



*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 MARCHÉ
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX
DE DIAGNOSTIC IN VITRO
DE DOSAGE DE L'HORMONE DE CROISSANCE (GH)**

PLAN

- I- Introduction-Problématique**
- II- Méthodologie – Actions menées par l’Afssaps**
- III- Résultats :**
 - 1 – Enquête réalisé par le SFRL**
 - 2 – Evaluation des documentations techniques, notices et étiquettes**
 - 2.1 Standardisation**
 - 2.2 Unités**
 - 2.3 Dilution du standard**
 - 2.4 Tubes de prélèvements**
 - 2.5 Courriers adressés aux fabricants**
- IV- Réponses des industriels**
- V- Discussion – Conclusions - Recommandations**

ANNEXES

- Annexe I : Arrêté du 24 janvier 1997**
- Annexe II : Standard international GH - Historique**
- Annexe III : Résultats des opérations du contrôle national de qualité**
- Annexe IV : Exemples d’articles décrivant les problèmes de dispersion du rendu des résultats par les dosages de GH**
- Annexe V : Liste des experts**
- Annexe VI : Liste des dispositifs de dosage de GH**
- Annexe VII : Article SFBC**

I- Introduction – Problématique

Généralités :

La somatotrophine ou hormone de croissance ou human growth hormone (hGH) est une hormone synthétisée, stockée et sécrétée au niveau de l'antéhypophyse. La régulation de la sécrétion de GH est hypothalamique, hypophysaire et périphérique. L'action principale de la GH est une stimulation sur la croissance du squelette et des tissus mous, de la naissance à la puberté. Au delà de la période de croissance, la GH conserve un rôle métabolique majeur.

Chez l'enfant, la principale baisse des taux d'hormone de croissance est constatée au cours du déficit congénital primitif en GH, total ou partiel, responsable du « nanisme hypophysaire » (1 cas pour 10 000 naissances). Avant 1985, le traitement du déficit en GH (GHD) a consisté à substituer la GH du sujet en injectant de la GH extraite d'hypophyses humaines cadavériques. Le traitement était donc réservé initialement aux GHD sévères. A partir de 1985, grâce aux techniques de biologie moléculaire, la GH recombinante a pu être synthétisée. Le traitement est très coûteux, la mise en place du traitement dépend donc également de ce facteur économique (certains pays ne traitant que les formes sévères).

Cliniquement, les enfants avec un GHD présentent une petite taille et une vitesse de croissance lente pour leur âge ou leur stade de puberté. Le dilemme clinique se pose pour distinguer un enfant présentant un GHD peu sévère isolé et un enfant de petite taille sans GHD.

La sécrétion de GH étant pulsatile et très faible pendant la journée, l'approche diagnostique, en plus des données cliniques concernant la taille et la vitesse de croissance de l'enfant, consiste à mesurer la GH après stimulation : stimulation par hypoglycémie (insulin tolérance test, ITT), par L-dopa, arginine, glucagon, propranolol, clonidine, GHRH. Ces différents tests de stimulation peuvent être utilisés également en combinaison. Le seuil diagnostique pour mettre en évidence est unique quelque soit la technique utilisée ou le type de test de stimulation. Ce seuil décisionnel est fixé par l'arrêté du 24 janvier 1997 (annexe I) qui indique que le diagnostic du déficit en GH doit être dûment prouvé par deux épreuves de stimulation : Si deux épreuves montrent un résultat inférieur à $10\mu\text{U/ml}$, il s'agit d'un déficit sévère en GH. Un déficit partiel est envisagé quand les résultats sont situés entre 10 et $20\mu\text{U/ml}$.

Les différentes techniques de dosage de GH du marché sont toutes de nature immunométriques (sandwich), radiomarquées ou enzymatiques.

Depuis 1955, différents standards internationaux ont été mis à disposition (annexe II). Le dernier standard international est préparé par biologie moléculaire, il s'agit du 98/574 (GH recombinante).

Problématique :

Les résultats des opérations du contrôle national de qualité montrent des coefficients de variation intertrousses très élevés quelque soit la concentration des échantillons (annexe III).

En outre, depuis de nombreuses années, il est reconnu que d'importantes variations peuvent être observées selon les trousses utilisées. Pour cette raison, plusieurs études européennes et internationales ont été menées et des recommandations ont été diffusées pour améliorer le diagnostic et le traitement du GHD (annexe IV). Parmi ces recommandations, il apparaît notamment que l'utilisation d'un même standard pour la calibration de l'ensemble des trousses du marché aiderait à réduire les écarts observés entre les différents dispositifs.

Compte tenu de ce qui précède, l'Afssaps a mis en place, dans le cadre de ses missions d'évaluation et de contrôle du marché des produits de santé, un contrôle du marché des dispositifs de dosage de GH ayant plus particulièrement pour objectif l'évaluation de leur standardisation par rapport au dernier standard international 98/574.

Pour réaliser ce travail, l'Afssaps a fait appel à des experts externes en particulier le Dr Jean-Claude SOUBERBIELLE (liste des experts annexe V).

Neuf réactifs ont été évalués (liste annexe VI).

II- Méthodologie- Actions menées par l'Afssaps

Le contrôle du marché des dispositifs de dosage de GH a été réalisé sur dossier. Suite aux résultats de l'étude SFBC communiqués à l'Afssaps en 2003 (article publié en janvier 2004 – annexe VII), ce contrôle a consisté à :

- faire le point via le SFRL sur les dispositifs de dosage de GH au sujet des points suivants (octobre 2003- avril 2004) :
 - standardisation contre le standard de GH recombinant 98/574
 - rendu des résultats en mU/l
 - utilisation de sérum humain sans GH pour la dilution du standard lors de la calibration
 - prélèvements réalisés sur tube sec
- demander puis étudier les documentations techniques des dispositifs mis sur le marché français (avril -septembre 2004),
- recueillir des avis d'experts lors d'une réunion de travail avec plusieurs experts biologistes et cliniciens (octobre 2004)
- adresser des courriers aux fabricants au sujet de leur réactif (novembre 2004). Une période contradictoire avec les fabricants a été respectée.

III- Résultats

1- Enquête réalisée par le SFRL

Après avoir sollicité le SFRL en octobre 2003, les résultats de l'enquête menée a permis de conclure en mars 2004 que sur 9 dispositifs :

- 5 dispositifs annoncent qu'ils sont standardisés sur le standard 98/574 (Biosource, Cis Bio, DiaSorin, Immunotech, Nichols)
- 8 dispositifs permettent de rendre les résultats en mU/l (Beckman, Biosource, Cis Bio, DiaSorin, Immunotech, Nichols, Perkin Elmer, Tosoh Bioscience)
- 2 dispositifs utilisent du sérum humain sans GH pour la dilution du standard (Biosource, DiaSorin)
- tous les dispositifs prévoient un prélèvement possible sur tube sec

2- Evaluation des documentations techniques, notices et étiquettes

Une partie des documentations techniques des 9 dispositifs de dosages de GH (notamment les données d'évaluation de performances) ainsi que les notices et étiquettes ont été demandées par l'Afssaps aux fabricants. L'ensemble des documents a été expertisé, les

notices et étiquettes ont été évaluées au regard des exigences essentielles de la Directive 98/79/CE.

2.1 - Standardisation

L'évaluation par l'Afssaps soutenue par l'expertise du Dr Jean Claude SOUBERBIELLE de ces documents a permis de confirmer que 5 dispositifs affichent être standardisés sur le standard 98/574 (Brahms/Biosource, Cis Bio, DiaSorin, Immunotech, Nichols). Les 4 autres dispositifs sont calibrés sur le 80/505 qui est de la GH purifiée à partir d'hypophyses cadavériques humaines (non recombinante). En outre, Tosoh Bioscience annonçait une standardisation sur le 98/574 pour juillet 2004.

2.2 - Unités

Concernant les unités de rendu de résultats, il apparaît que 5 dispositifs affichent directement des résultats en mU/l (Biosource, Cis Bio, DiaSorin, Immunotech, Perkin Elmer). Quatre dispositifs rendent des résultats en ng/ml de standard utilisé, pour 3 d'entre eux des facteurs de conversion de ng/ml en mU/l sont précisés (DPC, Nichols, Tosoh Bioscience). Signalons que pour certains dispositifs de dosage les facteurs de conversion de mU/l en ng/ml de standard annoncés dans les notices étaient parfois erronés au regard des valeurs préconisées par l'OMS.

2.3 - Dilution du standard

Au sujet de l'utilisation de sérum sans GH pour la dilution du standard lors de la standardisation des trousse, les documents fournis n'ont pas permis de connaître précisément les modalités de dilution du standard sauf pour DiaSorin et Cis Bio qui semblent utiliser du sérum sans GH.

2.4 - Tubes de prélèvements

Concernant le type de tube préconisé pour le prélèvement sanguin, il apparaît que si tous les dispositifs prévoient un prélèvement possible sur tube sec, seuls Cis Bio et Tosoh Bioscience prévoient un prélèvement sur tube sec exclusivement.

2.5 - Courriers adressés aux fabricants

Des courriers ont donc été adressés aux fabricants pour leur faire part de non-conformités et/ou remarques.

Les principales non-conformités signalées sont les suivantes :

- pour les dispositifs non standardisés avec le 98/574, il a été rappelé que conformément à l'annexe I de la Directive 98/79/CE relative aux Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro le chapitre A point 3 prévoit que les dispositifs doivent être conçus et fabriqués de manière qu'ils puissent être utilisés aux fins prévus à l'article 1^{er}, paragraphe 2 – point b, comme spécifié par le fabricant compte-tenu de l'état de la technique généralement reconnu. De même, le 2^{ème} paragraphe du point 3 prévoit que la traçabilité des valeurs obtenues aux matériaux d'étalonnage soit garantie par des matériaux de référence disponibles de niveau supérieur.
- pour les dispositifs rendant les résultats en mU/l, il a été indiqué que conformément à l'annexe I - chapitre A, point 4.2 de la Directive 98/79/CE, les valeurs numériques doivent être exprimées en unités légales.

- Autres : la notice doit comprendre un certain nombre d'éléments conformément à l'annexe I de la Directive 98/79/CE, certains d'entre eux n'étant pas présents dans la notice, il a été rappelé qu'ils devaient être mentionnés (par exemple la plage de mesure).

IV- Réponses des industriels

Après l'envoi des courriers aux fabricants, une période contradictoire a été respectée de sorte à laisser aux fabricants la possibilité de justifier leurs choix. Des réunions ont également été tenues à l'Afssaps en présence de Jean Claude SOUBERBIELLE lorsque des problèmes techniques ne pouvaient être résolus par courrier.

Concernant les réactifs qui n'étaient pas standardisés par rapport au dernier standard international 98/574, il apparaît que l'ensemble des fabricants a accepté de modifier à plus ou moins longue échéance son réactif. L'ensemble des dispositifs du marché sera donc à terme standardisé au 98/574 (date la plus tardive annoncée par DPC pour fin mars 2006).

Concernant les fabricants qui indiquaient un facteur de conversion erroné, il est prévu que la standardisation soit refaite de sorte à ce que le facteur de conversion mU/l-ng/ml soit correct (celui préconisé par l'OMS pour le 98/574, c'est-à-dire $1\text{ng}=3\mu\text{U}$).

Au sujet des unités de rendus de résultats, compte tenu que l'ensemble des trousses sera prochainement standardisé sur le même standard international 98/574, il a été admis que les résultats puissent être rendus en ng/ml ou mU/l dans la mesure où le facteur de conversion précité est mentionné clairement dans la notice.

Les autres non-conformités et remarques indiquées dans les courriers ont permis des corrections de notice de la part des fabricants.

V- Discussion –Conclusions -Recommandations

Une grande dispersion des résultats obtenus pour des échantillons lorsqu'ils sont mesurés par les différentes trousses du marché est connue depuis plusieurs années. Des recommandations issues de nombreux pays visant à harmoniser les résultats ont donc été publiées depuis plus de cinq ans. La SFBC (société française de biologie clinique) a notamment publié en janvier 2004 des recommandations préconisant notamment l'étalonnage de tous les dosages contre le standard de GH recombinante IS 98/574. Cependant, malgré ces recommandations, les dernières opérations du contrôle national de qualité montrent que ce problème persiste.

Compte tenu de l'impact clinique possible d'un résultat erroné (traitement ou non du déficit en GH par la GH recombinante en fonction d'un seuil unique fixé quelque soit la technique utilisée), l'Afssaps a décidé de mettre en place, dans le cadre de ses missions, un contrôle du marché des dispositifs de dosage de GH.

Suite aux recommandations publiées par la SFBC, l'Afssaps a souhaité connaître certains critères de conception des dosages, notamment le standard utilisé pour la standardisation de chacune des trousses.

Il est apparu que, sur les 9 trousses du marché, seules 5 étaient standardisées au dernier standard, le 98/574 obtenu par recombinaison. Les autres dispositifs restaient standardisés par rapport au standard 80/505, de la GH purifiée à partir d'hypophyses cadavériques.

L'étude a également permis de mettre en évidence que certaines notices des réactifs présentés comme standardisés au 98/574 préconisaient des facteurs de conversion ng/ml-mU/l différents de celui indiqué par l'OMS, c'est-à-dire $1\text{ng}=3\mu\text{U}$. En fait, les trousses

n'avaient pas été restandardisées en pratique avec le nouveau standard. Des corrections mathématiques permettaient juste l'extrapolation des résultats obtenus avec le précédent standard en nouveau standard 98/574. Les facteurs indiqués reflétaient donc l'ensemble des corrections nécessaires pour permettre la conversion ce qui aurait pu conduire à une nouvelle source de biais pour le rendu de résultats.

Le contrôle du marché de l'Afssaps a consisté, après étude des documentations techniques et notices, à rappeler aux fabricants que, conformément à la Directive 98/79/CE, les réactifs doivent notamment être standardisés selon l'état de l'art (annexe I chapitre A point 3 paragraphe 1) et que la traçabilité des valeurs obtenues aux matériaux d'étalonnage doit être garantie par des matériaux de référence disponibles de niveau supérieur (annexe I chapitre A point 3 paragraphe 2).

En outre, depuis fin 2004, un groupe de travail international a été constitué dans le but d'établir un consensus, notamment en terme de standardisation. Les propositions de recommandations publiées par ce groupe se rapprochent de celles précédemment parues dans la littérature notamment avec une standardisation sur le standard 98/574.

Au final, suite aux nombreux échanges entre les fabricants et l'Afssaps et compte tenu du contexte international, les fabricants des dispositifs non standardisés au 98/574 ont admis qu'il était nécessaire de modifier leurs réactifs. Il est prévu que l'ensemble des dispositifs du marché soit harmonisé en terme de standardisation avant mars 2006.

Compte tenu de cette harmonisation prochaine de la standardisation des dispositifs du marché, la recommandation de rendre les résultats en mU/l plutôt qu'en ng/ml n'est plus indispensable dans la mesure où le facteur de conversion est bien rappelé dans la notice et est le même quelque soit la technique utilisée.

L'Afssaps compte suivre l'évolution de l'harmonisation des dispositifs grâce aux prochaines opérations du contrôle national de qualité.

ANNEXE I

Arrêté du 24 janvier 1997 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux

www.journal-officiel.gouv.fr, publication du 29 janvier 1997

ANNEXE II

Standard international GH - Historique

55/1 1^{er} Standard international de GH bovine- calibration arbitraire 1,0 IU/mg (1955)

66/217 Préparation de réf pour GH humaine (purifiée à partir d'hypophyses humaines) – calibration avec 55/1 : 0.35 U/ampoule (1969)- 2U/mg

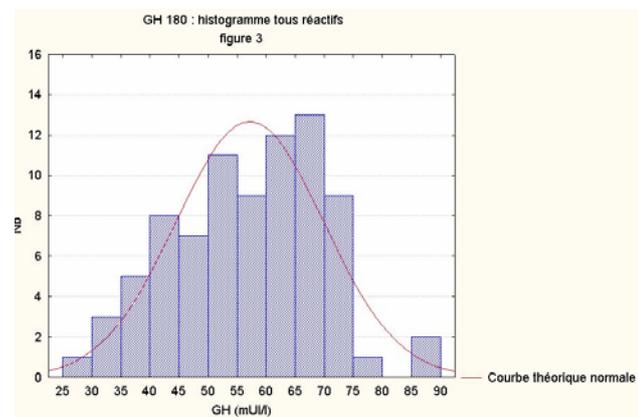
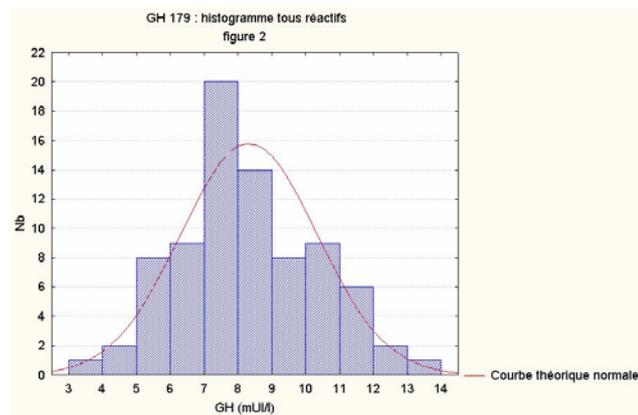
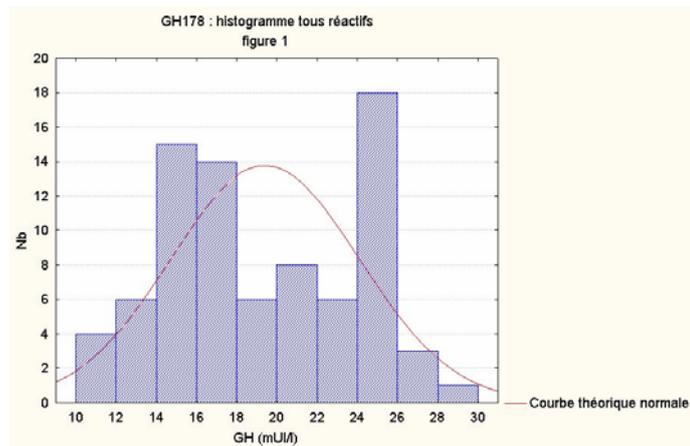
80/505 1^{er} Standard international pour GH humaine (purifiée à partir d'hypophyses humaines) – calibration avec 55/1 : 4.4 U/ampoule (1982) – 2.6U/mg

88/624 1^{er} Standard international pour somatropine (GH recombinante) – calibration avec 80/505 : 3 IU/mg (1994)

98/574 2^{ème} Standard international pour somatropine (GH recombinante) – calibration avec 88/624 : 3 IU/mg (1994)

ANNEXE III

Résultats toutes techniques de l'opération 03HG2 du contrôle national de qualité de l'Afssaps (octobre 2003)



Valeurs des moyennes tronquées : GH178 : 19.1 mU/l, GH179 : 8.1 mU/l, GH180 : 57.4 mU/l

ANNEXE IV

EXEMPLES D'ARTICLES DECRIVANT LES PROBLEMES DE DISPERSION DE RENDU DE RESULTATS PAR LES DOSAGES DE GH

- The consensus on the diagnosis and treatment of adult growth hormone deficiency (WORKSHOP Port Stevens 1997)
- The consensus on the diagnosis and treatment of pediatric growth hormone deficiency (WORKSHOP Eilat 1999)
- Standardisation of hGH assays - Report of a meeting held at National institute for Biological Standards and Control (2000, UK)
- Harmonisation of GH assays in the Netherlands (2001)
- European audit of current practice in diagnostic and treatment of childhood growth hormone deficiency (2002, Denmark+ UK+Netherlands)
- Recommandations pour l'harmonisation des techniques de dosage sérique d'hormone de croissance. Ann Biol Clin 2004, 62 :155-63.- GT SFBC- FRANCE

ANNEXE V

Liste des experts

Jean Claude SOUBERBIELLE (Hôpital Necker) – Biologiste

Jean Claude CAREL (Hôpital Cochin) – Endocrinologue

Philippe CHANSON (Hôpital Bicêtre) – Endocrinologue

Jacques INGRAND (Hôpital Cochin) – Biologiste

Yves LE BOUC (Hôpital Saint Antoine) - Biologiste

ANNEXE VI

Liste des dispositifs de dosage de GH

BECKMAN – ACCESS hGH

BIOSOURCE – hGH-IRMA (anciennement distribué en France par BRAHMS)

CIS BIO INTERNATIONAL – HGH RIA CT

DPC IMMULITE/1000/2000/2500 hGH

DIA SORIN – HGH-TK

IMMUNOTECH – IRMA GH

NICHOLS INSTITUTE DIAGNOSTICS – ADVANTAGE hGH

PERKIN ELMER – DELFIA hGH

TOSOH BIOSCIENCE – AIA Pack HGH

ANNEXE VII

ARTICLE SFBC

M. Bayle *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*, vol. 62, n°2, mars-avril 2004, p155-163.