

Annales du Contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie Médicale

Hormone de croissance (hGH)

Hormone de
croissance

06HGH

2006

Edition : août 2007

Michèle NOEL (Afssaps)

Jean-Claude SOUBERBIELLE (Hôpital Necker, Paris)

Opération	06HGH1
Expédition	13/11/06
Clôture	04/12/06
Edition des comptes-rendus individuels	30/01/07
Paramètre contrôlé	hGH
Echantillon envoyé	GH193
Nombre de laboratoires concernés*	90
Nombre de laboratoires participants**	90

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

**Laboratoires ayant retourné un bordereau-réponse correctement identifié par le code laboratoire, avant la date de clôture de l'opération.

Résumé de l'opération de l'année 2006

En 2006, une opération de contrôle de qualité portant sur le dosage de l'hormone de croissance (hGH) a été réalisée. Les 90 laboratoires concernés ont participé à ce contrôle.

Lors de cette opération, réalisée en décembre 2006, un échantillon constitué d'un pool lyophilisé de sérums natifs a été distribué.

Les dispositifs de dosage disponibles en 2006 sont encore standardisés par rapport à 2 Standards Internationaux différents : SI 80/505, préparation d'hGH hypophysaire et SI 98/574, préparation d'hGH recombinante (isoforme 22 kDa). Les différences entre les résultats rendus par les différentes trouses diminuent, avec amélioration de la reproductibilité inter-laboratoire pour les utilisateurs d'une même trousse.

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. Cette dernière n'est calculée que si l'effectif est suffisant ($n > 2$). 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 ± 2 écarts-types. L'espace interquartile représente l'intervalle centré sur la médiane qui comprend 50% de l'ensemble des données.
- La comparaison des résultats entre eux est effectuée par les tests non paramétriques adaptés (test de Kruskal Wallis, test de Wilcoxon, test U de Mann et Withney). Les résultats sont significativement différents si $p < 0,05$.

06HGH1

Echantillon GH193

Définition de l'échantillon

Un échantillon lyophilisé a été envoyé lors de l'opération 06HGH1. Il a été fabriqué à partir d'un pool sérique non surchargé (sérum natif).

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

tableau I : résultats de l'étude de stabilité.

	GH193	
	résultat à T0	résultat à T48 h
Nombre d'essais	5	5
Moyenne (mUI/l)*	17,8	18,0

* dosages effectués par l'expert, trousse utilisée : Access Beckman Coulter [QE].

Résultats des participants

1- Réactifs utilisés

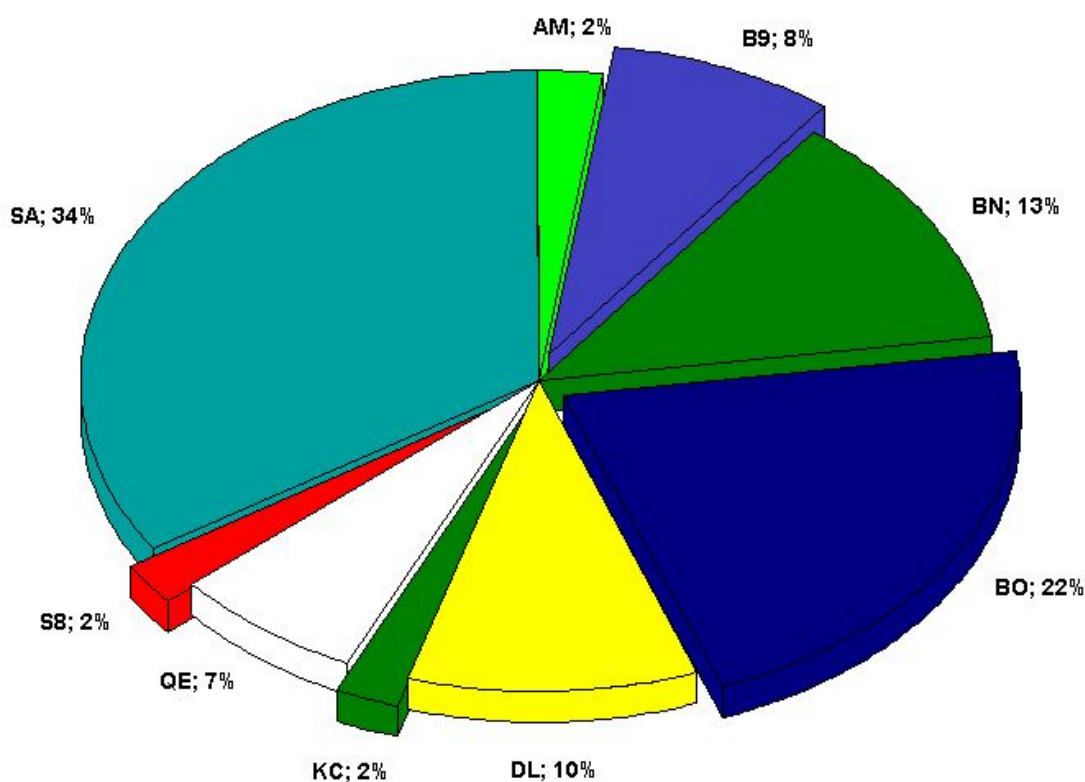
La répartition des trousse de réactifs utilisées lors de l'opération 06HGH1 est donnée dans la figure 1. Les neuf trousse utilisées sont des techniques immunométriques à deux sites (méthode « sandwich ») utilisant des couples d'anticorps monoclonaux/monoclonaux ou monoclonaux/polyclonaux. Pour quatre d'entre elles : IRMA Brahms [AM] ; IRMA Diasorin [B9] ; RIACT CIS bio int. [BN] ; IRMA Beckman Coulter, [BO], le traceur est radioactif. Les cinq autres : AIA Tosoh [DL] ; Delfia Perkin Elmer [KC] ; Access Beckman Coulter [QE] ; Immulite DPC [SA] ; Liaison Diasorin [S8] sont automatisées et utilisent un traceur non isotopique. Au total 44,3 % des laboratoires ayant répondu lors de l'opération 06HGH1 utilisent une technique avec traceur radioactif. En 2006, une nouvelle trousse automatisée apparaît (Liaison Diasorin [S8]) et une des techniques automatisée (Advantage Nichols [SH]) largement utilisée disparaît, entraînant une modification du paysage. La diminution progressive du nombre d'utilisateurs des techniques isotopiques, amorcée depuis 2000, est stoppée (54% en 2000, 43% en 2004, 37,5% en 2005 et 44,3% en 2006).

En 2006, les trousse de réactifs disponibles sont toujours étalonnées par rapport à 2 Standards Internationaux différents : SI 80/505, une préparation d'hGH hypophysaire et SI 98/574, une préparation d'hGH recombinante (isoforme 22 kDa). Fin 2005, trois trousse étaient encore étalonnées par rapport au SI 80/505.

En 2006, l'évolution pour ces 3 trousse est la suivante :

- Access Beckman Coulter [QE] a modifié sa standardisation en cours d'année.
- Immulite DPC [SA], bien qu'encore calibrée contre le standard international SI 80/505, propose à ses utilisateurs l'emploi d'un facteur permettant un rendu des résultats en « mUI/l de SI 98/574 ». Signalons pour ce dispositif que, pour les résultats exprimés en 98/574, le facteur de conversion de mUI/l en ng/ml indiqué dans la notice, est erroné au regard du facteur défini par l'OMS (1). Rappelons que ce facteur est 3.
- Delfia Perkin Elmer [KC] reste standardisée sur SI 80/505.

figure 1 : répartition des trousse de dosage utilisées lors de l'opération 06GH1.



REACTIFS

Code	trousse, distributeurs	technique
AM	IRMA, BRAHMS	isotopique
B9	CTK-IRMA, DIASORIN	
BN	RIACT, CIS bio int.	
BO	IRMA GH, BECKMAN COULTER	non isotopique
DL	AIA Pack / STAT AIA Pack, TOSOH	
KC	DELFI/ AutoDELFI , PERKIN ELMER	
QE	Access, BECKMAN COULTER	
S8	Liaison, DIASORIN	
SA	Immulite, DPC	

2 – Résultats

Les principaux résultats concernant le contrôle 06GH1 sont donnés dans le tableau II et la figure 2.

Par rapport à 2005, le nombre de laboratoires ayant rendu des résultats reste stable (88 en 2005 et 88 en 2006).

Par rapport aux résultats obtenu en 2005 pour une cible similaire (environ 20 mUI/l), une amélioration de la précision inter-laboratoire totale est notée (échantillons GH189 : 18,9%, GH190 : 21,2 % et GH192 : 24,2% versus GH193 : 15,8%).

De plus, en 2006, la performance individuelle des trousse est correcte (CV inter-laboratoire inférieur à 10%) sauf pour la trousse Access Beckman Coulter en cours de modification de standardisation.

Toutefois, les résultats obtenus diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal Wallis, $p < 0,0001$). L'écart entre la médiane calculée avec la trousse donnant les résultats les plus hauts (Immulite DPC [SA]) et celle donnant les résultats les plus bas (IRMA BRAHMS [AM]) est de 40%.

Sur le bordereau-réponse, les biologistes devaient préciser, le standard international utilisé habituellement pour le rendu des résultats et le facteur de conversion utilisé pour convertir les résultats en Unité Internationale. L'analyse des réponses montre que la majorité des laboratoires rendent leurs résultats de façon homogène : résultats exprimés par rapport au standard international utilisé pour étalonner leur trousse de dosage et très majoritairement dans l'unité recommandée par la SFBC (mUI/l). Pour les laboratoires utilisant la trousse Immulite DPC [SA], les résultats sont encore rendus de façon hétérogène : résultats exprimés par rapport au SI 80/505 ou SI 98/574, soit en mUI/l soit en ng/ml. La persistance de facteurs de conversion erronés peut être notée. Rappelons que le standard international SI 98/574, constitué d'hGH recombinante (isoforme 22 kDa) a une activité biologique de 3 μ UI/ng (1). Pour les trousse déjà étalonnées contre le SI 98/574, le facteur de conversion (ng \rightarrow μ UI) utilisé doit être le même, c'est à dire 3.

Concernant l'unité utilisée pour rendre les résultats au quotidien, 62 laboratoires (70,5%) suivent strictement la recommandation publiée par la SFBC (2) : expression des résultats en mUI/l du SI 98/574, en progression par rapport à la 2^e opération de 2005 (63,6%). Pour 7 laboratoires (8%), le rendu des résultats se fait en mUI/l ou en ng/ml.

tableau II : résultats obtenus lors de l'opération 06HGH1 (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 (%)
GH193											
..	TOUTES TECHNIQUES		88	86	21,8	100	19 - 24,95	13,8	29,0	22,0	15,77
AM	BRAHMS FRANCE	hGH IRMA (Biosource)	2	2	16,6	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
B9	DIASORIN	HGH-CTK IRMA	7	7	23,3	107	22,0 - 26,6	21,9	26,6	24,1	8,30
BN	SCHERING - CIS BIO INT.	hGH-RIACT	11	11	19,3	89	17,6 - 20,3	16,5	22,0	19,1	9,30
BO	BECKMAN COULTER	IRMA GH	19	18	19,0	87	18,2 - 20,7	14,6	23,2	19,5	9,00
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AJAPack/STAT AJAPack	9	8	20,7	95	20,2 - 21,9	13,8	23,0	21,3	5,20
KC	PERKIN ELMER INST.	DELFLA/AutoDELFLA GH	2	2	17,8	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
QE	BECKMAN COULTER	Access Ultrasensitive	6	6	21,9	101	18,7 - 27,3	16,5	27,9	22,4	20,60
S8	DIASORIN	Liaison hGH	2	2	19,4	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
SA	DPC FRANCE	Imm. /Im. 2000/Immulite 2500	30	30	25,4	117	22,8 - 27,3	20,5	29,0	25,1	9,50

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

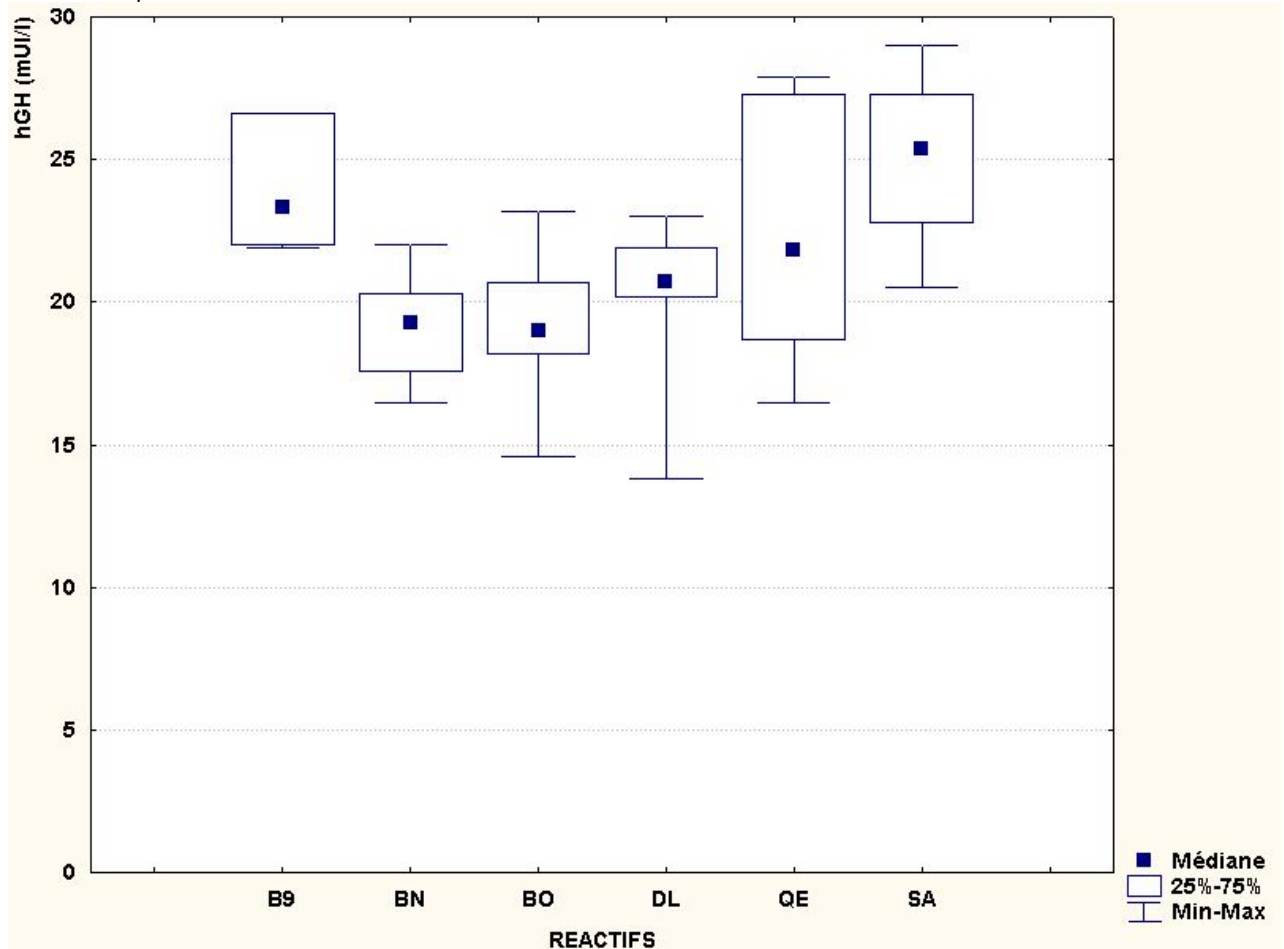
Mtr : moyenne arithmétique calculée à partir de Ntr

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 06GH1 avec les réactifs les plus utilisés (n ≥ 4).

La « boîte » représente l'espace interquartile (percentile 75 – percentile 25) ainsi que la position de la médiane (point), les « moustaches » positionnent les valeurs maximales et minimales obtenues.



Code	trousses, distributeurs
B9	CTK-IRMA, DIASORIN
BN	RIACT, CIS bio int.
BO	IRMA GH, BECKMAN COULTER
DL	AIA Pack / STAT AIA Pack , TOSOH
QE	Access, BECKMAN COULTER
SA	Immulite, DPC

Conclusion

Un suivi des résultats obtenus depuis 2004 réalisé pour des échantillons comparables (échantillons de même nature : pool sérique ; présentant une concentration en hGH voisine de 20 mUI/l), montre que l'écart entre les médianes obtenues pour la trousse donnant les résultats les plus hauts et celle donnant les résultats les plus bas, tend à diminuer (59% en 2004 versus 40% en 2006). L'effort de standardisation réalisé depuis 2003 par certains industriels porte ses fruits. Bien que certaines trousse n'étaient pas encore standardisées contre le SI 98/574, les valeurs obtenues lors de l'opération 2006 sont moins dispersées (CVtr = 15,8%)

Bibliographie

1. BRISTOW AF International standards for growth hormone. *Horm Res* 1999, 51(suppl 1), 7-12.
2. 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.