

Contrôle du marché Estradiol

Introduction :

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. Un protocole de contrôle du marché a pu être rédigé En collaboration avec un groupe d'experts. Après soumission du protocole aux industriels, les évaluations ont pu être réalisées. 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 la puberté précoce chez la fillette. L'étude s'est donc s'attachée à évaluer, le cas échéant, la capacité des dispositifs à être utilisés dans cette indication.

Méthodologie :

Il a été constitué un panel de 16 échantillons sériques humains : 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), sérums individuels (1 sérum de femme ménopausée, 1 sérum d'homme), un sérum appauvri en stéroïdes. Ces échantillons ont été dosés 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. Le panel a été mesuré en double sur deux sites différents pour chacun des 21 dispositifs du marché. L'analyse des résultats a consisté à comparer les valeurs obtenues aux valeurs attendues (traitement statistique des données et avis d'experts en biologie).

Résultats :

Sur les 21 trousses, 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 trousses radioimmunologiques (RIA). Concernant les concentrations inférieures à 10 pg/ml, trois dispositifs sur dix (qui indiquaient pouvoir mesurer de telles concentrations) ont montré des résultats satisfaisants. Ces dispositifs utilisent des techniques RIA. 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. L'étude des notices a conduit à signifié à l'ensemble des industriels des remarques et non-conformité à la directive 98/79/CE.

Réponses des fabricants :

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,...). Pour deux dispositifs, l'Afssaps continue l'accompagnement des fabricants.

Conclusions :

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 trousses 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.

Procédures d'évaluation communes recommandées et définitions

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

- 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 : 17 α -Estradiol ; 3, 17- diglucuroconjugué ; Androstenediol ; Estriol ; Estrone ; Estrone-3- β -D-glucoroconjugué ; 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.