

Annales du Contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie Médicale

Hormone de croissance (hGH)

Hormone de
croissance

04HGH1 et 04HGH2

2004

Hormone de croissance 2004

Michèle NOEL (Afssaps)
Jean-Claude SOUBERBIELLE (Hôpital Necker, Paris)

Opération	04HGH1	04HGH2
Expédition	8/06/04	6/12/04
Clôture	5/07/04	27/12/04
Edition des comptes-rendus individuels	30/08/04	30/04/05
Paramètres contrôlés	hGH	hGH
Echantillons envoyés	GH181, GH182, GH183	GH184, GH185, GH186
Nombre de laboratoires concernés*	105	97
Nombre de laboratoires participants**	100	94

* 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 2004

En 2004, 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. Lors de la première opération, réalisée en juin 2004, trois échantillons constitués de sérums surchargés et lyophilisés ont été distribués (GH181, GH182 et GH183). La seconde opération, réalisée en décembre 2004, comportait 2 échantillons constitués de sérums natifs congelés (GH185 et GH186) et un échantillon de sérum surchargé lyophilisé (GH184) provenant du même lot de production que l'un des échantillons envoyés lors de la première opération (GH182). Ces 2 échantillons (GH182, GH184) ont permis d'objectiver, pour chaque laboratoire participant, la variabilité des résultats au cours de l'année. Les échantillons natifs ont permis de s'affranchir de l'éventuel effet matrice et de juger de l'importance de la variabilité des résultats dans des conditions de pratique journalière. Au cours de l'année 2004, certains industriels ont modifié la standardisation de leur trousse de dosage, le niveau d'information des biologistes concernant ces modifications a été vérifié.

La participation des laboratoires est satisfaisante, supérieure à 95%. En cours d'année, une amélioration de la précision inter-laboratoire des trousse utilisées a été observée, vraisemblablement lié à une amélioration du niveau d'information des biologistes quant au standard international et au facteur de conversion de leur trousse. Cependant, des différences encore importantes subsistent entre les résultats rendus par les différentes 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 ($n \geq 2$). 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 (CV Tr) et espace interquartile. Le CV Tr (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. Ces paramètres ne sont calculés que si l'effectif est suffisant ($(n \geq 4)$).
- 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 Whitney). Les résultats sont significativement différents si $p < 0,05$.

04HGH1

Echantillons GH181, GH182 et GH183

Définition de l'échantillon

Trois échantillons lyophilisés ont été envoyés lors de l'opération 04HGH1. Ils ont été fabriqués à partir d'une matrice sérique surchargée 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, la stabilité des échantillons après reconstitution a été vérifiée par notre expert (tableau II). Les résultats obtenus après 3 jours à 4°C ou après un cycle de congélation / décongélation ne diffèrent pas statistiquement pas de ceux obtenus immédiatement après reconstitution. (test de Wilcoxon).

Tableau I : Nature de la surcharge pour les échantillons envoyés lors de l'opération 04HGH1.

Echantillons	GH181	GH182 *	GH183
Nature de l'échantillon	sérums surchargés en rhGH** et lyophilisés	sérums surchargés en hGH d'origine hypophysaire*** et lyophilisés	sérums surchargés en rhGH** et lyophilisés

* même lot de fabrication pour GH182 et GH 184 (opération 04HGH2).

** il s'agit d'un isoforme 22 kDa de l'hGH.

*** il s'agit du standard international 80/505.

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

	GH181	GH182	GH183
Après reconstitution			
Nombre d'essais	11	11	8
Moyenne (mUI/L)*	8,85	16,70	23,70
Après 3 jours à 4°C			
Nombre d'essais	5	5	5
Moyenne (mUI/L)*	8,40	16,50	21,0
Après une décongélation			
Nombre d'essais	5	5	5
Moyenne (mUI/L)*	8,30	15,90	21,0

*résultats obtenus avec la trousse Irma Beckman [BO]

Résultats des participants

1- Réactifs utilisés

La répartition des trousse utilisées lors de l'opération 04HGH1 est donnée dans la figure 1. Toutes les trousse utilisées sont des techniques immunométriques à deux sites (méthode « sandwich ») utilisant des anticorps monoclonaux. Trois d'entre elles : Irma Diasorin [B9] ; Riact Schering [BN] ; Irma Beckman [BO] sont des techniques utilisant un traceur radioactif. Les cinq autres : AIA Tosoh [DL] ; Delfia Perkin Elmer [KC] ; Access Beckman [QE] ; Immulite DPC [SA] ; Advantage Nichols [SH] utilisent un traceur non isotopique et sont automatisées. Au total, 43 % des laboratoires ayant répondu lors de l'opération 04HGH1 utilisent une technique isotopique. Depuis 2000, on observe une diminution progressive du nombre d'utilisateurs des techniques radioactives (54% en 2000 versus 43% en 2004), alors que le nombre de laboratoires ayant rendu des résultats reste stable (86 versus 90).

Le tableau III résume quelques caractéristiques techniques des trousseuses utilisées lors du contrôle 04HGH1. Deux remarques peuvent être formulées :

1. En 2004, deux standards de référence différents sont utilisés pour calibrer les trousseuses. Pour 4 trousseuses, il s'agit du standard international IS 80/505 et pour les 3 autres trousseuses, IS 98/574. Enfin, une trousseuse indique utiliser les 2 standards comme référence.
2. Alors que le lien entre «concentration pondérale» et activité biologique est défini, certains industriels donnent dans leur notice, des facteurs de conversion différents de ceux préconisés par l'OMS. Il est important de noter que l'équivalence nanogramme (ng) – micro unité (μUI) dépend du standard international employé comme référence. Par définition (1), le standard international IS 80/505, préparation extractive d'origine hypophysaire, a une activité biologique de 2,59 μUI/ng, alors que IS 98/574, constitué d'hGH recombinante (isoforme 22kDa), a une activité biologique de 3μUI/ng.

Ainsi, tant que les trousseuses utiliseront des standards de référence différents (SI 80/505 et SI 98/574), seul le rendu des résultats en Unité Internationale permettra de comparer entre eux les résultats obtenus par les différentes trousseuses.

Tableau III – Caractéristiques techniques des trousseuses utilisées lors du contrôle 04HGH1 (juin 2004) selon les données des notices.

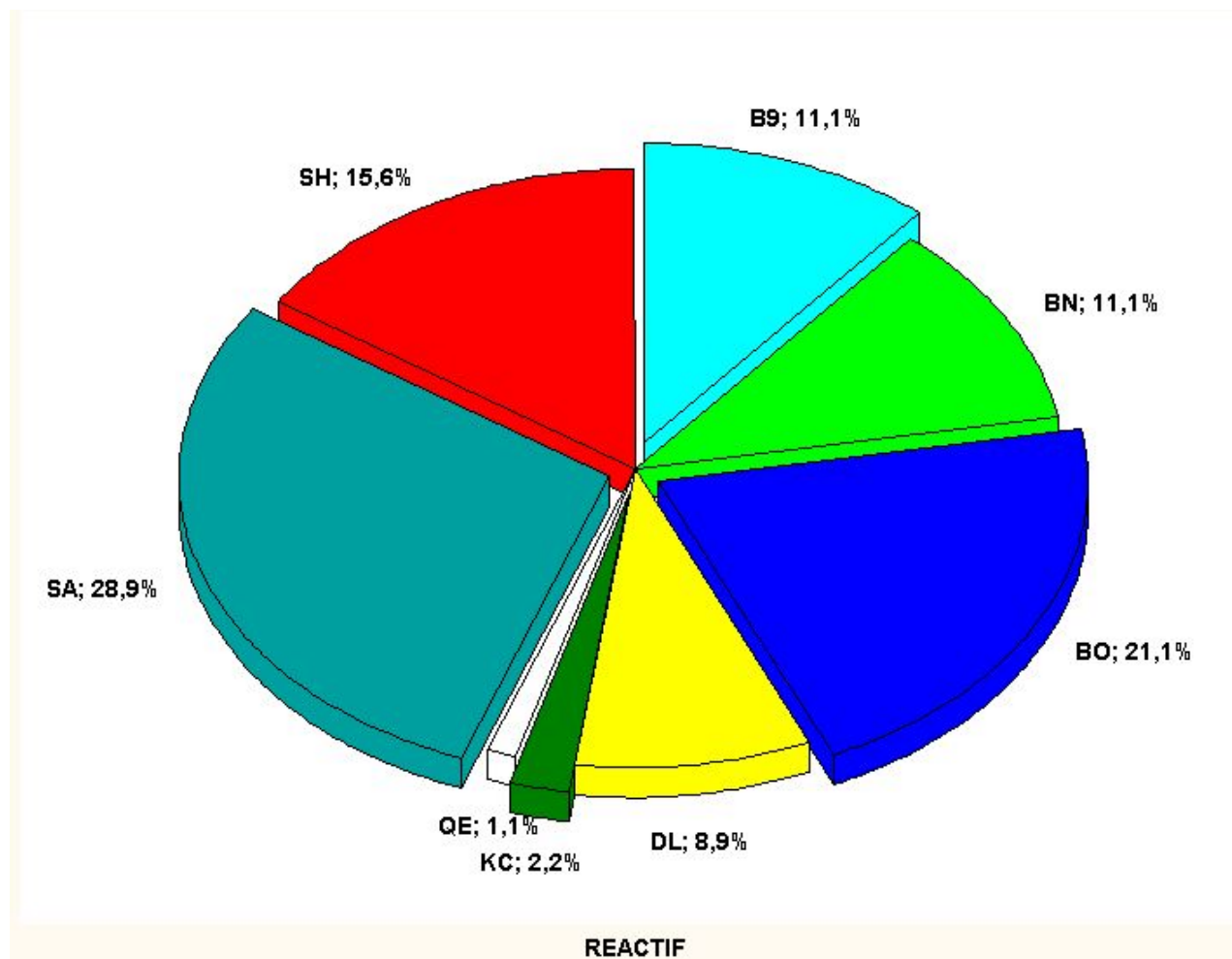
Distributeur	trousseuses	Code technique	Données des notices		
			Standard de référence	Unité de mesure de la trousseuse	Facteur de conversion (ng/ml → mUI/L)
BECKMAN COULTER	Access Ultrasensible hGh	QE	IS 80/505	ng/ml	Non indiqué
BECKMAN COULTER	IRMA GH	BO	IS 98/574	mUI/L	1ng/ml = 3 mUI/L
DIASORIN	HGH-CTK-IRMA	B9	IS 80/505 et IS 98/574	ng/ml et/ou mUI/L	1ng/ml = 2 mUI/L*
DPC France	Immulite hGH	SA	IS 80/505	ng/ml	1 ng/ml = 2,6 mUI/L
NICHOLS Inst. Diag.	Advantage hGH	SH	IS 98/574 **	ng/ml	Non indiqué
PERKIN ELMER Inst.	DELFLIA/ AutoDELFLIA GH	KC	IS 80/505	mUI/L	1 ng/ml = 2,6 mUI/L
Schering CIS bio int.	HGH-RIACT	BN	IS 98/574	mUI/L***	1ng/ml = 3 mUI/L***
TOSOH Bioscience	AIA Pack / STAT AIA Pack HGH	DL	IS 80/505	ng/ml	1 ng/ml = 2,536 mUI/L

* le même facteur de conversion est donné pour les 2 standards

** modification récente du standard de référence

***modification récente de l'unité de mesure et du facteur de conversion (premier semestre 2004).

Figure 1 : Répartition des trousse de dosage utilisées lors de l'opération 04HG1.



Code technique	trousse
B9	CTK-IRMA, DIASORIN
BN	RIACT, Schering CIS bio int.
BO	IRMA GH, BECKMAN
DL	AIA Pack / STAT AIA Pack, TOSOH
KC	DELFLIA/ AutoDELFLIA , PERKIN ELMER
QE	Access, BECKMAN
SA	Immulate / Imm2000 , DPC
SH	Advantage, NICHOLS

2 - Résultats

Les principaux résultats concernant le contrôle 04HGH1 sont donnés dans le tableau IV et la figure 2.

La précision inter-laboratoire de chaque trousse est moins bonne qu'en 2003 avec des CV Tr souvent supérieurs à 15%. Toutefois, les paramètres de dispersion non paramétriques (espace interquartile) sont plus resserrés, suggérant que des points extrêmes puissent influencer sur les résultats du CV. De plus, les 2 techniques présentant une dispersion plus importante (Riact Schering [BN], Advantage Nichols [SH]) étaient en cours de modification de leur standardisation ou de leur facteur de conversion. Selon le lot utilisé par le laboratoire au moment de l'opération, les résultats sont exprimés en fonction de l'un ou de l'autre des standards internationaux ou de l'un ou l'autre des facteurs de conversion, ce qui accroît la dispersion.

Pour les 3 échantillons, les résultats obtenus diffèrent significativement selon la technique 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 32 à 49% selon le niveau et la nature de l'échantillon étudié. Les trousse Riact Schering [BN] et Advantage Nichols [SH] donnent systématiquement les résultats les plus bas et la trousse Immulite DPC [SA], les résultats les plus hauts.

Dans 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 81% des laboratoires rendent des résultats cohérents : les résultats sont donnés par rapport au standard international utilisé pour l'étalonnage de leur trousse de dosage. Mais il existe une grande confusion concernant le facteur de conversion. Pour une même trousse, jusqu'à 4 « facteurs de conversion » différents ont été répertoriés ce qui accroît de façon certaine la variabilité des résultats.

Tableau IV – Résultats obtenus lors de l'opération 04HGH1 (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 (%)
GH181											
..	TOUTES TECHNIQUES		90	86	9,0	100	8,0 - 10,5	4,9	12,6	9,2	18,60
B9	DIASORIN	HGH-CTK IRMA	10	9	10,4	116	10,0 - 10,6	8,5	12,6	10,1	7,50
BN	SCHERING - CIS BIO	RIA gnost (CT)	10	10	7,2	79	6,7 - 8,6	5,0	10,0	7,6	20,85
BO	BECKMAN COULTER	IRMA GH	19	18	8,5	94	7,7 - 10,0	5,8	11,6	8,5	15,20
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA /STAT AIA Pack hG	8	8	9,6	107	9,05 - 10,5	8,3	12,0	9,8	11,90
KC	PERKIN ELMER INST.	DELFLIA/AutoDELFLIA GH	2	2	8,8	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	Immulate/Immul. 2000 GH	26	26	11,0	122	9,1 - 11,4	8,0	12,0	10,4	12,10
SH	NICHOLS INST. DIAG.	Advantage hGH	14	14	6,7	74	5,4 - 8,0	4,9	8,4	6,6	19,80
GH182											
..	TOUTES TECHNIQUES		90	89	21,2	100	15,8 - 24,7	9,2	27,8	20,1	24,50
B9	DIASORIN	HGH-CTK IRMA	10	10	23,3	110	22,4 - 24,2	21,6	24,8	23,3	4,60
BN	SCHERING - CIS BIO	RIA gnost (CT)	10	10	14,8	70	13,5 - 17,6	9,2	20,7	15,3	21,40
BO	BECKMAN COULTER	IRMA GH	19	18	15,9	75	14,9 - 17,6	13,1	23,7	16,2	11,30
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA /STAT AIA Pack hG	8	8	24,8	117	22,10 - 25,7	19,2	27,8	24,0	11,60
KC	PERKIN ELMER INST.	DELFLIA/AutoDELFLIA GH	2	2	21,4	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	Immulate/Immul. 2000 GH	26	26	24,9	117	23,8 - 25,9	22,4	27,2	24,9	5,80
SH	NICHOLS INST. DIAG.	Advantage hGH	14	14	14,4	68	11,1 - 16,5	10,2	18,9	14,1	22,40
GH183											
..	TOUTES TECHNIQUES		90	83	24,4	100	21,5 - 26,5	11,8	32,0	24,0	13,90
B9	DIASORIN	HGH-CTK IRMA	10	9	25,1	103	24,5 - 25,4	23,0	29,4	24,9	3,90
BN	SCHERING - CIS BIO	RIA gnost (CT)	10	10	18,4	75	17,0 - 23,0	11,8	24,9	19,4	21,20
BO	BECKMAN COULTER	IRMA GH	19	18	22,2	91	21,1 - 26,5	18,5	32,0	23,2	14,90
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA /STAT AIA Pack hG	8	8	26,1	107	23,2 - 26,95	21,7	27,9	25,3	9,20
KC	PERKIN ELMER INST.	DELFLIA/AutoDELFLIA GH	2	2	23,6	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	Immulate/Immul. 2000 GH	26	25	26,3	107	24,7 - 27,6	21,8	29,8	26,3	6,40
SH	NICHOLS INST. DIAG.	Advantage hGH	14	14	18,8	77	14,3 - 21,8	13,3	25,5	18,1	22,30

N : nombre absolu 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)

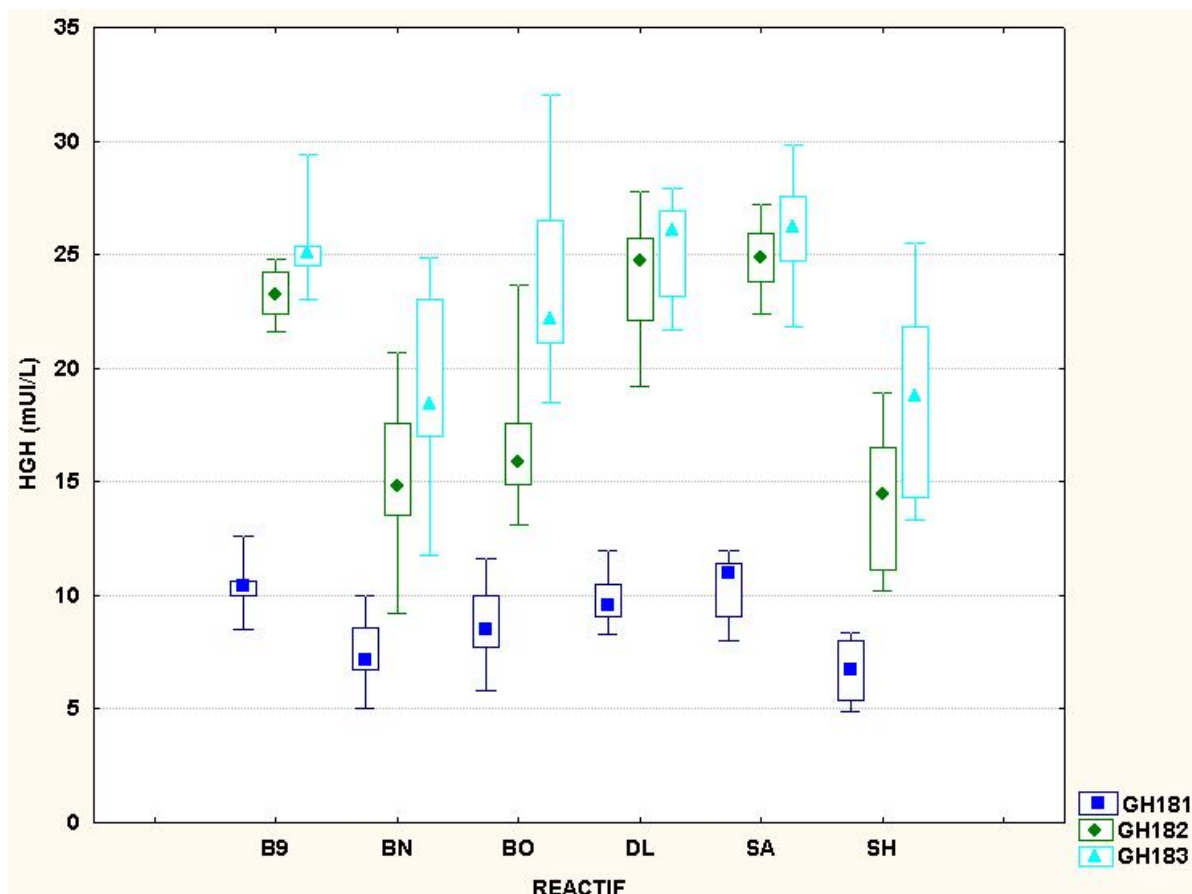
NC : non calculé

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

GH181 9,3 mUI/l ; GH182 17,5 mUI/l ; GH183 27,5 mUI/l

Figure 2 : Diagramme « boîte et moustaches » des résultats obtenus lors de l'opération 04HGH1 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 technique	trousses
B9	CTK-IRMA, DIASORIN
BN	RIACT, Schering CIS bio int.
BO	IRMA GH, BECKMAN
DL	AIA Pack / STAT AIA Pack , TOSOH
SA	Immulite / Imm 2000, DPC
SH	Advantage, NICHOLS

04HGH2

Echantillons GH184, GH185 et GH186

Définition de l'échantillon

Trois échantillons ont été envoyés lors de l'opération 04HGH2. L'un des échantillons (GH184) provenait du même lot de production que l'échantillon GH182 de l'opération 04HGH1 et a permis d'objectiver pour chaque laboratoire participant la variabilité de ses résultats au cours de l'année. Les deux autres échantillons (GH185 et GH186) étaient des pools sériques congelés, préparés à partir de sérums humains natifs. Ils permettaient de s'affranchir de l'éventuel effet matrice et de juger de l'importance de la variabilité des résultats dans des conditions de pratique journalière (tableau V).

Tableau V - Nature des échantillons envoyés lors de l'opération 04HGH2

	GH184*	GH185	GH186
Nature de l'échantillon	sérums surchargé en hGH d'origine hypophysaire** et lyophilisés	Pool de sérums natifs congelés	Pool de sérums natifs congelés

* même lot de fabrication pour GH182 (opération 04HGH1) et GH184

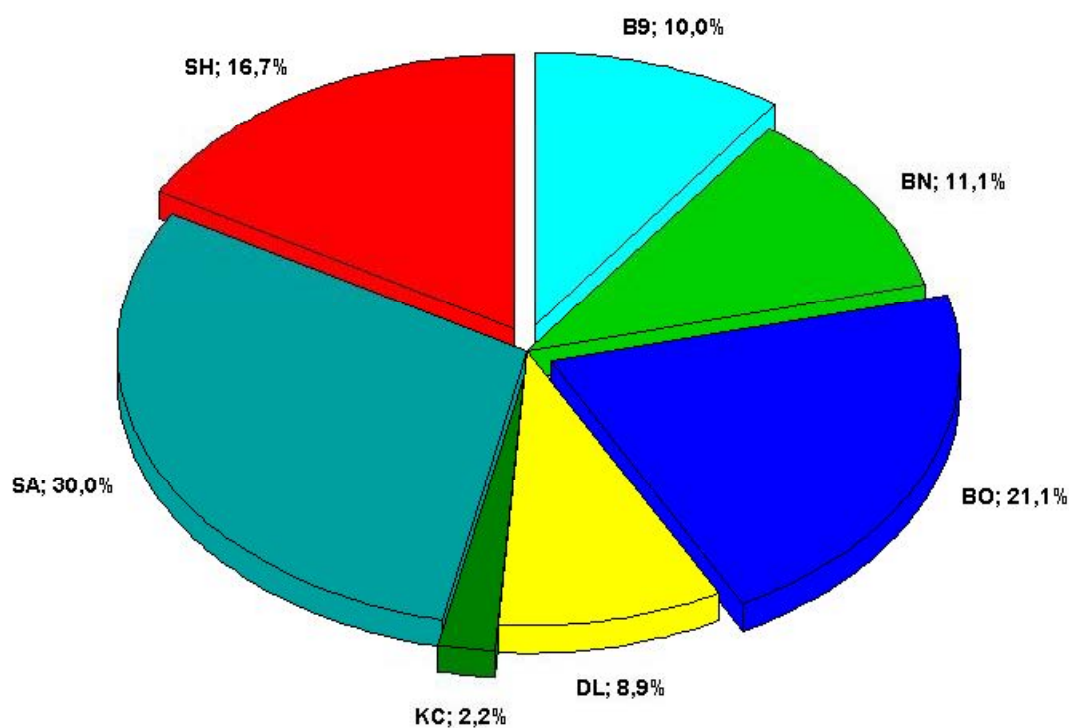
** il s'agit du standard international 80/505

Résultats des participants

1- Réactifs utilisés

La répartition des trousseuses utilisées lors de la deuxième opération est donnée dans la figure 3, il n'y a pas de modification notable en regard de la première opération.

Figure 3 : Répartition des trousseuses de dosage utilisées lors de l'opération 04HGH2



Reactif

Code technique	trousseuses
B9	CTK-IRMA, DIASORIN
BN	RIACT, Schering CIS bio int.
BO	IRMA GH, BECKMAN
DL	AIA Pack / STAT AIA Pack, TOSOH
KC	DELFLIA/ AutoDELFLIA , PERKIN ELMER
SA	Immulite / Imm 2000, DPC
SH	Advantage, NICHOLS

2 - Résultats

2-1 résultats 04HGH2

Les principaux résultats concernant le contrôle 04HGH2 sont donnés dans le tableau VI et la figure 4.

En regard des résultats obtenus lors de la première opération, la précision inter-laboratoire de chaque trousse s'est améliorée, elle est dans tous les cas, inférieure à 10% (5 à 9,3% en fonction de la concentration de l'échantillon et de la trousse). Ceci s'explique sans doute par une moins grande divergence dans l'application des facteurs de conversion.

Cependant, globalement, les techniques divergent encore. 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 41 à 66% selon le niveau et la nature de l'échantillon étudié.

Notons que les trousse Irma Beckman [BO] et Advantage Nichols [SH] donnent systématiquement les résultats les plus bas et la trousse Immulite DPC [SA], les résultats les plus hauts.

Enfin, pour les 3 échantillons, les résultats diffèrent statistiquement selon le standard international utilisé pour calibrer la trousse de dosage, avec des résultats plus bas pour les trousse calibrées avec le SI 98/574 (test de Mann et Whitney, $p < 0,0001$).

Pour les échantillons sériques congelés (GH185 et GH186), le CVTr et l'intervalle entre les valeurs extrêmes (minimum et maximum) sont moins élevés que ceux obtenus avec les échantillons surchargés et lyophilisés (GH 184). Ainsi, alors que la concentration cible est du même ordre pour les échantillons GH184 et GH185 (environ 20 mUI/L), l'amplitude de variation est plus faible pour l'échantillon GH185 par rapport à GH184 (de 14,6 à 28,3 mUI/L versus 10 à 29,2 mUI/L). Toutefois la figure 4 montre que les résultats cibles obtenus avec l'échantillon GH184 et l'échantillon GH185 sont le plus souvent superposables : le comportement inter-méthode est similaire pour ces 2 échantillons.

Le niveau d'information des laboratoires a été suivi : 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 87% des laboratoires rendent leur résultats par rapport au standard international utilisé pour l'étalonnage de leur trousse de dosage, mais il existe toujours une certaine confusion concernant le facteur de conversion à utiliser.

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, GH182 et GH184. Quarante-cinq laboratoires ont fourni des résultats pour ces deux échantillons. La concentration moyenne entre GH182 (19,95 mUI/L) et GH184 (19,93 mUI/L) ne diffère pas (test de Wilcoxon). On peut donc conclure que d'une part, la molécule d'hGH reste stable dans les échantillons lyophilisés, et d'autre part, les modifications de standardisation qui ont eu lieu, n'ont pas eu d'impact sur la moyenne générale. En revanche, 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 (48% pour GH182 vs 66% pour GH184).

La reproductibilité intra-laboratoire a été estimée par le coefficient de variation issu de la mesure des deux échantillons identiques, GH182 et GH184.

Sur les 85 laboratoires pris en compte, 4 présentent un CV intra-laboratoire supérieur ou égal à 20%.

Les moyennes par trousse des CV intra-laboratoires sont indiquées dans le tableau VII. Le CV intra-laboratoire toutes techniques est correct (6,79%).

Ce sont les 2 trousse (Irma Schering [BN], Advantage Nichols [SH]) qui ont fait l'objet au cours de l'année 2004 d'une modification au niveau de leur standardisation ou de leur facteur de conversion qui présentent les CV intra-laboratoires les plus forts (respectivement 14,13 et 12,88 %).

Notons également que la moyenne des CV intra-laboratoire des participants utilisant des techniques automatisées (6,1%, $n=49$) est plus basse que celle des participants utilisant des techniques manuelles isotopiques (7,8%, $n=36$). Toutefois, cette différence n'est pas statistiquement significative (test de t).

Tableau VI – Résultats obtenus lors de l'opération 04HGH2 (résultats exprimés en mUI/l)

Code	Distributeur	Réactif	N	Ntr	Med (mUI)	R (%)	Interquartile (mUI)	Min (mUI)	Max (mUI)	Mtr (mUI)	CVtr (%)
GH184											
..	TOUTES TECHNIQUES		90	80	20,6	100	15,9 - 25,0	10,0	29,2	20,1	26,10
B9	DIASORIN	HGH-CTK IRMA	9	9	21,5	104	20,2 - 22,6	19,0	24,4	21,6	8,00
BN	SCHERING - CIS BIO INT.	RIA gnost (CT)	10	7	18,1	88	16,6 - 18,8	14,8	19,0	17,7	8,50
BO	BECKMAN COULTER	IRMA GH	19	16	16,1	78	15,6 - 17,9	14,1	19,0	16,5	9,00
DL	TOSOH BIOS CIENCE	AJA Pack/STAT AJA Pack	8	8	22,4	109	21,5 - 24,8	21,2	25,3	23,0	7,20
KC	PERKIN ELMER INST.	DELFI/AutoDELFI A GH	2	2	20,4	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
SA	DPC FRANCE	Immulite/Immulite 2000 G	27	25	25,8	125	25,0 - 27,0	22,8	29,2	25,6	5,80
SH	NICHOLS INST. DIAG.	Advantage hGH	15	13	12,1	59	11,4 - 12,9	10,0	13,3	12,0	8,30
GH185											
..	TOUTES TECHNIQUES		89	79	21,2	100	18,3 - 24,6	14,6	28,3	21,2	18,40
B9	DIASORIN	HGH-CTK IRMA	9	8	22,4	106	21,5 - 22,8	17,5	23,2	22,1	5,90
BN	SCHERING - CIS BIO INT.	RIA gnost (CT)	10	7	20,4	96	18,4 - 20,5	17,7	21,0	19,6	6,80
BO	BECKMAN COULTER	IRMA GH	19	15	18,7	88	18,1 - 19,8	16,6	22,3	18,8	7,10
DL	TOSOH BIOS CIENCE	AJA Pack/STAT AJA Pack	8	7	24,1	114	22,0 - 25,0	21,2	25,6	23,6	7,00
KC	PERKIN ELMER INST.	DELFI/AutoDELFI A GH	2	2	18,8	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
SA	DPC FRANCE	Immulite/Immulite 2000 G	26	25	25,6	121	24,2 - 26,5	22,6	28,3	25,5	6,20
SH	NICHOLS INST. DIAG.	Advantage hGH	15	13	15,4	73	14,7 - 16,0	14,6	17,2	15,6	5,90
GH186											
..	TOUTES TECHNIQUES		89	79	13,0	100	11,1 - 15,5	8,9	23,5	13,3	20,20
B9	DIASORIN	HGH-CTK IRMA	9	8	14,0	108	13,5 - 14,4	11,4	15,4	14,1	5,90
BN	SCHERING - CIS BIO INT.	RIA gnost (CT)	10	7	11,6	89	11,1 - 12,4	9,8	12,9	11,6	8,90
BO	BECKMAN COULTER	IRMA GH	19	16	11,5	88	10,8 - 11,9	9,4	13,5	11,5	9,30
DL	TOSOH BIOS CIENCE	AJA Pack/STAT AJA Pack	8	7	15,1	116	14,0 - 15,5	13,7	15,5	14,8	5,00
KC	PERKIN ELMER INST.	DELFI/AutoDELFI A GH	2	2	11,6	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
SA	DPC FRANCE	Immulite/Immulite 2000 G	26	24	16,6	129	15,5 - 17,2	10,8	23,5	16,3	7,30
SH	NICHOLS INST. DIAG.	Advantage hGH	15	13	9,7	75	9,2 - 10,8	8,9	11,3	9,9	8,40

N : nombre absolu 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).

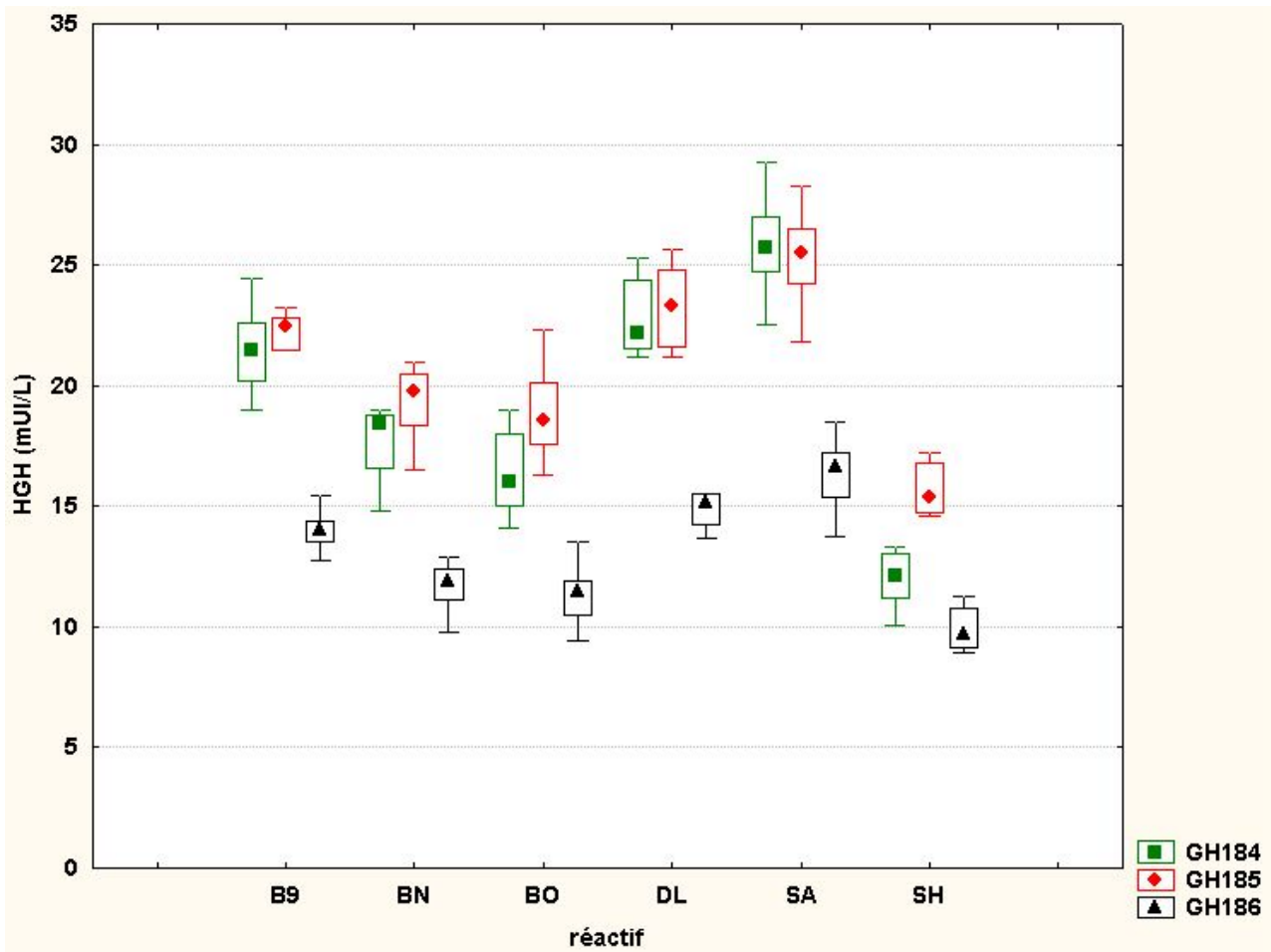
N.C. : Non Calculé

Tableau VII – Moyenne et écart-type des CV intra-laboratoire en fonction de la trousse utilisée (GH182 – GH184).

Code Technique	Nb labo	moyenne du CV intra-laboratoire	écart-type du CV intra-laboratoire
SA	26	3,29%	2,90%
SH	14	12,88%	11,01%
BN	10	14,13%	12,94%
BO	17	6,08%	5,03%
B9	9	3,95%	3,53%
DL	7	3,71%	4,70%
KC	2	2,43%	2,11%
Ttes techniques	85	6,79%	8,09%

Figure 4 : Diagramme « boîte et moustaches » des résultats obtenus lors de l'opération 04HG2 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 technique	trousses
B9	CTK-IRMA, DIASORIN
BN	RIACT, Schering CIS bio int.
BO	IRMA GH, BECKMAN
DL	AIA Pack / STAT AIA Pack , TOSOH
SA	Immulate / Imm 2000, DPC
SH	Advantage, NICHOLS

Commentaires

Lors de la deuxième opération menée en 2004, deux pools sériques congelés ont été envoyés. Ils ont permis de s'affranchir de l'éventuel effet matrice et de juger de l'importance de la variabilité des résultats dans des conditions de pratique journalière. En regard des échantillons surchargés lyophilisés classiques, les résultats obtenus avec les échantillons natifs congelés sont comparables en ce qui concerne la valeur cible et le comportement des techniques entre-elles est identique. Toutefois, les échantillons natifs congelés présentent une dispersion moins importante. Cependant, même pour ces échantillons, la dispersion toutes techniques demeure importante et les résultats restent dépendants de la trousse utilisée.

Soulignons l'importance dans cette période de transition de rendre les résultats en mUI/L aux cliniciens prescripteurs. Seul le rendu des résultats en Unité Internationale permet d'une part, de comparer entre eux les résultats obtenus par les différentes trousse et d'autre part, de se mettre en adéquation avec le seuil imposé par le Journal Officiel.

Rappelons en effet que le seuil diagnostique utilisé pour mettre en évidence un déficit en hormone de croissance chez l'enfant est publié au Journal Officiel (arrêté du 24/01/1997). Ce seuil unique de 20 mUI/l sous stimulation pharmacologique ne tient pas compte de la trousse de dosage utilisée ni de sa standardisation.

Rappelons, également que par définition (1), le standard international IS 80/505, préparation extractive d'origine hypophysaire, a une activité biologique de 2,59 μ UI/ng (1 ng = 2,59 μ UI), alors que IS 98/574, constitué d'hGH recombinante (isoforme 22kDa), a une activité biologique de 3 μ UI/ng (1 ng = 3 μ UI). Tout autre facteur de conversion est erroné.

De ce fait, il n'est pas envisageable qu'une trousse soit calibrée contre 2 standards internationaux à la fois.

Conclusion

Suite à l'action menée par l'Afssaps (unité Evaluation et contrôle du marché des dispositifs de diagnostic in vitro) et aux recommandations de la SFBC publiées en 2004 (2), certaines firmes ont entrepris au cours de l'année de modifier la calibration de leur trousse. Ces modifications ont induit des discordances entre les techniques plus importantes encore que celles observées en 2002, les trousse calibrées sur le SI 98/574 donnant des résultats inférieurs aux trousse calibrées sur le SI 80/505. Une amélioration de cette dispersion devrait survenir lorsque toutes les trousse seront calibrées sur le SI 98/574.

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.