

# Annales du Contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie Médicale

Hormone de croissance (hGH)

Hormone de  
croissance

10HGH1

2010

Edition : avril 2011

Michèle NOEL (Afssaps)

Jean-Claude SOUBERBIELLE (Hôpital Necker, Paris)

Opération	<b>10HGH1</b>
Expédition	29/11/2010
Clôture	27/12/2010
Edition des comptes-rendus individuels	21/03/2011
Paramètre contrôlé	hGH
Echantillon envoyé	GH200
Nombre de laboratoires concernés*	96
Nombre de laboratoires participants**	95

\* 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

En décembre 2010, une opération de contrôle de qualité portant sur le dosage de l'hormone de croissance (hGH) a été réalisée. Les laboratoires concernés ont largement participé (participation de 98,9%).

Lors de cette opération l'échantillon envoyé était issu d'un pool lyophilisé de sérums natifs.

En 2010, toutes les trousse de réactifs utilisées sauf une sont désormais étalonnées contre le Standard International SI 98/574, préparation d'hGH recombinante (isoforme 22 kDa).

Les résultats obtenus en 2010 ont confirmé, pour un échantillon de concentration voisine de 20 mUI/l (seuil décisionnel), une atténuation des discordances inter-techniques.

Le niveau de connaissance des laboratoires s'est amélioré. En effet, tous les laboratoires connaissent le standard international utilisé pour la calibration de leur trousse. Les biologistes, suivant les recommandations de la SFBC (1), rendent majoritairement 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 ( $n \geq 3$ ). 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  $\pm 2$  écarts-types. L'espace interquartile représente l'intervalle centré sur la médiane qui comprend 50% de l'ensemble des données.
- Calcul du CV intra-réactif médian : cette valeur sépare les réactifs en 2 groupes d'effectifs égaux. La moitié des réactifs présente un CVtr intra-réactif inférieur ou égal au CV médian.
- La comparaison des résultats entre eux est effectuée par des tests non paramétriques adaptés (test de Kruskal Wallis, test de Wilcoxon). Les résultats sont significativement différents si  $p < 0,05$ .

## Définition de l'échantillon

Des échantillons lyophilisés ont été envoyés lors de l'opération 10HGH1. Ils ont été fabriqués à partir de pools sériques natifs et ne sont pas surchargés.

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.

	GH200	
	résultat à T0	résultat à T48 heures
Médiane (mUI/l)*	15,95	16,00

\* dosages effectués par l'expert avec la trousse Access BECKMAN [QE].

## Réactifs utilisés

La répartition des trousses de réactifs utilisées lors de l'opération 10HGH1 est donnée dans le tableau II. La figure 1 illustre la répartition des trousses de dosage utilisées. On note l'apparition d'une nouvelle trousse de dosage hGH Isys IDS [SC]. Les trousses utilisées sont toutes des techniques immunométriques à deux sites (méthode « sandwich ») qui utilisent :

- un traceur radioactif pour quatre d'entre elles : Irma BRAHMS [AM] ; Irma DIASORIN [B9] ; RIACT CIS bio int. [BN] ; Irma BECKMAN, [BO],
- un traceur non isotopique pour les six autres : AIA TOSOH [DL] ; Delfia PERKIN ELMER [KC] ; Access BECKMAN [QE] ; Immulite SIEMENS [SA] ; Isys IDS [SC] ; Liaison DIASORIN [S8]. Ces dernières sont automatisées.

Au total 20% des laboratoires ayant répondu lors de l'opération 10HGH1 utilisent une technique avec traceur radioactif, confirmant la diminution progressive du nombre d'utilisateurs des techniques isotopiques, amorcée depuis 2000 (54% en 2000, 30,7% en 2008 et 20% en 2010).

En 2010, 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 trousses utilisées lors de l'opération 10HGH1 sont standardisées sur SI 98/574, une préparation d'hGH recombinante (isoforme 22 kDa).

figure 1 : répartition des trousse de dosage utilisées lors de l'opération 10HGH1.

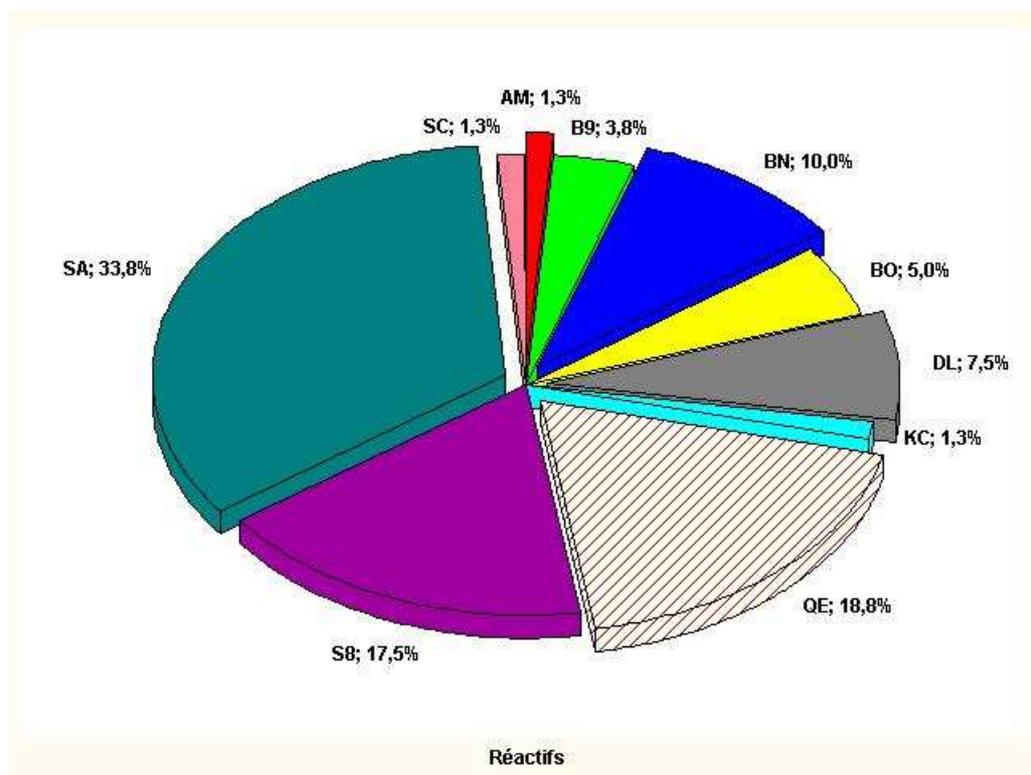


tableau II : réactifs utilisés lors de l'opération 10HGH1.

Code	technique	trousse, distributeurs	Nombre d'utilisateurs
			10HGH1
AM	isotopique	IRMA, BRAHMS	1
B9		CTK-IRMA, DIASORIN	3
BN		RIACT, CIS bio int.	8
BO		IRMA GH, BECKMAN	4
DL	non isotopique	AIA Pack / STAT AIA Pack, TOSOH	6
KC		DELFLIA/ AutoDELFLIA, PERKIN ELMER	1
QE		Access, BECKMAN	15
S8		Liaison, DIASORIN	14
SA		Immulate, SIEMENS	27
SC		Isys, IDS	1

# 10HGH1

## Echantillon GH200

### Résultats des participants

Les principaux résultats statistiques concernant l'opération 10HGH1 sont donnés dans le tableau III et sur la figure 2.

Le nombre de laboratoires réalisant l'analyse est stable, sans modification majeure depuis 2009.

Par rapport aux résultats obtenus en 2009 pour un échantillon de concentration similaire proche de 20 mUI/l, la dispersion inter-laboratoires inter-réactifs est équivalente (en 2009 : 11,9% versus en 2010 : 12,5%).

De plus, les résultats diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal Wallis,  $p < 0,0001$ ). Pour les trousse avec plus de 3 utilisateurs, les trousse Immulite SIEMENS [SA] et AIA Pack TOSOH [DL], donnent des résultats statistiquement plus élevés que ceux obtenus par les trousse Access BECKMAN [QE], Liaison DIASORIN [S8] et IRMA GH BECKMAN [BO].

L'écart entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus hauts AIA Pack TOSOH [DL] et celle donnant les résultats les plus bas (Access BECKMAN [QE]) est de 37% (expression en % par rapport à la médiane toutes techniques), similaire au résultat obtenu en 2009 (39%).

Les trousse utilisées présentent presque toutes une précision correcte avec des CV inter-laboratoires intra-réactif inférieurs ou proche de 10%. La valeur médiane des CV inter-laboratoires intra-réactif est de 6,2%, en légère amélioration par rapport au résultat de 2009 (7,0%).

tableau III : résultats obtenus lors de l'opération 10HGH1 (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 (%)
<b>GH200</b>											
AM	BIO SOURCE	hGH IRMA	1	1	14,4	N.C.	NC	N.C.	N.C.	14,4	N.C.
B9	DIASORIN	HGH-CTK IRMA	3	3	18,6	N.C.	NC	17,6	19,5	18,6	N.C.
BN	IBA (CIS BIO INT)	hGH-RIACT	8	8	17,5	98	17,2-18,0	16,9	18,4	17,6	2,90
BO	BECKMAN COULTER	IRMA GH	4	4	15,2	84	12,4-16,5	13,7	17,0	15,3	10,10
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA Pack/STAT AIA Pack HGH	6	6	21,7	121	19,7-23,8	18,1	24,0	21,5	11,20
KC	PERKIN ELMER INST.	DELFI A/AutoDELFI A GH	1	1	15,8	N.C.	NC	N.C.	N.C.	15,8	N.C.
QE	BECKMAN COULTER	Access Ultrasensitive hGH	15	15	15,1	84	14,7-16,0	13,6	17,0	15,2	6,20
S8	DIASORIN	Liaison hGH	14	14	17,4	97	16,7-17,7	15,9	18,8	17,3	4,90
SA	SIEMENS	Immulinite 2000/m. 2500 GH	27	26	19,6	109	19,0-20,8	15,6	22,5	20,0	5,70
SC	IDS-ISYS	hGH IDS-ISYS	1	1	19,5	N.C.	NC	N.C.	N.C.	19,5	N.C.

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

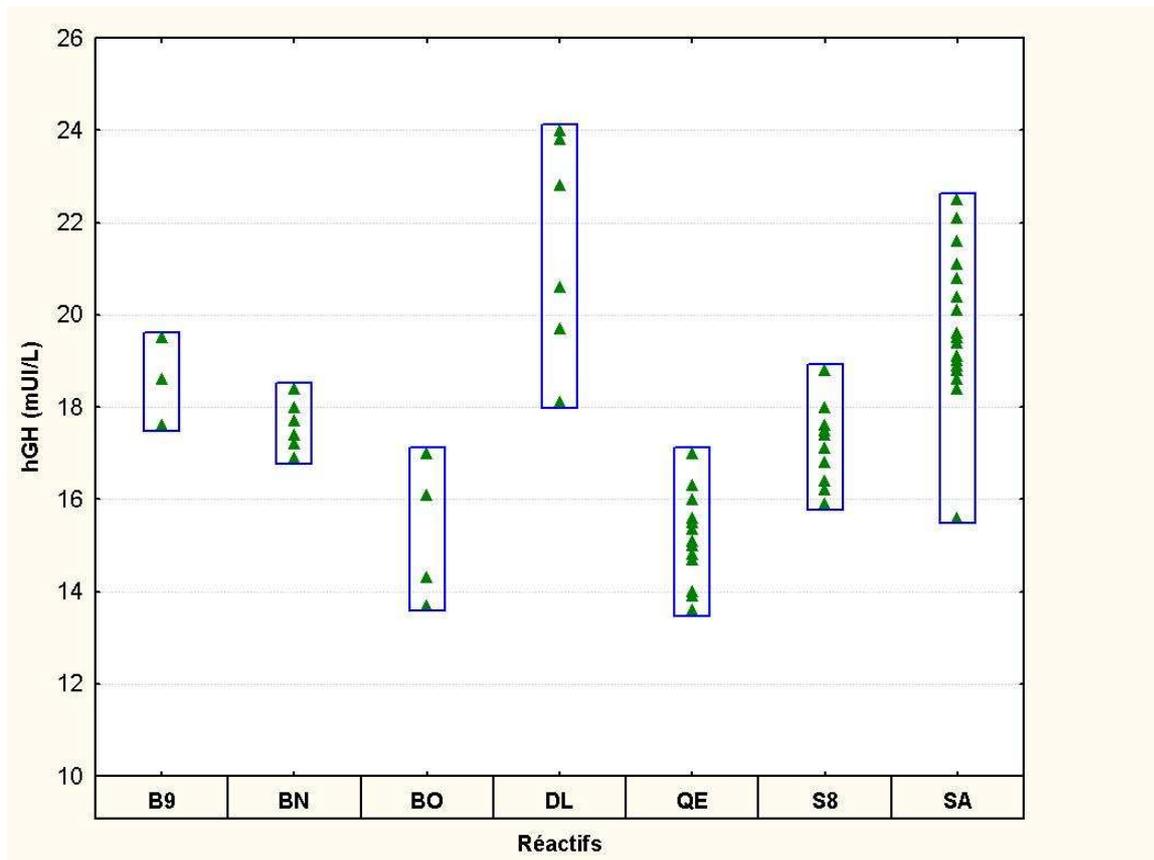
Max : maximum

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** : Résultats individuels obtenus lors de l'opération 10HGH1 avec les réactifs les plus utilisés ( $n \geq 3$ ). Les rectangles représentent la dispersion intra-réactif, les triangles représentent les résultats individuels.



## Evolution des « connaissances » en 2010.

Depuis 2005, les biologistes doivent 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 tous exprimés par rapport au standard international utilisé pour étalonner leur trousse de dosage. De plus, les laboratoires suivent très majoritairement les recommandations SFBC (1) avec 50 laboratoires soit 62,5% exprimant uniquement leurs résultats en mUI/l du SI 98/574. Pour 6 laboratoires soit 7,5%, le rendu des résultats se fait en mUI/l et en ng/ml du SI 98/574. Enfin, pour les laboratoires rendant uniquement leurs résultats en ng/ml, les laboratoires utilisent tous un facteur de conversion correct.

Rappelons que le standard international SI 98/574, constitué d'hGH recombinante (isoforme 22 kDa) a une activité biologique de 3  $\mu$ 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 convertir les ng en  $\mu$ UI.

## Commentaire

Fin 2010, 9 des 10 trousse de dosage utilisées en France sont calibrées contre le SI 98/574.

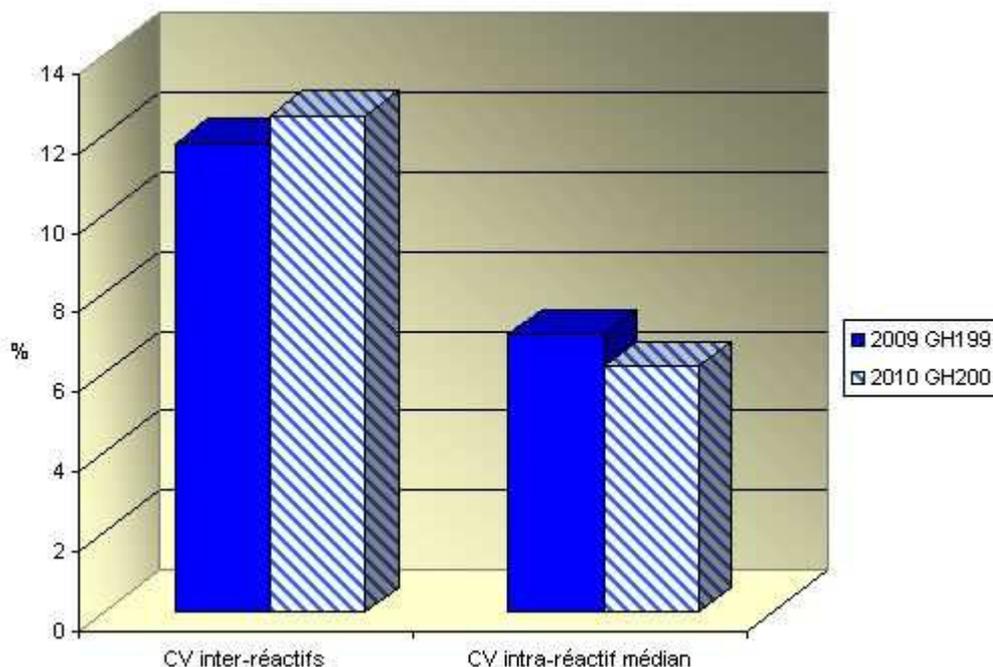
Le standard international utilisé pour la calibration de la trousse utilisée est connu de tous.

En termes de rendu de résultats, nous observons une augmentation du nombre de laboratoires rendant uniquement des « ng/ml » (30% en décembre 2010 versus 23% en décembre 2009). Rappelons que la recommandation émise par la SFBC de rendre les résultats en « mUI/l » est toujours d'actualité (1). De même, le seuil définissant le déficit en GH de l'enfant est toujours de 20 mUI/l (arrêté du 24 janvier 1997).

Lors de l'opération 2010, un échantillon de concentration voisine de 20 mUI/l était contrôlé (médiane toutes techniques 18 mUI/l). La comparaison des résultats avec ceux obtenus en 2009 avec un échantillon comparable suggère une stabilité des performances. En effet, bien que la dispersion des résultats inter-réactifs se soit légèrement accrue en 2010 l'écart en % entre la médiane de la trousse donnant les résultats les plus élevés et celle donnant les résultats les plus faibles reste stable. On note également une légère amélioration de la précision des trousse.

Ainsi, la dispersion inter-réactifs passe de 11,8 à 12,5% entre 2009 et 2010, et le CV intra-réactif médian qui était de 7,0 % en 2009 est de 6,2% en 2010 (figure 3).

**figure 3 :** Evolution de la dispersion des résultats inter et intra-réactifs entre 2009 et 2010 pour des échantillons de concentration voisine de 20 mUI/l d'hGH.



## 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.
3. TRAINER P et al Consensus statement on the standardisation of GH assays. Eur J Endocrinol 2006, 155, 1-2.

