

Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale

hGH – PTH – 25 OH Vitamine D 14GPV1 novembre 2014

**Hormone de croissance (hGH)
Parathormone (PTH)
25 OH Vitamine D**

février 2016

Michèle NOEL (ANSM)
Monique LEBAN (Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris)

Opération	14GPV1
Expédition	19/11/2014
Clôture	15/12/2014
Edition des comptes-rendus individuels	1/04/2015
Paramètres contrôlés	hGH, PTH, 25 OH Vitamine D
Echantillons envoyés	GH206, GH207, PTH141, PTH142, VITD141, VITD142
Nombre de laboratoires concernés*	782
Nombre de laboratoires participants**	760

* Laboratoires ayant déclaré à l'ANSM pratiquer les analyses concernées par l'envoi.

** Laboratoires ayant saisi leurs résultats sur internet avant la date de clôture de l'opération.

Résumé de l'opération

En 2014, une opération de contrôle de qualité portant sur le dosage de l'hormone de croissance (hGH), de la parathormone (PTH) et de la 25 OH vitamine D a été réalisée. Les laboratoires concernés ont largement participé (participation de 97,2%).

Lors de cette opération, réalisée en novembre 2014, les échantillons envoyés pour contrôler l'hGH (GH206 et GH207) étaient des pools lyophilisés de sérums natifs. Les échantillons envoyés pour contrôler la PTH étaient issus d'une part d'un pool lyophilisé de sérums natifs (PTH142), d'autre part d'un pool lyophilisé de sérums surchargé avec le standard international SI 95/646 (PTH141). Les échantillons permettant de doser la 25 OH vitamine D étaient constitués d'un pool sérique natif sans surcharge (VITD141) et d'un pool sérique surchargé en 25 OH vitamine D3 (VITD142).

Concernant l'hGH, en 2014, malgré l'apparition de nouvelles trouses de dosage, les résultats obtenus ont confirmé une stabilisation des discordances inter-techniques.

Concernant la PTH, la dispersion inter-laboratoires inter-techniques est importante, expliquée par l'existence de réactions croisées avec les fragments « non 1-84 » et le manque d'homogénéité de la standardisation des trouses. Après expression des résultats en multiple de la limite supérieure des valeurs usuelles (selon les recommandations KDIGO 2009), l'écart inter-techniques est légèrement atténué.

Concernant la 25 OH vitamine D, la dispersion inter-laboratoires inter-techniques des résultats obtenus est correcte pour les échantillons non surchargés (VITD141). Pour de nombreuses trouses ou techniques, la dispersion inter-laboratoires intra-technique est améliorable.

hGH

Echantillons GH206 – GH207

Méthode statistique et expression des résultats

Le traitement statistique des données comporte plusieurs étapes :

- Calcul de la valeur cible : vu le nombre faible de résultats, c'est la médiane (Med), toutes techniques confondues ainsi que la médiane pour la trousse utilisée. Le rapport (R) entre la médiane obtenue pour chaque trousse et la médiane obtenue toutes techniques confondues est calculé.
- Calcul des paramètres estimant la dispersion : coefficient de variation tronqué (CVtr) et espace interquartile. Le CVtr (écart-type / moyenne exprimé en %) est calculé après une troncature à 2 écarts-types, c'est à dire après élimination des valeurs extrêmes en dehors de la moyenne \pm 2 écarts-types. L'espace interquartile représente l'intervalle centré sur la médiane qui comprend 50% de l'ensemble des données. Ces paramètres ne sont calculés que si l'effectif est suffisant ($n \geq 3$).
- Calcul du CV intra-réactif médian : cette valeur sépare les réactifs en 2 groupes d'effectifs égaux : la moitié des réactifs présente un CVtr intra-réactif inférieur ou égal au CV médian.
- La comparaison des résultats entre eux est effectuée par des tests non paramétriques adaptés (test de Kruskal Wallis, test de Wilcoxon). Les résultats sont significativement différents si $p < 0,05$.
- Des limites acceptables (LA) sont utilisées pour apprécier les résultats obtenus par chaque laboratoire. Ces limites tiennent compte des performances analytiques des systèmes de dosage présents sur le marché mais également des exigences cliniques. Les LA sont exprimées en % et permettent de délimiter de part et d'autre de la cible (médiane obtenue avec la même trousse) un intervalle à l'intérieur duquel un résultat est considéré comme « acceptable ». La limite acceptable utilisée lors de l'opération 14GPV1 est de 12%.

Définition des échantillons

Deux échantillons lyophilisés ont été envoyés lors de l'opération 14 GPV1. Ils ont été fabriqués à partir de pools sériques natifs non surchargés.

Avant l'envoi, l'expert a vérifié la concentration en hGH, ainsi que la stabilité à 4°C après reconstitution (tableau I). Les résultats ne sont pas statistiquement différents (test de Wilcoxon).

En 2014, la concentration des échantillons se situait à des valeurs encadrant le seuil utilisé pour définir le déficit en hGH chez l'enfant (GH206 inférieur à 20 mUI/L et GH207 supérieur à 20 mUI/L).

tableau I : résultats de l'étude de stabilité.

	GH206		GH207	
	résultat à T0	résultat à T48 heures	résultat à T0	résultat à T48 heures
Médiane (mUI/L)	12,2	11,7	26,2	25,6

Réactifs utilisés

La répartition des trousses de réactifs utilisées lors de l'opération 14GPV1 est donnée dans le tableau II. La figure 1 illustre la répartition des trousses de dosage utilisées. Les 9 trousses utilisées sont toutes des techniques immunométriques à deux sites (méthode « sandwich ») qui utilisent :

- un traceur radioactif pour trois d'entre elles : Irma DIASOURCE [AM] ; RIACT CISBIO [BN] ; Irma BECKMAN, [BO],
- un traceur non isotopique pour les six autres : AIA TOSOH [DL] ; Access BECKMAN [QE] ; Elecsys ROCHE [RD] ; Immulite SIEMENS [SA] ; Isys IDS [SC] ; Liaison DIASORIN [S8]. Ces dernières sont automatisées.

Au total, 8% des laboratoires ayant dosé l'hGH lors de l'opération 14GPV1 utilisent une technique avec traceur radioactif, confirmant la diminution progressive du nombre d'utilisateurs des techniques isotopiques amorcée depuis 2000 (20% en 2010 et en 2011, 14,7% en 2012, 12,7% en 2013). Quatre trousse dont 3 utilisant une technique avec marqueurs radioactifs sont très peu utilisées (moins de 5 utilisateurs).

En 2014, les trousse de réactif sont toutes standardisées sur le Standard International : SI 98/574, une préparation d'hGH recombinante (isoforme 22 kDa).

figure 1 : répartition des trousse de dosage utilisées pour doser l'hGH lors de l'opération 14GPV1.

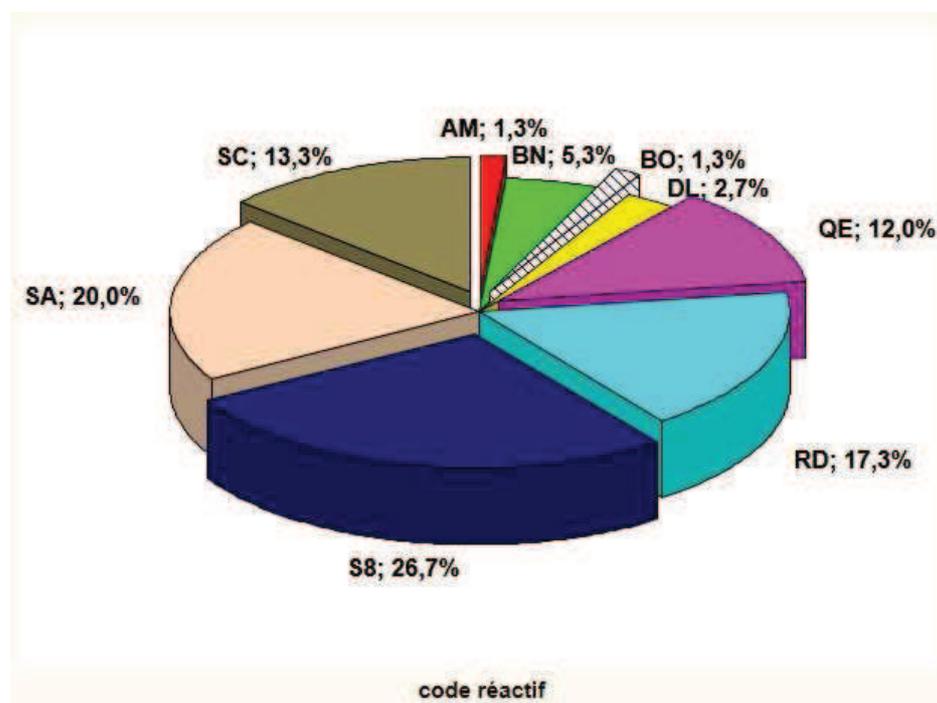


tableau II : réactifs utilisés pour doser l'hGH lors de l'opération 14GPV1.

Code	technique	trousse, distributeurs	Nombre d'utilisateurs
			14GPV1
AM	isotopique	IRMA, BRAHMS	1
BN		RIACT, Cisbio Bioassays	4
BO		IRMA GH, BECKMAN	1
DL	non isotopique	AIA Pack / STAT AIA Pack, TOSOH	2
QE		Access, BECKMAN	9
RD		Cobas, ROCHE	13
S8		Liaison, DIASORIN	20
SA		Immulite, SIEMENS	15
SC		Isys, IDS	10

Résultats des participants

Le dosage de cet analyte a été réalisé par 9,9% des participants. Le nombre de laboratoires ayant rendu des résultats est stable depuis 2012. Les principaux résultats statistiques concernant l'opération 14GPV1 sont donnés dans le tableau III et sur la figure 2.

Pour l'échantillon GH206 de concentration proche de 10 mUI/L (la médiane toutes techniques est de 12,1 mUI/L), deux résultats aberrants ont été exclus des calculs statistiques. La dispersion inter-laboratoires inter-réactifs est stable par rapport aux résultats obtenus en 2012 (2012 : 15,3% versus 2014 : 16,2%). Les résultats diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal Wallis, $p < 0,0001$). La trousse Cobas ROCHE [RD] donne des résultats statistiquement plus haut que ceux obtenus par les autres trousse.

L'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts Cobas ROCHE [RD] et celle donnant les résultats les plus bas Access BECKMAN [QE] est de 50% (expression en % par rapport à la médiane toutes techniques), en légère détérioration en regard du résultat obtenu en 2012 (43%).

Les trousse utilisées présentent une précision correcte avec des CV inter-laboratoires intra-réactif proche de 5%. La valeur médiane des CV inter-laboratoires intra-réactif est de 3,9%, en amélioration par rapport au résultat de 2012 (5,7%).

De même, pour l'échantillon GH207 de concentration proche de 20 mUI/L, la dispersion inter-laboratoires inter-réactifs est stable par rapport aux résultats obtenus en 2012 (2012 : 10,7% versus 2014 : 11,3%).

Les résultats diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal Wallis, $p < 0,0001$). Les trousse Cobas ROCHE [RD] et Immulite SIEMENS [SA] donnent des résultats statistiquement plus hauts que ceux obtenus par les trois autres trousse.

Les trousse utilisées présentent une précision correcte avec des CV inter-laboratoires intra-réactif proches de 5%. La valeur médiane des CV inter-laboratoires intra-réactif est de 3,4%, en amélioration en regard du résultat de 2012 (6,2%).

tableau III : résultats d'hGH obtenus lors de l'opération 14GPV1 (résultats exprimés en mUI/L).

code	distributeur	Réactif	N	Ntr	Med (mUI/L)	R (%)	Interquartile (mUI/L)	Min (mUI/L)	Max (mUI/L)	Mtr (mUI/L)	CVtr (%)
GH206											
		Toutes techniques	75	73	12,10	100	11,0-13,5	8,00	16,50	12,17	16,16
AM	DIASOURCE	hGH IRMA	1	1	8,70	72	NC			8,70	
BN	CISBIO	hGH-RIACT	4	4	10,30	85	9,35-10,75	8,80	10,80	10,05	9,21
BO	BECKMAN COULTER	IRMA GH (Immunotech)	1	1	8,10	67	NC			8,10	
DL	TO SOH Biosciences	AIA Pack hGH / Stat AIA Pack	2	2	13,65	113	NC	13,50	13,80	13,65	
QE	BECKMAN COULTER	Access Ultrasensitive hGH	9	8	9,30	77	8,9-9,6	8,00	9,70	9,34	3,66
RD	ROCHE	hGH Cobas	13	12	15,40	127	14,6-15,9	13,00	16,50	15,32	5,38
S8	DIASORIN S.A.	Liaison hGH	20	19	11,85	98	11,4-12,3	9,20	12,60	11,82	4,00
SA	SIEMENS MED.SOL. DIAGN.	Immulite - Immulite 000 / Immulite 2000-2000Xpi	15	14	13,40	111	12,9-13,9	12,50	14,60	13,30	3,92
SC	IDS	hGH Isys	10	9	11,30	93	11,1-11,7	10,70	12,90	11,29	3,69
GH207											
		Toutes techniques	74	73	26,00	100	24,2-28,5	17,60	49,60	26,14	11,34
AM	DIASOURCE	hGH IRMA	1	1	21,80	84	NC			21,80	
BN	CISBIO	hGH-RIACT	4	4	23,15	89	22,3-24,8	21,60	25,90	23,45	7,65
BO	BECKMAN COULTER	IRMA GH (Immunotech)	1	1	17,60	68	NC			17,60	
DL	TO SOH Biosciences	AIA Pack hGH / Stat AIA Pack	2	2	28,30	109	NC	28,10	28,50	28,30	
QE	BECKMAN COULTER	Access Ultrasensitive hGH	9	9	21,40	82	21-22	20,50	22,50	21,49	2,97
RD	ROCHE	hGH Cobas	13	11	29,60	114	29,1-29,9	27,40	32,10	29,50	1,40
S8	DIASORIN S.A.	Liaison hGH	19	18	25,40	98	24,9-26,1	20,00	49,60	25,59	4,21
SA	SIEMENS MED.SOL. DIAGN.	Immulite - Immulite 000 / Immulite 2000-2000Xpi	15	14	28,40	109	27,8-28,9	26,50	31,80	28,44	3,82
SC	IDS	hGH Isys	10	9	24,65	95	24,5-25,1	24,00	26,00	24,68	1,58

N : nombre de valeurs traitées

Ntr : nombre de valeurs restant après élimination de celles situées au-delà de 2 écarts-types de part et d'autre de la moyenne

Med : médiane

R : rapport entre la médiane par trousse et la médiane toutes techniques confondues

Interquartile : intervalle centré sur la médiane comprenant 50% de l'ensemble des données.

Min : minimum

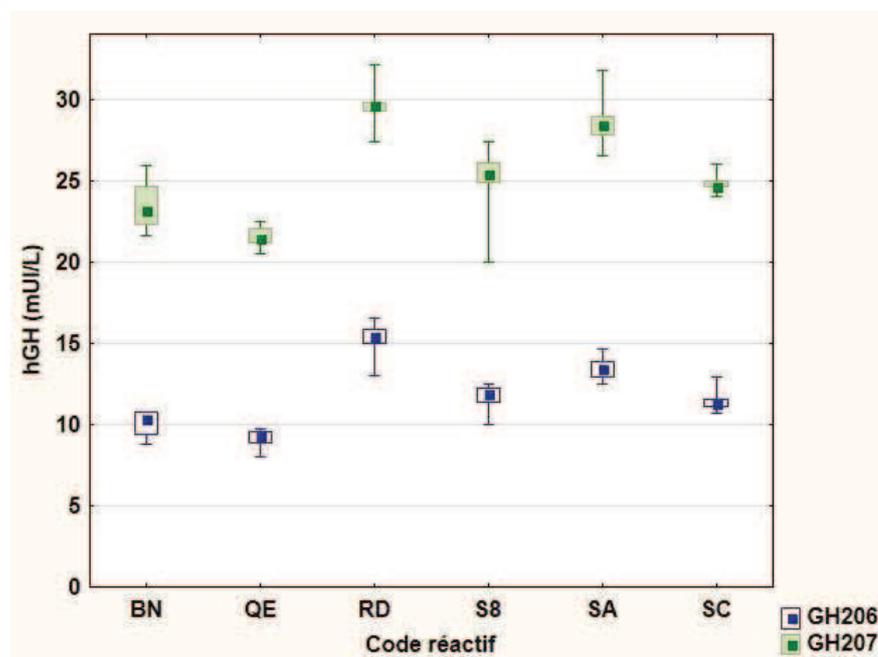
Max : maximum

Mtr : moyenne arithmétique calculée à partir de Ntr

CVtr : coefficient de variation calculé à partir de l'effectif tronqué (voir paragraphe méthode statistique).

NC : non calculé

figure 2 : diagramme « boîte et moustaches » des résultats obtenus lors de l'opération 14GPV1 pour l'hGH avec les réactifs les plus utilisés ($n > 3$). Les boîtes représentent l'espace inter-quartile (percentile 75 – percentile 25) ainsi que la position de la médiane (point), les « moustaches » positionnent les percentiles 5 et 95.



	Trousses, distributeurs
BN	hGH-RIACT, Cisbio Bioassays
QE	Access hGH, BECKMAN COULTER
RD	hGH Cobas, ROCHE
S8	Liaison hGH, DIASORIN
SA	Immulite, SIEMENS
SC	Isys hGH, IDS-ISYS

Commentaire

Lors des opérations du Contrôle national de qualité effectuées depuis 2005, les biologistes doivent préciser : le standard international, l'unité et le facteur de conversion utilisés habituellement pour le rendu des résultats.

L'analyse des réponses montre que tous les résultats sont exprimés par rapport au standard international SI 98/574. De plus, les laboratoires suivent majoritairement les recommandations SFBC (1) avec 52 laboratoires soit 69,3% exprimant strictement leurs résultats en mUI/L du SI 98/574. Pour 7 laboratoires soit 9,3%, le rendu des résultats se fait en mUI/L et en ng/mL du SI 98/574. Enfin, les laboratoires rendant uniquement leurs résultats en ng/mL utilisent tous un facteur de conversion correct. Ces résultats sont donc très satisfaisants : en effet, en 2014, les 9 trousse de dosage utilisées en France sont calibrées contre le SI 98/574 et tous les laboratoires connaissent le standard international utilisé pour la calibration de leur trousse.

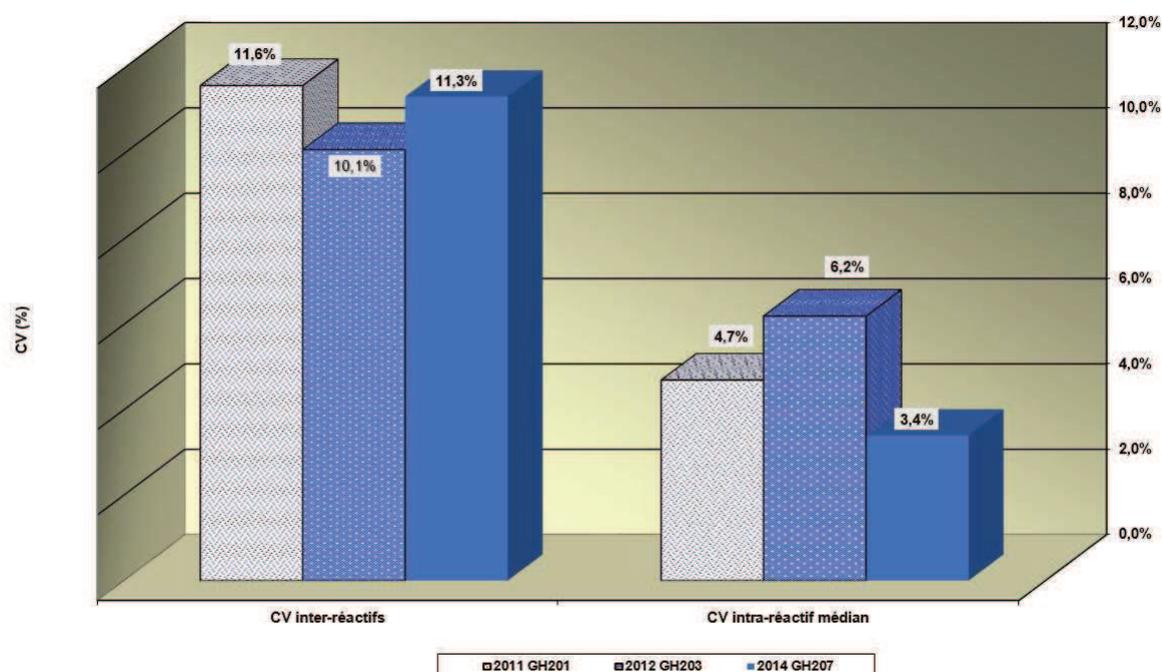
Rappelons que le standard international SI 98/574, constitué d'hGH recombinante (isoforme 22 kDa), a une activité biologique de 3 μ UI/ng (2). Pour toutes les trousse étalonnées contre le SI 98/574, seul le facteur de conversion indiqué par l'OMS, c'est à dire 3, doit être utilisé pour passer des ng aux μ UI.

Le seuil définissant le déficit en GH de l'enfant est toujours de 20 mUI/L (arrêté du 24 janvier 1997). De même, la recommandation émise par la SFBC de rendre les résultats en « mUI/L » est toujours d'actualité

(1). Il faut toutefois noter que le consensus international sur le dosage d'hGH et d'IGF-I recommande un rendu des valeurs d'hGH en ng/ml à condition que les trousse soient toutes calibrées contre le standard SI 98/574 (3). Dans le cadre du déficit en hormone de croissance chez l'enfant, un rendu des résultats en ng/mL nécessiterait donc de redéfinir les seuils diagnostiques et thérapeutiques, le seuil « historique » de « 10 ng/mL » n'étant plus adapté.

Lors de l'opération 2014, un échantillon de concentration voisine de 20 mUI/L était contrôlé. La comparaison des résultats avec ceux obtenus en 2011 et 2012 avec un échantillon de concentration comparable suggère une relative stabilité de la dispersion des résultats inter-réactifs et une amélioration de la précision des trousse (figure 3). Ainsi, le CV intra-réactif médian qui était de 6,2 % en 2012 est de 3,4% en 2014.

figure 3 : évolution de la dispersion des résultats inter et intra-réactifs entre 2011 et 2014 pour des échantillons de concentration voisine de 20 mUI/L d'hGH.



Bibliographie

1. BAYLE M et al (Groupe de travail SFBC de la section « Evaluation des dosages des paramètres de l'axe somatotrope »). Recommandations pour l'harmonisation des techniques de dosage sérique d'hormone de croissance. Ann. Biol. Clin., 2004, 62, 155-163.
2. BRISTOW AF International standards for growth hormone. Horm Res 1999, 51(suppl 1), 7-12.
3. CLEMMONS D Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays. Clinical Chemistry, 2011, 57, 555-559.

PTH

Echantillons PTH141 et PTH142

Méthode statistique et expression des résultats

L'analyse statistique comporte les étapes suivantes :

- Exclusion des valeurs aberrantes très éloignées des autres résultats correspondant à des erreurs grossières par la méthode de Tukey.
- Calcul de la valeur cible (moyenne tronquée, Mtr) sur l'ensemble des résultats et pour chaque réactif : la moyenne est obtenue après une double troncature à 2 écarts-types, c'est à dire après deux éliminations successives des valeurs en dehors de la moyenne ± 2 écarts-types. Cette double troncature a pour but de stabiliser la valeur cible en éliminant les valeurs extrêmes. Lorsqu'un même réactif peut être utilisé sur plusieurs automates, une comparaison statistique des résultats des couples « réactif/automate » est effectuée. Les résultats sont regroupés si aucune différence n'est notée.
- Calcul du coefficient de variation inter-laboratoires obtenu après cette double troncature (CVtr) sur l'ensemble des résultats et pour chaque réactif : il est exprimé en % et calculé en divisant l'écart-type par la moyenne. Il estime la dispersion des résultats.
 - Ces calculs sont réalisés lorsque l'effectif avant troncature est suffisant ($n \geq 5$).
 - Calcul du CV intra-réactif médian : il correspond à la valeur médiane des CVtr inter-laboratoires intra-réactif, cette valeur sépare les réactifs en 2 groupes d'effectifs égaux. La moitié des réactifs présente un CVtr intra-réactif inférieur ou égal au CV médian.
 - Des limites acceptables (LA) sont utilisées pour apprécier les résultats obtenus par chaque laboratoire. Ces limites tiennent compte des performances analytiques des systèmes de dosage présents sur le marché mais également des exigences cliniques. Les LA sont exprimées en % et permettent de délimiter de part et d'autre de la cible (moyenne tronquée obtenue avec la même trousse) un intervalle à l'intérieur duquel un résultat est considéré comme « acceptable ». Lors de l'opération 14GPV1, une LA de 15% a été appliquée.

Définition des échantillons

Deux échantillons lyophilisés ont été envoyés lors de l'opération 14GPV1. Ils ont été fabriqués d'une part, à partir d'un pool de sérums natifs surchargés avec le standard international SI 95/646 (PTH141) et d'autre part, à partir d'un pool de sérums natifs non surchargés (PTH142).

A la reconstitution, de nombreux biologistes ($n=21$) ont signalé des problèmes de solubilisation de l'échantillon PTH142 et la présence de flocculats blancs, liés sans doute à la présence dans les échantillons de caillots de fibrine. Les résultats obtenus en présence de coagulum étant parfois fortement perturbés, les résultats de cet échantillon n'ont pas été évalués.

Avant l'envoi, l'expert a vérifié la concentration en PTH, ainsi que la stabilité à 4°C après reconstitution (tableau IV). Il était recommandé de doser l'échantillon dans les 4 heures suivant la reconstitution.

La concentration de l'échantillon PTH141 se situait dans la fourchette des valeurs usuelles et celle de l'échantillon PTH142 se caractérisait par une valeur élevée largement supérieure à celles-ci.

tableau IV : résultats de l'étude de stabilité.

	PTH141		PTH142	
	résultat à T0	résultat à T4 heures	résultat à T0	résultat à T4 heures
Moyenne (ng/L)	46,8	47,7	244,3	239,1

Réactifs utilisés

Au total 12 trousse sont utilisées, ce sont des immuno-dosages de type « sandwich » automatisés pour la plupart. Trois trousse sont très peu utilisées : la trousse Elsa PTH Irma Cisbio Bioassays [BN], 1

utilisateurs ; la trousse Vitros PTH ORTHO [P5], 7 utilisateurs et la trousse Liaison N-Tact DIASORIN [S8], 6 utilisateurs.

La répartition des trousse de réactif les plus utilisées ($n \geq 5$) lors de l'opération 14GPV1 est donnée dans le tableau V et sur la figure 4.

Les 11 trousse les plus utilisées sont toutes, sauf deux, ([R8] LIAISON 1-84 PTH, DIASORIN et [ED] Cobas PTH bio-intacte ROCHE), des dosages dits de deuxième génération. Ces dosages de seconde génération sont configurés pour reconnaître la PTH intacte (PTH1-84) mais reconnaissent également d'autres fragments circulants dont beaucoup sont inactifs. Plus récemment des dosages dits de troisième génération ont été mis au point. Ils sont d'un point de vue analytique plus spécifiques de la PTH1-84.

figure 4 : répartition des trousse de dosage les plus utilisées ($n \geq 5$) pour doser la PTH lors de l'opération 14GPV1.

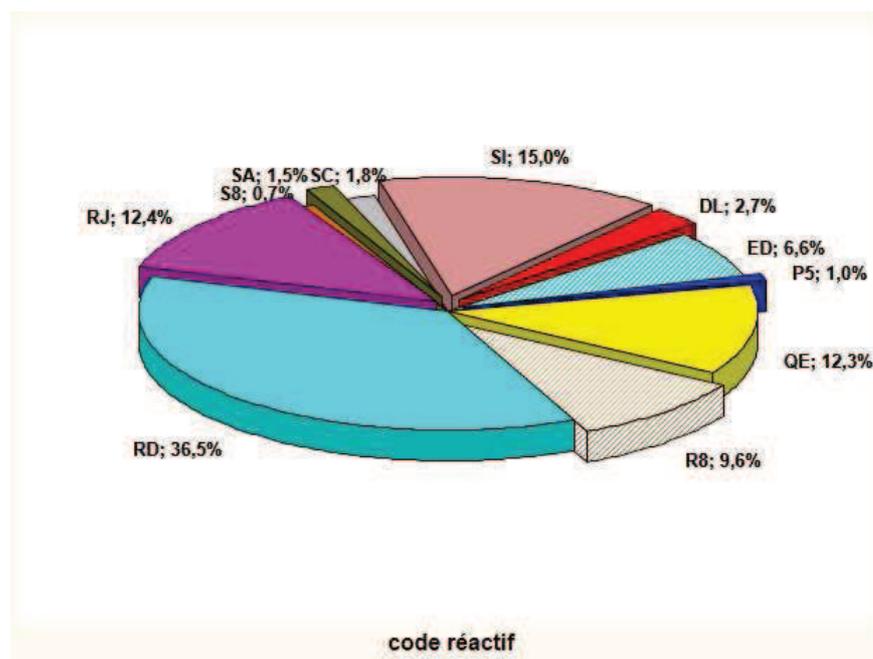


tableau V : réactifs les plus utilisés ($n \geq 5$) pour doser la PTH lors de l'opération 14GPV1.

Code	trousse, distributeurs	Nombre d'utilisateurs
		14GPV1
DL	STAT-AIA PACK intact PTH, TOSOH	16
ED	Cobas PTH bio-intacte, ROCHE	39
P5	VITROS PTH intacte, ORTHO	7
QE	Access Intact PTH, BECKMAN	73
R8	LIAISON 1-84 PTH, DIASORIN	55
RD	Cobas PTH, ROCHE	217
RJ	ARCHITECT Intact PTH, ABBOTT	74
S8	LIAISON N-Tact PTH, DIASORIN	6
SA	IMMULITE PTH intacte, SIEMENS	9
SC	PTH Intacte ISYS, IDS	11
SI	ADVIA Centaur PTH intacte, SIEMENS	89

Résultats des participants

Le dosage de la PTH a été réalisé par 76,2% des participants. Les principaux résultats statistiques concernant l'opération 14GPV1 sont donnés dans le tableau VI et sur les figures 4, 5, 6 et 7.

La distribution des résultats est d'allure plurimodale pour l'échantillon PTH142. La dispersion inter-laboratoires globale est importante : PTH141, CVTr = 15,7% ; PTH142, CVTr = 18,9%.

Concernant l'échantillon PTH141, l'écart entre la moyenne de la trousse donnant les résultats les plus élevés ([SA], Immulite SIEMENS) et celle donnant les résultats les plus bas ([R8] Liaison 1-84 PTH DIASORIN) est important (95%, expression en % par rapport à la moyenne toutes techniques) sans modification en regard des résultats obtenus en 2012 pour l'échantillon PTH122. De plus, les résultats diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal Wallis, $p < 0,0001$). La trousse [SA] Immulite SIEMENS donne des résultats statistiquement plus élevés que ceux obtenus par les autres trouses.

L'une des deux trousse dites de troisième génération [R8] Liaison 1-84 PTH DIASORIN donne des résultats statistiquement plus bas que ceux obtenus par les autres trouses.

De même l'échantillon pour PTH142, l'écart entre la moyenne de la trousse donnant les résultats les plus élevés ([RJ], Architect ABBOTT) et celle donnant les résultats les plus bas ([R8] Liaison 1-84 PTH DIASORIN) est important (88%) en légère amélioration en regard des résultats obtenus en 2013 pour l'échantillon PTH131. De plus, les résultats diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal Wallis, $p < 0,0001$). Pour les trouses avec plus de 5 utilisateurs, les trouses [RJ] Architect ABBOTT et [SA] Immulite SIEMENS donnent des résultats statistiquement plus élevés que ceux obtenus par les autres trouses.

Les deux trouses dites de troisième génération [R8] Liaison 1-84 PTH DIASORIN et [ED] Cobas PTH1-84 ROCHE donnent des résultats statistiquement plus bas que ceux obtenus par les autres trouses.

Même après exclusion des résultats obtenus par les deux trouses de 3^e génération, l'écart inter-techniques des trouses de seconde génération demeure important (49 %).

Pour les échantillons PTH141 et PTH142, toutes les trouses présentent une précision correcte avec des CV inter-laboratoires intra-réactif inférieurs à 10%. La valeur médiane des CV inter-laboratoires intra-réactif est de 5,8%, stable en regard du résultat obtenu en 2012 et en 2013 pour l'échantillon PTH122 (6,3%) et PTH131 (5,4%).

Les néphrologues recommandent de rendre les concentrations de PTH des patients dialysés non pas en valeur absolue mais en multiple des Limites Supérieures (LS) des valeurs usuelles de la trousse de dosage utilisée (4). Le tableau VII propose pour les trouses les plus utilisées : la LS des valeurs usuelles fournies dans les notices des fabricants et la valeur moyenne obtenue pour chaque trousse exprimée en multiple de la LS. L'expression en multiple de la LS n'améliore que légèrement l'écart inter-trouses.

tableau VI : résultats de la PTH lors de l'opération 14GPV1 (résultats exprimés en ng/L). En raison de la dispersion des résultats, la moyenne toutes techniques est donnée à titre indicatif.

code	distributeur	Réactif	Nbnt	Moytr	CVtr
PTH141					
		Toutes techniques	587	50,68	15,7
DL	TO SOH Biosciences	ST AIA-PACK intact PTH	16	52,24	7,7
ED	ROCHE Diag.	Cobas PTH (1-84)	38	49,32	5,7
P5	ORTHO Clin Diag.	VITROS PTH intacte	6	61,75	4,3
QE	BECKMAN COULTER	Access Intact PTH	71	53,29	5,9
R8	DIASORIN S.A.	Liaison 1-84 PTH	55	33,39	6,5
RD	ROCHE Diag.	Cobas PTH	215	45,72	4,3
RJ	ABBOTT Diag.	Architect Intact PTH	73	65,71	9,0
S8	DIASORIN S.A.	Liaison N-Tact II PTH	4	49,45	8,8
SA	SIEMENS MED.SOL. DIAGN.	Intact PTH Immulite	9	81,64	7,3
SC	IDS	PTH intacte Isys	11	46,96	5,4
SI	SIEMENS MED. SOL. DIAGN.	Intact PTH ADVIA Centaur	87	60,78	5,0
PTH142					
		Toutes techniques	573	261,36	18,9
DL	TO SOH Biosciences	ST AIA-PACK intact PTH	16	259,40	5,8
ED	ROCHE Diag.	Cobas PTH (1-84)	35	162,94	6,1
P5	ORTHO Clin Diag.	VITROS PTH intacte	6	295,13	3,9
QE	BECKMAN COULTER	Access Intact PTH	70	264,50	6,3
R8	DIASORIN S.A.	Liaison 1-84 PTH	54	139,74	7,9
RD	ROCHE Diag.	Cobas PTH	206	246,11	4,1
RJ	ABBOTT Diag.	Architect Intact PTH	72	370,23	6,6
S8	DIASORIN S.A.	Liaison N-Tact II PTH	4	311,25	4,4
SA	SIEMENS MED.SOL. DIAGN.	Intact PTH Immulite	9	330,78	3,3
SC	IDS	PTH intacte Isys	11	241,83	7,0
SI	SIEMENS MED. SOL. DIAGN.	Intact PTH ADVIA Centaur	88	304,40	4,4

Pour 1 laboratoire dosage effectué avec Elsa PTH Cisbio [BN], résultat PTH141 : 48 ng/L ; PTH142 : 203 ng/L

tableau VII : résultats de la PTH lors de l'opération 14GPV1 : résultats exprimés en multiple de la limite supérieure des valeurs usuelles (sérum) indiquées dans les notices.

code	distributeur	réactif	Limite Supérieure (LS) des Valeurs Usuelles (ng/L)	Moyenne en multiple de LS - PTH141	Moyenne en multiple de LS - PTH142
DL	TOSOH Biosciences	ST AIA-PACK intact PTH	64,0	0,81	4,05
ED	ROCHE Diag.	Cobas PTH bio-intacte	56,9	0,86	2,86
P5	ORTHO Clin Diag	VITROS PTH intacte	53,5	1,15	5,51
QE	BECKMAN COULTER	Access Intact PTH	88,0	0,60	3,00
R8	DIASORIN S.A.	Liaison 1-84 PTH	36,8	0,91	3,79
RD	ROCHE Diag.	Cobas PTH	65,0	0,70	3,78
RJ	ABBOTT Diag.	Architect Intact PTH	68,3	0,96	5,42
S8	DIASORIN S.A.	Liaison N-Tact PTH	87,1	0,56	3,57
SA	SIEMENS M.S. D.	PTH intacte Immulite	67,0	1,21	4,93
SC	IDS	PTH intacte Isys	78,4	0,60	3,08
SI	SIEMENS M.S. D.	Intact PTH ADVIA Centaur	72,0	0,84	4,22

figure 4 : échantillon PTH141, histogramme de distribution des résultats de la PTH « toutes techniques ».

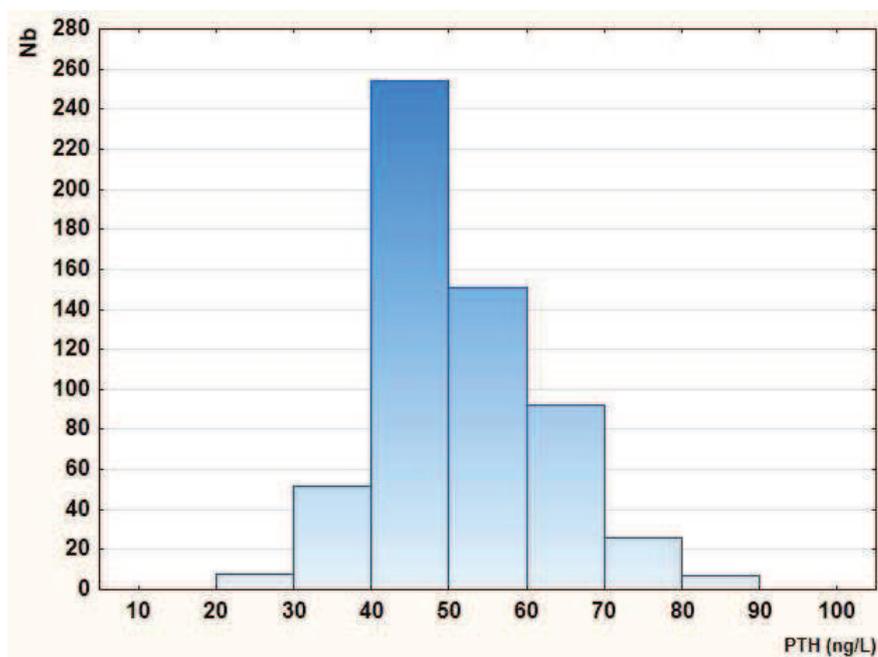


figure 5 : échantillon PTH141, résultats individuels obtenus lors de l'opération 14GPV1 avec les réactifs les plus utilisés (n ≥ 5). Les rectangles représentent la dispersion intra-réactif, les triangles représentent les résultats individuels. Les 2 trousse de dosages dites de 3^e génération sont notées 3^e G.

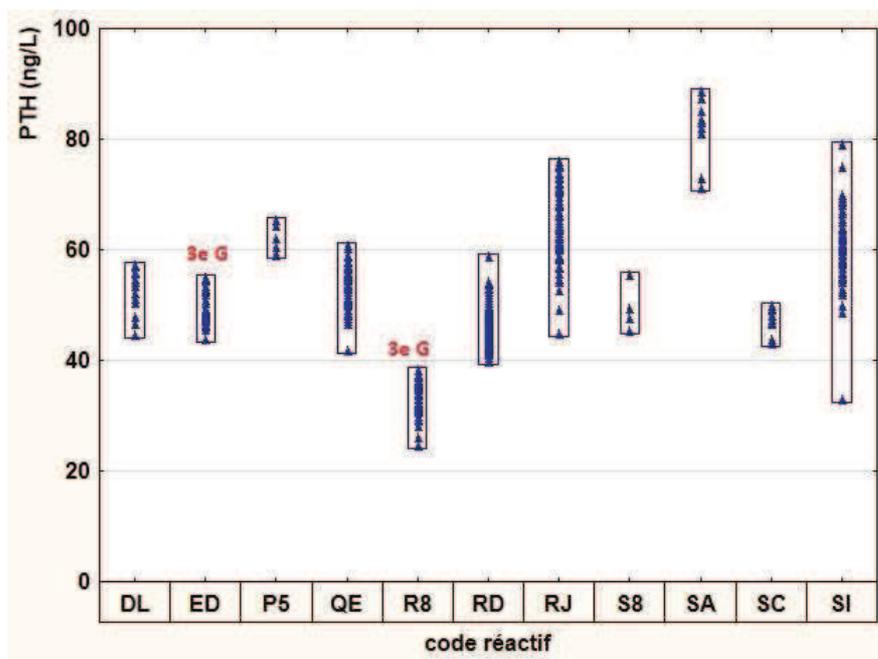


figure 6 : échantillon PTH142, histogramme de distribution des résultats de la PTH « toutes techniques ».

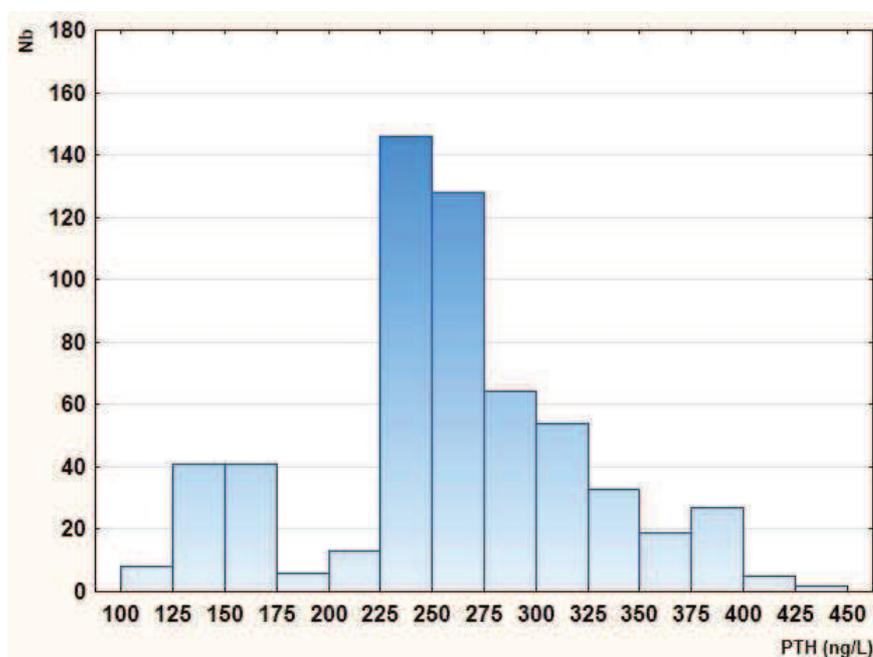
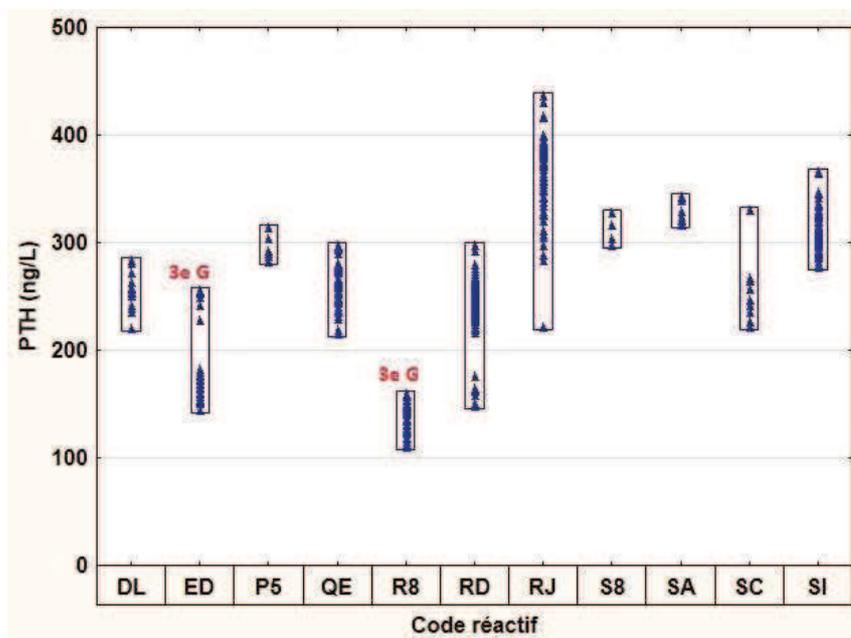


figure 7 : échantillon PTH142, résultats individuels obtenus lors de l'opération 14GPV1 avec les réactifs les plus utilisés (n ≥ 5). Les rectangles représentent la dispersion intra-réactif, les triangles représentent les résultats individuels. Les 2 trousse de dosages dites de 3^e génération sont notées 3^e G.



Commentaire

La PTH est une hormone peptidique de 84 acides aminés sécrétée par les glandes parathyroïdes en réponse à une baisse de la calcémie ionisée. Son rôle principal est d'augmenter celle-ci en stimulant la résorption osseuse, la réabsorption tubulaire distale et, via la synthèse de la forme active de la vitamine D, l'absorption intestinale du calcium. La PTH 1-84 circule en présence de nombreux fragments issus du métabolisme des cellules parathyroïdiennes ou hépatiques : fragments N-terminaux actifs (1-34) et divers fragments C-terminaux inactifs. Le principal fragment C-terminal (7-84) serait en fait un antagoniste de la PTH 1-84 sécrété par les glandes parathyroïdes en réponse à une augmentation de la calcémie.

Le dosage de la PTH est proposé chez 2 types de patients : chez toute personne nécessitant un diagnostic différentiel des anomalies du métabolisme phospho-calcique (hyperparathyroïdie primaire, bilan ostéoporose....) et chez les insuffisants rénaux chroniques (IRC) pour le suivi thérapeutique de l'hyperparathyroïdie secondaire (90% des dosages). Chez ces derniers, la clairance rénale des fragments de PTH peut être très diminuée, entraînant leur accumulation dans le sang.

Ces divers fragments circulants sont plus ou moins reconnus par les trousse de dosage, ce qui entraîne une variabilité inter-techniques importante. Il est important de connaître les caractéristiques de sa trousse et notamment, le pourcentage de croisement avec le fragment 7-84. La réaction croisée des trousse avec le fragment 7-84, lorsqu'elle est indiquée, est comprise entre 44,8 et 107,4% pour les dosages dits de seconde génération. Les trousse dites de troisième génération ne reconnaissent pas le fragment 7-84, et les résultats obtenus sont moindres. Ainsi les trousse [R8] Liaison 1-84 PTH DIASORIN et [ED] Cobas PTH bio-intact ROCHE, seuls dosages dits de 3^e génération utilisés lors de l'opération 2014, donnent les résultats les plus bas pour l'échantillon PTH142.

La variabilité inter-techniques très importante notée lors de l'opération est également liée au manque d'homogénéité de la standardisation (raccordement métrologique) des trousse. Il existe actuellement un standard international officiellement reconnu par l'OMS. L'ancien standard international 79/500, extrait peptidique qui contient vraisemblablement divers fragments de PTH et dont la composition exacte n'est pas connue, a été remplacé par une préparation de PTH (1-84) recombinante humaine du NIBSC, l'IS 95/646. A ce jour, les standards primaires utilisés par les fabricants sont, en règle générale, des standards synthétiques et les données de raccordement métrologique des trousse ne sont toujours pas indiquées dans les notices des trousse. Rappelons pourtant qu'un contrôle du marché ANSM des dispositifs de dosage de PTH a été réalisé en 2009 (4).

Il recommandait d'afficher le raccordement au standard 95/646. Ce contrôle du marché consistait notamment à vérifier la conformité des notices au regard des exigences essentielles de la directive européenne 98/79/CE et concernait en particulier : l'établissement des valeurs usuelles, la spécificité des dosages et le raccordement métrologique au matériel de référence. Depuis 2009, un suivi régulier des notices est réalisé régulièrement par l'ANSN.

Une mauvaise estimation des résultats de PTH peut avoir des conséquences importantes sur la prise en charge des patients : surcoût et examens complémentaires inutiles très coûteux ou invasifs en cas d'hyperparathyroïdie primaire (imagerie, cathétérisme, opération...); risque de sous- ou de surdosage thérapeutique susceptible d'induire des effets néfastes pour le patient lors du suivi thérapeutique de l'hyperparathyroïdie secondaire chez les insuffisants rénaux chroniques (IRC).

De nouvelles recommandations internationales éditées par le KDIGO (5) fixent les fourchettes diagnostiques et thérapeutiques devant être atteintes chez les IRC. Ainsi, pour les dialysés, le taux de PTH doit être maintenu entre 2 et 9 fois la limite supérieure des valeurs usuelles de la trousse.

Lors de l'opération 14GPV1, l'expression des résultats en multiple de la valeur supérieure des valeurs usuelles ne résout pas la dispersion des résultats posant le problème de l'hétérogénéité des populations utilisées pour déterminer ces valeurs usuelles. Une publication récente (6) préconise d'utiliser une même population de référence sans déficit en vitamine D et avec une fonction rénale normale pour établir les valeurs usuelles de PTH. Dans ces conditions, les auteurs ont montré que les concentrations de PTH exprimées en multiple de la LS des valeurs usuelles étaient comparables d'une technique à l'autre chez des patients dialysés. La constitution d'un panel de sérums qui pourra être utilisé par les fabricants afin d'établir des valeurs de référence plus homogènes est actuellement en cours (groupe de travail de l'IFCC sur la PTH).

La détermination de la parathormone (PTH) est complexe. Les problèmes analytiques liés à l'hétérogénéité moléculaire et surtout à la diversité de la standardisation ne sont pas résolus. Un meilleur raccordement métrologique des trousse pourrait considérablement améliorer la comparabilité des résultats. Un travail international collaboratif est en cours.

Les résultats de ce contrôle montrent qu'en l'état du marché, les concentrations en PTH déterminées à l'aide des différentes trousse de dosage ne sont pas interchangeables. En conséquence, la surveillance du taux de PTH surtout chez les IRC doit être réalisée par une même trousse. Il faut toutefois souligner que la bonne précision intra-essai des trousse permet de penser que le suivi au long terme d'un patient, s'il est réalisé avec une même trousse, est tout à fait correct.

Bibliographie

4. Rapport du contrôle de marché des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro de dosage de la parathormone, Mars 2009.

5. Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney International* 2009; 76 (Suppl 113): S1-S130.

6. Interpretation of serum PTH concentrations with different kits in dialysis patients according to the KDIGO guidelines : importance of the reference (normal) values. Cavalier E, Delanaye P et al *Neprol Dial Transplant* (2012) 27: 1950-1956.

25 OH Vitamine D

Echantillons VITD141 – VITD142

Méthode statistique et expression des résultats

L'analyse statistique comporte les étapes suivantes :

- Exclusion des valeurs aberrantes très éloignées des autres résultats correspondant à des erreurs grossières.
- Calcul de la valeur cible (moyenne tronquée, Mtr) sur l'ensemble des résultats et pour chaque réactif : la moyenne est obtenue après une double troncature à 2 écarts-types, c'est à dire après deux éliminations successives des valeurs en dehors de la moyenne ± 2 écarts-types. Cette double troncature a pour but de stabiliser la valeur cible en éliminant les valeurs extrêmes. Lorsqu'un même réactif peut être utilisé sur plusieurs automates, une comparaison statistique des résultats des couples « réactif/automate » est effectuée. Les résultats sont regroupés si aucune différence n'est notée.
- Calcul du coefficient de variation inter-laboratoires obtenu après cette double troncature (CVtr) sur l'ensemble des résultats et pour chaque réactif : il est exprimé en % et calculé en divisant l'écart-type par la moyenne. Il estime la dispersion des résultats.
- Ces calculs sont réalisés lorsque l'effectif avant troncature est suffisant ($n \geq 5$).
- Calcul du CV intra-réactif médian : il correspond à la valeur médiane des CVtr inter-laboratoires intra-réactif, cette valeur sépare les réactifs en 2 groupes d'effectifs égaux. La moitié des réactifs présente un CVtr intra-réactif inférieur ou égal au CV médian.
- Des limites acceptables (LA) sont utilisées pour apprécier les résultats obtenus par chaque laboratoire. Ces limites tiennent compte des performances analytiques des systèmes de dosage présents sur le marché mais également des exigences cliniques. Les LA sont exprimées en % et permettent de délimiter de part et d'autre de la cible (moyenne tronquée obtenue avec la même trousse) un intervalle à l'intérieur duquel un résultat est considéré comme « acceptable ». Lors de cette opération, une LA de 25% a été utilisée.

Définition de l'échantillon

Deux échantillons lyophilisés ont été envoyés lors de l'opération 14GPV1. Il s'agit d'un pool sérique non surchargé (VITD141) et d'un pool sérique surchargé en 25OH vitamine D3 (VITD142).

Les résultats obtenus après dosage par LC-MS/MS sont les suivants : VITD141 = 60,7 nmol/L et VITD142 = 173,2 nmol/L. Ces résultats correspondent à la moyenne de deux dosages effectués dans deux laboratoires différents.

Avant l'envoi, l'expert a vérifié la concentration en 25 OH vitamine D, ainsi que la stabilité à 4°C après reconstitution (tableau VIII).

En 2014, la concentration de l'échantillon VITD141 se situait en dessous des valeurs souhaitables (le statut vitaminique souhaitable est compris entre 75 et 150 nmol/L) et l'échantillon VITD142 se situait à la limite supérieure des valeurs souhaitables.

Tableau VIII : résultats de l'étude de stabilité.

	VITD141		VITD142	
	résultat à T0	résultat à T72 heures	résultat à T0	résultat à T72 heures
Médiane (nmol/l)	48	52	126	132

Réactifs utilisés

Lors de cette opération, deux types de techniques de dosage ont été utilisés, les immuno-dosages (réalisés ici par 99,3% des laboratoires) et les techniques séparatives (HPLC ou spectrométrie de masse, par 0,7% des laboratoires).

Au total 16 trousse ou techniques sont présentes. Les techniques sont très largement automatisées, seuls quelques laboratoires utilisent des techniques radio-immunologiques (RIA DIASORIN [B9] : n=2 et RIA IDS [AG] : n=1) ou des techniques séparatives LC/MSMS (n=2) et HPLC (n=3). De plus, deux laboratoires utilisent la trousse EIA commercialisée par ISYS et INGEN [NG], cinq laboratoires utilisent la trousse ORTHO VITROS [P5] et un laboratoire utilise la trousse Elisa BIOADVANCE [6B].

La répartition des trousse de réactifs les plus fréquentes (n≥6) est donnée dans le tableau IX et sur la figure 6. Elle reste stable en regard de celle observée en 2013.

figure 6 : répartition des trousse de dosage les plus utilisées (n≥6) pour doser la 25 OH-Vitamine D lors de l'opération 14GPV1.

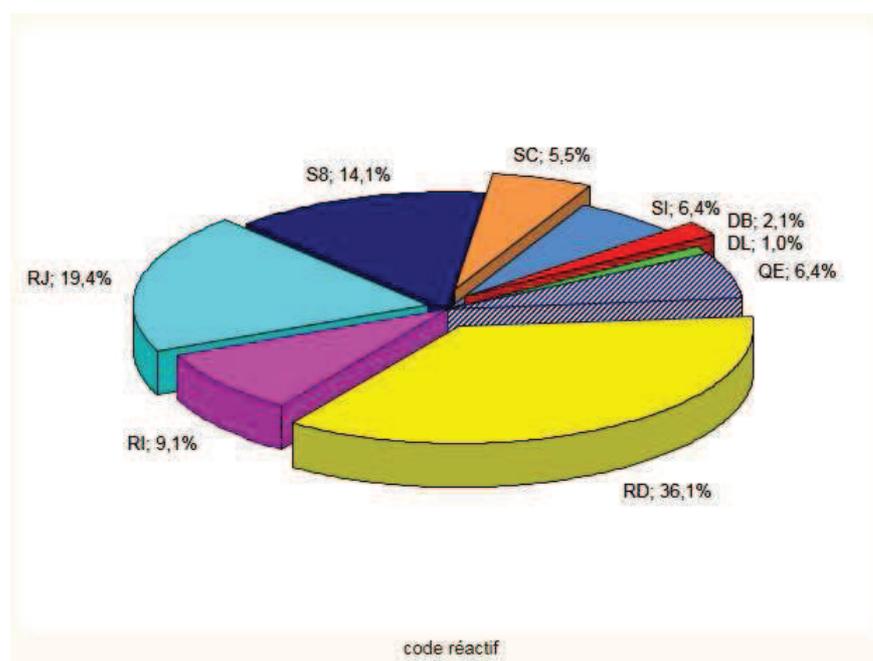


tableau IX : réactifs les plus utilisés (n ≥ 6) pour doser la 25OH-Vitamine D lors de l'opération 14GPV1.

Code	trousse, distributeurs	Nombre d'utilisateurs
DB	VIDAS 25 OH Vitamine D2+ D3 BIOMERIEUX	15
DL	STAT AIA-PACK 25OH vitamin D TOSOH	7
QE	Access 25(OH) Vitamine D total BECKMAN	44
RD	Cobas vitamine D total, ROCHE	243
RI	ADVIA Centaur vitamine D total (stand meth Ref), SIEMENS	62
RJ	ARCHITECT 25 OH vitamine D, ABBOTT	131
S8	LIAISON 25 OH vitamine D, DIASORIN	95
SC	25 OH ISYS, IDS	37
SI	ADVIA Centaur vitamine D total, SIEMENS	43

Résultats des participants

Le dosage de la 25 OH vitamine D a été réalisé par 88,6% des participants. Les principaux résultats statistiques concernant l'opération 14GPV1 sont donnés dans le tableau X et sur les figures 7, 8, 9 et 10.

La distribution des résultats montre un étalement des résultats sur la droite. La dispersion inter-laboratoires globale est correcte (VITD141 : CVTr = 16,0% - VITD142 : CVTr = 10,0%). L'écart entre la moyenne de la technique donnant les résultats les plus élevés et celle donnant les résultats les plus bas est respectivement de 61% pour l'échantillon VITD141 ([SC] Isys IDS - [RD] Cobas ROCHE) et de 29% pour l'échantillon VITD142 ([RI] ADVIA Centaur SIEMENS - [RD] Cobas ROCHE) (expression en % par rapport à la moyenne toutes techniques). Les résultats diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal Wallis, $p < 0,0001$).

Pour l'échantillon VITD141, les résultats fournis par la trousse Cobas ROCHE [RD] sont statistiquement plus bas que ceux obtenus avec les autres trousse et les résultats obtenus avec la trousse Isys IDS [SC] sont statistiquement plus haut que ceux obtenus par les autres trousse. On peut toutefois noter que les résultats obtenus avec la trousse Isys sont très proches de ceux fournis par la LC-MS/MS (figure 11).

Pour l'échantillon VITD142, les résultats fournis par les trousse Advia SIEMENS [RI] et [SI] sont statistiquement plus haut que ceux obtenus avec toutes les autres trousse. Les résultats fournis par la trousse Cobas ROCHE [RD] sont statistiquement plus bas que ceux obtenus avec les autres trousse.

On peut noter que pour cet échantillon, les résultats de toutes les trousse sont inférieurs aux résultats donnés par LC-MS/MS (173 nmol/L). Toutefois, la 25 OH vitamine D, molécule hautement hydrophobe, est susceptible d'induire un effet « matrice » lorsque les échantillons proposés par les évaluations externes de qualité ne sont pas des échantillons sériques natifs ce qui était le cas pour l'échantillon VITD142.

On notera également que les résultats obtenus avec les 2 trousse ADVIA [RI] et [SI] sont similaires.

La précision des trousse est peu satisfaisante pour le niveau bas (échantillon VITD141) avec seulement 4 trousse sur 9 pour lesquelles le CV inter-laboratoires intra-réactif est inférieur à 10% et la valeur médiane des CV inter-laboratoires intra-réactif est de 10,6%.

Pour l'échantillon VITD142, les 9 trousse présentent une précision (CV inter-laboratoires intra-réactif) inférieure à 10%. La valeur médiane des CV inter-laboratoires intra-réactif est de 7,2%.

tableau X : résultats de la 25 OH vitamine D obtenus lors de l'opération 14GPV1 (résultats exprimés en nmol/L).

code	distributeur	Réactif	Nbnt	Moytr	CVtr
VITD141					
		Toutes techniques	672	45,09	15,96
DB	BIOMERIEUX	VDAS 25 OH VITAMINE D2 + D3	15	55,97	6,27
DL	TO SOH BIOSCIENCES	ST AIA-PACK 25 OH VITAMINE D	7	54,64	13,77
QE	BECKMAN COULTER	25(OH) VITAMIN D TOTAL	40	43,40	14,81
RD	ROCHE Diag.	Cobas Vitamin D total	238	38,36	9,72
RI	SIEMENS MED.SOL. DIAGN.	ADVIA Centaur Vitamine D total(stand Methode Refere	59	51,85	10,93
RJ	ABBOTT Diag.	Architect 25 OH Vitamin D	129	49,51	5,99
S8	DIASORIN S.A.	Liaison 25-OH vitamin D Total	93	48,32	9,49
SC	IDS	25 OH Isys	37	65,98	10,57
SI	SIEMENS MED.SOL. DIAGN.	ADVIA Centaur Vitamine D total	42	51,35	11,77
VITD142					
		Toutes techniques	665	111,20	9,96
DB	BIOMERIEUX	VDAS 25 OH VITAMINE D2 + D3	15	108,46	2,82
DL	TO SOH BIOSCIENCES	ST AIA-PACK 25 OH VITAMINE D	7	108,39	6,93
QE	BECKMAN COULTER	25(OH) VITAMIN D TOTAL	39	106,68	7,23
RD	ROCHE Diag.	Cobas Vitamin D total	234	102,25	5,57
RI	SIEMENS MED.SOL. DIAGN.	ADVIA Centaur Vitamine D total(stand Methode Refere	59	134,00	5,73
RJ	ABBOTT Diag.	Architect 25 OH Vitamin D	128	114,06	4,12
S8	DIASORIN S.A.	Liaison 25-OH vitamin D Total	92	115,98	7,16
SC	IDS	25 OH Isys	37	119,19	8,23
SI	SIEMENS MED.SOL. DIAGN.	ADVIA Centaur Vitamine D total	42	132,87	8,44

figure 7 : échantillon VITD141, histogramme de distribution des résultats de la 25 OH vitamine D « toutes techniques ».

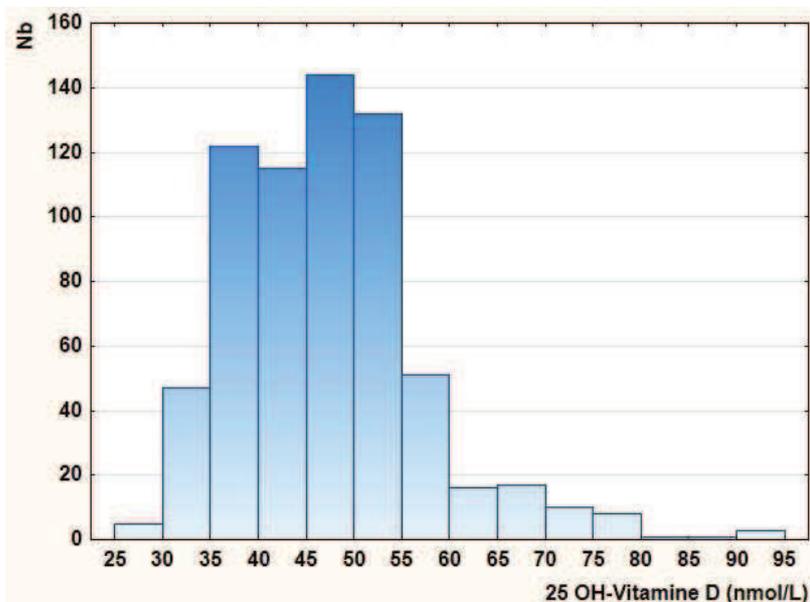


figure 8 : échantillon VITD141 résultats individuels obtenus lors de l'opération 14GPV1 avec les réactifs les plus utilisés (n ≥ 6). Les rectangles représentent la dispersion intra-réactif, les triangles représentent les résultats individuels.

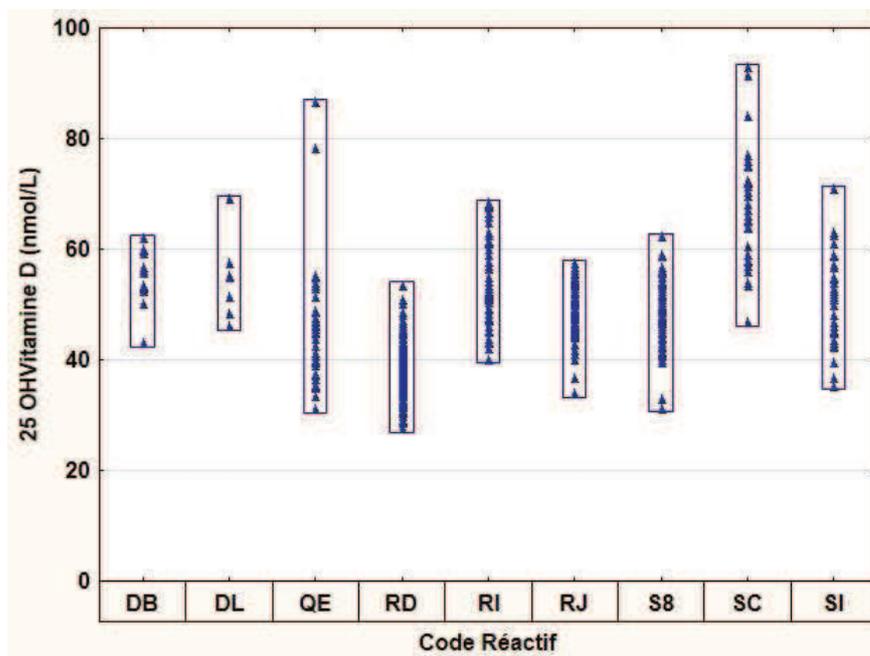


figure 9 : échantillon VITD142, histogramme de distribution des résultats de la 25 OH vitamine D « toutes techniques ».

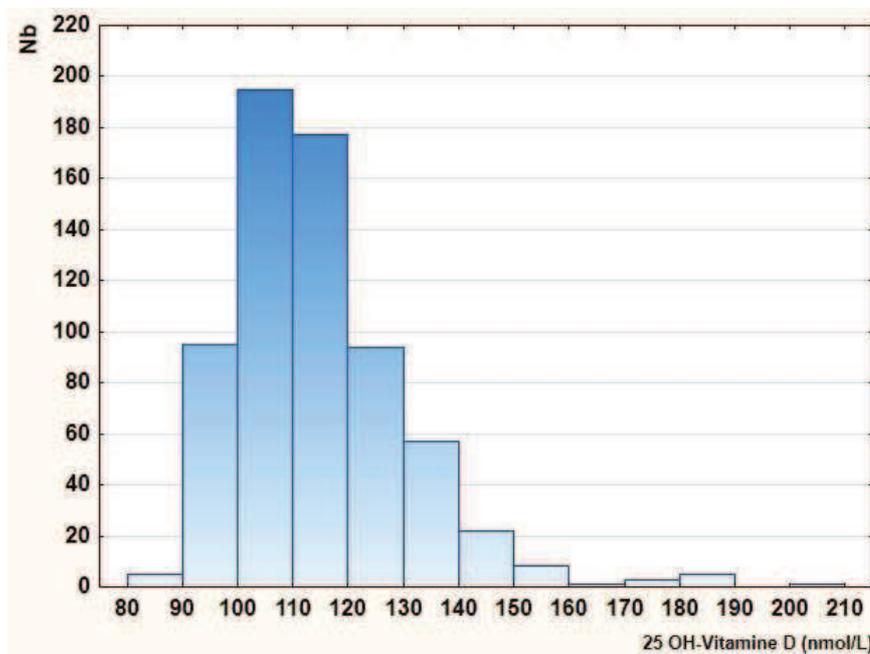


figure 10 : échantillon VITD142 résultats individuels obtenus lors de l'opération 14GPV1 avec les réactifs les plus utilisés (n ≥ 6). Les rectangles représentent la dispersion intra-réactif, les triangles représentent les résultats individuels.

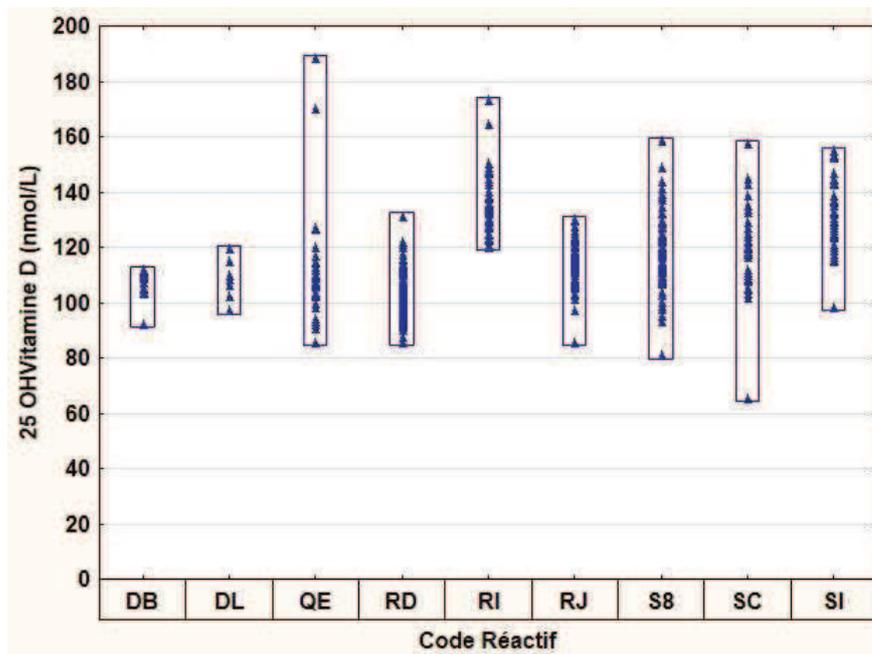
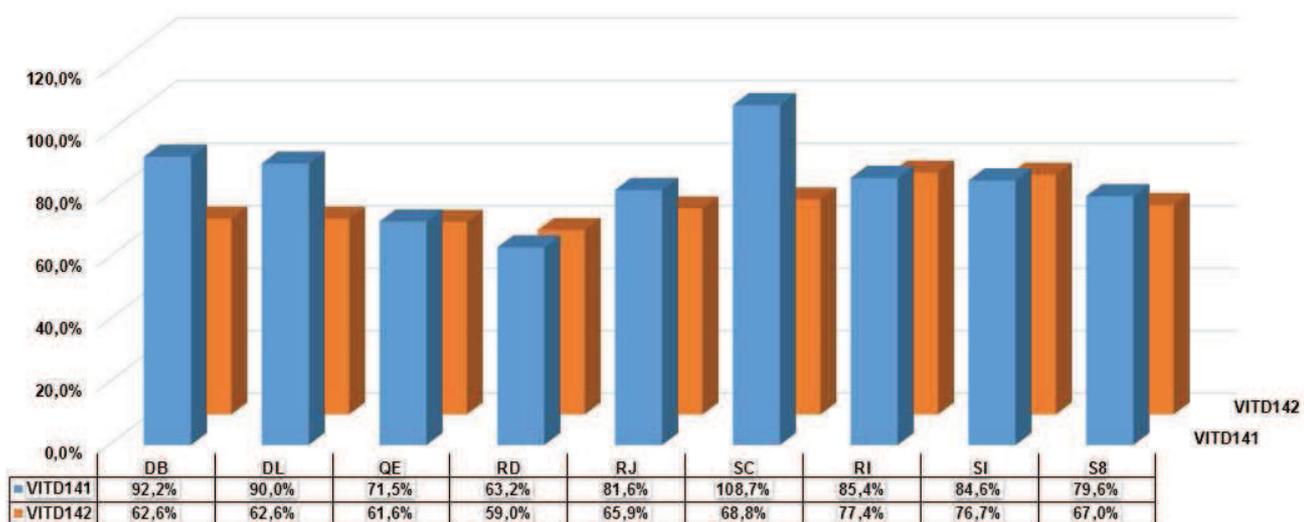


figure 11 : concordance entre les résultats moyens obtenus lors de l'opération 14GPV1 avec les réactifs les plus utilisés (n ≥ 6) et les résultats obtenus par LC-MS/MS.



Commentaire

La vitamine D est une pro-hormone produite par la peau à partir du 7-déhydrocholestérol, sous l'influence des rayons UVB, et apportée en faible quantité par les aliments. Pour être efficace, elle doit d'abord être transformée dans le foie en 25 OH vitamine D (forme de stockage) puis dans les reins en 1-25 diOH-vitamine D (forme active). Seul le dosage de la 25 OH vitamine D permet de déterminer le statut global de la vitamine D.

À côté des effets connus sur le métabolisme phospho-calcique et osseux, les effets de la vitamine D sur de nombreux autres tissus ou fonctions de l'organisme (neuromusculaire, système immunitaire, cardiovasculaire, angiogenèse...) sont de mieux en mieux documentés. En parallèle, un grand nombre de fabricants ont proposé ce dosage sur leurs automates. Afin de freiner, l'explosion du nombre de dosages de 25 OH vitamine D, la HAS a émis en novembre 2013 des recommandations : le dosage de 25 OH vitamine D doit être réservé au diagnostic de rachitisme et d'ostéomalacie, aux mentions des AMM des médicaments de l'ostéoporose et à certaines situations particulières : personnes âgées faisant des chutes répétées, suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation, traitement chirurgical de l'obésité chez l'adulte. Depuis 2013, en dehors des indications préconisées par la HAS, le dosage de 25 OH vitamine D n'est plus remboursé. Toutefois, le nombre de dosages réalisés reste stable.

D'un point de vue analytique, le dosage de 25 OH vitamine D demeure « difficile » compte tenu de la nature hautement hydrophobe de sa molécule et de sa liaison étroite avec sa protéine porteuse (VDBP). De plus, la 25 OH vitamine D existe sous deux formes principales, la 25 OH vitamine D2 (ou ergocalciférol) et la 25 OH vitamine D3 (ou cholécalciférol) ce qui pose problème puisqu'en France la supplémentation des patients peut se faire sous les 2 formes (spécialités contenant de la vitamine D2 ou de la vitamine D3). Il est donc primordial que les trousse de dosages puissent reconnaître de la même manière les deux formes de 25 OH vitamine D.

Récemment, deux procédures de mesure en LC-MS/MS ont été reconnues comme technique de référence par le JCTLM (Joint Commity for Tracability in Laboratory Medicine), leurs utilisations devraient permettre une meilleure traçabilité des dosages. De plus, un matériau de référence (SMR972) présentant des valeurs certifiées de 25 OH vitamine D2, 25 OH vitamine D3 et de 3-épi 25 OH vitamine D est disponible.

Lors de l'opération 2014, le pourcentage de concordance des résultats moyens obtenus avec les trousse les plus utilisées et les résultats obtenus en LC-MS/MS montrent une nette tendance à la sous-estimation des résultats, encore plus franche avec le niveau le plus haut (VITD142). L'harmonisation des dosages demeure donc un sujet important, elle devrait être réalisable dans les années à venir.

Conclusion

Concernant l'hGH, malgré l'apparition de nouvelles trousse de dosage, les résultats obtenus en 2014 confirment une stabilisation de l'écart inter-techniques. La standardisation n'a pas permis de régler complètement le problème.

Concernant la PTH, la dispersion des résultats obtenus avec les trousse actuellement disponibles est importante. Cette dispersion s'explique d'une part, par l'hétérogénéité moléculaire de la PTH et la spécificité du couple d'anticorps utilisé, et d'autre part, par le manque d'homogénéité de la standardisation (raccordement métrologique) des trousse. Toutefois, la précision des techniques (CV inter-laboratoires intra-technique) est globalement satisfaisante. L'expression des résultats en multiple de la LS des valeurs usuelles préconisée pour les patients dialysés atténue mais ne résout pas la dispersion inter-laboratoires inter-techniques. Ceci est probablement en partie dû à la disparité des populations de référence utilisées pour établir les valeurs usuelles proposées dans les différentes notices. Les notices des trousse manquent parfois de précision, des renseignements manquent, en particulier le pourcentage de croisement pour le fragment 7-84, le raccordement métrologique ainsi qu'une description extensive des populations de référence utilisées pour établir les valeurs usuelles.

Concernant la 25 OH vitamine D, la dispersion inter-techniques des résultats est correcte pour des échantillons sériques non surchargés dont la concentration est inférieure ou proche des valeurs souhaitables. Cependant, de nombreuses trousse ou techniques utilisées présentent une précision intra-réactif améliorable avec des CV inter-laboratoires intra-réactif supérieurs à 10%.