



*Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé*

Direction de l'Evaluation des Dispositifs Médicaux
Département Surveillance du Marché
Unité Evaluation et Contrôle du Marché - DIV

RAPPORT DU CONTROLE DE MARCHE DES DISPOSITIFS MEDICAUX DE DIAGNOSTIC IN VITRO DE DOSAGE DE PROLACTINE

(Version du 28/05/08)

PLAN

I- Introduction-Problématique

II- Méthodologie – Actions menées par l’Afssaps

III- Résultats de l’évaluation des notices

III-1 : Spécificité des dosages vis-à-vis de la macroprolactine

III-2 : Raccordement au standard 84/500

III-3 : facteur de conversion

III-4 : Autres

IV- Discussions - Conclusions - Recommandations

Annexes :

Annexe I : Liste des membres du groupe de travail

Annexe II : Spécificité des dosages vis-à-vis de la macroprolactine selon les notices

Annexe III : Raccordement métrologique et facteur de conversion

Annexe IV : Bibliographie

I- Introduction – Problématique

La prolactine (PRL) est une hormone polypeptidique de 199 AA sécrétée au niveau de l'hypophyse. Elle sert principalement au déclenchement et au maintien de la lactation par action sur les glandes mammaires stimulées par les estrogènes. Elle est également impliquée dans la fertilité.

La prolactine est retrouvée au niveau circulant dans le sérum sous plusieurs formes moléculaires : des formes clivées (16 kDa), des formes monomériques (PRLm) (dont une forme non glycosylée de 23 kDa, la plus active biologiquement et une forme glycosylée de 25-27 kDa), et des formes de haut poids moléculaire nommées lourdes, big PRL (50-60 kDa) dont la structure n'est pas clairement établie et big big PRL (>150 kDa) appelée aussi macroprolactine ou MPRL constituée le plus souvent d'un complexe PRL-ImmunoglobulineG. Les formes lourdes sont habituellement, mais pas toujours, très minoritaires : PRLm (85-95%), big PRL (5-15%) et MPRL (0-10%) [Fahie-Wilson MN et coll., Ann Clin Biochem 2005].

Le dosage de la prolactine est usuellement prescrit dans le cadre de troubles de la fonction gonadique (bilans d'infertilité (homme/femme)), en cas de suspicion d'adénome (troubles oculaires, hypertension intracrânienne, hypopituitarisme), de signes mammaires (galactorrhée, gynécomasties). Le dosage de la prolactine est très souvent prescrit (350 000 actes en 2001). Un pour cent à un et demi pour cent de la population générale présenterait une hyperprolactinémie. Quand une hyperprolactinémie est détectée, des explorations complémentaires sont déclenchées : radiographie, IRM, scanner. En outre, il existe des cas d'adénome très peu visibles, pour lesquels le clinicien peut traiter le patient par sécurité sans confirmation à l'imagerie, traitement dont les effets secondaires sont non négligeables (action centrale).

Or la littérature rapporte que de nombreuses hyperprolactinémies dépistées (jusqu'à 25%) ne seraient pas réelles mais dues à une reconnaissance du dosage utilisé avec la macroprolactine, biologiquement inactive et pour laquelle on observe dans certains cas une élévation telle que la macroprolactine devient la forme majoritaire. L'étiologie de la macroprolactinémie n'est pas clairement établie, elle est décrite majoritairement comme asymptomatique et sans anomalie hypophysaire. Bien que cette observation ait été rapportée dès 1985 [Jackson RD et coll., Am J Med 1985], ce n'est que depuis une dizaine d'années que ce piège diagnostique a retenu toute l'attention des biologistes et des cliniciens [Fahie-Wilson MN et coll., Ann Clin Biochem 1997]. Plus rarement, la forme majoritaire est la big prolactine. Cette dernière considérée comme inactive in vivo est aussi reconnue par les immunodosages [Fahie-Wilson MN et coll., Ann Clin Biochem 2005, Kavanagh L et coll., Clin Chem 2006].

Les performances de spécificité du dosage utilisé vis-à-vis des différentes formes moléculaires de prolactine circulante doivent donc être connues du biologiste devant une hyperprolactinémie pour éviter au patient de possibles examens complémentaires inutiles, coûteux et anxiogènes, et même un possible traitement inapproprié.

L'Afssaps a donc mis en place, en collaboration avec des experts, un contrôle du marché des dispositifs de dosage de la prolactine afin de vérifier que les informations de la notice permettent aux biologistes de valider leurs résultats en toute connaissance du produit utilisé.

II- Méthodologie- Actions menées par l'Afssaps

Le contrôle du marché des dispositifs de dosage de prolactine a consisté à recenser l'ensemble des dosages de prolactine présents sur le marché. Une évaluation des notices a été effectuée au regard des exigences essentielles de la directive européenne 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro transposée par l'ordonnance n° 2001-

198 du 1er mars 2001, avec un examen particulier de la spécificité des réactifs et de leur raccordement métrologique.

Un groupe d'experts a analysé les notices et rendu un avis sur les 20 dispositifs du marché français (liste des experts en annexe I). L'ensemble des non-conformités et des remarques a été signifié par courrier aux fabricants.

III- Résultats de l'évaluation des notices

III-1 Spécificité des dosages vis-à-vis de la macroprolactine

La directive européenne 98/79/CE précise que la notice d'utilisation doit comprendre les caractéristiques de performance analytique du dispositif notamment les données de spécificité, les informations nécessaires pour la maîtrise des interférences pertinentes connues et les limites d'utilisation de la méthode (annexe I B.8.7.h).

L'annexe II du présent document rapporte les informations affichées dans les notices des 20 dispositifs du marché concernant leurs performances de spécificité avec la macroprolactine.

Un seul dispositif (Prolactin II de Roche Diagnostics) précise son immunoréactivité vis-à-vis de la macroprolactine sans toutefois mentionner de données chiffrées ni détailler la méthodologie suivie pour le démontrer. Le dispositif Prolactin II prévoit également la possibilité de prétraitement des échantillons par précipitation au polyéthylène glycol (PEG). La comparaison des concentrations obtenues avec et sans prétraitement permet d'apprécier le pourcentage de macroprolactine dans l'échantillon. La notice décrit notamment le principe du prétraitement, le matériel nécessaire, les précautions d'emploi, le mode opératoire, le traitement des résultats.

Six autres dispositifs (Architect Prolactin et Axsym Prolactin – Abbott Diagnostics, Vidas Prolactin –Biomérieux, Liaison Prolactine – Diasorin, Autodelfia Prolactin et Delfia Prolactin – Perkin Elmer) indiquent dans la notice une phrase générale d'avertissement sur la possibilité de reconnaissance d'autres formes de prolactine sans préciser leur performance spécifique.

Les treize autres dispositifs ne mentionnent jamais le problème de la macroprolactine.

III-2 Raccordement métrologique

La directive 98/79/CE indique d'une part que les dispositifs doivent être conçus selon l'état de la technique généralement reconnu (« state of art » dans la version anglaise de la directive) et d'autre part que la traçabilité des valeurs attribuées aux matériaux d'étalonnage doit être garantie par des matériaux de référence disponibles de niveau supérieur (annexe I.A.3).

Le tableau de l'annexe III rapporte les données de raccordement indiquées dans les notices.

Il apparaît que quinze dosages affichent leur raccordement au standard international 84/500. Ce standard est le 3^{ème} standard international OMS. Selon la fiche technique <http://www.nibsc.ac.uk/documents/ifu/84-500.pdf>, chaque ampoule de 84/500 contient 53 mUI ou 2.5 µg de prolactine humaine.

Le dispositif Prolactine Advia Centaur présente les résultats de la droite de régression obtenue en testant le standard international 84/500 dilué à plusieurs concentrations ($r=0.99$).

Parmi les cinq autres dispositifs, deux ont fait état d'un raccordement à un autre standard et trois n'ont rien précisé.

III-3 Facteur de conversion

Comme indiqué dans l'annexe III, la majorité des dispositifs (13 dispositifs / 20) affiche un facteur de conversion en accord avec les caractéristiques du standard international OMS 84/500, à savoir : $1\text{ ng} = 21.2\ \mu\text{UI}$ ou $1\ \mu\text{UI} = 0.047\ \text{ng}$

Deux dispositifs ne mentionnent pas de facteur de conversion et cinq dispositifs affichent des facteurs de conversion différents.

III-4 Autres

Diverses autres non-conformités au regard de la directive 98/79/CE et remarques ont été relevées dans les notices des dispositifs évalués. Il s'agit notamment des plages de mesure qui ne sont parfois pas indiquées ou bien de l'absence d'information concernant un possible effet crochet.

IV- Discussion –Conclusions –Recommandations

A l'issue de ce travail, il apparaît qu'à l'exception d'un dispositif distribué récemment sur le marché français (Prolactin II de Roche Diagnostics), les dispositifs de dosage de prolactine du marché ne présentent pas dans leur notice d'information permettant au biologiste d'apprécier l'immunoréactivité du dispositif qu'il utilise vis-à-vis de la macroprolactine.

A ce jour, plusieurs études évaluant sur les différences d'immunoréactivité de plusieurs dosages vis-à-vis de la macroprolactine ont été publiées [Smith TP et coll. J Clin Endocrinol Metab 2002, Fahie-Wilson MN et coll., Clin Chem. 1999, Fahie-Wilson MN, Clin Chem 2000, Rojat P et coll., Immunoanal Biol Spec 2007, Ellis MJ et coll. Clin Biochem 2007, Fahie-Wilson M et coll., Clin Lab 2007, Coussieu C., Immunoanal Biol Spec 2000, Bach-Ngohou K et coll., Immunoanal Biol Spec 2003]. Au cours des dix dernières années, ces études ont généralement comparé un petit effectif d'échantillons avec quelques dispositifs. Il n'existe pas d'études permettant une comparaison de l'immunoréactivité de l'ensemble des techniques vis à vis de même sérums.

Aussi une analyse en janvier 2008 de ces publications dispersées met en évidence leur immunoréactivité vis-à-vis de la macroprolactine sur des sérums. Certains dispositifs semblent peu réactifs comme Access Prolactine (Beckman Coulter), Prolactine ACS 180 et Prolactine Advia Centaur (Siemens), Prolactin Kryptor (Brahms), Vidas Prolactin (Biomérieux), Prolactin II (Roche Diagnostics), moyennement réactifs comme Immulite 1000/2000/2500 Prolactine (Siemens), Vitros prolactine (Orthoclinical Diagnostics) ; plus réactifs comme Autodelfia Prolactin et Delfia Prolactin (Perkin Elmer), AxSYM Prolactin et Architect Prolactin (Abbott Diagnostics), ST AIA Pack PRL (Tosoh bioscience), PROL-CTK-4 (DiaSorin), PRL-IRMA (Immunotech). L'immunoréactivité des réactifs Eclectica d'Adaltis, PRL-IRMA de Biosource et Liaison Prolactine n'a pas été décrite à ce jour dans la littérature.

Ce classement doit être utilisé avec prudence. En effet, s'il est adapté à des échantillons macroprolactinémiques typiques, il ne l'est pas à certains échantillons macroprolactinémiques atypiques [Fahie-Wilson MN et coll., Ann Clin Biochem 2005].

Compte tenu de la démonstration par la littérature de la faisabilité d'études de spécificité des dosages de prolactine vis à vis des différentes formes de prolactine et des conséquences liées aux erreurs diagnostiques d'hyperprolactinémie, les fabricants de dosages de prolactine devraient afficher cette performance dans la notice conformément aux exigences essentielles de la directive 98/79/CE qui précise que la notice d'utilisation doit comprendre les caractéristiques de performance analytique du dispositif notamment les données de

spécificité, les informations nécessaires pour la maîtrise des interférences pertinentes connues et les limites d'utilisation de la méthode (annexe I B.8.7.h).

Les dispositifs de dosage de prolactine pourraient également proposer aux biologistes utilisateurs un protocole opératoire à suivre en cas d'hyperprolactinémie quand l'influence de la macroprolactine est suspectée.

A ce jour, seule la chromatographie par filtration sur gel est reconnue comme technique de référence et codifiée par la nomenclature (B200). Elle est réalisée dans quelques laboratoires spécialisés dans ce domaine. Elle permet de séparer la prolactine glycosylée ou non, des formes de masse moléculaire plus élevée telles que la big prolactine et la macroprolactine. Les différentes formes moléculaires ainsi séparées sont quantifiées à l'aide d'un immunodosage reconnaissant toutes les formes de prolactine et un profil d'élution est réalisé. Le profil est considéré comme normal si le pourcentage de forme monomérique est supérieur à 70%.

Cependant d'autres méthodes de dépistage de la macroprolactine ont été décrites. Ces techniques permettent de séparer la macroprolactine de l'échantillon, ce qui permet après avoir redosé avec le même dispositif l'échantillon traité d'évaluer la proportion de macroprolactine dans l'échantillon (négligeable ou majoritaire) et donc de le classer en négatif ou positif en macroprolactine. Les méthodes publiées sont les suivantes :

- la précipitation au polyéthylène glycol (PEG) : C'est actuellement la méthode la plus utilisée en raison de son faible coût et de sa simplicité technique. De plus d'après une étude récente, elle donne les résultats les mieux corrélés avec la chromatographie [Kavanagh L et coll., Clin Chem 2006]. Elle repose sur la précipitation non spécifique de la macroprolactine par le polyéthylène glycol (PEG 6000) suivie du dosage de la prolactine dans le surnageant obtenu après centrifugation [Fahie-Wilson MN et Soule SG. Ann Clin Biochem 1997]. Les résultats sont exprimés par le pourcentage de récupération de prolactine dans le surnageant ou par le pourcentage de prolactine précipitée (100 – pourcentage de récupération) aussi appelé pourcentage de macroprolactine. Le test au PEG présente cependant plusieurs limites. Avec certains immunodosages il peut induire un effet matrice non négligeable et le traitement au PEG des calibrateurs peut être nécessaire. Plus rarement, avec d'autres dosages, l'interférence du PEG rend ce test irréalisable. La précipitation au PEG s'accompagne d'une précipitation non spécifique de prolactine non négligeable de l'ordre de 14% [Sapin R et coll., Clin Chim Acta 2002, Fahie-Wilson MN et coll., Clin Lab 2007]. Le seuil de positivité en macroprolactine dépend de la technique de dosage. Malgré son apparente simplicité technique la précipitation au PEG pour être reproductible doit être pratiquée dans des conditions techniques bien définies [Fahie-Wilson MN et Soule SG. Ann Clin Biochem 1997]. La bonne conservation du PEG en solution mais aussi sous forme cristalline constitue un point critique. L'utilisation d'un PEG dégradé peut conduire à des résultats incorrects [Ellis G., Clin Biochem 2006].
- L'ultrafiltration : L'ultrafiltration centrifugale peut être proposée quand la précipitation au PEG n'est pas possible [Landberg E et coll., Clin Chim Acta 2007]. Cette méthode est plus longue et plus coûteuse que le PEG et, si le seuil de coupure de la membrane est à 100 kDa, n'élimine pas l'interférence de la big prolactine.
- L'immunoprécipitation : La forme la plus courante de macroprolactine est un complexe prolactine-IgG qui peut être séparée par immunoprécipitation. Des anticorps anti-IgG humaines liés à l'agarose ont été utilisés dans ce but [Schietecatte J et coll., Clin Chem Lab Med 2001]. Cette méthode ne permet pas de reconnaître les formes de macroprolactine autres que les complexes Prolactine-IgG. La protéine A et la protéine G sont des polypeptides d'origine bactérienne qui lient les régions Fc des IgG. Si la protéine G se lie à toutes les sous-classes d'IgG, la protéine A, quant à elle,

ne se lie pas aux IgG3. La protéine A liée au sépharose et la protéine G liée à l'agarose ont été utilisées pour précipiter la macroprolactine [Sapin R et Kertesz G. Clin Chem 2003, Schiettecatte J et coll., Clin Chem 2005]. Ces techniques relativement coûteuses présentent une assez bonne praticabilité et une très faible fixation non spécifique, mais elles sont prises en défaut lorsque la macroprolactine n'est pas sous forme de complexe PRL-IgG ou lorsque l'hyperprolactinémie est due à une élévation de la big prolactine.

Compte tenu de la complexité de mise au point de ces techniques et des particularités de chaque réactif, il est déconseillé aux biologistes n'en ayant pas la pratique régulière de traiter les échantillons présentant une hyperprolactinémie et suspectés de macroprolactinémie avec l'une de ces techniques en l'absence de consigne de la part des fabricants.

Enfin, une autre méthode consiste à comparer des résultats d'un dosage considéré comme très réactif avec la macroprolactine avec ceux d'un dosage considéré comme peu réactif. Les résultats de cette approche sont plus ou moins satisfaisants, mais il apparaît en général que, si des résultats très différents attestent la présence prépondérante de macroprolactine, par contre des résultats peu différents ne permettent pas toujours de l'exclure.

En conclusion, conformément à l'état de l'art, les fabricants devraient ajouter dans leur notice des données se rapportant aux performances de leur produit vis-à-vis notamment de la macroprolactine. D'autres informations, notamment le raccordement métrologique des réactifs au standard international OMS 84/500 et le facteur de conversion entre ng/ml et μ UI/ml devraient également être rapportés dans les notices.

L'Afssaps a adressé aux fabricants concernés les non-conformités et remarques relevées lors de ce contrôle. L'Afssaps accompagne les fabricants pour la mise en conformité de leurs produits et/ou de leurs notices.

Afin d'harmoniser les résultats des différents dosages de prolactine (actuels et à venir), l'Afssaps et le groupe d'experts souhaitent diffuser certaines recommandations :

Recommandations aux fabricants

- **Macroprolactine** : La notice doit décrire l'immunoréactivité du dosage vis-à-vis des différentes formes de prolactine, a minima la macroprolactine. Si c'est possible, la notice doit prévoir un protocole applicable pour les biologistes en cas d'hyperprolactinémie y compris si le dispositif est décrit peu immunoréactif à la macroprolactine. De nouveaux éléments d'interprétation des résultats avec le protocole précité devraient également être précisés.
- **Spécificité analytique (autres compétiteurs)** : Les autres compétiteurs pertinents à tester sont les suivants : hLH, hFSH, hTSH, hCG, hGH, hPL.
- **Raccordement au standard international 84/500** : le dispositif doit être raccordé au standard international 84/500. Les données détaillées de ce raccordement doivent apparaître dans la notice. Le facteur de conversion approprié doit figurer également dans la notice.
- **Effet crochet** : les données relatives à un possible effet crochet doivent être décrites dans la notice.

Recommandations aux biologistes

- Le biologiste devra porter une attention particulière à certaines performances du réactif utilisé : immunoréactivité du dosage vis-à-vis des différentes formes de prolactine (a minima la macroprolactine), justesse (raccordement au standard international 84/500), effet crochet.
- En l'absence de consigne de la part du fabricant pour séparer les différentes formes moléculaires de prolactine, il est déconseillé aux biologistes (sauf dans les laboratoires en ayant la pratique) de traiter les échantillons présentant une hyperprolactinémie.

ANNEXE I

Liste des membres du groupe de travail

Dr Isabelle LACROIX – Coordinateur du groupe – Pasteur Cerba (Saint Ouen l'Aumône)

Dr Philippe BOUDOU – Hôpital Saint Louis (Paris)

Pr Thierry BRUE - CHU de la Timone- (Marseille)

Pr Philippe CHANSON - Hopital Kremlin Bicetre

Dr Catherine MASSART -CHU Pontchaillou (Rennes)

Dr Marie-Liesse PIKETTY - CH Sainte Anne (Paris)

Dr Rémy SAPIN - Hôpitaux universitaires de Strasbourg

Dr Gaëlle LE BRUN – Afssaps

Dr Natacha CHARLIER BRET – Afssaps

Béatrice BOUCHER - Afssaps

ANNEXE II

Spécificité des dosages vis à vis de la macroprolactine selon les notices

FABRICANT	NOM DU DISPOSITIF	INFORMATIONS DE LA NOTICE
ABBOTT DIAGNOSTICS	ARCHITECT Prolactin	AVERTISSEMENT (chapitre limites)
	AxSYM Prolactin	AVERTISSEMENT (chapitre limites)
ALDATIS	ECLECTICA Prolactin	NON
BECKMAN COULTER	ACCESS PROLACTINE	NON
BIOMERIEUX	VIDAS Prolactin	AVERTISSEMENT (chapitre limites)
BIOSOURCE	PRL-IRMA	NON
BRAHMS	Prolactin KRYPTOR	NON
DIASORIN	PROL-CTK-4	NON
	LIAISON Prolactine	AVERTISSEMENT (chapitre limites)
IMMUNOTECH	Prolactin IRMA	NON
ORTHO CLINICAL DIAGNOSTICS	Vitros Prolactine	NON
PERKIN ELMER	AutoDELFLIA Prolactin	AVERTISSEMENT (chapitre prélèvement et traitement des échantillons et chapitre limitation)
	DELFLIA Prolactin	AVERTISSEMENT (chapitre prélèvement et traitement des échantillons et chapitre limitation)
ROCHE DIAGNOSTICS	Prolactin II	OUI « Les deux anticorps montrent une faible réactivités avec la plupart des formes de macroprolactine » + protocole de prétraitement des échantillons en cas d'hyperprolactinémie
SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS DIAGNOSTICS	PROLACTINE ACS 180	NON
	PROLACTINE (PRL) ADVIA CENTAUR	NON
	Immulite 1000 Prolactine	NON
	Immulite 2000 Prolactine	NON
	Immulite 2500 Prolactine	NON
TOSOH BIOSCIENCE	ST AIA-PACK PRL	NON

ANNEXE III

Raccordement métrologique et facteur de conversion

FABRICANT	NOM DU DISPOSITIF	RACCORDEMENT METROLOGIQUE	FACTEUR DE CONVERSION
ABBOTT DIAGNOSTICS	ARCHITECT Prolactin	Non précisé	Concentration en ng/ml x 21 = mUI/l
	AxSYM Prolactin	Non précisé	21.2 (automatique – par rapport au 84/500)
ALDATIS	ECLECTICA Prolactin	1µUI/ml prolactine Electica = 1,1 µUI/ml prolactine OMS 83/573	µUI/ml x 0,05 = ng/ml
BECKMAN COULTER	ACCESS PROLACTIN	84/500 (notice calibrateur)	µg/l = ng/ml non précisé entre ng et µUI
BIOMERIEUX	VIDAS Prolactin	84/500	1 ng 1 ^{er} IRP 75/504 = 32 µUI 1ng 3ème 1S 84/500 = 21 µUI
BIOSOURCE	PRL-IRMA	84/500	1ng calibrateur = 29µUI
BRAHMS	Prolactin KRYPTOR	Non précisé	1ng = 21µUI/ml (selon 84/500)
DIASORIN	PROL-CTK-4	84/500	1ng = 30,3 µUI
	LIAISON Prolactine	84/500	1 ng = 21,2 mUI/l
IMMUNOTECH	Prolactin IRMA	84/500	1 ng = 30,3 µUI
ORTHO CLINICAL DIAGNOSTICS	Vitros Prolactine	84/500	ng /ml = mUI /l x 0,047
PERKIN ELMER	AutoDELFIA Prolactin	84/500	1ng/ml = 36 mUI/l
	DELFIA Prolactin	84/500	1ng/ml = 36 mUI/l
ROCHE DIAGNOSTICS	Prolactin II	84/500	µUI/ml 1 x 0,047 = ng/ml ng/ml x 21,2 = µUI/ml
SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS DIAGNOSTICS	PROLACTINE ACS 180	84/500	1 ng/ml = 21,2 µUI/ml
	PROLACTINE (PRL) ADVIA CENTAUR	84/500	1 ng/ml = 21,2 µUI/ml
	Immulite 1000 Prolactine	84/500	ng/ml x 21,1 = mUI/l
	Immulite 2000 Prolactine	84/500	ng/ml x 21,1 = mUI/l
	Immulite 2500 Prolactine	84/500	ng/ml x 21,1 = mUI/l
TOSOH BIOSCIENCE	ST AIA-PACK PRL	83/562 (Notice calibrateurs)	µg/l = ng/ml non précisé entre ng et µUI

ANNEXE IV- Bibliographie

- Bach-Ngohou K, Masson D, Arnault-Ouary G et al. Dépistage des macroprolactines par précipitation à la Protéine A. *Immunoanal Biol Spec* 2003;18:108-12.
- Coussieu C. Le dosage de la prolactine aujourd'hui. *Immunoanal Biol Spec* 2000;15:186-90.
- Ellis G. Degradation of crystalline polyethylene glycol 6000 and its effect on assays for macroprolactin and other analytes. *Clin Biochem* 2006;39:1035-40
- Ellis MJ, Reed MR, Livesey JH. Cross-reactivities of macroprolactin and big-prolactin in three commercial immunoassays for prolactin : a chromatographic analysis. *Clin Biochem* 2007;40:1285-90.
- Fahie-Wilson M, Bieglmayer C, Kratzsch J et al. Roche Elecsys prolactin II assay: reactivity with macroprolactin compared with eight commercial assays for prolactin and determination of monomeric precipitation with polyethylene glycol. *Clin Lab* 2007;53:485-92.
- Fahie-Wilson MN, Ellis AR, Seth J. Macroprolactin – a major problem in immunoassays for prolactin. *Clin Chem*. 1999;45(No 6, Suppl):A83.
- Fahie-Wilson MN, John R, Ellis AR. Macroprolactin; high molecular mass forms of circulating prolactin. *Ann Clin Biochem* 2005;42:175-92
- Fahie-Wilson MN, Soule SG. Macroprolactinaemia: contribution to hyperprolactinaemia in a district general hospital and evaluation of a screening test based on precipitation with polyethylene glycol. *Ann Clin Biochem* 1997;34:252-8
- Fahie-Wilson MN. Detection of macroprolactin causing hyperprolactinemia in commercial assays for prolactin. *Clin Chem* 2000;46:2022-3.
- Jackson RD, Wortsman J, Malarkey WB. Macroprolactinemia presenting like a pituitary tumor. *Am J Med* 1985;78:346-50.
- Kavanagh L, McKenna TJ, Fahie-Wilson MN et al. Specificity and clinical utility of methods for the detection of macroprolactin. *Clin Chem* 2006;52:1366-72.
- Landberg E, Wahlberg J, Ryden I, Ardisson BM, Ekman B. Detection of molecular variants of prolactin in human serum, evaluation of a method based on ultrafiltration. *Clin Chim Acta* 2007;376:220-5.
- Rojat P, Bernard M, Coussieu C. Une alternative à la chromatographie pour la détection de la macroprolactine : calcul du rapport de deux immunodosages de la prolactine : Immulite 2000 et Kryptor. *Immunoanal Biol Spec* 2007;22 :115-9.
- Sapin R, Gasser F, Grucker D. Free prolactin determinations in hyperprolactinemic men with suspicion of macroprolactinemia. *Clin Chim Acta* 2002;316:33-41.
- Smith TP, Suliman AM, Fahie-Wilson MN et al. Gross variability in the detection of prolactin in sera containing big big prolactin (macroprolactin) by commercial immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5410-5.
- Sapin R, Kertesz G. Macroprolactin detection by precipitation with Protein A-sepharose: a rapid screening method compared with polyethylene glycol precipitation. *Clin Chem* 2003;49:502-5.
- Schiettecatte J, De Schepper J, Velkeniers B, Smits J, Van Steirteghem A. Rapid detection of macroprolactin in the form of prolactin-immunoglobulin G complexes by immunoprecipitation with anti-human IgG-agarose. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:1244-8.
- Schiettecatte J, Van Opdenbosch A, Anckaert E, De Schepper J, Poppe K, Velkeniers B, et al. Immunoprecipitation for rapid detection of macroprolactin in the form of prolactin-immunoglobulin complexes. *Clin Chem* 2005;51:1746-8.