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 (^{125}I, 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 Levèque – 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. Béclère)
Madame Linda THIENPONT (Univer. GENT)
Afssaps- DEDIM