pour les prélèvements sériques.
- Malgré l'accompagnement d'Ortho Clinicals Diagnostics (Vitros E2) par l'Agence (échanges de courriers et rendez-vous industriel) ce fabricant ne s'est toujours pas positionné sur les actions qu'il va mener : correction du biais mis en évidence par ce contrôle du marché ou affichage d'informations suffisantes dans la notice. L'Afssaps continue l'accompagnement de ce fabricant.

Concernant la mention de la puberté précoce (ou formulation proche) dans la notice des dispositifs présentant des résultats non satisfaisants aux concentrations inférieures à 10 pg/ml ou des caractéristiques non appropriées (limite basse de la plage de mesure supérieure à 10 pg/ml), les fabricants ont accepté de retirer cette indication sauf un fabricant qui a souhaité la conserver (Roche Diagnostics – Elecsys Estradiol II) en précisant les valeurs attendues déterminées pour son dispositif.

2-2 Concernant les dosages pour des concentrations supérieures à 13 pg/ml

Sur 21 dispositifs testés, seuls 6 présentaient des résultats satisfaisants pour la plupart des échantillons de concentrations supérieures à 13 pg/ml du panel (Bayer Diagnostic- Estradiol

6 III, Cis Bio Internationale – EST US CT, Dia Sorin – Spectria - Spectria Sensitive, Roche diagnostic – Elecsys, Tosoh Biosciences AIA Pack).

Concernant les 15 autres dispositifs, il apparaît désormais que :

- Trois dispositifs seront restandardisés vis à vis de la spectrométrie de masse (Abbott – AXSYM, échéance prévue pour fin 2006, Beckman – Access, Biosource-E2RIACT).
- Trois fabricants ont confirmé l'existence d'un biais pour leur technique et proposent de l'indiquer clairement dans leur notice (Brahms- Kryptor sous estimation des concentrations rendues jusqu'à 40%, Cis Bio International – CT RIA, sous estimation de 25%, DiaSorin – Estradiol 2, sous estimation des concentrations rendues de l'ordre de 20%).
- compte tenu de l'ancienneté de ses troussees RIA, un fabricant (DPC) a expliqué que ces dernières (Coat a count Estradiol - Double Antibody) ne sont pas standardisées par rapport à la spectrométrie de masse et que leur calibration est gravimétrique. Un paragraphe explicatif sera donc ajouté aux notices pour expliciter que les valeurs obtenues ne sont pas en adéquation avec celles mesurées par la CPG-SM.
- Trois fabricants ont choisi d'ajouter dans leur notice la limite de détection fonctionnelle qui est plus élevée que la limite basse de la plage de mesure mentionnée ce qui explique que les résultats obtenus pour certains échantillons présentent un biais par rapport aux valeurs mesurées par la CPG-SM (Bayer Diagnostics- Estradiol-6 II (LDF : 38 pg/ml), Biomérieux – Vidas (LDF : 25 pg/ml), Perkin Elmer- Autodelfia (LDF : 19 pg/ml)).
- Un fabricant a réalisé ses propres contrôles avec des échantillons sériques mesurés par spectrométrie de masse. Les valeurs obtenues sont conformes à celles attendues selon la technique de référence (DPC - Immulite 2000 Estradiol). Après concertation avec l'industriel aucune explication n'a été retenue concernant cette discordance. L'industriel a intégré cette information dans son analyse de risque et choisi de ne pas modifier sa trousse.
- Le dosage d'estradiol sur IMx (Abbott) n'est désormais plus commercialisé.
- Suite aux résultats du présent contrôle et l'envoi d'un formulaire MSOG (Medical Surveillance operational group - Request for help) aux autorités compétentes allemandes pour les informer des problèmes techniques rencontrés avec ce dispositif, le fabricant IBL Hamburg a décidé de supprimer l'utilisation de son dispositif 17 β Estradiol LIA pour les prélèvements sériques.
- Malgré l'accompagnement d'Ortho Clinicals Diagnostics (Vitros E2) par l'Agence (échanges de courriers et rendez-vous industriel) ce fabricant ne s'est toujours pas positionné sur les actions qu'il va mener : correction du biais mis en évidence par ce contrôle du marché ou affichage d'informations suffisantes dans la notice. L'Afssaps continue l'accompagnement de ce fabricant.

Une synthèse des modifications est présentée en annexe VIII.

2-3 Modification des notices

L'ensemble des notices a fait l'objet d'au moins une non-conformité à la Directive 98/79/CE ou bien une remarque. Les non-conformités ou remarques ont été prises en compte par les industriels et les notices ont été modifiées.

Dans certains cas l'industriel a fourni une explication entraînant qu'aucune modification ne devenait nécessaire.

IV - Conclusions – Rappel des recommandations

Dans le cadre de ses missions, l'Afssaps a mis en place 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. En collaboration avec le groupe d'experts coordonné par le Pr Jacques Ingrand, un protocole de contrôle du marché a pu être rédigé. Après soumission du protocole aux industriels, les évaluations ont pu être réalisées.

Après enquête, 29 dispositifs de dosage d'estradiol ont été identifiés. Deux dispositifs pouvaient être utilisés sur plusieurs automates, il a été décidé qu'une seule adaptation serait testée. Entre la mise en place du contrôle de marché et l'analyse des résultats, quatre dispositifs ont été arrêtés à la commercialisation. De même, deux dispositifs ont été modifiés (nouvelle version). Ainsi les résultats du contrôle de marché portent sur 21 dispositifs dont deux sont identiques techniquement mais présentant des notices différentes.

Lors de l'analyse de l'ensemble des résultats, il est apparu que sur les 21 trousseaux, seules 4 présentaient des résultats conformes aux performances (notamment la plage de mesure) annoncées dans la notice (seuls les résultats des échantillons dont les concentrations rendues étaient comprises dans la plage de mesure ont été retenus). Parmi ces quatre trousseaux, trois sont des techniques radioimmunologiques.

Les résultats obtenus ont été ensuite analysés selon deux niveaux de concentrations. En effet, il est apparu, après avis d'expert, que la nécessité absolue d'utiliser des dosages exacts et précis était plus particulièrement requise pour les très faibles concentrations d'estradiol dans le cadre de la puberté précoce chez la fillette. En effet, pour cette indication, le dosage d'estradiol peut aider au diagnostic même si l'examen clinique prime sur la biologie ; de même en cas de traitement, le dosage sert également à s'assurer que le freinage est efficace et donc permet d'éviter la maturation osseuse consécutive à l'augmentation de l'estradiol (diminution de la taille). Il a donc été décidé que seuls les dispositifs permettant de mesurer des concentrations inférieures à 10 pg/ml pouvaient être utilisés pour cette indication. Les résultats ont donc été analysés pour les concentrations inférieures à 10 pg/ml d'une part et pour les concentrations supérieures à 10pg/ml d'autre part.

Concernant les concentrations inférieures à 10 pg/ml, seuls trois dispositifs sur dix (qui indiquaient pouvoir mesurer de telles concentrations) ont montré des résultats satisfaisants. Il s'agit de trois techniques radioimmunologiques. Les autres dispositifs revendiquant cette indication ont corrigé leur notice en supprimant cette indication. Par ailleurs, les dispositifs présentant des limites basses de plage de mesure inférieures à 10 pg/ml et dont les résultats ne sont pas satisfaisants, ont, pour la plupart, modifié leur notice en indiquant notamment la limite de détection fonctionnelle de leur dispositif. Signalons que certaines trousseaux rapportent des plages de mesure non réalistes. En effet, la plupart des fabricants choisissent comme limite basse de plage de mesure la limite de détection analytique de leur dispositif. Or, la limite de détection analytique est la plus petite concentration détectée c'est-à-dire distincte d'une concentration nulle, et n'est pas un critère de choix pour la détermination de la limite basse de la plage de mesure dans le cas des dosages par compétition. Pour plus de rigueur, la limite de détection fonctionnelle qui représente la plus petite concentration avec un coefficient de variation inter-séries maximum de 20% serait plus appropriée. Classiquement, la concentration choisie comme limite basse de dosage est le premier point de gamme montrant une différence non négligeable avec le point zéro. La Directive

98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro mentionne dans l'annexe I (Exigences essentielles point B.8.7.h) que le fabricant ou mandataire doit indiquer dans la notice les caractéristiques de performance analytique notamment la plage de mesure. Le mode de détermination de la plage de mesure est sous la responsabilité du fabricant ou mandataire.

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. Il s'agit de 3 techniques radioimmunologiques et de trois techniques automatisées. Ces résultats confirment la grande dispersion des résultats obtenus dans le cadre du contrôle national de qualité. Pourtant la Directive 98/79/CE mentionne que le dispositif doit atteindre des performances notamment d'exactitude et impose au fabricant ou mandataire l'indication dans la notice de ces dernières (Annexe I Exigences essentielles point B.8.7.d). Pour évaluer l'exactitude (justesse) de leur dispositif, certains fabricants réalisent parfois des études de corrélation avec d'autres techniques du marché. Si le biais mesuré est acceptable, l'étude d'exactitude est validée. Pourtant le cumul des biais par rapport à la technique de référence pourrait conduire à conclure qu'il existe une nette différence. Rappelons que la technique de référence pour l'estradiol est la spectrométrie de masse couplée à la chromatographie gazeuse (CPG-SM) (JCTML liste I, http://www.bipm.fr/utis/en/xls/jctml_listl.xls). Après avoir pris connaissance des résultats, la plupart des fabricants ont décidé de réaliser des contrôles. Parmi eux un fabricant n'a pas confirmé la possibilité d'un défaut d'exactitude, le dispositif conservera donc sa calibration actuelle (DPC- Immulite). Compte tenu des difficultés techniques liées à la mise en place de ce type de contrôles (sélection d'échantillons sériques, dosages des échantillons par la technique de référence, analyse des risques,...), la plupart des fabricants a rendu tardivement ses conclusions. Il apparaît désormais que parmi les dispositifs montrant des résultats non satisfaisants à ces concentrations selon l'avis des experts, trois dispositifs ont été ou sont en cours de restandardisation. Pour la plupart des autres dispositifs, les fabricants ont préféré afficher plus clairement dans la notice les performances réelles de leur dispositif, notamment en indiquant la limite de détection fonctionnelle. Compte tenu qu'aucun consensus n'est établi à ce jour pour déterminer l'état de l'art en terme de performance d'exactitude (et de sensibilité) à atteindre pour les dosages d'estradiol et dans la mesure où le fabricant mentionne clairement les performances atteintes par son dispositif, les exigences essentielles de la Directive 98/79/CE sont respectées. Cependant, il serait souhaitable que les données du présent contrôle de marché puissent permettre de déterminer l'état de l'art afin que l'ensemble des dispositifs de dosage d'estradiol devienne plus exact en comparaison avec la CPG-SM (biais maximum toléré par exemple) ce qui permettrait une meilleure harmonisation des résultats. Dans cette attente, il est très vivement recommandé au biologiste de porter une attention particulière aux sensibilités analytique et fonctionnelle du dispositif qu'il utilise en fonction de son utilisation clinique.

Concernant les notices, un grand nombre de non-conformités et remarques a été relevé. Les fabricants ont modifié leurs notices en conséquence ou bien justifié les points signifiés.

Signalons également que les composés présentés par l'ensemble des notices dans le cadre des réactions croisées différaient considérablement d'une notice à l'autre. Le groupe de travail a donc listé un nombre de composés qu'il est recommandé de tester pour l'évaluation des performances des dosages d'estradiol.

Il peut donc être conclu qu'actuellement les dispositifs de dosages de l'estradiol du marché évalués par cette étude présentent des notices conformes aux exigences essentielles de la Directive 98/79/CE et reflétant les performances techniques vérifiées en terme d'exactitude pour les concentrations basses sauf pour deux dispositifs pour lesquels l'Afssaps continue d'accompagner les industriels afin que leurs dispositifs s'améliorent.

En vue d'harmoniser les résultats des différents dosages (actuels et à venir), l'Afssaps et le groupe d'experts souhaitent diffuser certaines recommandations :

- 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 a minima les interférences suivantes : 17α -Estradiol ; 3, 17- Estradiol diglucuroconjugué ; Androstenediol ; Estriol ; Estrone ; Estrone-3- β -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.

Il est recommandé d'utiliser ce référentiel dans le cadre de l'évaluation des dispositifs de dosage d'estradiol.

ANNEXE I

Liste des membres du groupe de travail

Afssaps

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 Levèque – 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-Francois MORIN (Hop. Brest)- Biologiste statisticien

Madame Claude SOMMA DELPERO (Hop. Timone – Marseille)- Biologiste

Madame Joëlle TAIEB (Hop. Bécèle)- Biologiste

Madame Linda THIENPONT (Univer. GENT)- Biologiste

ANNEXE II

PROTOCOLE DE CONTROLE DU MARCHE DES REACTIFS DE DOSAGE D'ESTRADIOL

OBJECTIFS : Evaluer les performances analytiques des réactifs de dosage d'estradiol aux concentrations faibles, en particulier l'exactitude.

Il est rappelé que les indications de ces réactifs sont principalement: 1- les critères d'inclusion en vue du démarrage d'une procréation médicalement assistée (PMA), 2- le diagnostic de puberté précoce chez la fillette et le suivi du freinage en cas de traitement, 3- l'aide à l'établissement d'un traitement hormonosubstitutif (THS) (périménopause).

1- Données à communiquer par les industriels :

1.1- Calibration

Préciser comment a été calibré le réactif. Citer la valeur des calibrateurs.

Donner la composition de tous les calibrateurs (calibrateur zéro compris) : matrice, nature et origine de l'estradiol.

1.2- Nature du diluant

Préciser.

1.3- Nature de l'anticorps de capture

Préciser leur moyen d'obtention (polyclonal, monoclonal, site de couplage sur l'haptène avant immunisation)

1.4- Nature de la molécule marquée

Préciser la nature du marqueur (¹²⁵I, enzyme, fluorophore,...), la nature du bras chimique permettant éventuellement de greffer le marqueur, et le site d'insertion du marqueur sur la molécule d'estradiol (position 3, position 6,...).

1.5- Limite de détection

Préciser la limite de détection analytique et la limite de détection fonctionnelle des réactifs. Fournir les résultats détaillés et le mode d'obtention de celles-ci.

1.5- Précision

Préciser les CV obtenus dans les valeurs basses (5-15pg/ml et 40-60 pg/ml)

1.6- Domaine de mesure

Préciser

1.7- Réactions croisées et interférences

Préciser les modes de calculs et les résultats détaillés.

1.8- Aptitude de la technique à l'extraction/chromatographie

Préciser les protocoles opératoires et les sensibilités obtenues

1.9- Etude de comparaison selon le prélèvement avec ou sans anticoagulant (plasma /sérum)

2- Etude technique - Exactitude

Les experts testeront les réactifs commercialisés en France. Chaque réactif sera évalué sur deux sites.

Un panel de 16 échantillons sériques humains a été constitué. Il est composé de plusieurs pools de sérums (4 pools de fillettes, 1 pool de femmes désensibilisées FIV, 1 pool de femmes ménopausées, 6 pools de femmes de 15 à 55 ans, 1 pool d'hommes), de sérums individuels (1 sérum de femme ménopausée, 1 sérum d'homme) et d'un sérum appauvri en stéroïdes.

L'ensemble de ces sérums a été dosé selon la technique de référence : la spectrométrie de masse - chromatographie en phase gazeuse (CPG-SM). Les concentrations mesurées avec la technique de référence sont comprises approximativement entre 0 et 80 pg/ml.

Chaque échantillon du panel sera mesuré en doublet même dans le cas des techniques automatisées.

Pour un même réactif, en cas de divergence de résultats entre les deux sites, les dosages seront de nouveau réalisés sur les mêmes sites après informations des industriels concernés.

Schéma d'exploitation des dosages d'Estradiol :

Notations :

Pour chaque technique :

- E_i : échantillon d'estradiol N° i ;
- L_1, L_2 : laboratoires dosant en doublet les échantillons i ;
- m_{1i} et m_{2i} : moyennes des doublets obtenus par L_1 et L_2 sur E_i ;
- s_{1i} et s_{2i} : écart-types des doublets obtenus par L_1 et L_2 sur E_i ;
- m_i : moyenne des 4 mesures effectuées sur E_i ;
- s_i : écart-type des 4 mesures effectuées sur E_i ;

- m'_i : moyenne des mesures de référence effectuées sur E_i ;
- s'_i : écart-type des mesures de référence effectuées sur E_i .

Exploitation des mesures :

Pour chaque technique :

1 – Comparaisons des deux sites-laboratoires

- a) Pour chaque niveau E_i , comparaison des variances des deux doublets
- b) Pour chaque niveau E_i , comparaison des moyennes des doublets par un test t de Student ; éventuellement correction de Welch si nécessaire
- c) Si les moyennes sont égales, calculer la moyenne et la variance des 4 mesures.
Si elles ne sont pas égales : Refaire les mesures
- d) Illustrer et interpréter la comparaison des mesures faites par les deux laboratoires à l'aide du diagramme $m_{1i} = f(m_{2i})$ fournissant ainsi une comparaison $L_1 L_2$ tous niveaux i considérés.

2 – Comparaisons à la méthode de référence

- a) Pour chaque niveau E_i , comparer m_i à m'_i .
- b) Procéder à une comparaison globale par la régression E_i (4 mesures) = $f(m'_i)$.

3- Evaluation des notices

L'ensemble des notices sera évalué selon les exigences essentielles requises dans la directive 98/79/CE.

4- Publication des résultats

Rapport.

Informations sur le site Internet de l'Afssaps.

5- Liste des experts

Monsieur Jacques INGRAND (Hop. Cochin) – Coordonnateur

Madame AZOULAY BARJONET (Hop. Intercom de Créteil)

Monsieur Philippe BOUDOU (Hop. ST-Louis)

Madame Sylvie CABROL (Hop. Trousseau).

Monsieur J-Benoît CORCUFF (Hop. Haute Levègue – Pessac)

Madame Juliette GUIBERT (Baudeloque)

Madame Isabelle LACROIX (CERBA)

Monsieur Bruno MATHIAN (Centre Hosp. Lyon-Sud)

Madame Elisabeth MATHIEU (Hop. Angers)

Monsieur Jean-Francois MORIN (Hop. Brest)

Madame Claude SOMMA DELPERO (Hop. Timone – Marseille)

Madame Joëlle TAIEB (Hop. Bécélère)

Madame Linda THIENPONT (Univer. GENT)

Afssaps- DEDIM

ANNEXE III

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)

Les échantillons du panel ont été qualifiés en terme de sécurité virale. Ils ont tous été trouvés négatifs pour les sérologies VIH, VHC, HTLV I et II et antigène HBs.

ANNEXE IV

Estradiol-17 β quantified in serum by isotope dilution-gas chromatography-mass spectrometry: reversed phase C₁₈ high performance liquid chromatography compared with immuno-affinity chromatography for sample pretreatment.

Thienpont LM, Verhaeghe PG, Van Brussel KA, De Leenheer AP.

Clin Chem 1988;34:2066-9

ANNEXE V

Liste des dispositifs de dosage d'estradiol évalués

Techniques automatisées :

Abbott - AXSYM ESTRADIOL
Abbott - IMX Estradiol
Bayer - ESTRADIOL 6 II ACS 180
Bayer ESTRADIOL 6 III ADVIA CENTAUR
Beckman C – ACCESS ESTRADIOL
Biomérieux - VIDAS Estradiol II
Brahms - KRYPTOR ESTRADIOL
DPC- IMMULITE 2000 Estradiol
Ortho - VITROS E2
Perkin Elmer - AUTODELFIA direct -
Roche ELECSYS Estradiol II
Tosoh - AIA PACK

Techniques radiomarquées

Biosource E2 RIA CT
Cis Bio International Schering ESTR CTRIA
Cis Bio International Schering ESTR US CT *
Dia Sorin - Spectria Estradiol 125I
Dia Sorin Spectria Sensitive Estradiol 125I *
DiaSorin - OESTRADIOL 2
DPC Coat a count Estradiol
DPC Double Antibody

(* : ces deux dispositifs sont identiques techniquement)

Technique manuelle non radiomarquée

IBL Hamburg 17 b ESTRADIOL LIA

Annexe VI

REACTIFS	SITE 1	SITE 2
TECHNIQUES AUTOMATISEES		
Abbott – AXSYM ESTRADIOL	H. HAUT LEVEQUE - (PESSAC)	PASTEUR CERBA (ST OUEN L'AUMONE)
Abbott – IMX Estradiol	PASTEUR CERBA (ST OUEN L'AUMONE)	CHU - ANGERS
Bayer – ESTRADIOL 6 II ACS 180	H. ANTOINE BECLERE (CLAMART)	CHU LYON SUD PIERRE BENITE
Bayer – ESTRADIOL 6 III ADVIA CENTAUR	H. ANTOINE BECLERE CLAMART	H. HAUT LEVEQUE PESSAC
Beckman C. - ACCESS ESTRADIOL	H. ANTOINE BECLERE (CLAMART)	H. BON SECOURS PARIS
Biomérieux – VIDAS Estradiol II	H. ANTOINE BECLERE CLAMART	CERBA (ST OUEN L'AUMONE)
Brahms – KRYPTOR ESTRADIOL	PASTEUR CERBA (ST OUEN L'AUMONE)	CHU LYON SUD PIERRE BENITE
DPC – IMMULITE 2000 Estradiol	H. HAUT LEVEQUE - (PESSAC)	CERBA (ST OUEN L'AUMONE)
Ortho – VITROS E2	H. ANTOINE BECLERE (CLAMART)	CENTRE BIOLOGIQUE CHEMIN VERT - PARIS
Perkin Elmer – AUTODELPHIA direct	PASTEUR CERBA (ST OUEN L'AUMONE)	CHU TIMONE (MARSEILLE)
Roche – ELECSYS Estradiol II	CHU LYON SUD (PIERRE BENITE)*	CHU (ANGERS)*
Tosoh – AIA PACK	LAB. Français QUERCIA – (COLOMBES)	CH E. ROUX – (EAUBONNE)
TECHNIQUES RADIOMARQUES		
Biosource – E2 RIA CT	H. HAUT LEVEQUE – (PESSAC)	PASTEUR CERBA (ST OUEN L'AUMONE)
Cis Bio International Schering – ESTR CTRIA	H. SAINT LOUIS – (PARIS)	CHU TIMONE – (MARSEILLE)
Cis Bio International Schering – ESTR US CT	CHU TIMONE (MARSEILLE)	CHU LYON SUD (PIERRE BENITE)
DiaSorin – Spectria Estradiol 125I	H. HAUT LEVEQUE (PESSAC)	CHU (ANGERS)
DiaSorin – OESTRADIOL 3	H. HAUT LEVEQUE – (PESSAC)	H. SAINT LOUIS (PARIS)
DPC – Coat a count Estradiol	H. HAUT LEVEQUE (PESSAC)	CHU (ANGERS)
DPC – Double Antibody	H. HAUT LEVEQUE (PESSAC)	CHU TIMONE – (MARSEILLE)
TECHNIQUES MANUELLES NON RADIOMARQUES		
IBL Hamburg – 17b ESTRADIOL LIA	CHU (ANGERS)	AFSSAPS

* : des contrôles ont été réalisés au Laboratoire DUCHENNE (LE RAINCY)

ANNEXE VII

TABLEAU DE CORRESPONDANCE	
R1	Estradiol Access II
R2	E2-6 II ACS 180 BAYER
R3	E2-6 III ADVIA CENTAUR
R4	ESTRADIOL AIA PACK
R6	AUTO DELFIA ESTRADIOL KIT
R7	AXSYM ABBOTT
R8	BIOSOURCE KIP0629
R9	ESTRADIOL COAT-A-COUNT
R11	ESTRADIOL-2 DIASORIN
R12	DPC DOUBLE ANTICORPS K2D1
R13	ESTRADIOL II ELECSYS 2010 ROCHE
R14	ESTRADIOL CIS BIO CTRIA
R15	EST-us CT CIS BIO = E2 SPECTRIA SENSITIVE DIASORIN
R17	L2KE22 IMMULITE 2000
R19	IMX
R20	KRYPTOR
R21	E2 LIA IBL
R22	E2 SPECTRIA DIASORIN
R23	VIDAS
R24	ESTRADIOL VITROS ECI

ANNEXE VIII : Synthèse des modifications

TROUSSES	Limite inf Plage de mesure (pg/ml)	Conformité par rapport au domaine d'utilisation			Commentaires
		Ech. <10 pg/ml	Ech. de 13-25 pg/ml	Ech. de 70-80 pg/ml	
ABBOTT- AXSYM	20	Non applicable	majorés	majorés	Restandardisation par le fabricant en cours
ABBOTT - IMX	25	Non applicable	majorés	majorés	N'est plus commercialisé
BAYER DIAGN. ESTRADIOL 6 II	10	Non applicable	majorés	exacts	Affichage limite détection fonctionnelle dans notice (38 pg/ml)
BAYER DIAG. ESTRADIOL 6 III	7	majorés	exacts	exacts	Affichage limite détection fonctionnelle dans notice (16 pg/ml)
BECKMAN COULT. ACCESS	20	Non applicable	majorés	majorés	Restandardisation par le fabricant en cours
BIOMERIEUX VIDAS	9	Non applicable/ majorés	majorés	exacts	Affichage limite détection fonctionnelle dans notice (25 pg/ml)
BIOSOURCE E2 RIA CT	14	Non applicable	majorés	majorés	Restandardisation par le fabricant en cours
BRAHMS-KRYPTOR	1,25*	très majorés	variables	minorés	Affichage du biais dans notice
CIS BIO INTERN. CT RIA	20	Non applicable	Non applicable/ minorés	minorés	Affichage du biais dans notice
CIS BIO INTERN. EST-US-CT*	2.7*	exacts	exacts	exacts	
DIASORIN ESTRADIOL2	2*	majorés	exacts	minorés	Affichage du biais dans notice
DIASORIN SPECTRIA	13,6	Non applicable	exacts	exacts	
DIASORIN-Spectria sensitive	2.7*	exacts	exacts	exacts	
DPC COAT-A-COUNT	20	Non applicable	exacts	minorés	Affichage du biais dans notice
DPC - DOUBLE ANTIBODY	5*	exacts	exacts	minorés	Affichage du biais dans notice
DPC IMMULITE 2000	20	Non applicable	exacts	minorés	Contrôles contradictoires réalisés par l'industriel. Pas de modification
I.B.L. Estradiol LIA	9*	majorés	majorés	majorés	N'est plus commercialisé pour les prélèvements sériques
ORTHO CLINICAL VITROS	2,7	majorés	majorés	minorés	Etude de risques liés au biais observé. Accompagnement Afssaps
PERKIN ELMER AUTODELFIA	13,6	Non applicable	majorés	exacts	Affichage limite détection fonctionnelle dans notice (19 pg/ml)
ROCHE DIAGN. ELECSYS	5*	majorés	exacts	exacts	Pas de modification Accompagnement Afssaps
TOSOH BIOSC. AIA PACK	20 (25)	Non applicable	Non applicable / exacts	exacts	

*** Puberté précoce initialement revendiquée dans notice**

Conformément aux conclusions des experts du groupe de travail, seuls les dosages très sensibles (< 10pg/ml) avec des performances acceptables d'exactitude et de précision peuvent être utilisés dans le cadre de la puberté précoce chez la fillette.