



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

RECOMMANDATIONS POUR L'EVALUATION DES REACTIFS DE DOSAGE DES ISOFORMES CARDIAQUES DES TROPONINES I et T

Version du 03 octobre 2006

**Document associé
au cahier des charges relatif aux notices
des réactifs de dosage
des isoformes cardiaques
des troponines I et T**

Objectifs :

Ces recommandations sont proposées uniquement **en association** avec le cahier des charges relatif aux notices des réactifs de dosage des isoformes cardiaques des troponines I et T afin de guider les industriels dans la réalisation des études dont les résultats doivent être indiqués dans les notices. De ce fait, ce document n'est pas la liste exhaustive des études à réaliser pour l'évaluation des performances du dispositif mais uniquement celles mentionnées dans le cahier des charges des notices.

- **Phase préanalytique :**

Justifier par une évaluation les types d'échantillons interdits avérés et recommandés : cette étude doit permettre de conclure sur la nécessité ou non d'un même anticoagulant pour le suivi d'un patient.

- **Sensibilité fonctionnelle :**

Etablir 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 : en déduire les valeurs de troponine (Tn) correspondant aux CV de 10% et au seuil de détection (référence IFCC).

- **Spécificité analytique :**

Tester les isoformes de la troponine dosée par l'évaluation de la réactivité croisée vis à vis des Tn I et T squelettiques, TnC cardiaque.

- **Sensibilité diagnostique :**

Déterminer le seuil d'interprétation utile pour le diagnostic et/ou la stratification du risque selon les performances attendues du réactif c'est à dire la valeur de la Tn au 99 ème percentile d'une population de référence si le CV est $\leq$ à 10%,
et
la valeur mesurée de Tn la plus basse ayant un CV $\leq$ à 10%.

- **Spécificité diagnostique :**

Faire une étude clinique dans les cas d'augmentation de la Tn sans atteinte cardiaque, comme par ex des lésions musculaires squelettiques, polyarthrite rhumatoïde etc ...

Procéder éventuellement à une étude de sensibilité et spécificité clinique à différentes valeurs seuils à l'aide de la courbe « Receiver Operator Characteristic » (ROC).

- **Etude de corrélation :**

Faire une étude de corrélation par rapport à la méthode de comparaison (décrire la technique de comparaison utilisée), sur toute la gamme de mesure, sur un nombre d'échantillons significatifs, par l'établissement d'une droite de corrélation en calculant la pente et l'ordonnée à l'origine.

- **Répétabilité et reproductibilité :**

Procéder à une évaluation à 3 niveaux de concentrations, dont un à la zone seuil d'interprétation (minimum 20 passages).

- **Limite de détection:**

Evaluer la limite de détection sur un milieu sans troponine (par exemple : le calibrateur zéro ou une matrice proche du sérum ; minimum 10 passages).

- **Plage de mesure :**

Evaluer les modalités de dilution en cas de concentration élevée en Tn: évaluer la limite de linéarité, le taux maximal de dilution réalisable dans le milieu de dilution adéquat. Evaluer la concentration maximale en Tn assurant l'absence d'effet crochet.

- **Interférences et limites de la méthode :**

Evaluer les interférences sur les médicaments les plus usuels , l'hémoglobine, la bilirubine, les triglycérides, de façon à pouvoir définir à partir de quelle concentration l'agent est interférent, Evaluer la spécificité immunologique vis à vis entre autre du facteur rhumatoïde et des HAMA (heterophilic antibody mouse antigen).

- **Détermination de l'intervalle de référence du paramètre dosé :**

Etudier sur un nombre significatif d'individus (120 à minima) apparemment sains pour déterminer la valeur du 99ème percentile ; description de la population de référence (elle doit inclure un nombre de sujets > 50 ans et de sexe masculin significatif). Le sexe ratio et âge, les critères d'inclusion et d'exclusion doivent être définis.

ANNEXE :

Bibliographie :

- 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. Lavoine, 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-CN BH « Troponines », Utilisation des marqueurs cardiaques et de la troponine en France. Spectra Biologie 2005 ; 145 :35-48