

Annales du Contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie Médicale

Hormone de croissance (hGH)

Hormone de
croissance

05HGH1 et 05HGH2

2005

Edition : janvier 2007

Michèle NOEL (Afssaps)

Jean-Claude SOUBERBIELLE (Hôpital Necker, Paris)

Opération	05HGH1	05HGH2
Expédition	29/06/05	21/12/05
Clôture	25/07/05	16/01/06
Edition des comptes-rendus individuels	28/09/05	20/03/06
Paramètres contrôlés	hGH	hGH
Echantillons envoyés	GH187, GH188, GH189	GH190, GH191, GH192
Nombre de laboratoires concernés*	95	99
Nombre de laboratoires participants**	90	96

* 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 2005

En 2005, 2 opérations de contrôle de qualité portant sur le dosage de l'hormone de croissance (hGH) ont été réalisées. Près d'une centaine de laboratoires étaient concernés. Les laboratoires ont participé de manière satisfaisante aux 2 contrôles avec une participation supérieure à 95%.

Lors de la première opération, réalisée en juillet 2005, deux échantillons surchargés lyophilisés (GH188 et GH198) et un échantillon natif lyophilisé (GH187) ont été distribués. La seconde opération, réalisée en décembre 2005, comportait un échantillon lyophilisé surchargé (GH190) provenant du même lot de production que l'un des échantillons envoyés lors de la première opération (GH189). Ces 2 échantillons (GH189, GH190) ont permis d'objectiver, pour chaque laboratoire participant, la variabilité des résultats au cours de l'année. Les deux autres échantillons envoyés lors de la seconde opération, étaient constitués de sérum lyophilisé provenant d'un même pool de sérum : l'un est constitué du pool natif (GH191) et le second a été surchargé avec le Standard International 80/505 (GH192). Les échantillons GH191 et GH192 ont permis de vérifier le pourcentage de récupération du SI 80/505 par les trouses.

En 2005, les dosages commerciaux disponibles sont toujours étalonnés contre 2 Standards Internationaux différents : SI 80/505, préparation d'hGH hypophysaire et SI 98/574, préparation d'hGH recombinante (isoforme 22 kDa). Des différences encore importantes subsistent entre les résultats rendus par les différentes trouses. Cependant une analyse plus fine des résultats montre un début d'homogénéisation, avec amélioration de la variabilité intra-laboratoire et de la reproductibilité inter-laboratoire pour les utilisateurs d'une même trousse. Cette amélioration n'est pas suffisante pour se répercuter sur la variabilité totale qui demeure trop importante (CVtr compris entre 20 et 30% selon l'échantillon étudié).

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, test U de Mann et Withney). Les résultats sont significativement différents si $p < 0,05$.

05HGH1

Echantillons GH187, GH188 et GH189

Définition des échantillons

Trois échantillons lyophilisés ont été envoyés lors de l'opération 05HGH1. Ils ont été fabriqués à partir d'une matrice sérique surchargée ou non en hGH. L'origine des surcharges en hGH, hGH recombinante (rhGH) ou hGH d'origine hypophysaire, est donnée dans le tableau I.

Avant l'envoi, l'expert J.C. Souberbielle a vérifié la concentration en hGH des échantillons, ainsi que leur stabilité après reconstitution (tableau II). Les résultats ne sont pas statistiquement différents (test de Wilcoxon).

tableau I : nature des échantillons envoyés lors de l'opération 05HGH1.

Echantillons	GH187	GH188	GH189 *
Nature de l'échantillon	sérum natif lyophilisé	sérum surchargé en hGH d'origine hypophysaire** et lyophilisé	sérum surchargé en hGH d'origine hypophysaire** et lyophilisé

* même lot de fabrication pour GH189 et GH190 (opération 05HGH2).

** il s'agit du Standard International 80/505

tableau II : résultats de l'étude de stabilité (dosages effectués par l'expert).

	GH187	GH188	GH189
Après reconstitution			
Nombre d'essais	10	10	10
Moyenne (mUI/l)*	1,0	32,4	21,2
Après 4 jours à 4°C			
Nombre d'essais	10	10	10
Moyenne (mUI/l)*	1,0	31,9	19,7

* le dosage a été effectué avec la trousse Irma Beckman [BO].

Résultats des participants

1- Réactifs utilisés

La répartition des trousse de réactifs utilisées lors de l'opération 05HGH1 est donnée dans la figure 1. Les huit trousse utilisées sont des techniques immunométriques à deux sites (méthode « sandwich ») utilisant des couples d'anticorps monoclonaux/monoclonaux ou monoclonaux/polyclonaux. Pour trois d'entre elles : 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 DPC [SA] ; Advantage Nichols [SH] sont automatisées et utilisent un traceur non isotopique. Au total 37,5 % des laboratoires ayant répondu lors de l'opération 05HGH1 utilisent une technique avec traceur radioactif. La diminution progressive du nombre d'utilisateurs des techniques isotopiques, amorcée depuis 2000, continue (54% en 2000, 43% en 2004 et 37,5% en 2005), alors que le nombre de laboratoires ayant rendu des résultats reste stable (86 versus 88).

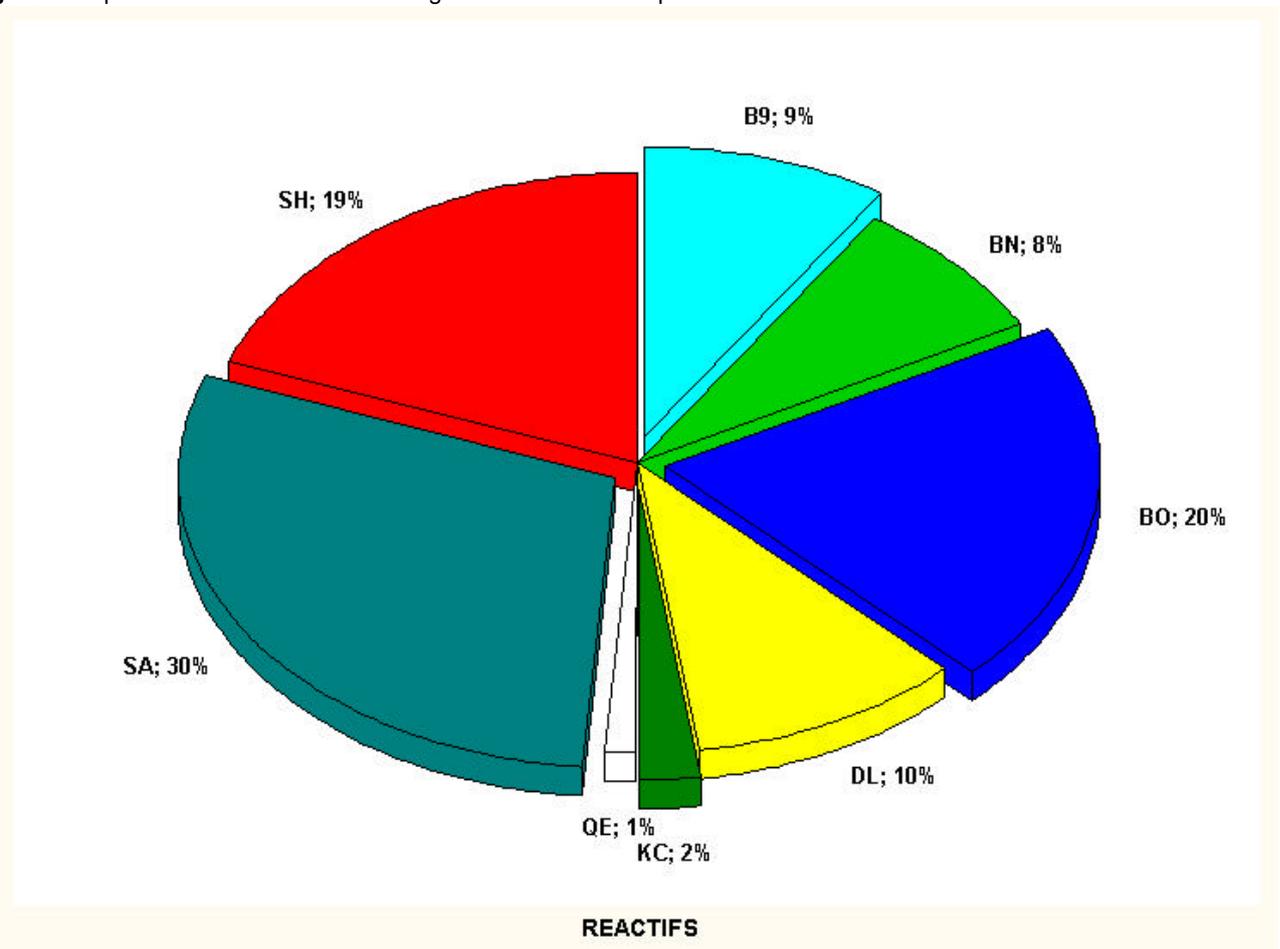
En 2005, les trousse de réactifs disponibles sont toujours étalonnées contre 2 Standards Internationaux différents : SI 80/505, une préparation d'hGH hypophysaire et SI 98/574, une préparation d'hGH

recombinante (isoforme 22 kDa). Fin 2004, quatre trousse, étaient encore étalonnées par rapport au SI 80/505.

En 2005 l'évolution pour ces 4 trousse est la suivante :

- AIA Tosoh [DL] 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 des valeurs préconisées par l'OMS (1).
- Irma Diasorin [B9] indique être étalonnée par rapport aux 2 standards internationaux. Dans sa notice technique, cette trousse préconise l'emploi de facteurs de conversion de mUI/l en ng/ml, erronés au regard des valeurs préconisées par l'OMS, pour des résultats exprimés par rapport au SI 80/505 ou au SI 98/574.
- Delfia Perkin Elmer (KC) reste standardisée sur SI 80/505.

figure 1 : répartition des trousse de dos age utilisées lors de l'opération 05HGH1.



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

2 – Résultats

Les principaux résultats concernant le contrôle 05HGH1 sont donnés dans le tableau III et la figure 2.

Pour une cible aux alentours de 20 mUI/l (GH189 versus GH184 et GH185), la précision inter-laboratoire de chaque trousse est du même ordre que lors de l'opération 04HGH2.

Pour l'échantillon GH187 (médiane toutes techniques : 1,1 mUI/l), la performance des trousse est variable : excellente pour la trousse RIACT CIS bio int.[BN] avec 6 laboratoires sur 7 rendant le même résultat, intermédiaire pour Immulite DPC [SA], et AIA Tosoh [DL] et moins bonne pour les 3 autres trousse (Advantage Nichols [SH], Irma Diasorin [B9] et Irma Beckman [BO]) qui présentent un CVtr supérieur à 10%.

Enfin pour l'échantillon GH188 (médiane toutes techniques : 38,1 mUI/l, le CVtr de toutes les trousse est correct (inférieur à 10%).

Lors de cette opération, les résultats obtenus diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal Wallis, $p < 0,0001$). L'écart maximal entre les résultats obtenus avec la trousse donnant les résultats les plus hauts et celles donnant les résultats les plus bas est compris entre 78 et 45% selon le niveau et la nature de l'échantillon étudié. La trousse Advantage Nichols [SH] donne systématiquement les résultats les plus bas et la trousse Immulite DPC [SA], les résultats les plus hauts.

Sur le bordereau-réponse, les biologistes devaient préciser, le standard international utilisé pour le rendu des résultats et le facteur de conversion utilisé pour convertir les résultats en Unité Internationale. L'analyse des réponses montre que les laboratoires utilisant les trousse Irma Beckman [BO], Access Beckman [QE], Irma CIS bio int. [BN], Delfia Perkin Elmer [KC] et Advantage Nichols [SH] 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). Alors que pour les laboratoires utilisant les trousse Immulite DPC [SA], AIA Tosoh [DL], Irma Diasorin [B9], les résultats sont rendus de façon très hétérogène : résultats exprimés par rapport au SI 80/505 ou SI 98/574, soit en mUI/l soit en ng/ml. De plus, les trousse Immulite DPC [SA] et Irma Diasorin [B9] préconisent l'emploi de facteurs de conversion erronés, ce qui perturbe la compréhension des biologistes et l'interprétation des résultats par les cliniciens. Rappelons que par définition (1), le standard international SI 80/505, préparation extractive d'origine hypophysaire, a une activité biologique de 2,59 μ UI/ng, alors que SI 98/574, constitué d'hGH recombinante (isoforme 22 kDa) a une activité biologique de 3 μ UI/ng.

Concernant l'unité utilisée pour rendre les résultats au quotidien, seuls 53 laboratoires (60%) suivent strictement la recommandation publiée (2) par la SFBC : expression des résultats en mUI/l du SI 98/574.

tableau III : résultats obtenus lors de l'opération 05HG1 (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 (%)
GH187											
..	TOUTES TECHNIQUES		88	85	1,1	100	0,90 - 1,60	0,3	2,2	1,2	30,70
B9	DIAS ORIN	HGH-CTK IRMA	8	8	1,6	139	1,55 - 1,85	1,4	2,2	1,7	15,10
BN	SCHERING - CIS BIO INT.	RIA gnost (CT)	7	6	0,9	78	0,90 - 0,90	0,9	0,9	0,9	0,00
BO	BECKMAN COULTER	IRMA GH	18	17	0,9	83	0,90 - 0,95	0,6	2,0	0,9	18,00
DL	TOSOH BIOS CIENCE	AIAPack/STAT AIAPack	9	8	1,2	104	1,10 - 1,20	1,1	1,6	1,2	9,30
KC	PERKIN ELMER INST.	DELFI/AutoDELFI A GH	2	2	1,1	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
QE	BECKMAN COULTER	Access Ultrasensible	1	1	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
SA	DPC FRANCE	Immulite/Immulite 2000 G	26	25	1,7	148	1,50 - 1,70	1,4	2,1	1,6	8,80
SH	NICHOLS INST. DIAG.	Advantage hGH	17	16	0,8	70	0,80 - 0,80	0,3	0,9	0,8	12,10
GH188											
..	TOUTES TECHNIQUES		88	88	38,1	100	29,9 - 45,1	20,0	53,5	37,2	25,30
B9	DIAS ORIN	HGH-CTK IRMA	8	8	44,6	117	42,6 - 47,1	41,6	49,8	45,0	6,50
BN	SCHERING - CIS BIO INT.	RIA gnost (CT)	7	7	35,6	93	33,9 - 36,4	33,5	38,0	35,4	4,70
BO	BECKMAN COULTER	IRMA GH	18	17	31,5	83	31,5 - 34,3	27,1	38,6	31,4	8,70
DL	TOSOH BIOS CIENCE	AIAPack/STAT AIAPack	9	9	40,1	105	36,5 - 41,6	35,1	45,0	39,6	9,50
KC	PERKIN ELMER INST.	DELFI/AutoDELFI A GH	2	2	41,8	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
QE	BECKMAN COULTER	Access Ultrasensible	1	1	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
SA	DPC FRANCE	Immulite/Immulite 2000 G	26	24	46,9	123	44,6 - 48,8	40,1	53,5	46,6	5,70
SH	NICHOLS INST. DIAG.	Advantage hGH	17	16	22,9	60	21,9 - 23,4	20,0	28,5	22,6	5,30
GH189											
..	TOUTES TECHNIQUES		88	87	18,6	100	15,9 - 20,7	10,8	24,1	18,1	18,90
B9	DIAS ORIN	HGH-CTK IRMA	8	7	19,1	103	18,6 - 20,9	18,0	24,1	19,3	6,10
BN	SCHERING - CIS BIO INT.	RIA gnost (CT)	7	7	17,7	95	17,0 - 19,5	13,4	21,3	17,9	13,80
BO	BECKMAN COULTER	IRMA GH	18	18	17,8	95	16,3 - 19,9	14,0	22,3	18,1	11,60
DL	TOSOH BIOS CIENCE	AIAPack/STAT AIAPack	9	9	17,5	94	16,0 - 17,7	14,8	19,4	17,1	8,40
KC	PERKIN ELMER INST.	DELFI/AutoDELFI A GH	2	2	17,8	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
QE	BECKMAN COULTER	Access Ultrasensible	1	1	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
SA	DPC FRANCE	Immulite/Immulite 2000 G	26	25	20,9	112	20,4 - 22,1	18,7	23,2	21,3	5,00
SH	NICHOLS INST. DIAG.	Advantage hGH	17	16	12,6	67	11,7 - 12,9	10,8	15,3	12,3	6,40

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)

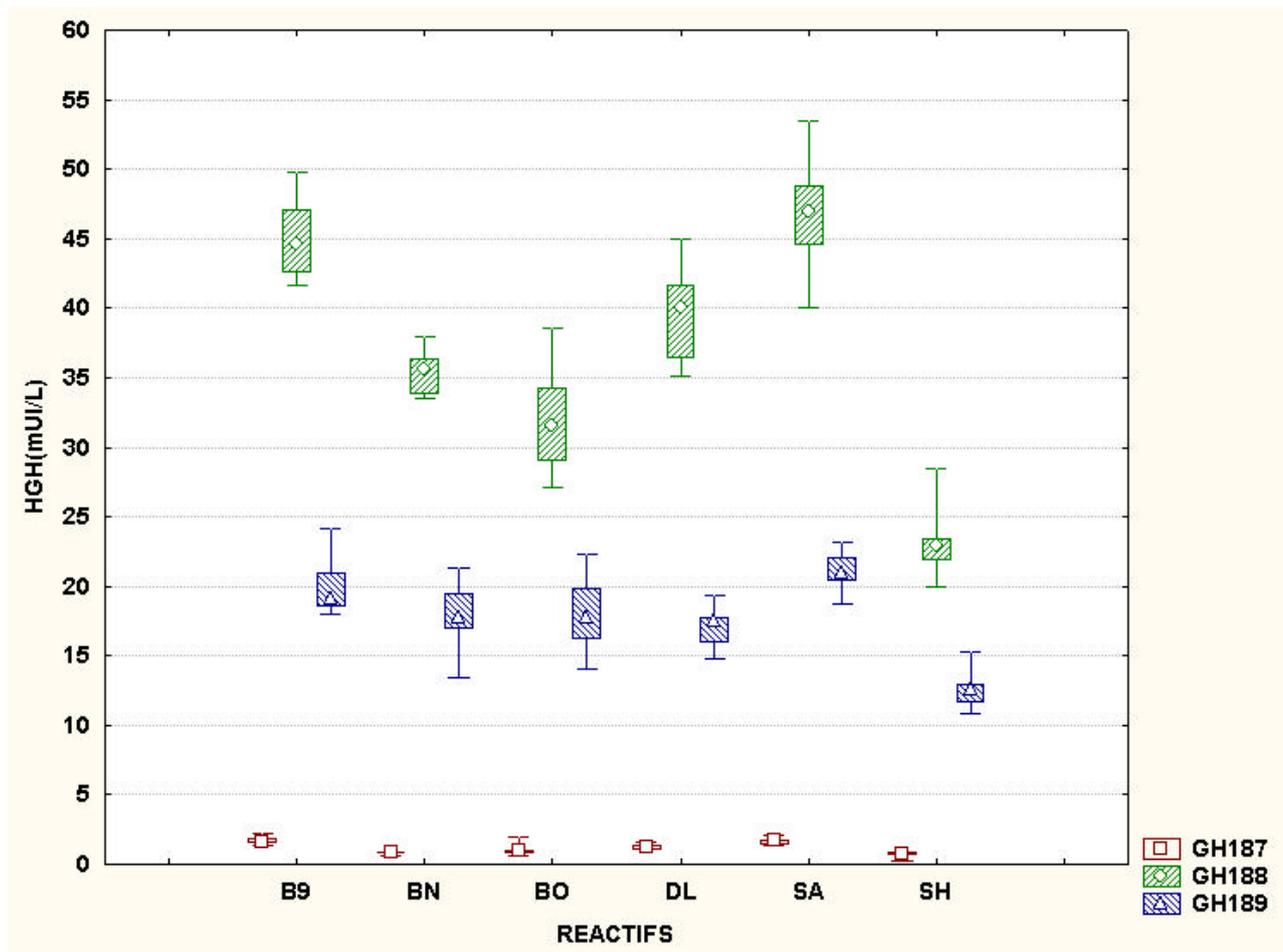
NC : non calculé

Pour la trousse Access Beckman [QE], les résultats obtenus sont les suivants :

GH187 1,5 mUI/l ; GH188 46,4 mUI/l ; GH189 23,8 mUI/l.

figure 2 : diagramme « boîte et moustaches » des résultats obtenus lors de l'opération 05HGH1 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
SA	Immulite, DPC
SH	Advantage, NICHOLS

05HGH2

Echantillons GH190, GH191 et GH192

Définition des échantillons

Trois échantillons ont été envoyés lors de l'opération 05HGH2 (tableau IV). L'un des échantillons (GH190) provenait du même lot de production que l'échantillon GH189 et a permis d'objectiver pour chaque laboratoire participant la variabilité de ses résultats au cours de l'année (reproductibilité intra-laboratoire). Les deux autres échantillons (GH191 et GH192) étaient préparés à partir d'un même pool sérique : l'un natif (GH191) et l'autre surchargé en SI 80/505 (GH192). La quantité théorique de SI 80/505 ajoutée pour fabriquer l'échantillon GH192 était 10 mUI/l. Ceci permettait de juger, hors effet matrice, de l'exactitude des résultats, dans des conditions de pratique journalière.

tableau IV : nature des échantillons envoyés lors de l'opération 05HG2.

	GH190*	GH191	GH192
Nature de l'échantillon	sérum surchargé en hGH d'origine hypophysaire** et lyophilisé	Pool sérique natif lyophilisé	Pool sérique surchargé en hGH d'origine hypophysaire ** et lyophilisé

* même lot de fabrication pour GH189 (opération 05HG1) et GH190

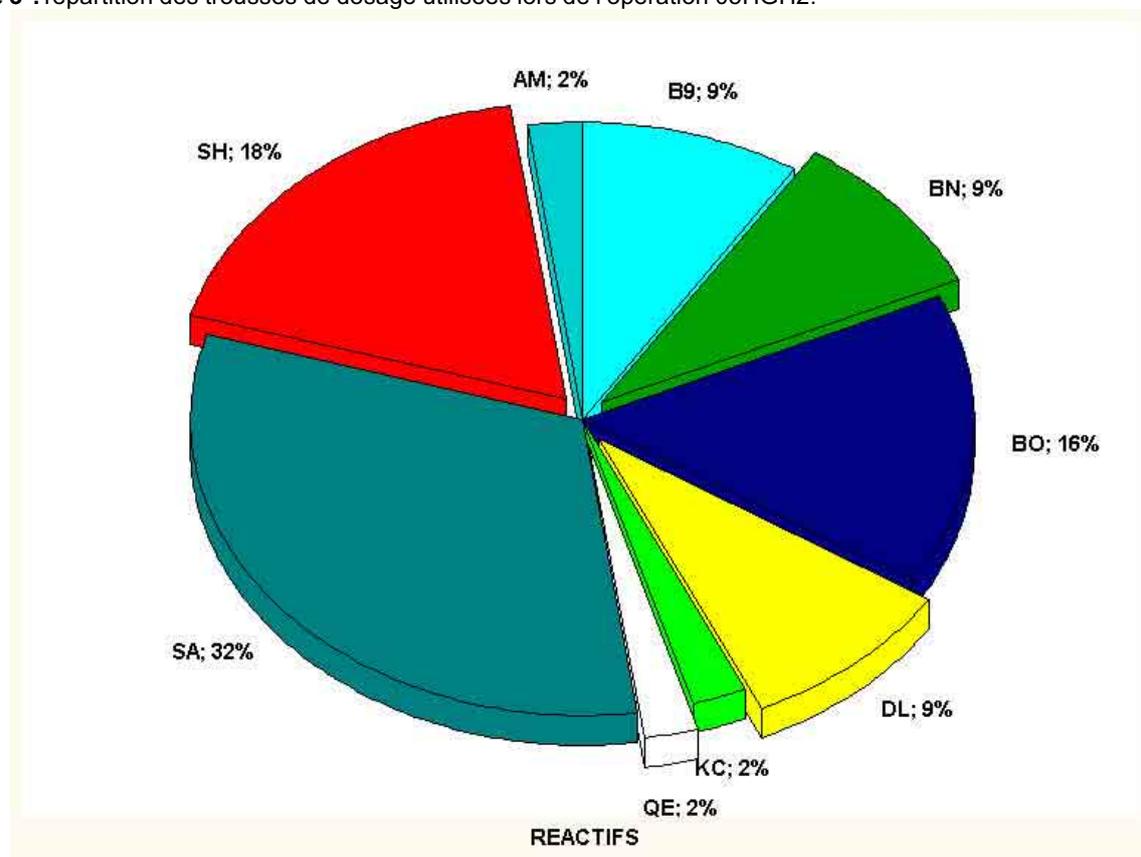
** il s'agit du Standard International 80/505

Résultats des participants

1- Réactifs utilisés

La répartition des troussees utilisées lors de la deuxième opération est donnée dans la figure 3. Notons l'apparition de la trousse Irma Brahms [AM], utilisée par 2 laboratoires.

figure 3 : répartition des troussees de dosage utilisées lors de l'opération 05HG2.



2 - Résultats

2-1 Résultats 05HGH2

Les principaux résultats concernant le contrôle 05HGH2 sont donnés dans le tableau V et la figure 4.

La reproductibilité inter-laboratoire de chaque trousse est satisfaisante. Quel que soit le niveau testé, elle est inférieure à 10% sauf pour la trousse AIA Tosoh [DL] pour les échantillons GH190 et GH192.

Cependant globalement, les techniques rendent toujours des résultats divergents. Pour les 3 échantillons, les résultats obtenus diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal Wallis, $p < 0,0001$). L'écart maximal entre les résultats obtenus avec la trousse donnant les résultats les plus hauts et celles donnant les résultats les plus bas est compris entre 50 à 64% selon le niveau et la nature de l'échantillon étudié, après exclusion des résultats obtenus avec la trousse Access Beckman [QE]. En effet, lors de l'opération 05HGH2, les résultats des 2 laboratoires utilisant cette trousse sont systématiquement les plus élevés, ce qui n'était pas le cas lors de l'opération 05HGH1. Les trousse Irma Brahm [AM] et Advantage Nichols [SH] donnent systématiquement les résultats les plus bas et la trousse Access Beckman [QE] et Immulite DPC [SA], les résultats les plus hauts.

Les échantillons GH191 et GH192 ont été obtenus à partir d'un même pool sérique : GH191 est constitué de sérum natif et GH192 a été surchargé avec un ajout théorique de 10 mUI/l de SI 80/505. La différence entre les résultats obtenus pour GH191 et GH19 nous permet d'apprécier le pourcentage de récupération du standard SI 80/505 (figure 5 et tableau VI). La trousse Nichols (SH) sous-estime l'ajout (test de t, $p < 0,0001$).

Concernant l'unité utilisée pour rendre les résultats au quotidien, 56 laboratoires (63,6%) suivent strictement la recommandation de la SFBC (cad résultats en mUI/l du SI 98/574).

2-2 Stabilité de la moyenne générale et reproductibilité intra-laboratoire en cours d'année.

Ce point a pu être étudié sur les résultats des 2 échantillons identiques GH189 et GH190. Pour les 78 laboratoires ayant utilisé la même trousse lors des 2 opérations 2005, la concentration moyenne obtenue pour IGH189 (18,02 mUI/l) et GH190 (18,07 mUI/l) est du même ordre. La différence est statistiquement non significative (test de Wilcoxon). On peut donc conclure à la stabilité des résultats en cours d'année pour les laboratoires qui ont conservé la même trousse.

En cours d'année, l'écart maximal entre les résultats obtenus avec la trousse donnant les résultats les plus hauts et celles donnant les résultats les plus bas s'est accru si l'on inclut les résultats de la trousse Access Beckman [QE] (45% pour GH189 vs 92% pour GH190). En revanche, si les résultats de cette trousse sont exclus, l'écart maximal est du même ordre (45% pour GH189 vs 50% pour GH190).

La reproductibilité intra-laboratoire a été estimée par le coefficient de variation issu de la mesure des deux échantillons identiques GH189 et GH190. Sur les 78 laboratoires pris en compte, seuls trois laboratoires présentent un CV intra-laboratoire supérieur ou égal à 15%. En revanche, pour les 5 laboratoires qui ont changé de trousse en cours d'année, les CV intra-laboratoire sont beaucoup plus élevés, avec 4 laboratoires sur 5 présentant un CV supérieur à 15%.

Les moyennes par trousse des CV intra-laboratoire sont indiquées dans le tableau VII. Le CV intra-laboratoire toutes trousse s'améliore par rapport à l'an dernier : 4,6% vs 6,8%. Notons également que la moyenne des CV intra-laboratoire des participants utilisant des techniques automatisées (4,53%, $n=50$) est similaire à celle des participants utilisant des techniques manuelles isotopiques (4,67%, $n=28$). La différence est non significative.

tableau V : résultats obtenus lors de l'opération 05HG2 (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 (%)
GH190											
...	TOUTES TECHNIQUES		88	84	18,5	100	15,6 - 20,7	10,0	24,3	17,8	21,20
AM	BRAHMS FRANCE	hGH IRMA (Biosource)	2	2	15,4	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
B9	DIAS DRIN	HGH-CTK IRMA	8	7	19,3	104	19,2 - 20,1	18,4	24,3	19,4	3,10
BN	SCHERING - CIS BIO INT.	RIA gnost (CT)	8	8	16,4	89	16,2 - 17,6	15,0	18,5	16,8	6,70
BO	BECKMAN COULTER	IRMA GH	14	14	16,6	89	15,6 - 18,5	14,6	19,4	16,9	9,30
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA Pack/STAT AIA Pack	8	8	18,4	99	17,1 - 19,6	11,0	23,7	18,1	19,90
KC	PERKIN ELMER INST.	DELFI/AutoDELFI A GH	2	2	18,0	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
QE	BECKMAN COULTER	Access Ultrasensible	2	2	29,1	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
SA	DPC FRANCE	Immulite/Immulite 2000 GH	28	27	21,4	115	19,2 - 22,8	18,5	24,2	21,2	8,20
SH	NICHOLS INST. DIAG.	Advantage hGH	16	15	12,0	65	11,4 - 12,5	10,0	14,1	12,0	6,90
GH191											
...	TOUTES TECHNIQUES		88	85	8,6	100	6,1 - 10,6	4,6	56,4	8,3	27,40
AM	BRAHMS FRANCE	hGH IRMA (Biosource)	2	2	6,1	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
B9	DIAS DRIN	HGH-CTK IRMA	8	7	9,3	113	9,0 - 9,9	9,0	11,3	9,4	4,90
BN	SCHERING - CIS BIO INT.	RIA gnost (CT)	8	8	7,5	91	7,3 - 7,7	6,9	8,3	7,6	5,60
BO	BECKMAN COULTER	IRMA GH	14	13	6,4	77	6,1 - 6,8	5,8	7,5	6,4	6,40
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA Pack/STAT AIA Pack	8	8	8,8	107	8,1 - 9,2	5,8	12,0	8,8	8,85
KC	PERKIN ELMER INST.	DELFI/AutoDELFI A GH	2	2	7,3	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
QE	BECKMAN COULTER	Access Ultrasensible	2	2	11,4	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
SA	DPC FRANCE	Immulite/Immulite 2000 GH	28	26	10,8	130	9,6 - 11,4	8,9	12,4	10,7	9,00
SH	NICHOLS INST. DIAG.	Advantage hGH	16	14	5,5	66	5,1 - 5,8	4,6	6,9	5,4	6,90
GH192											
...	TOUTES TECHNIQUES		88	84	17,9	100	13,2 - 20,5	9,8	24,9	17,0	24,16
AM	BRAHMS FRANCE	hGH IRMA (Biosource)	2	2	12,6	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
B9	DIAS DRIN	HGH-CTK IRMA	8	8	18,5	103	18,1 - 19,8	18,1	21,5	19,1	6,40
BN	SCHERING - CIS BIO INT.	RIA gnost (CT)	8	8	16,4	77	15,8 - 17,5	13,5	18,8	16,5	9,20
BO	BECKMAN COULTER	IRMA GH	14	14	13,8	80	13,2 - 15	12,8	16,6	14,3	9,20
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA Pack/STAT AIA Pack	8	8	17,9	100	16,3 - 18,4	11,0	23,1	17,4	19,70
KC	PERKIN ELMER INST.	DELFI/AutoDELFI A GH	2	2	15,9	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
QE	BECKMAN COULTER	Access Ultrasensible	2	2	23,6	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
SA	DPC FRANCE	Immulite/Immulite 2000 GH	28	26	20,8	118	19,4 - 22,1	18,2	24,2	20,7	7,00
SH	NICHOLS INST. DIAG.	Advantage hGH	16	14	10,7	61	9,9 - 11,2	8,2	12,5	10,8	7,50

N : nombre de valeurs traitées

Ntr : nombre de valeurs restant après élimination de celles situées au-delà 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

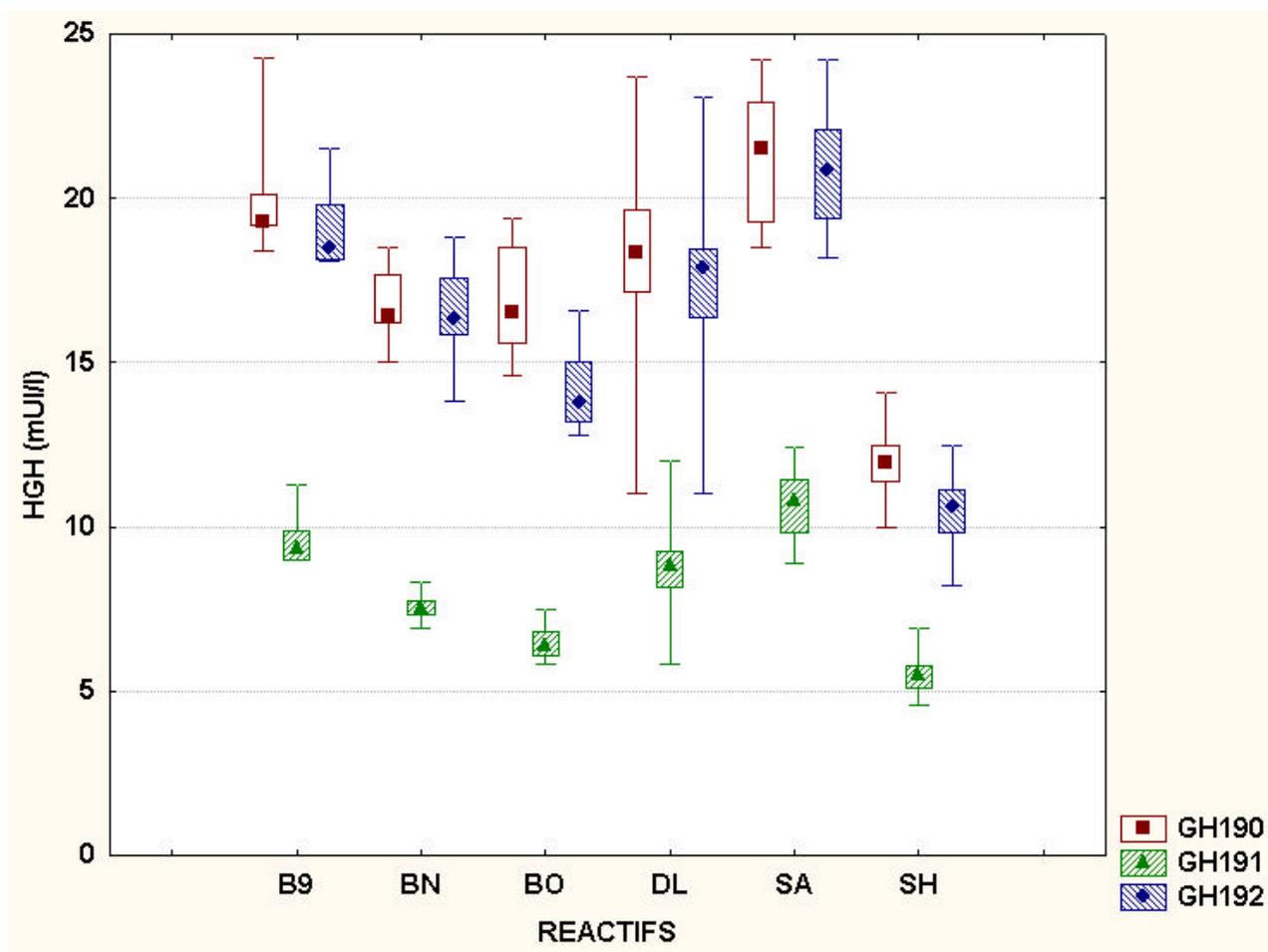
Mtr : moyenne arithmétique calculée à partir de Ntr

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 05HG2 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
SA	Immulite, DPC
SH	Advantage, NICHOLS

figure 5 : Diagramme « boîte et moustaches » des résultats « ajouts » obtenus lors de l'opération 05HG2. 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.

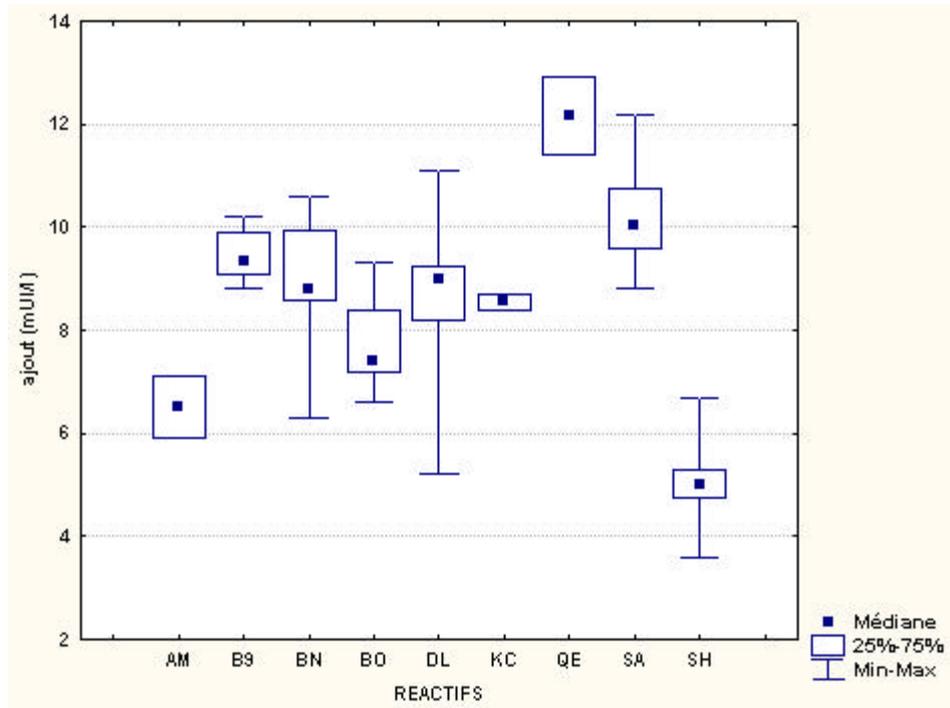


tableau VI : Moyenne et écart-type des « ajouts » en fonction de la trousse utilisée (résultats exprimés en mUI/l).

trousses	Moyenne	N	Ecart-Type	Comparaison à l'ajout théorique (10 mUI/l)
AM, Irma Brahms	6,50	2	0,849	N.C.
B9 , Irma Diasorin	9,46	8	0,493	N.C.
BN, RIACT CIS bio int.	8,95	8	1,345	N.C.
BO, Irma Beckman	7,78	14	0,906	N.C.
DL, AIA/STAT AIA Tosoh	8,65	8	1,701	N.C.
KC, Delfia/AutoDelfia Perkin	8,55	2	0,212	N.C.
QE, Access Beckman	12,15	2	1,061	N.C.
SA, Immulite DPC	10,13	28	0,784	N. S
SH, Advantage Nichols	5,02	16	0,770	Significatif
Ttes techniques	8,45	88	2,120	N.S.

N.C. Non calculé (effectif minimum N=15)

N.S. Non Significatif

tableau VII : Moyenne et écart-type des CV intra-laboratoire en fonction de la trousse utilisée (résultats exprimés en mUI/l).

Trousse	CV intralab N	CV intralab Moyenne	CV intralab Ecart-Type
B9 , Irma Diasorin	8	2,53%	1,20%
BN, RIACT CIS bio int.	7	6,44%	5,64%
BO, Irma Beckman	13	5,02%	4,07%
DL, AIA/STAT AIA Tosoh	8	9,12%	6,58%
KC, Delfia/AutoDelfia Perkin	2	0,56%	0,41%
QE, Access Beckman	1	NC*	NC*
SA, Immulite DPC	25	3,58%	1,99%
SH, Advantage Nichols	14	3,95%	2,92%
Ttes techniques	78	4,58%	3,96%

*NC : non calculé

Commentaire : évolution des résultats depuis 2004

Un suivi des résultats obtenus depuis 2004 a été réalisé pour des échantillons comparables (échantillons de même nature : lyophilisés et surchargés en 80/505 ; présentant une concentration en hGH voisine de 20 mUI/l).

Une amélioration de la reproductibilité inter-laboratoire intra-technique est notée (figure 6). Ainsi, lors de l'opération 05HGH2, le CVtr est inférieur à 10 % pour 5 trouses sur 6.

L'écart entre les trouses (figure 7) tend également à diminuer, si on ne tient pas compte des trouses donnant des valeurs extrêmes (Immulite DPC [SA] et Advantage Nichols [SH]) . Il est à noter que la trousse Immulite DPC [SA] n'est pas encore standardisée par rapport au standard 98/574 et que la trousse Advantage Nichols [SH] bien que standardisée sur le nouveau standard donne des valeurs très différentes de celles obtenues par les autres trouses.

figure 6 : Evolution du CV inter-laboratoire des réactifs les plus utilisés (n ≥ 4) depuis 2004 pour des échantillons similaires (surcharge par SI 80/505, valeur cible environ 20 mUI/l).

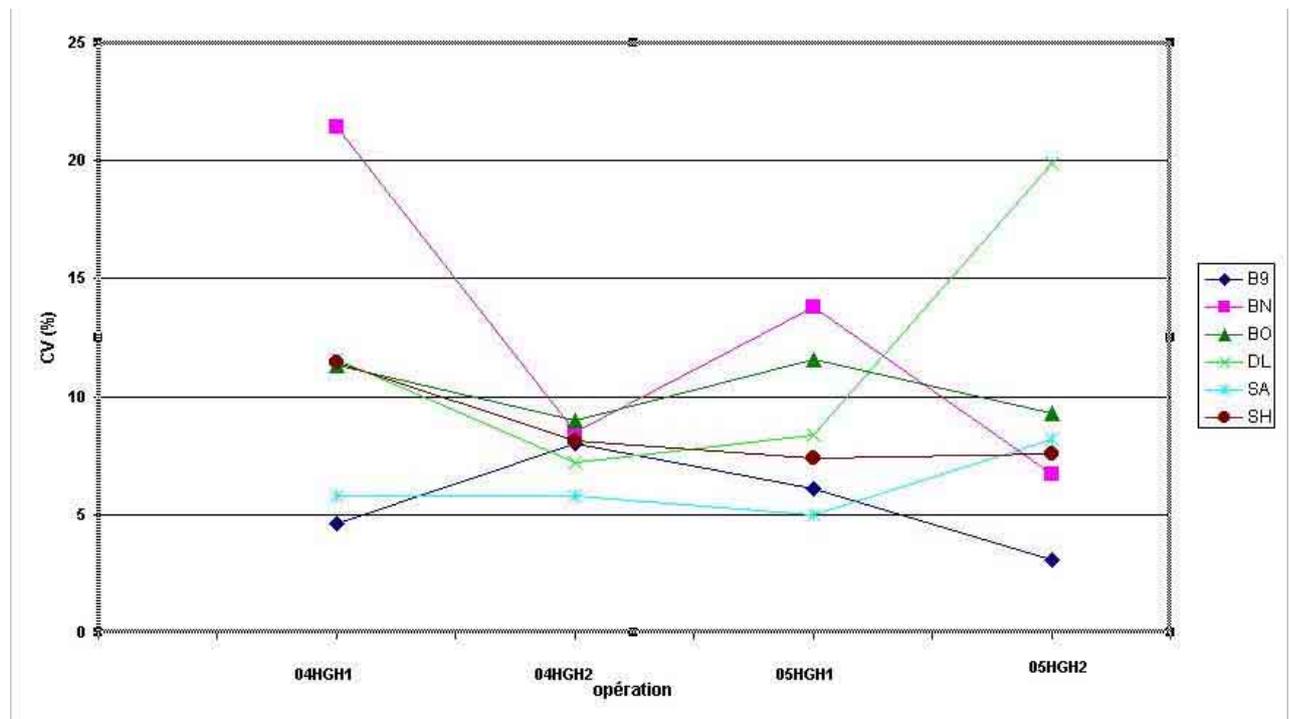
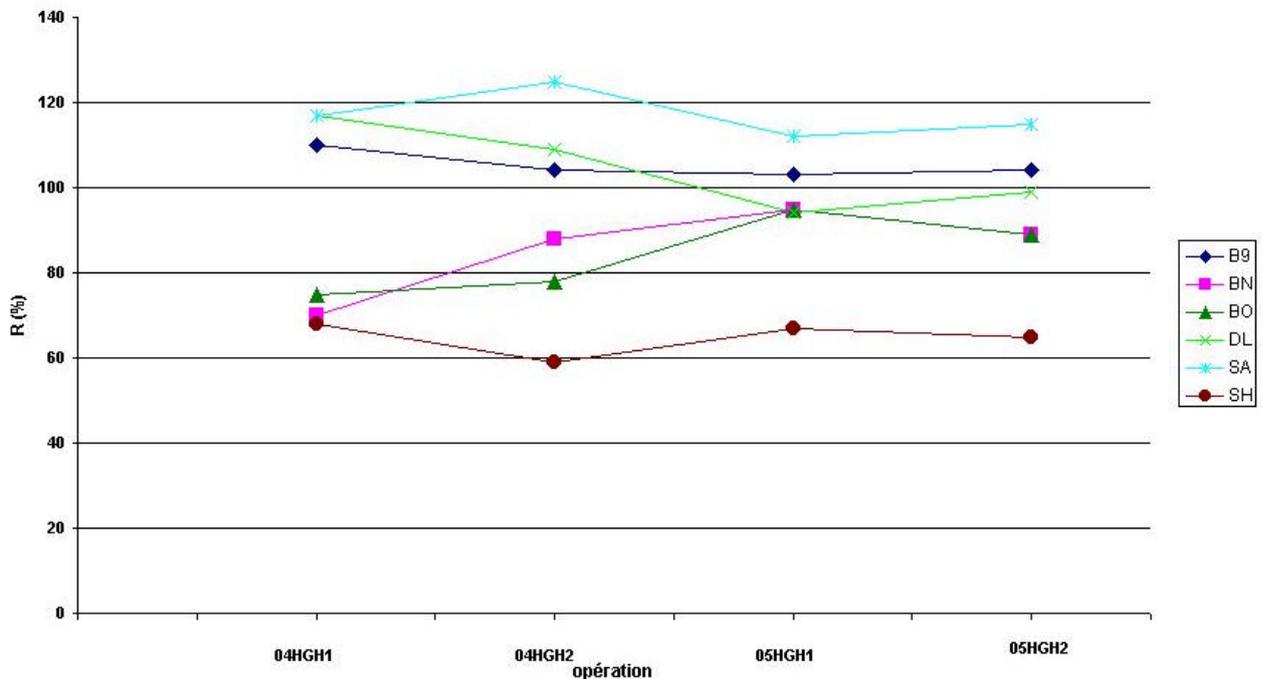


figure 7 : Evolution de R (rapport entre la médiane trousse et la médiane toutes techniques confondues) pour les réactifs les plus utilisés (n ≥ 4) depuis 2004 pour des échantillons similaires (surcharge par SI 80/505, valeur cible environ 20 mUI/l).



Conclusion

Le dosage sérique d'hGH permet le diagnostic et le suivi d'un déficit en hGH chez l'enfant et chez l'adulte ainsi que la mise en évidence d'une acromégalie. Le diagnostic de déficit en hGH se fait sur la clinique et sur l'appréciation d'une insuffisance de sécrétion GH, après tests dynamiques. La réponse de l'hGH lors de tests de stimulation pharmacologique est jugée par rapport à un seuil de décision unique. Pour interpréter les résultats des épreuves d'exploration de la sécrétion d'hGH de façon homogène, une bonne concordance inter-laboratoire (et donc inter-technique) des valeurs fournies est indispensable. L'impact des performances analytiques du dosage d'hGH sur l'interprétation clinique des tests est certain. Cependant, les résultats obtenus pour ce paramètre lors des contrôles de qualité nationaux effectués depuis 1997 montrent depuis 2000, une dégradation progressive des performances analytiques avec augmentation du CVtr toutes techniques, principalement dû à l'accroissement du biais inter-technique.

Depuis 2003, certains industriels ont modifié la standardisation de leur trousse maintenant calibrée par rapport au nouveau standard international SI 98/574 préparé à partir d'hGH recombinante (isoforme 22kDa). En 2005, malgré les nombreuses recommandations nationales et internationales, toutes les troupes n'étaient pas encore standardisées contre le SI 98/574 ce qui explique en partie la (encore) trop grande dispersion des valeurs (CVtr compris entre 20 et 30% selon le niveau étudié). Cependant une analyse plus fine des résultats de 2005, montre un début d'homogénéisation, avec amélioration de la variabilité intra-laboratoire et inter-laboratoire pour les utilisateurs d'une même trousse.

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.