

Annales du Contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie Médicale

Hormone de croissance (hGH)

Hormone de
croissance

07HGH1 et 07HGH2

2007

Edition : juin 2008

Michèle NOEL (Afssaps)

Jean-Claude SOUBERBIELLE (Hôpital Necker, Paris)

Opération	07HGH1	07HGH2
Expédition	04/06/07	29/10/07
Clôture	02/07/07	26/11/07
Edition des comptes-rendus individuels	20/08/07	21/01/08
Paramètre contrôlé	hGH	hGH
Echantillon envoyé	GH194	GH195
Nombre de laboratoires concernés*	93	91
Nombre de laboratoires participants**	89	87

* 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 des opérations de l'année 2007

En 2007, deux opérations de contrôle de qualité portant sur le dosage de l'hormone de croissance (hGH) ont été réalisées. Les laboratoires concernés ont largement participé à ces 2 contrôles (participation de 96%).

Lors des 2 opérations, réalisées en juin et en novembre 2007, les échantillons envoyés étaient issus d'un même pool lyophilisé de sérums natifs. Les 2 échantillons ont permis d'objectiver pour chaque laboratoire participant, la variabilité des résultats au cours de l'année.

En 2007, toutes les trousse de réactifs utilisées sauf une sont désormais étalonnés contre le Standard International SI 98/574, préparation d'hGH recombinante (isoforme 22 kDa).

Les résultats obtenus en 2007 montrent que les discordances inter-techniques se sont atténuées et que le niveau de connaissance des biologistes semble s'être amélioré. En effet, une très grande majorité des laboratoires connaît le standard international utilisé pour la calibration de sa trousse et les biologistes suivent largement les recommandations de la SFBC (1) et rendent les résultats en mUI/l.

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 ($n \geq 2$). 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). Les résultats sont significativement différents si $p < 0,05$.

Définition de l'échantillon

Un échantillon lyophilisé a été envoyé lors des opérations 07HGH1 et 07HGH2. Il a été fabriqué à partir d'un même pool sérique non surchargé.

Avant l'envoi, l'expert J.C. Souberbielle a vérifié sur 5 flacons, 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).

tableau I : résultats de l'étude de stabilité.

	GH194 – GH195	
	résultat à T0	résultat à T48 heures
Médiane (mUI/l)*	9,8	9,3

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

07HGH1 Echantillon GH194

Résultats des participants

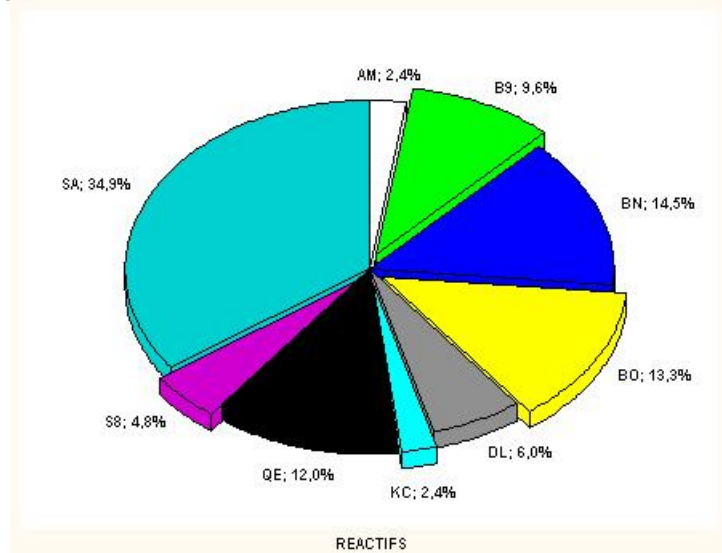
1- Réactifs utilisés

La répartition des trousse de réactifs utilisées lors de l'opération 07HGH1 est donnée dans la figure 1. Les neuf trousse utilisées sont des techniques immunométriques à deux sites (méthode « sandwich »).

Pour quatre d'entre elles : Irma BRAHMS [AM] ; Irma DIASORIN [B9] ; RIACT CIS bio int. [BN] ; Irma BECKMAN, [BO], le traceur est radioactif. Les cinq autres : AIA TOSOH [DL] ; Delfia PERKIN ELMER [KC] ; Access BECKMAN [QE] ; Immulite SIEMENS [SA] ; Liaison DIASORIN [S8] sont automatisées et utilisent un traceur non isotopique.

Au total 39,8 % des laboratoires ayant répondu lors de l'opération 07HGH1 utilisent une technique avec traceur radioactif. Ainsi, la diminution progressive du nombre d'utilisateurs des techniques isotopiques, amorcée depuis 2000, reprend (54% en 2000, 43% en 2004, 37,5% en 2005, 44,3% en 2006 et 39,8% en 2007).

figure 1 : répartition des trousse de dosage utilisées lors de l'opération 07HGH1.



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

2 – Résultats

Les principaux résultats statistiques concernant l'opération 07HGH1 sont donnés dans le tableau II et la figure 2.

Par rapport à 2006, le nombre de laboratoires ayant rendu des résultats a légèrement diminué (83 en 2007 et 88 en 2006).

Par rapport aux résultats obtenus en 2005 pour une cible similaire (environ 10 mUI/l), une amélioration de la précision inter-laboratoire toutes techniques est notée (GH191 : 27,40% versus GH194 : 16,3%).

Toutefois, les résultats diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal Wallis, $p < 0,0001$). Pour les trousse avec plus de 4 utilisateurs, on distingue 2 groupes : le groupe 1 constitué des trousse Immulite SIEMENS [SA], CTK-IRMA DIASORIN [B9], AIA Pack TOSOH [DL] donne des résultats statistiquement plus élevés (environ 30%) que ceux obtenus par les trousse du second groupe, à savoir RIACT CIS bio int. [BN], IRMA GH BECKMAN [BO], Access BECKMAN [QE].

L'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts (AIA TOSOH [DL]) et celle donnant les résultats les plus bas (IRMA BRAHMS [AM]) est de 40,5% (expression en % par rapport à la médiane toutes techniques), en amélioration par rapport au résultat obtenu en 2005 (66%), pour une cible comparable.

En juin 2007, les trousse utilisées présentent toutes, une précision correcte avec des CV inter-laboratoire inférieurs à 10% sauf pour une trousse non automatisée. La valeur médiane des CV inter-laboratoires est de 6,2%.

Sur le bordereau-réponse, les biologistes devaient préciser : le standard international, l'unité et le facteur de conversion utilisés habituellement pour le rendu des résultats.

L'analyse des réponses montre que les résultats sont très largement exprimés par rapport au standard international utilisé pour étalonner leur trousse de dosage (97,6%). De plus, les laboratoires suivent très majoritairement les recommandations SFBC (1) : 61 laboratoires (73,5%) expriment strictement leurs résultats en mUI/l du SI 98/574 et pour 6 laboratoires (7,2%) le rendu des résultats se fait en mUI/l et en ng/ml du SI 98/574. Seize laboratoires rendent uniquement leurs résultats en ng/ml, de plus 5 d'entre eux (soit 31,2%) utilisent encore des facteurs de conversion erronés.

tableau II : résultats obtenus lors de l'opération 07HGH1 (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 (%)
GH194											
..	TOUTES TECHNIQUES		83	82	10,5	100	9,2 - 12,0	7,0	14,1	10,5	16,32
AM	BRAHMS FRANCE	hGH IRMA (Biosource)	2	2	8,0	76	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
B9	DIASORIN	HGH-CTK IRMA	8	7	11,6	110	11,35 - 12,1	9,5	12,6	11,8	4,30
BN	CIS BIO INT.	hGH-RIACT	12	12	9,5	91	8,5 - 9,9	7,0	10,5	9,2	11,90
BO	BECKMAN COULTER	IRMA GH	11	11	8,2	78	7,8 - 9,1	7,3	9,8	8,4	9,80
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA Pack/STAT AIA Pack	5	5	12,2	116	11,4 - 13,1	11,3	13,2	12,2	7,40
KC	PERKIN ELMER INST.	DELFI/AutoDELFI GH	2	2	9,4	90	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
QE	BECKMAN COULTER	Access Ultrasensitive	10	9	9,1	87	8,9 - 9,4	8,9	9,5	9,2	2,70
S8	DIASORIN	Liaison hGH	4	4	10,0	95	N.C.	9,8	11,2	10,3	6,20
SA	SIEMENS	Imm. Im. 2000/Immulite 2500	29	27	12,0	114	11,5 - 12,4	10,0	14,1	12,0	5,80

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

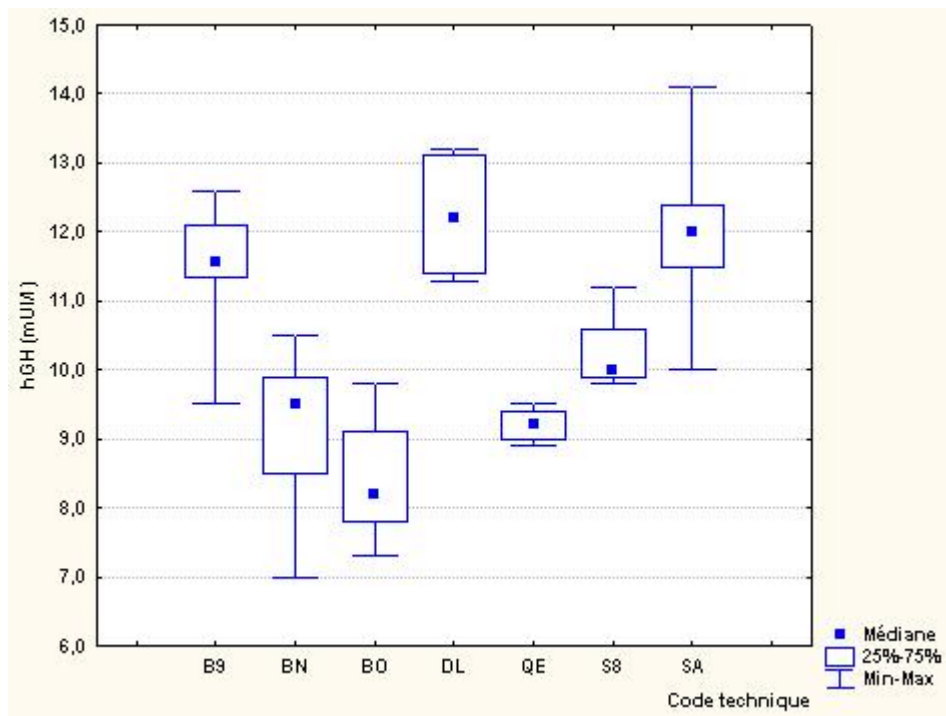
Max : maximum

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 07HGH1 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
DL	AIA Pack / STAT AIA Pack , TOSOH
QE	Access, BECKMAN
S8	Liaison, DIASORIN
SA	Immulite, SIEMENS

07HGH2

Echantillon GH195

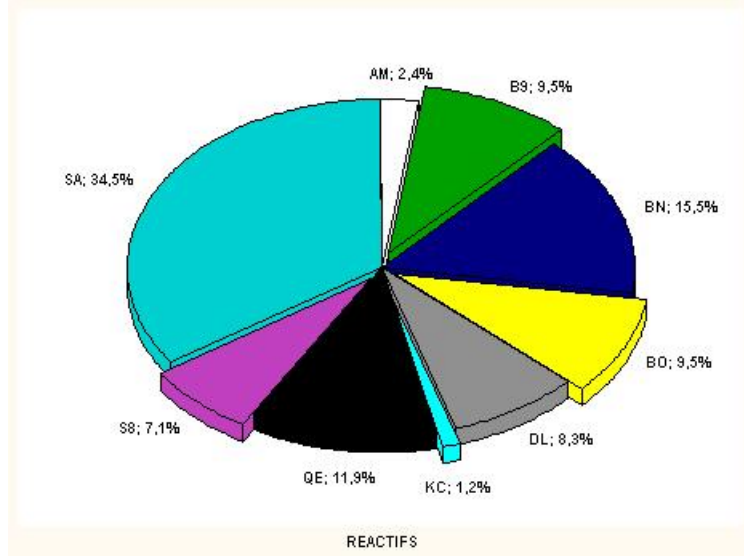
Résultats des participants

1- Réactifs utilisés

La répartition des trousse de réactifs utilisées lors de l'opération 07HGH2 est donnée dans la figure 3. Au total 36,9 % des laboratoires ayant répondu lors de l'opération 07HGH2 utilisent une technique avec traceur radioactif.

En novembre 2007, une seule trousse de réactif (Delfia PERKIN ELMER (KC)) reste standardisée sur l'ancien Standard International : SI 80/505, une préparation d'hGH hypophysaire. Toutes les autres trousse utilisées lors de l'opération sont standardisées sur SI 98/574, une préparation d'hGH recombinante (isoforme 22 kDa). Il en était de même lors de l'opération 07HGH1.

figure 3 : répartition des trousse de dosage utilisées lors de l'opération 07HGH2.



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

2 – Résultats

2-1 Résultats 07HGH2

Les principaux résultats statistiques concernant l'opération 07HGH2 sont donnés dans le tableau III et la figure 4. Ils sont équivalents à ceux obtenus lors de l'opération 07HGH1.

L'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts (AIA TOSOH [DL]) et celle donnant les résultats les plus bas (IRMA BECKMAN [BO]) est de 47,4% (expression en % par rapport à la médiane toutes techniques).

La valeur médiane des CV inter-laboratoires est de 6,8%.

L'analyse des réponses montre que 97,6% des résultats sont exprimés par rapport au standard international utilisé pour étalonner leur trousse de dosage avec 58 laboratoires (69,9 %) exprimant strictement leurs résultats en mUI/l du SI 98/574 et 4 laboratoires (4,8%) pour lesquels le rendu des résultats se fait en mUI/l et en ng/ml du SI 98/574. Sur les 21 laboratoires qui rendent uniquement leurs résultats en ng/ml, seulement 2 laboratoires (soit 9,5%) utilisent encore des facteurs de conversion erronés, ce qui correspond à une amélioration par rapport à l'opération 07HGH1 (31,2%).

Pour mémoire, 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.

tableau III : résultats obtenus lors de l'opération 07HGH2 (résultats exprimés en mUI/l).

Code	Distributeur	Réactif	N	Ntr	Med (mUI)	R (%)	Interquartile (mUI)	Min (mUI)	Max (mUI)	Mtr (mUI)	CVtr (%)
GH195											
...	TOUTES TECHNIQUES		84	81	10,6	100	9,2 - 11,95	6,3	15,1	10,5	16,20
AM	BRAHMS FRANCE	hGH IRMA (Biosource)	2	2	8,2	78	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
B9	DIASORIN	HGH-CTK IRMA	8	8	11,4	108	10,7 - 11,8	10,3	12,4	11,3	6,30
BN	CIS BIO INT.	hGH-RIACT	13	13	9,4	89	9,15 - 10,2	8,4	10,6	9,6	6,80
BO	BECKMAN COULTER	IRMA GH	8	7	7,5	71	7,3 - 8,5	6,3	11,3	7,4	9,50
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA Pack/STAT AIA Pack	7	7	12,5	119	11,6 - 12,9	10,8	13,3	12,3	6,80
KC	PERKIN ELMER INST.	DELFLIA/AutoDELFLIA GH	1	1	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
QE	BECKMAN COULTER	Access Ultrasensitive	10	10	9,2	87	8,4 - 9,3	8,3	10,0	9,0	6,20
S8	DIASORIN	Liaison hGH	6	6	9,6	91	9,2 - 9,9	9,2	10,7	9,7	5,80
SA	SIEMENS	Im. /Im. 2000/Immulite 2500	29	26	11,9	113	10,8 - 12,6	8,6	15,1	11,9	9,30

Remarque : le résultat obtenu avec la trousse Delfia / AutoDelfia est 9,0 mUI/l

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

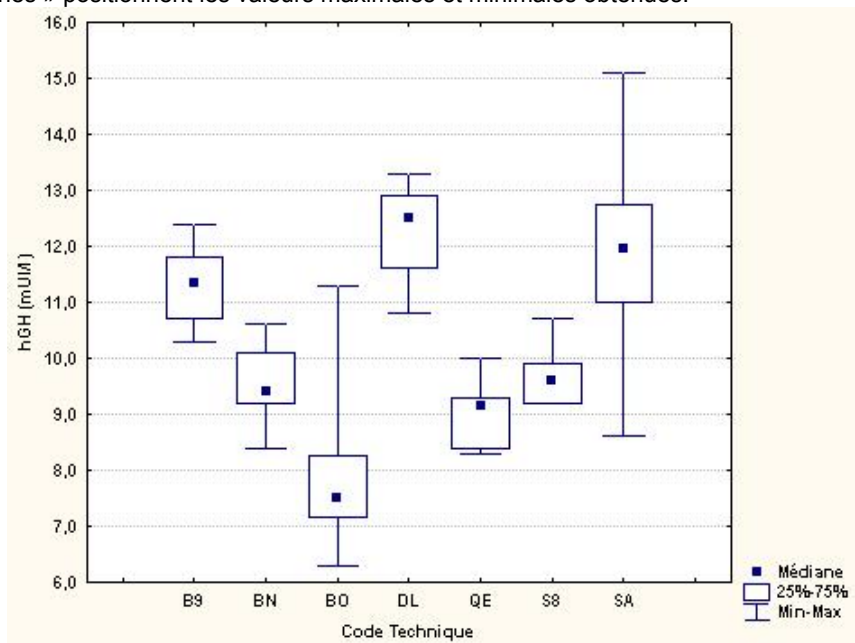
Mtr : moyenne arithmétique calculée à partir de Ntr

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

NC : non calculé

figure 4 : diagramme « boîte et moustaches » des résultats obtenus lors de l'opération 07HGH2 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
DL	AIA Pack / STAT AIA Pack, TOSOH
QE	Access, BECKMAN
S8	Liaison, DIASORIN
SA	Immulite, SIEMENS

2-2 stabilité de la moyenne générale et reproductibilité intra-laboratoire au cours de l'année.

Les 2 échantillons envoyés en 2007 étaient issus d'un même pool de sérum. Pour les 81 laboratoires qui ont répondu aux 2 opérations 2007, les concentrations moyennes obtenues pour les deux échantillons (GH194 : 10,42 mUI/l et GH195 : 10,35 mUI/l) sont similaires et non statistiquement différentes (test de Wilcoxon). On peut donc conclure à la stabilité des résultats au cours de l'année 2007.

La reproductibilité intra-laboratoire a été estimée par le seul coefficient de variation issu de la mesure des échantillons GH194 et GH195. Sur les 81 laboratoires pris en compte, deux laboratoires seulement présentent un CV intra-laboratoire supérieur à 20%. Dans les 2 cas, un des résultats était statistiquement aberrant. Les CV intra-laboratoires des cinq laboratoires qui ont changé de trousse en cours d'année, ne sont pas plus élevés que ceux des laboratoires ayant conservé la même trousse.

Les moyennes par trousse des CV intra-laboratoires sont indiquées dans le tableau IV. Le CV intra-laboratoire toutes trousse est comparable à celui de 2005 (4,0% vs 4,6%). Notons également que la moyenne des CV intra-laboratoire des participants utilisant des techniques non isotopiques automatisées (3,77%, n=45) est semblable à celle des participants utilisant des techniques isotopiques manuelles (4,41%, n=29).

tableau IV: moyenne et écart-type des CV intra-laboratoire en fonction de la trousse utilisée.

Trousse	CV intra-laboratoire (%)		
	N	Moyenne	écart-type
IRMA, BRAHMS [AM]	2	1,81	1,63
CTK-IRMA, DIASORIN [B9]	8	2,40	2,67
RIACT, CIS bio int. [BN]	11	6,52	4,47
IRMA GH, BECKMAN [BO]	8	4,32	4,00
AIA Pack, TOSOH [DL]	5	6,52	2,33
DELTA, PERKIN ELMER [KC]	1	N.C.	N.C.
Access, BECKMAN [QE]	8	2,96	1,42
Liaison, DIASORIN [S8]	4	4,72	0,97
Immulite, SIEMENS [SA]	27	3,82	3,50
toutes trousse confondues	74	4,02	3,36

Remarque : les résultats des 5 laboratoires qui ont changé de trousse et ceux des 2 laboratoires présentant un résultat aberrant n'ont pas été pris en compte.

2-3 évolution des résultats depuis 2005.

Une comparaison avec les résultats obtenus en 2005 sur un échantillon comparable (pool de sérum lyophilisé, cible environ 10 mUI/l) a été effectuée. Une amélioration de la précision inter-laboratoire toutes techniques (27,4% en 2005 versus 16,3 et 16,2% en 2007) est notée. La reproductibilité inter-laboratoire intra-technique reste identique. Ainsi le CV médian passe de 6,65% en 2005 à 6,2 et 6,8% en 2007. C'est l'écart entre la trousse donnant les résultats les plus hauts et celle donnant les résultats les plus bas qui a diminué passant de 66% en 2005 à moins 50% en 2007.

Conclusion

Fin 2007, 9 trousse de dosage sont utilisées en France dont une seule n'est toujours pas calibrée contre le SI 98/574. Une très grande majorité des laboratoires connaît le standard international utilisé pour la calibration de sa trousse et les biologistes suivent largement les recommandations de la SFBC (1) et rendent les résultats en mUI/l.

Les résultats obtenus en 2007 montrent que les discordances inter-techniques se sont atténuées par rapport aux années précédentes. Elles ne sont cependant pas nulles et on peut distinguer deux groupes. Le groupe composé des 3 trousse : AIA Pack TOSOH [DL], Immulite SIEMENS [SA] et CTK-IRMA DIASORIN [B9] donne des résultats plus élevés, médiane 11,9 mUI/l versus 9,2 mUI/l pour le deuxième groupe. Les prochaines opérations devraient permettre d'objectiver cette amélioration sur d'autres niveaux de concentrations

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.