

CT-U.S.-IRMA

REF**KIP0429**

96

Mode d'emploi

Français



Veillez lire attentivement ce mode d'emploi avant utilisation.

D'autres traductions de cette notice d'utilisation peuvent être téléchargées sur notre site web : <https://www.DiaSource-diagnostics.com/>



DIAsource ImmunoAssays S.A. Rue
du Bosquet, 2
1348 Louvain-la-Neuve (Belgique)

HISTORIQUE DU MODE D'EMPLOI

Version : 4.0

Date : 14.08.2026 – Cette version remplace tous les modes d'emploi antérieurs.

Modifications du contenu par rapport à la version précédente :

Numéro de version	Modifications vs version précédente
4	• Les carrés colorés ont été remplacés par les noms de couleurs correspondants dans la section 4.
3	• Une mention concernant la disponibilité des traductions dans d'autres langues a été ajoutée.
2	• Les symboles « Produits biologiques d'origine animale », « Produits dérivés du sang ou du plasma humains » et « Irritant, sensibilisant, nocif » ont été ajoutés à la section 14. • Les avertissements (section 9) ont été mis à jour. • Le carré de couleur figurant sur l'étiquette des composants a été ajouté au tableau des composants de la section 4. • La stabilité des échantillons a été ajoutée à la section 6 et la section • Bibliographie a été mise à jour. Un tableau de l'historique du mode d'emploi a été ajouté en remplacement du texte.
1	• Restructuré et reformulé afin d'améliorer la clarté et d'assurer la conformité avec les exigences du Règlement (UE) 2017/746 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (IVDR). • Conformément aux exigences de l'IVDR, des informations/données ont été ajoutées dans les sections Caractéristiques des performances analytiques, Caractéristiques des performances cliniques, Avertissements et précautions ainsi que Limitations. • Les sections suivantes ont été ajoutées : Avis important et Symboles. • La section Bibliographie a été mise à jour.

CT-U.S.-IRMA KIP0429

Ce dispositif est un dosage immunoradiométrique (IRMA) (système de tubes revêtus d'anticorps) destiné à la détermination quantitative de la calcitonine humaine dans le sérum humain.

RÉSERVÉ À UN USAGE PROFESSIONNEL

PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DU DOSAGE

Principe du dosage	immunoradiométrique
Type d'échantillon	sérum
Volume d'échantillon	200 µl
Temps d'incubation	18 ± 1 heures à 2-8 °C
Résultats exprimés en	pg/ml
Plage de mesure directe linéaire	8-700 pg/ml
Nombre de calibrateurs	6

SERVICES DiaSource

Info	info@diasource.be	+32 (0) 10 84 99 11
Service clientèle	customer.service@diasource.be	+32 (0) 10 84 99 00
Product Managers	products.support@diasource.be	

1. UTILISATION PRÉVUE

La trousse DiaSource CT-U.S.-IRMA est un dosage immunoradiométrique (IRMA) non automatisé destiné à la mesure quantitative de la calcitonine (CT) dans le sérum humain, par des professionnels formés dans des laboratoires médicaux.

Le dispositif médical de diagnostic *in vitro* est destiné à être utilisé pour contribuer au diagnostic, à la surveillance et au suivi postopératoire du carcinome médullaire de la thyroïde (CMT).

Le dosage de la CT est utile chez les patients présentant un risque de CMT en raison de facteurs héréditaires ou atteints de nodules thyroïdiens détectés à la palpation ou à l'échographie, ainsi que chez les patients ayant subi une thyroïdectomie.

2. INFORMATIONS GÉNÉRALES

Le carcinome médullaire de la thyroïde (CMT) est un type de cancer thyroïdien affectant les cellules C et représentant 15 % de l'ensemble des décès liés aux cancers de la thyroïde (Thomas *et al.*, 2019 ; Leimbach *et al.*, 2021 ; Zarkesh *et al.*, 2022). Fait intéressant, les cellules C saines comme néoplasiques sécrètent la calcitonine, une hormone polypeptidique de 32 acides aminés qui régule l'homéostasie calcique, dans la circulation sanguine (Pelizzo *et al.*, 2023 ; van Treijen *et al.*, 2000 ; Kiriakopoulos *et al.*, 2022).

Ainsi, et étant donné que le taux de calcitonine est directement proportionnel à la taille tumorale (Zarkesh *et al.*, 2022), la calcitonine est utilisée comme aide au diagnostic du CMT. Des concentrations de calcitonine inférieures à 10 pg/ml sont considérées comme un signe fiable d'absence de pathologie des cellules C (Verbeek *et al.*, 2020 ; Garo *et al.*, 2022 ; Leimbach *et al.*, 2021 ; Li *et al.*, 2020), alors qu'un CMT est observé dans 50 % des cas à 70 pg/ml (Piticchio *et al.*, 2023). Enfin, des maladies métastatiques sont suspectées à partir de 500 pg/ml (Kiriakopoulos *et al.*, 2022 ; Leimbach *et al.*, 2021 ; Li *et al.*, 2020), valeur proche du seuil (466 pg/ml) auquel le CMT est suspecté lors de tests de stimulation (Fugazzola, 2023).

En outre, la calcitonine (et en particulier son temps de doublement) peut également être utilisée pour la surveillance et le suivi postopératoire du CMT. Un patient est considéré comme guéri sur le plan biochimique lorsque les taux postopératoires sont inférieurs à 10 pg/ml, alors qu'une dissémination ou une récurrence de la maladie persistante doit être suspectée à partir de 150 pg/ml (Costante et Meringolo, 2020 ; Garo *et al.*, 2022 ; Kiriakopoulos *et al.*, 2022). D'autre part, un temps de doublement inférieur à 0,5 an est associé à une survie à 5 ans de 25 %, alors que 100 % des patients étaient encore en vie à 10 ans lorsque ce temps de doublement dépassait 2 ans (Costante et Meringolo, 2020).

La calcitonine sérique peut être mesurée de manière fiable à l'aide de dosages immunologiques, à condition d'utiliser des méthodes « en deux étapes » permettant de maximiser la reconnaissance du monomère mature de la calcitonine par rapport aux autres isoformes, précurseurs ou produits de dégradation.

3. PRINCIPE DU DOSAGE

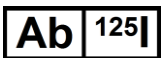
Le principe de fonctionnement des dosages immunoradiométriques (IRMA) repose sur les interactions entre des anticorps marqués radioactivement et des épitopes d'un analyte cible. Ce type de dosage est utilisé pour détecter de très faibles concentrations d'un analyte.

Un premier anticorps (anticorps de capture) est fixé à la surface des tubes de réaction afin de capter l'analyte cible et de le localiser dans les tubes de réaction. L'échantillon à analyser est ensuite ajouté dans les tubes, où l'analyte cible (s'il est présent) se lie à l'anticorps de capture. Dans une étape suivante, un anticorps de détection (ou anticorps

marqué), marqué avec un isotope radioactif de l'iode (^{125}I), appelé traceur, est ajouté et se lie également à l'analyte (sur un épitope différent de celui reconnu par l'anticorps de capture). Après la réaction immunologique et la formation d'un immunocomplexe, les tubes sont finalement lavés afin d'éliminer l'excès d'anticorps non liés. Le rayonnement gamma émis par les complexes fixés est directement proportionnel à la concentration d'analyte dans l'échantillon.

4. MATÉRIEL FOURNI

La trousse CT-U.S.-IRMA comprend les principaux composants suivants :

Nom	Symbole	Cod e cou leur	Origine	Description	Reconstitution
Traceur (iode ^{125}I Ab)		Rouge		1 flacon (5,5 ml – 720 kBq) d'anti-CT- ^{125}I (anticorps monoclonal) dans un tampon TRIS avec albumine sérique bovine (BSA), azoture (< 0,1 %) et colorant rouge.	Prêt à l'emploi.
Tubes enduits		Bleu		2 x 48 tubes recouverts d'anti-CT (anticorps monoclonal).	Prêts à l'emploi.
Calibrateur 0		Jaune		1 flacon de calibrateur 0 lyophilisé dans du plasma humain modifié avec gentamicine.	Ajouter 1 ml d'eau distillée.
DIL. ÉCH.		Noir		1 flacon de diluant d'échantillon lyophilisé (à utiliser pour la dilution des échantillons) avec gentamicine et thymol.	Ajouter de l'eau distillée (voir le volume indiqué sur l'étiquette).
Contrôle 1		Gris		1 flacon de contrôle 1 lyophilisé dans du plasma humain avec gentamicine (voir les valeurs exactes sur l'étiquette).	Ajouter 1 ml d'eau distillée.
Contrôle 2		Gris		1 flacon de contrôle 1 lyophilisé dans du plasma humain avec gentamicine (voir les valeurs exactes sur l'étiquette).	Ajouter 1 ml d'eau distillée.
Calibrateurs 1-N		Jaune		5 flacons de calibrateurs lyophilisés (calibrateurs 1–5) dans du plasma humain modifié avec gentamicine (voir les valeurs exactes sur les étiquettes des flacons).	Ajouter 1 ml d'eau distillée.

SOL. LAVA GE CON C.	WASH SOLN CONC	Brun		1 flacon de solution de lavage concentrée (TRIS-HCl).	Diluer 70× avec de l'eau distillée (utiliser un mélangeur magnétique).
---------------------------------	----------------	------	--	---	---

5. MATÉRIEL NON FOURNI

Le matériel mentionné ci-dessous est requis, mais non fourni avec la trousse :

- Agitateur vortex
- Mélangeur magnétique
- Seringue automatique de 5 ml (type Cornwall) pour le lavage
- Système d'aspiration (facultatif)
- Tout compteur gamma capable de mesurer le rayonnement de l'iode-125 peut être utilisé (avec un rendement minimal de 70 %)
- Eau distillée
- Pipettes pour distribuer 50 µl (l'utilisation de pipettes précises et d'embouts jetables en plastique est recommandée)
- Pipettes pour distribuer 200 µl (l'utilisation de pipettes précises et d'embouts jetables en plastique est recommandée)
- Pipettes pour distribuer 1 ml (l'utilisation de pipettes précises et d'embouts jetables en plastique est recommandée)

6. PRÉLÈVEMENT, MANIPULATION ET PRÉPARATION DES ÉCHANTILLONS

Seuls les types d'échantillons suivants doivent être utilisés : sérum humain.

Il est de la responsabilité de l'opérateur de s'assurer que les types d'échantillons appropriés sont utilisés. **Respecter les recommandations suivantes pour la manipulation, le traitement et la conservation des échantillons :**

- Le prélèvement des échantillons est réalisé conformément aux bonnes pratiques de laboratoire clinique (GCLP).
- Le prélèvement de sang humain est effectué par ponction veineuse dans un tube séparateur de sérum ou dans un tube sec sans anticoagulant.
- Les échantillons humains destinés au dosage de la calcitonine doivent être transportés au laboratoire sur glace.
- Le sérum humain doit être rapidement séparé des cellules sanguines, de préférence à l'aide d'une centrifugeuse réfrigérée.
- Si les échantillons ne sont pas analysés le jour même du prélèvement, il est recommandé de les congeler jusqu'au dosage.
- Afin de permettre la répétition des analyses, les échantillons doivent être congelés en aliquotes et chaque aliquote doit être éliminée après la première décongélation (Soh & Aw, 2019 ; Perros *et al.*, 2014).
- Si une concentration d'échantillon est suspectée ou connue comme étant supérieure au calibrateur le plus concentré, l'échantillon doit être dilué avec le diluant d'échantillon afin que sa concentration se situe dans l'intervalle de mesure.

Les stabilités de ces échantillons de sérum humain sont données à titre indicatif (Guder et al., 2001) :

Température	Durée
Ambiante (20–25 °C)	4 heures
Réfrigérée (2–8 °C)	1 jour
Congelée (de préférence) (-20 °C)	1 an

7. CONDITIONS DE STOCKAGE ET DURÉE DE CONSERVATION DES RÉACTIFS

Avant ouverture ou reconstitution, tous les composants de la trousse sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette s'ils sont conservés **entre 2 et 8 °C**, sur la base de l'évaluation de la dérive du mesurande conformément aux lignes directrices du document CLSI EP25.

Après la première utilisation, les composants sont stables jusqu'à la **date de péremption de la trousse** (indiquée sur l'étiquette de la trousse), sur la base de l'évaluation de la dérive du mesurande conformément aux lignes directrices du document CLSI EP25, s'ils sont conservés et manipulés comme indiqué dans le **tableau** suivant :

Composants	Température de conservation après première ouverture	Consignes de manipulation
Traceur (iode 125 Ab)	2 °C à 8 °C	• Conserver dans le flacon d'origine bien fermé.
Tubes enduits	S.O.	• Chaque tube est à usage unique. Les tubes restants doivent être conservés entre 2 et 8 °C.
Calibrateur 0	-15 °C à -25 °C	• Congeler immédiatement • après utilisation. Un seul cycle de congélation-décongélation est autorisé.
DIL. ÉCH.	-15 °C à -25 °C	• Congeler immédiatement • après utilisation. Un seul cycle de congélation-décongélation est autorisé.
Contrôle 1	-15 °C à -25 °C	• Congeler immédiatement • après utilisation. Un seul cycle de congélation-décongélation est autorisé.
Contrôle 2	-15 °C à -25 °C	• Congeler immédiatement • après utilisation. Un seul cycle de congélation-décongélation est autorisé.

Calibrateurs 1-N	-15 °C à -25 °C	• Congeler immédiatement • après utilisation. Un seul cycle de congélation-décongélation est autorisé.
SOL. LAVAGE CONC.	8 °C à 25 °C	• Préparer fraîchement. • Utiliser le jour même.

8. PROCÉDURE DE TEST

UTILISATEURS PRÉVUS

Le dispositif doit être utilisé uniquement par des professionnels formés dans des laboratoires médicaux équipés de procédures de sécurité relatives aux substances radioactives, conformément aux réglementations locales.

CONSIDÉRATIONS DE QUALITÉ

- Ne pas utiliser la trousse ou ses composants au-delà de la date de péremption.
- Ne pas mélanger des composants provenant de lots de trousse différents.
- Amener tous les réactifs à température ambiante (18 °C à 25 °C) pendant 15 minutes avant utilisation.
- Bien mélanger tous les réactifs et les échantillons en agitant ou en tournant doucement.
- Pour éviter toute contamination croisée, utiliser un nouvel embout de pipette jetable pour l'ajout de chaque réactif et échantillon.
- Des pipettes de grande précision ou un équipement de pipetage automatisé améliorent la précision du dosage.
- Respecter les durées d'incubation.
- Préparer une courbe d'étalonnage pour chaque test ; ne pas utiliser les données des tests précédents.
- Les échantillons de patients présentant une concentration supérieure à la plage de mesure doivent être considérés comme « > au calibrateur le plus concentré ». Le résultat ne doit pas être extrapolé. L'échantillon concerné doit être dilué et réanalysé.
- Les échantillons de patients présentant une concentration inférieure à la LoQ doivent être considérés comme « < LoQ ». Le résultat ne doit pas être extrapolé.

PRÉPARATION DES RÉACTIFS

- **CT-US - IRMA - Traceur :**
Prêt à l'emploi.
- **CT-US - IRMA - Tubes enduits d'anticorps :**
Prêts à l'emploi.
- **CT-US - IRMA - Calibrateur 0 :**
Ajouter 1 ml d'eau distillée.
- **CT-US - IRMA - Diluant éch. :**
Ajouter de l'eau distillée (voir le volume indiqué sur l'étiquette).
- **CT-US - IRMA - Contrôle 1 :**
Ajouter 1 ml d'eau distillée.
- **CT-US - IRMA - Contrôle 2 :**
Ajouter 1 ml d'eau distillée.

- **CT-US - IRMA - Calibrateur 1-5 :**
Ajouter 1 ml d'eau distillée.
- **Commun - RIA/ELISA - Solution de lavage - CE :**
Diluer 70× avec de l'eau distillée (utiliser un mélangeur magnétique).

PROCÉDURE

1. Étiqueter les tubes enduits en double pour chaque calibrateur, échantillon et contrôle. Pour la détermination des comptages totaux, étiqueter 2 tubes non enduits.
2. Homogénéiser les calibrateurs, les contrôles et les échantillons. Distribuer 200 µl de chacun dans les tubes correspondants.
3. Ajouter 50 µl d'anti-CT-125I (traceur) dans tous les tubes, y compris les tubes non enduits pour les comptages totaux.
4. Agiter doucement le rack de tubes à la main afin de libérer toute bulle d'air piégée.
5. Incuber pendant 18 ± 1 heures à $2-8^{\circ}\text{C}$.
6. Les tubes pour les comptages totaux sont maintenant mis de côté jusqu'à la mesure de la radioactivité (étape 8). Aspirer le contenu des tubes enduits (calibrateurs, contrôles et échantillons). S'assurer d'éliminer tout le liquide, car des gouttes résiduelles augmenteraient le bruit de fond en coups par minute (cpm).
7. Laver les tubes enduits deux fois avec 2 ml de solution de lavage de travail et aspirer. Éviter la formation de mousse lors de l'ajout de la solution de lavage de travail. Pour le lavage manuel, aspirer d'abord la couche de mousse puis le liquide. Pour les cycles de lavage automatisés, une aspiration continue est recommandée. La précision est améliorée en réaspirant les tubes une seconde fois deux minutes après la vidange du dernier tube.
8. Compter tous les tubes, y compris les tubes de comptage total, dans un compteur gamma pendant 60 secondes.

RÉSUMÉ DU PROTOCOLE

ÉTAPES	COMPTES TOTAUX (µl)	CALIBRATEURS et CONTRÔLES (µl)	ÉCHANTILLONS (µl)
Calibrateurs/contrôles	-	200	-
Échantillons	-	-	20
Traceur	5	5	0
	0	0	50
Incubation	18±1 heures à 2-8 °C		
Séparation	-	Aspirer	
Solution de lavage	-	2 ml	
Séparation	-	Aspirer	
Solution de lavage	-	2 ml	
Séparation	-	Aspirer	
Comptage	Compter les tubes pendant 60 secondes		

PROCÉDURES DE CONTRÔLE DE QUALITÉ

Les bonnes pratiques de laboratoire clinique exigent que des échantillons de contrôle soient mesurés régulièrement afin de garantir l'exactitude et la précision du dosage. Il est recommandé de mesurer les contrôles à chaque série d'analyses. Ces échantillons doivent être traités conformément à la procédure de test indiquée. Il est recommandé d'analyser les résultats à l'aide de méthodes statistiques appropriées. Si les résultats obtenus pour les contrôles ne se situent pas dans l'intervalle spécifié sur l'étiquette du flacon, les résultats ne peuvent pas être utilisés, sauf si une explication satisfaisante de l'écart a été fournie.

Chaque laboratoire est libre de faire ses propres stocks d'échantillons contrôles, lesquels doivent être congelés sous forme d'aliquotes. Ne pas procéder à plus d'un cycle de congélation-décongélation.

Les critères d'acceptation pour l'écart entre les résultats en double des échantillons doivent être fondés sur les bonnes pratiques de laboratoire clinique.

CALCUL DES RÉSULTATS

1. Calculer le taux de comptage moyen de chaque échantillon (B) et le rapporter au taux de comptage moyen du comptage total (T). Les résultats doivent être exprimés en B/T (%).

2. Tracer la valeur moyenne en pourcentage de chaque calibrateur (ordonnée) en fonction de la concentration correspondante (abscisse) et établir une courbe d'étalonnage passant par les points des calibrateurs. Écarter les valeurs aberrantes évidentes.

3. Les valeurs moyennes en pourcentage B/T des échantillons et des contrôles sont ensuite utilisées pour déterminer

les concentrations correspondantes. Le traitement informatisé des données simplifiera ces calculs. Si un système automatique de traitement des résultats est utilisé, l'ajustement de la courbe par une fonction logistique à 4 paramètres est recommandé.

EXEMPLE DE COURBE D'ÉTALONNAGE

Les données suivantes sont fournies uniquement à titre d'illustration et ne devront jamais être utilisées à la place de la courbe d'étalonnage en temps réel.

		cpm	B/T x 100 (%)
Décompte total		279092	100
Calibrateurs	0 pg/ml	164	0,06
	10 pg/ml	881	0,26
	31 pg/ml	1951	0,64
	49 pg/ml	3054	1,04
	157 pg/ml	8628	3,03
	686 pg/ml	39787	14,2

9. AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS

	Description
	Ne pas fumer, boire, manger, ni appliquer de produits cosmétiques dans la zone de travail.
	Cette trousse contient du 125I (demi-vie : 60 jours), émettant des rayonnements ionisants X (28 keV) et γ (35,5 keV). Ce produit radioactif peut être uniquement transféré à des personnes habilitées qui sont les seules à pouvoir l'utiliser ; l'achat, le stockage, l'utilisation et l'échange de produits radioactifs sont soumis à la loi du pays de l'utilisateur final. En aucun cas, le produit ne peut être administré à l'être humain ou à des animaux. Toute manipulation de produits radioactifs doit être effectuée dans une zone désignée, à l'écart des zones de passages réguliers. Un registre de la réception et du stockage de matériaux radioactifs doit être conservé dans le laboratoire. L'équipement et la verrerie de laboratoire susceptibles d'avoir été contaminés par des substances radioactives doivent être isolés afin d'éviter une contamination croisée de différents radio-isotopes. Toute fuite radioactive doit être immédiatement nettoyée conformément aux procédures relatives à la radio-sécurité. Les déchets radioactifs doivent être éliminés conformément aux réglementations locales et aux directives des autorités ayant compétence sur le laboratoire. Le respect des règles élémentaires de sûreté radiologique permet une protection adéquate.
	Les composants de sang humain inclus dans cette trousse ont été évalués par des méthodes approuvées par l'Europe et/ou la FDA et se sont avérés négatifs au test de dépistage de l'HBsAg, l'anti-VHC, l'anti-VIH-1 et l'anti-VIH-2 . Aucune méthode connue ne permet de garantir à 100 % que les dérivés de sang humain ne transmettront pas l'hépatite, le SIDA ou d'autres infections. Par conséquent, le traitement des réactifs, du sérum ou des échantillons de plasma devra être conforme aux procédures locales de sécurité .
	Tous les produits animaux et leurs dérivés ont été prélevés sur des animaux sains . Les composants bovins proviennent de pays où aucun cas d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) n'a été signalé. Néanmoins, les composants contenant des substances animales devront être traités comme potentiellement infectieux .
	Ce produit contient des concentrations d' azoture inférieures au niveau dangereux qui, par contact répété avec le plomb et le cuivre communément trouvés dans les canalisations, peuvent entraîner l'accumulation de composés sensibles aux chocs. L'azoture de sodium forme des composés explosifs en contact avec les métaux lourds.
	Consulter le mode d'emploi.
	Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur l'étiquette (format AAAA-MM-JJ).
	Observer les précautions de sécurité et les techniques de laboratoire généralement reconnues lors de la manipulation des réactifs et des échantillons de patients.
	Pour plus d'informations, consulter la fiche de données de sécurité (FDS) .

	La concentration de l'analyte dans un échantillon donné de patient, déterminée à l'aide de dosages provenant de différents fabricants , peut varier en raison des différences de méthodes de dosage, d'étalonnage et de spécificité des réactifs . Les valeurs mesurées à l'aide de dosages provenant de différents fabricants ne peuvent pas être utilisées de manière interchangeable .
	Les réactifs provenant de différents lots de trousse ne doivent pas être mélangés .

10. LIMITATIONS

- Ce produit n'est **pas** destiné à être utilisé comme **test diagnostique autonome**. Les résultats de ce test doivent uniquement être interprétés conjointement avec d'autres mesures diagnostiques, les symptômes et l'évaluation clinique.
- Les **anticorps hétérophiles** présents dans le sang humain peuvent réagir avec les immunoglobulines des réactifs et interférer avec les immunodosages *in vitro*. Les patients fréquemment **exposés à des animaux ou à des produits de sérum animal** peuvent être sujets cette interférence et **des valeurs anormales peuvent être observées en cas de présence d'anticorps hétérophiles**. Il est recommandé d'évaluer soigneusement le résultat de patients soupçonnés de présenter ces anticorps.
Si les résultats ne sont pas cohérents avec d'autres observations cliniques, des informations complémentaires sont indispensables avant tout diagnostic.
- Des échantillons de patients qui ont reçu des préparations à base d'**anticorps monoclonaux de souris à des fins de diagnostic ou de thérapie** peuvent contenir des **anticorps humains anti-souris (HAMA)**. De tels échantillons peuvent présenter de **valeurs faussement élevées ou réduites** quand ils sont testés avec des trousse de dosage qui font appel à des anticorps monoclonaux de souris.
- Le **traceur**, les **calibrateurs**, les **contrôles** et le **diluant pour échantillons** sont stables jusqu'à la date de péremption s'ils sont conservés dans les conditions de stockage indiquées et ne peuvent être **réutilisés qu'une seule fois**.
Chaque **tube** est à **usage unique**.
La **solution de lavage de travail** doit être **utilisée le jour où elle est préparée**. Préparer une **courbe d'étalonnage pour chaque test** ; ne pas utiliser les données des tests précédents.
Des altérations de l'apparence physique des réactifs de la trousse peuvent indiquer une instabilité ou une détérioration susceptible d'affecter les performances. Dans ce cas, les réactifs de la trousse **ne doivent plus être réutilisés**.
- La prudence est recommandée lors du dosage de la calcitonine chez les patients présentant une hyperbilirubinémie.

11. CARACTÉRISTIQUES DES PERFORMANCES ANALYTIQUES

Des données de performance représentatives sont fournies dans cette section. Les résultats de dosage obtenus dans les différents laboratoires peuvent différer des données présentées.

EXACTITUDE DE MESURE

JUSTESSE DE MESURE

Le % de **récupération** par rapport au matériau de référence certifié est **compris entre 80 et 120 %** pour tous les échantillons testés.

Matériau de référence certifié	Norme internationale OMS NIBSC 89/620
Plage de concentration testée	12,5 - 1000 pg/ml
Nombre d'échantillons	21 (3 échantillons avec 7 niveaux chacun)
Récupération moyenne (%)	96,6 %

PRÉCISION DE MESURE

Trois échantillons de **sérum humain** ont été mesurés par **3 opérateurs** sur **5 jours**, avec **2 séries par jour**, en **3 réplicats**, à l'aide de **2 lots de réactifs**, conformément aux recommandations du document CLSI EP05-A3.

Les résultats de cette étude pour certains échantillons sélectionnés sont résumés dans le **tableau** suivant :

Échantillon	Lot A				Lot B			
	Moyenne (pg/ml)	Répétabilité (%CV)	En laboratoire (%CV)	Reproductibilité (%CV)	Moyenne (pg/ml)	Répétabilité (%CV)	En laboratoire (%CV)	Reproductibilité (%CV)
1	11,16	16,8	19,6	22,2	10,10	9,6	13,6	13,6
2	76,41	5,7	8,2	8,4	72,68	7,9	9,4	9,4
3	410,50	5,8	7,2	7,2	402,62	4,3	8,9	8,9

SENSIBILITÉ ANALYTIQUE

LIMITE DU BLANC (LoB)

La limite du blanc (LoB) pour la trousse CT-U.S.-IRMA est de 1,70 pg/ml, déterminée conformément aux recommandations du document CLSI EP17-A2. **Quatre échantillons blancs** (Cal0) ont été mesurés par **1 opérateur** en **5 réplicats** par série, sur **2 lots de trousse** pendant **3 jours**.

LoB	1,70 pg/ml
------------	------------

LIMITE DE DÉTECTION (LoD)

La limite de détection (LoD) pour la trousse CT-U.S.-IRMA est de 3,70 pg/ml, déterminée conformément aux recommandations du document CLSI EP17-A2, avec des proportions de faux positifs (α) inférieures à 5 % et de faux négatifs (β) inférieures à 5 % ; sur la base de **240 déterminations**, comprenant **120 réplicats de blancs** et **120 réplicats de faibles**

concentrations (c.-à-d. **4 échantillons blancs** en **5 réplicats** par série et **5 échantillons de sérum humain** présentant une faible concentration de calcitonine en **4 réplicats** par série, mesurés par **1 opérateur** sur **2 lots de trousse** pendant **3 jours**) ; et avec une LoB de 1,70 pg/ml.

LoD	3,70 pg/ml
-----	------------

LIMITE DE QUANTIFICATION (LoQ)

La limite de quantification (LoQ) pour la trousse CT-U.S.-IRMA est de 7,86 pg/ml, déterminée conformément aux recommandations du document CLSI EP17, sur la base de **120 déterminations** (c.-à-d. **5 échantillons de sérum humain** présentant une faible concentration de calcitonine, mesurés par **1 opérateur** en **4 réplicats** par série sur **2 lots de trousse** pendant **3 jours**) ; la LoQ a été définie comme la plus faible concentration de calcitonine pouvant être mesurée de manière reproductible avec un **objectif de précision intermédiaire (CV) de 20 %**.

LoQ	7,86 pg/ml
-----	------------

SPÉCIFICITÉ ANALYTIQUE

SUBSTANCES INTERFÉRENTES

Les substances susceptibles d'interférer ont été déterminées conformément aux recommandations des documents CLSI EP07 et EP37. Les substances testées pour leur potentiel d'interférence avec les performances du dosage (voir **tableau**) ont été ajoutées à **2 échantillons de sérum humain différents** présentant une concentration en calcitonine comprise entre 17 et 419 pg/ml. **Aucune interférence** n'a été observée (**différence admissible de concentration** entre les échantillons avec et sans substance interférente **< 15 %**) **aux concentrations attendues dans la population de patients cible** et **indiquées** dans le **tableau** suivant :

Substance interférente	Concentrations testées
Bilirubine conjuguée	0,4 - 2,0 mg/dl
Chlorure de calcium	9 - 12 mg/dl
Glucose	40 - 220 mg/dl
Facteur rhumatoïde	20 - 200 UI/ml
Cholestérol total	150 - 220 mg/dl
Triglycérides	100 - 250 mg/dl
Hémoglobine	250 - 500 mg/dl
Acide acétylsalicylique	20 - 40 mg/dl
Paracétamol	10 - 30 µg/ml
Prednisolone	3 - 30 µg/ml
Carbimazole	3 - 300 µg/ml
Dacarbazine	0,8 - 8 µg/ml
Doxorubicine	640 - 1920 ng/ml
Propylthiouracile	5 - 10 µg/ml
Vandétanib	500 - 1000 ng/ml

Pour la bilirubine non conjuguée, une interférence a été observée à 15 mg/dl uniquement dans le cas de l'échantillon 1 (autour de 50 pg/ml). Cependant, les valeurs de référence usuelles de la bilirubine non conjuguée chez l'humain sont de 0,2 - 0,8 mg/dl et aucune interférence n'a été observée à 2 mg/dl. Par conséquent, il est recommandé d'être **prudent** lors du dosage de la calcitonine **chez les patients présentant une hyperbilirubinémie**.

SUBSTANCES À RÉACTION CROISÉE

Les substances potentiellement à réaction croisée (c.-à-d. des interférents structurellement similaires à l'antigène d'intérêt) ont été testées conformément aux recommandations du document CLSI EP07. Les substances évaluées pour leur potentiel d'interférence avec les performances du dosage (voir **tableau**) ont été ajoutées à **2 échantillons de sérum humain différents** présentant une concentration de calcitonine comprise entre 46 et 346 pg/ml. **Aucune réaction croisée** n'a été observée (**différence admissible de concentration** entre les échantillons avec et sans substance à réaction croisée,

relative à la concentration de la substance à réaction croisée < 15 %) aux **concentrations indiquées** dans le **tableau** suivant :

Substance interférente	Concentrations testées
Calcitonine de saumon	0,01 - 0,10 - 1 µg/ml
α-CGRP	0,01 - 0,10 - 1 µg/ml
Calcitonin-carboxypeptide I (CCP-I)	0,01 - 0,10 - 1 µg/ml
Aminoprocaltionine	0,01 - 0,10 - 1 µg/ml
Procalcitonine	0,01 - 0,10 - 1 µg/ml

TRAÇABILITÉ MÉTROLOGIQUE DES VALEURS DES CALIBRATEURS ET DES CONTRÔLES

La trousse CT-U.S.-IRMA est étalonnée par rapport au standard international OMS de calcitonine (humaine) NIBSC 89/620. Cette calibration est vérifiée régulièrement par analyse de régression et comparaison aux résultats théoriquement attendus à l'aide d'un lot de réactifs.

Les résultats de mesure de la calcitonine sont exprimés en pg/ml.

L'incertitude des valeurs assignées aux calibrateurs de la trousse CT-U.S.-IRMA est de $\%ru(y) = 18,36 \%$.

PLAGE DE MESURE DU DOSAGE

LINÉARITÉ

La trousse a été testée pour la linéarité **de 8 à 700 pg/ml** et a démontré une **linéarité** avec une **non-linéarité maximale admissible de 10 %**, conformément aux recommandations du document CLSI EP06.

DOSE ÉLEVÉE (« EFFET CROCHET »)

Conformément aux recommandations du document CLSI EP34, aucun effet crochet à haute dose n'a été observé **jusqu'à 1 000 000 pg/ml**, ce qui est supérieur à la concentration maximale susceptible d'être rencontrée en pratique clinique.

DÉFINITION DU SEUIL DU DOSAGE

Le seuil du dosage a été déterminé sur la base d'une recherche bibliographique à 13,69 pg/ml (Meghelli *et al.*, 2018).

12. CARACTÉRISTIQUES DES PERFORMANCES CLINIQUES

PLAGE DE RÉFÉRENCE

Une plage de référence a été établie sur la base d'échantillons de **sérum humain provenant de 192 individus présumés sains**.

Les caractéristiques de l'intervalle de référence sont présentées dans le **tableau** suivant :

Identification	N	Moyenne (pg/ml)	Médiane (pg/ml)	É-T (pg/ml)	Limite supérieure de référence à 95 % (pg/ml)	IC à 90 % (pg/ml)
Individus présumés sains	192	4,58	3,90	2,70	10,93	8,90 - 12,26

Des données de performance représentatives sont fournies dans cette section. Les résultats obtenus dans les différents laboratoires peuvent varier.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Les valeurs de l'analyte doivent être évaluées en combinaison avec les symptômes cliniques et/ou d'autres paramètres de laboratoire. Les valeurs supérieures à la limite supérieure de référence à 95 %, telle qu'indiquée dans le tableau ci-dessus, doivent être considérées comme pathologiques au regard de l'utilisation prévue et en tenant compte des limites du dosage.

Remarque : Il est recommandé que chaque laboratoire établisse sa propre plage de référence sur la base de cohortes de patients représentatives et/ou vérifie la validité des données fournies par le fabricant pour la trousse commerciale.

SPÉCIFICITÉ ET SENSIBILITÉ DIAGNOSTIQUES

Plusieurs études soutiennent l'utilisation du dosage de la calcitonine avec la trousse CT-U.S.-IRMA pour faciliter le diagnostic du CMT. En effet, l'étude de Meghelli *et al.* (Meghelli *et al.*, 2018) rapporte une performance clinique élevée, notamment une spécificité élevée

(98 %) et une sensibilité (83 %). L'avantage des mesures de calcitonine (et en particulier avec la trousse CT-U.S.-IRMA) par rapport à d'autres techniques diagnostiques pour le CMT a été confirmé par Hahm *et al.* (Hahm *et al.*, 2001). Ces auteurs ont établi des valeurs seuils cohérentes avec la littérature pour d'autres dispositifs de mesure de la calcitonine (Hahm *et al.*, 2001). Enfin, Vardarli *et al.* (Vardarli *et al.*, 2021) montrent des indicateurs de performance clinique élevés, tels qu'une sensibilité de 0,99, une spécificité de 0,99, un rapport de vraisemblance positif de 72,4 et un rapport de vraisemblance négatif de 0,01.

Le second bénéfice clinique revendiqué pour la trousse CT-U.S.-IRMA, à savoir le suivi postopératoire du CMT, est également documenté dans la littérature. En particulier, Barbet *et al.* (Barbet *et al.*, 2005) montrent que la trousse CT-U.S.-IRMA permet d'obtenir des temps de doublement de la calcitonine conformes à ceux rapportés dans la littérature pour d'autres dispositifs, démontrant ainsi la pertinence clinique du temps de doublement de la calcitonine et de la trousse CT-U.S.-IRMA. Il en va de même pour les travaux de Cho *et al.* (Cho *et al.*, 2016) et Jung *et al.* (Jung *et al.*, 2016) concernant les seuils postopératoires de récurrence structurale et de rémission biochimique.

13. AVIS IMPORTANT

Tout incident grave survenu en lien avec le dispositif doit être signalé à DIAsource ImmunoAssays S.A. ainsi qu'à l'autorité compétente du pays dans lequel l'utilisateur et/ou le patient est établi.

Le résumé de sécurité et de performances est disponible sur demande.

14. BIBLIOGRAPHIE

Barbet, J., Campion, L., Kraeber-Bodéré, F., Chatal, J.-F., & GTE Study Group. (2005). Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(11), 6077–6084. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0044>

Cho, Y. Y., Jang, H. W., Jang, J. Y., Kim, T. H., Choe, J.-H., Kim, J.-H., Kim, J. S., Kim, S. W., & Chung, J.

H. (2016). Clinical outcomes of patients with hypercalcitoninemia after initial treatment for medullary thyroid cancer and postoperative serum calcitonin cutoffs for predicting structural recurrence. *Head & Neck*, 38(10), 1501–1508. <https://doi.org/10.1002/hed.24469>

Costante, G., & Meringolo, D. (2020). Calcitonin as a biomarker of C cell disease: Recent achievements and current challenges. *Endocrine*, 67(2), 273–280. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02183-6>

Fugazzola, L. (2023). Medullary thyroid cancer—An update. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 37(1), 101655. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101655>

Garo, M. L., Campennì, A., Petranovic-Ovcaricek, P., D'Aurizio, F., & Giovanella, L. (2022). Evolution of thyroid cancer biomarkers: From laboratory test to patients' clinical management. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 61(5), 935–945. <https://doi.org/10.1515/cclm-2022-1087>

Guder, W. G., da Fonseca-Wolheim F., Heil W., Schmitt Y., Töpfer G., Wisser H., & Zawta B. (2001). Quality of diagnostic samples - Recommendations of the working group on preanalytical quality of the German society for clinical chemistry and laboratory medicine. Darmstadt: GIT.

Hahm, J. R., Lee, M. S., Min, Y. K., Lee, M. K., Kim, K. W., Nam, S. J., Yang, J. H., &

Chung, J. H.

(2001). Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 11(1), 73–80. <https://doi.org/10.1089/10507250150500694>

Jung, K. Y., Kim, S.-M., Yoo, W. S., Kim, B.-W., Lee, Y. S., Kim, K. W., Lee, K. E., Jeong, J. J., Nam, K.-H.,

Lee, S. H., Hah, J. H., Chung, W. Y., Yi, K. H., Park, D. J., Youn, Y.-K., Sung, M.-W., Cho, B. Y., Park, C.

S., Park, Y. J., & Chang, H.-S. (2016). Postoperative biochemical remission of serum calcitonin is the best predictive factor for recurrence-free survival of medullary thyroid cancer: A large-scale retrospective analysis over 30 years. *Clinical Endocrinology*, 84(4), 587–597. <https://doi.org/10.1111/cen.12852>

Kiriakopoulos, A., Giannakis, P., & Menenakos, E. (2022). Calcitonin: Current concepts and differential diagnosis. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 13, 20420188221099344. <https://doi.org/10.1177/20420188221099344>

Leimbach, R. D., Hoang, T. D., & Shakir, M. K. M. (2021). Diagnostic Challenges of Medullary Thyroid Carcinoma. *Oncology*, 99(7), 422–432. <https://doi.org/10.1159/000515373>

Li, S.-Y., Ding, Y.-Q., Si, Y.-L., Ye, M.-J., Xu, C.-M., & Qi, X.-P. (2020). 5P Strategies for Management of Multiple Endocrine Neoplasia Type 2: A Paradigm of Precision Medicine. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 543246. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.543246>

Meghelli, A. M., Khelil, N. E. H., & Berber, N. (2018). Thyrocalcitonin assay: Comparison of two immuno-radiometric kits, IRMA hCT cisbio International vs IRMA hCT beckman-coulter. *Endocrinol Metab*, 6(1), 1–4.

Pelizzo, M. R., Mazza, E. I., Mian, C., & Merante Bosch, I. (2023). Medullary thyroid carcinoma. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 23(9), 943–957. <https://doi.org/10.1080/14737140.2023.2247566>

Perros, P., Boelaert, K., Colley, S., Evans, C., Evans, R. M., Gerrard BA, G., Gilbert, J., Harrison, B., Johnson, S. J., Giles, T. E., Moss, L., Lewington, V., Newbold, K., Taylor, J., Thakker, R. V., Watkinson, J., & Williams, G. R. (2014). Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clinical Endocrinology*, 81(s1), 1–122. <https://doi.org/10.1111/cen.12515>

Piticchio, T., Frasca, F., & Trimboli, P. (2023). Prevalence and significance of indeterminate calcitonin values in patients with thyroid nodules: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 24(4), 685–694. <https://doi.org/10.1007/s11154-023-09811-7>

Soh, S. B., & Aw, T. C. (2019). Laboratory Testing in Thyroid Conditions—Pitfalls and Clinical Utility. *Annals of Laboratory Medicine*, 39(1), 3–14. <https://doi.org/10.3343/alm.2019.39.1.3>

Thomas, C. M., Asa, S. L., Ezzat, S., Sawka, A. M., & Goldstein, D. (2019). Diagnosis and pathologic characteristics of medullary thyroid carcinoma-review of current guidelines. *Current Oncology (Toronto, Ont.)*, 26(5), 338–344. <https://doi.org/10.3747/co.26.5539>

van Treijen, M. J. C., de Vries, L. H., Hertog, D., Vriens, M. R., Verrijn Stuart, A. A., van Nesselrooij, B.

P. M., & Valk, G. D. (2000). Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. In K. R. Feingold, B. Anawalt, M. R. Blackman, A. Boyce, G. Chrousos, E. Corpas, W. W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, J. Hofland, S. Kalra, G. Kaltsas, N. Kapoor, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C. S. Kovacs, W. Kuohung, B. Laferrère, ... D. P. Wilson (Eds.), *Endotext*. MDTText.com, Inc. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481898/>

Vardarli, I., Weber, M., Weidemann, F., Führer, D., Herrmann, K., & Görges, R. (2021). Diagnostic accuracy of routine calcitonin measurement for the detection of medullary thyroid carcinoma in the management of patients with nodular thyroid disease: A meta-analysis. *Endocrine Connections*, 10(3), 358–370. <https://doi.org/10.1530/EC-21-0030>

Verbeek, H. H., de Groot, J. W. B., Sluiter, W. J., Muller Kobold, A. C., van den Heuvel, E. R., Plukker, J. T., & Links, T. P. (2020). Calcitonin testing for detection of medullary thyroid cancer in people with thyroid nodules. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3(3), CD010159. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010159.pub2>

Zarkesh, M., Arab, N., Tavangar, S. M., Nozhat, Z., Fanaei, S. M., & Hedayati, M. (2022). Utilizing the circulating tumor markers in diagnosis and management of medullary thyroid cancer. *Pathology, Research and Practice*, 229, 153694. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2021.153694>

15. SYMBOLES

Les symboles utilisés dans le mode d'emploi et sur l'étiquetage du produit de la trousse CT-U.S.-IRMA de DiaSource sont résumés dans le tableau suivant, à l'exception des symboles des composants de la trousse qui sont présentés dans la section « 4. MATÉRIEL FOURNI » :

Symbol e	Titre	Description
	Fabricant	Indique le fabricant du dispositif médical. Ce symbole est accompagné du nom et de l'adresse du fabricant à proximité du symbole.
	Date de fabrication	Indique la date à laquelle le dispositif médical a été fabriqué. La date est exprimée au format AAAA-MM-JJ.
	Date de péremption	Indique la date après laquelle le dispositif médical ne doit plus être utilisé. La date est exprimée au format AAAA-MM-JJ.
	Numéro de lot	Indique le numéro de lot du fabricant.
	Référence catalogue	Indique la référence catalogue du fabricant.
	Limite de température	Indique les températures minimales et maximales auxquelles le dispositif médical peut être exposé en toute sécurité, par exemple 2 °C à 8 °C.
	Risques biologiques	Indique la présence de dangers biologiques potentiels associés au dispositif médical.
	Ne pas réutiliser	Indique un composant ou une trousse à usage unique.
	Consulter le mode d'emploi	Indique qu'il est nécessaire de consulter le mode d'emploi.
	Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>	Indique un dispositif médical destiné à être utilisé comme dispositif de diagnostic <i>in vitro</i> .
	Contient suffisamment pour	Indique le nombre total de tests pouvant être réalisés avec le dispositif médical, par exemple 96.

	Non destiné à l'autodiagnostic	Indique que le produit ne peut pas être utilisé par un patient lui-même, mais doit être utilisé en laboratoire.
	Traduction	Indique que les informations originales du dispositif médical ont été traduites en complément ou à la place des informations originales.
	Marquage CE	Marquage de conformité CE selon le règlement (UE) 2017/746 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i> , avec numéro d'enregistrement de l'organisme notifié.
	Identifiant unique du dispositif	Indique un support contenant des informations relatives à un identifiant unique de dispositif.
	Produits dérivés de sang ou de plasma humain	Indique un dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i> contenant ou incorporant des produits dérivés de sang ou de plasma humain.
	Produits biologiques d'origine animale	Indique un dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i> contenant des tissus ou cellules biologiques, ou des éléments dérivés d'origine animale.
	Produit lyophilisé	Indique que le produit est lyophilisé.
	Reconstitution	Indique que le produit doit être reconstitué dans le volume indiqué dans la case à droite.
	Radioactif	Indique la présence d'une substance radioactive.
	Irritant, sensibilisant, nocif	Substances qui, absorbées par la peau, peuvent provoquer une réaction d'hypersensibilisation (hypersensibilité) telle qu'une exposition ultérieure à la substance ou à la préparation entraîne des effets indésirables caractéristiques.