



Direction de l'Evaluation des Dispositifs Médicaux
Département Surveillance du Marché
Unité Evaluation et Contrôle du Marché - DIV
Dossier suivi par Françoise Chevenne
Tel : +33 (0) 1 55.87.42.61
Fax : +33 (0) 1 55.87.42.62
Email : francoise.chevenne@afssaps.sante.fr

CAHIER DES CHARGES RELATIF
AUX NOTICES DES REACTIFS
DE DOSAGE DES ISOFORMES CARDIAQUES
DES TROPONINES I et T

Version du 03 octobre 2006

Document associé
au guide de recommandations
pour l'évaluation des réactifs de dosage
des isoformes cardiaques
des troponines I et T

Objectifs :

Prendre en compte :

- les nombreux faux positifs signalés en réactovigilance,
- la nouvelle définition du syndrome coronarien aigu : consensus des sociétés savantes internationales : américaine (ACC) et européenne (ESC),
- les recommandations et orientations des sociétés savantes américaines (NACB, ACC), internationale (IFCC), européenne (ESC) et nationale (SFBC).

Directive 98/79/CE :

Exigences essentielles de l'Annexe I A et B.8 et particulièrement :

Annexe I A 3. "...compte tenu de l'état de la technique généralement reconnu....La traçabilité des valeurs attribuées aux matériaux d'étalonnage...doit être garantie par des procédures de mesure de référence existantes et /ou des matériaux de référence disponibles de niveau supérieur.'

Argumentaire bibliographique :

- Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R, Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999; 45: 1104-21.
- Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 959-69. Validation of NACB and IFCC guidelines for the use of cardiac markers for early diagnosis and risk assessment in patients with acute coronary syndromes.
- Panteghini M, Gerhardt W, Apple FS, Dati F, Ravkilde J, Wu AH. Quality specifications for cardiac troponin assays. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 175-9.
- Mockel M, Gerhardt W, Heller G Jr, Klefisch F, Danne O, Maske J, Muller C, Stork T, Frei U, Wu AH. Validation of NACB and IFCC guidelines for the use of cardiac markers for early diagnosis and risk assessment in patients with acute coronary syndromes. *Clin Chim Acta*; 303 :167-79.
- Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP Myocardial infarction redefined-a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000 ;36:959-69.
- Special issue on reference values and reference intervals Petersen PH, Kazmierczak SC *Clin Chem Lab Med* 2004; 42 (7): 685-876.
- Groupe de travail mixte SFBC – CNBH « Troponines » (responsable : C. Morin). B. Capolaghi, B. Charbonnier, M. Dumontet, B. Hennache, J. Henninot, T. Laperche, A. Lavoinne, G. Lefèvre, C. Morin, D. Pateron, Recommandations sur la prescription, le dosage et l'interprétation des troponines cardiaques. *Ann Biol Clin* 2005 ; 63(3) :245-61.
- G.Lefèvre, C.Morin, pour le groupe de travail mixte SFBC-CNBH « Troponines », Utilisation des marqueurs cardiaques et de la troponine en France *Spectra Biologie* 2005 ; 145 :35-48.

Abréviations :

NACB : National Academy of Clinical Biochemistry – www.nacb.org

ACC : American College of Cardiology – www.acc.org

IFCC : International Federation of Clinical Chemistry

ESC : European Society of Cardiology – www.escardio.org

SFBC : Société Française de Biologie Clinique – www.sfbc.asso.fr

Experts :

Dr Christine Morin (CHU de Drouais)

Dr M.Dehoux (AP-HP CHU Bichat-Claude Bernard)

Dr G.Lefèvre (AP-HP CHU Tenon)

Annotations :

Les parties en caractères gras correspondent aux caractéristiques du paramètre étudié : la troponine I ou T ;

les parties en caractères ordinaires correspondent aux libellés de la Directive 98/79/CE.

Cahier des charges relatif aux notices :

Ce cahier des charges mentionne les indications devant figurer le cas échéant, dans les notices d'utilisation des réactifs dosant la troponine T ou I :

- 1) La notice doit être rédigée en français.
- 2) Nom et adresse du fabricant et du mandataire.
- 3) Identification et usage du réactif :
 - **indication du paramètre dosé (TnI ou TnT),**
 - **indication, le cas échéant, de la possibilité d'utiliser la trousse en dosage quantitatif ou semi-quantitatif.**
- 4) Intérêt clinique du dosage : indication soit de :
 - **l'aide au diagnostic d'une cardiopathie ischémique : syndromes coronariens aigus (infarctus du myocarde, angor)**
 - **et/ou la stratification du risque,**
 - **et/ou le diagnostic ou pronostic d'atteinte cardiaque non ischémique.**
- 5) Le cas échéant, la mention éventuelle : « stérile », « infectieux », « présence de substances chimiques dangereuses ... ».
- 6) Mention de l'usage *in vitro*.
- 7) Composition du réactif (nature de tous les ingrédients actifs, concentration des substances dangereuses), avec les indications suivantes :
 - **anticorps utilisé : indiquer la nature, l'origine , monoclonal ou polyclonal , la localisation des épitopes reconnus, la reconnaissance des formes libres ou complexées et nature du complexe reconnu,**
 - **composition du calibrateur : TnT ou TnI ; sa composition : formes libres, binaires ternaires , rapport molaire et la traçabilité vis à vis du standard international (SRM 2921).**
- 8) Conditions de stockage et de stabilité **avant ouverture ou reconstitution.**
- 9) Conditions de stockage et de stabilité des réactifs de travail **après reconstitution.**
- 10) Indication de tout matériel supplémentaire requis correctement identifié.
- 11) Les prélèvements :
 - Type d'échantillon à utiliser :
 - **indiquer les types d'échantillons interdits avérés et recommandés**
 - **indiquer, quand elles existent, les différences entre anticoagulants.**
 - Conditions spéciales de collecte, de prétraitement et de stockage des échantillons, indiquer :
 - **la nécessité de manipuler les tubes bouchés,**
 - **le délai de conservation aux différentes températures,**
 - **les conditions de coagulation (complète pour le sérum),**
 - **les conditions de centrifugation pour palier à l'interférence de la fibrine et des débris cellulaires.**

12) Méthodologie à suivre

- a. Principe de la méthode.
- b. Procédures ou manipulations nécessaires avant utilisation du réactif.
- c. Mode opératoire.
- d. Performances :
 - Sensibilité fonctionnelle :
 - **Indiquer les valeurs de Tn correspondant aux CV de 10% et au seuil de détection (référence IFCC) par un profil de précision à basses concentrations vis-à-vis de l'analyte dans un milieu le plus proche possible du milieu physiologique ; le profil de précision doit prendre en compte les concentrations et non pas les signaux du dosage.**
 - Spécificité analytique :
 - **indiquer l'équimolarité éventuelle entre les formes libres et complexées (binaire, ternaire) de la troponine,**
 - **indiquer la réactivité croisée éventuelle vis à vis des Tnl et T squelettiques, ou de la TnC cardiaque**
 - Sensibilité diagnostique :
 - **indiquer le seuil d'interprétation utile pour le diagnostic et/ou la stratification du risque :**
 - **la valeur de la Tn au 99 ème percentile d'une population de référence avec un CV \leq à 10%, et**
 - **la valeur mesurée de Tn la plus basse ayant un CV \leq à 10%.**
 - Spécificité diagnostique :
 - **indiquer éventuellement les résultats de l'étude clinique effectuée dans les cas d'augmentation de la Tn sans atteinte cardiaque, ou lors de lésions musculaires squelettiques, polyarthrite rhumatoïde etc...**
 - **fournir éventuellement les résultats d'étude de sensibilité et spécificité clinique à différentes valeurs seuils à l'aide de la courbe « Receiver Operator Characteristic » (ROC).**
 - Etude de corrélation, indiquer :
 - **le principe de la méthode de comparaison,**
 - **le nombre d'échantillons testés,**
 - **la gamme de mesure,**
 - **la corrélation par rapport à la méthode de comparaison, technique de comparaison utilisée, la pente et ordonnée à l'origine.**
 - Répétabilité et reproductibilité :
 - **fournir les résultats à 3 niveaux de concentrations, dont un proche de la zone seuil d'interprétation.**
 - Limite de détection :
 - **indiquer la limite de détection sur un milieu sans troponine, par exemple : le calibrateur zéro ou une matrice proche du sérum .**
 - Plage de mesure :
 - **indiquer les modalités de dilution en cas de concentration élevée en Tn , la limite de linéarité, le taux maximal de dilution réalisable et le milieu de dilution adéquat.**

- Interférences et limite de la méthode ; fournir les résultats des études d'interférence sur :
 - **les médicaments, hémoglobine, bilirubine, triglycérides, en indiquant à partir de quelle concentration l'agent est interférent,**
 - **la spécificité immunologique : facteur rhumatoïde, HAMA ;**
 - **indiquer la concentration maximale en Tn assurant l'absence d'effet crochet.**
- Fréquence des opérations d'étalonnage.

e. **Indication sur toute formation spécifique nécessaire : biologie délocalisée.**

- 13) Méthode mathématique servant de base au calcul du résultat.
- 14) Mode d'expression des résultats (en unités internationales).
- 15) Mesure à prendre en cas de modification de la performance analytique.
- 16) Informations sur le contrôle de qualité interne, la traçabilité d'étalonnage en référence à des matériaux de référence :
les valeurs des contrôles doivent être positionnés sur des concentrations situées dans la zone de subnormalité.
- 17) Intervalle de référence du paramètre dosé,
indiquer les résultats de l'étude de la population de référence : le nombre d'individus (un nombre de 120 sujets à minima apparemment sains est souhaitable) , la valeur du 99ème percentile ; décrire la population de référence : le sexe ratio et âge, les critères d'inclusion et d'exclusion.
- 18) Fonctionnement en combinaison : indications suffisantes pour identifier le dispositif qui doit être utilisé afin d'obtenir une combinaison sûre et adéquate.
- 19) Précautions à prendre contre tout risque spécial ou inhabituel lié à l'utilisation ou à l'élimination du réactif, y compris les mesures spéciales de protection (produits radioactifs, substances d'origine humaine ou animale, risque chimique).
- 20) Spécifications pour les réactif d'autodiagnostic :
 - si le réactif est destiné à l'autodiagnostic cette information doit être indiquée clairement,
 - les résultats doivent être présentés et exprimés de telle manière qu'ils puissent être compris aisément par un profane ; les informations doivent comporter des conseils aux utilisateurs sur les mesures à prendre (en cas de résultat positif, négatif ou indéterminé) et mentionnant la possibilité de résultats faussement positifs ou négatifs,
 - les informations doivent être suffisantes pour permettre à l'utilisateur de se servir du réactif et de comprendre le ou les résultat(s) obtenu(s),
 - l'information fournie doit comporter une mention précisant que l'utilisateur ne doit pas prendre de décision médicale importante sans consulter d'abord son médecin traitant.
- 21) Références bibliographiques.
- 22) Date de publication ou de révision la plus récente de la notice.
- 23) Marquage CE de conformité.
- 24) Numéro d'identification de l'organisme notifié pour les autotests.