

# Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale

**hGH – IGF-I**

**16GPV1**

**novembre 2016**

**Hormone de croissance (hGH)  
Insulin-like growth factor-I**

**février 2018**

Michèle NOEL (ANSM)  
Monique LEBAN (Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris)

Opération	16GPV1
Expédition	16/11/2016
Clôture	12/12/2016
Edition des comptes-rendus individuels	9/02/2017
Paramètres contrôlés	hGH, IGF-I
Echantillons envoyés	GH210, GH211, IGF161, IGF162
Nombre de laboratoires concernés*	92
Nombre de laboratoires participants**	84

\* Laboratoires ayant déclaré à l'ANSM pratiquer les analyses concernées par l'envoi.

\*\* Laboratoires ayant saisi leurs résultats sur internet avant la date de clôture de l'opération.

## Résumé de l'opération

En 2016, une opération de contrôle de qualité portant sur le dosage de l'hormone de croissance (hGH), et de l'IGF-I a été réalisée. C'était la première fois qu'une opération du CNQ portait sur l'IGF-I. Les laboratoires concernés ont largement participé (participation de 91,3%).

Lors de cette opération, réalisée en novembre 2016, les échantillons envoyés pour contrôler l'hGH (GH210 et GH211) et l'IGF-I (IGF161 et IGF162) étaient des pools lyophilisés de sérums natifs.

Concernant l'hGH, en 2016, les résultats obtenus avec l'échantillon GH211, de concentration proche de 20 mUI/L, confirment une relative stabilité des discordances inter-techniques.

Concernant l'IGF-I, la dispersion inter-laboratoires inter-techniques est importante pour le niveau bas (IGF161), expliquée en partie par le manque d'homogénéité de la standardisation (raccordement métrologique) des trousse. On note toutefois qu'un certain nombre de recommandations de consensus sont suivies par les fabricants. De plus, les trousse utilisées présentent en général une bonne précision intra-essai, suggérant que le suivi à long terme d'un patient par une même trousse est tout à fait correct.

## hGH

L'hormone de croissance hGH est une hormone hypophysaire intervenant dans le mécanisme de la croissance chez l'enfant et l'adolescent et dans la plupart des processus métaboliques (action diabétogène et anabolisante). L'hGH est sécrétée de manière pulsatile à raison de 8 à 13 pics par jour. Les pics d'amplitude maximale sont liés au sommeil profond, et pendant la période diurne, des pics d'amplitude moindre sont liés à la prise alimentaire, à l'activité physique et au stress. Entre chaque pulse, le taux de base est faible voir indétectable. En conséquence une mesure ponctuelle isolée n'est pas informative. Les dosages d'hGH sont pratiqués lors de tests de stimulation ou de freinage. Son dosage est indiqué pour le diagnostic d'un retard de croissance lié à un déficit en hGH ou l'exploration d'une acromégalie (hGH de base augmentée et absence de freination par hyperglycémie provoquée).

### Echantillons GH210 – GH211

#### 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. 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 coefficient de variation non paramétrique (CVnp). 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. Le CVnp est calculé comme suit : après avoir déterminé les quartiles P25 et P75, un écart-type non paramétrique (SD) est calculé selon la formule suivante (méthode de Tukey) :  $SD = (P75 - P25) / 1,349$ . Puis le CV np (SD / médiane) exprimé en % est calculé. Ces paramètres ne sont calculés que si l'effectif est suffisant ( $n \geq 3$ ).
- 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  $p < 0,05$ .
- Des limites acceptables (LA) sont utilisées pour apprécier les résultats obtenus par chaque laboratoire. Ces limites tiennent compte des performances analytiques des systèmes de dosage présents sur le marché mais également des exigences cliniques. Les LA sont exprimées en % et permettent de délimiter de part et d'autre de la cible (médiane obtenue avec la même trousse) un intervalle à l'intérieur duquel un résultat est considéré comme « acceptable ». La limite acceptable utilisée lors de l'opération 16GPV1 est de 15%.

#### Définition des échantillons

Deux échantillons lyophilisés ont été envoyés lors de l'opération 16GPV1. Ils ont été fabriqués à partir de pools sériques natifs non surchargés.

Avant l'envoi, l'expert a vérifié 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).

En 2016, la concentration des échantillons se situait d'une part à une valeur proche du seuil utilisé pour définir le déficit en hGH chez l'enfant (GH211) et d'autre part, à une valeur basse (GH210).

tableau I : résultats de l'étude de stabilité.

	GH210		GH211	
	résultat à T0	résultat à T48 heures	résultat à T0	résultat à T48 heures
Médiane (mUI/L)	7,9	8,2	16,9	18,2

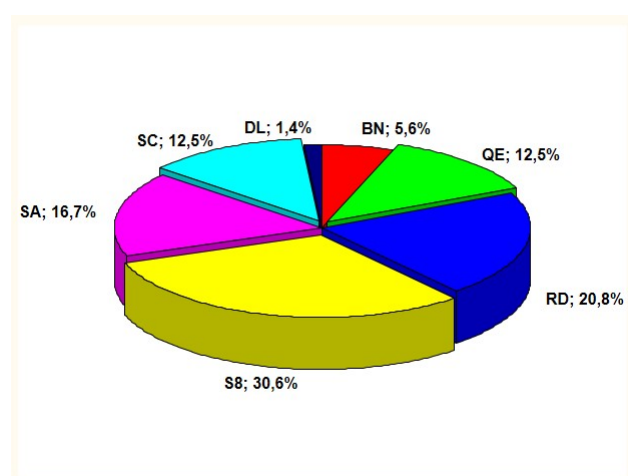
## Réactifs utilisés

La répartition des trousse de réactifs utilisées lors de l'opération 16GPV1 est donnée dans le tableau II. La figure 1 illustre la répartition des trousse de dosage utilisées. Les 7 trousse utilisées sont toutes des techniques immunométriques à deux sites (méthode « sandwich ») qui utilisent :

- un traceur radioactif pour l'une d'entre elles : RIACT CISBIO [BN]
- un traceur non isotopique pour les six autres : Stat AIA Pack [DL] ; Access BECKMAN [QE] ; Cobas ROCHE [RD] ; Immulite SIEMENS [SA] ; Isys IDS [SC] ; Liaison DIASORIN [S8]. Ces dernières sont automatisées.

Au total, 5,6% des laboratoires ayant dosé l'hGH lors de l'opération 16GPV1 utilisent encore une technique avec traceur radioactif, confirmant la diminution du nombre d'utilisateurs des techniques isotopiques amorcée depuis 2000.

**figure 1** : répartition des trousse de dosage utilisées pour doser l'hGH lors de l'opération 16GPV1.



**tableau II** : réactifs utilisés pour doser l'hGH lors de l'opération 16GPV1.

Code	trousse, distributeurs	Nombre d'utilisateurs
BN	RIACT, Cisbio Bioassays	4
DL	Stat AIA Pack TOSOH	1
QE	Access, BECKMAN	9
RD	Cobas, ROCHE	15
S8	Liaison, DIASORIN	22
SA	Immulate, SIEMENS	12
SC	Isys, IDS	9

## Résultats des participants

Le dosage de cet analyte a été réalisé par 72 laboratoires. Le nombre de laboratoires ayant rendu des résultats est stable depuis 2012.

Deux résultats aberrants ont été exclus des calculs statistiques.

Les principaux résultats statistiques concernant l'opération 16GPV1 sont donnés dans le tableau III et sur la figure 2.

Pour l'échantillon GH210 de concentration proche de 10 mUI/L, la dispersion inter-laboratoires inter-réactifs est relativement stable par rapport aux résultats obtenus en 2014 (2014 : 16,2% versus 2016 : 14,7%). Les résultats diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal Wallis,  $p < 0,0001$ ). L'écart entre la médiane des trouses donnant les résultats les plus hauts Cobas ROCHE [RD] et Immulite SIEMENS [SA] et celle donnant les résultats les plus bas Liaison DIASORIN [S8] est de 32% (expression en % par rapport à la médiane toutes techniques), en amélioration en regard du résultat obtenu en 2014 (58%).

Les trouses utilisées présentent une précision correcte avec des CV inter-laboratoires intra-réactif proche de 5%. La valeur médiane des CV inter-laboratoires intra-réactif est de 4,8%, stable par rapport au résultat de 2014 (4,0%).

Pour l'échantillon GH211 de concentration proche de 20 mUI/L, la dispersion inter-laboratoires inter-réactifs est stable en regard des résultats obtenus en 2015 (2015 : 11,0% versus 2016 : 13,7%).

Les résultats diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal Wallis,  $p < 0,0001$ ). Les trouses Cobas ROCHE [RD] et Immulite SIEMENS [SA] donnent des résultats statistiquement plus hauts que ceux obtenus par les autres trouses.

Les trouses utilisées présentent une précision correcte avec des CV inter-laboratoires intra-réactif proches de 5%. La valeur médiane des CV inter-laboratoires intra-réactif est de 4,2%, stable en regard du résultat de 2015 (3,7%).

**tableau III** : résultats d'hGH obtenus lors de l'opération 16GPV1 (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>GH210</b>											
		Toutes techniques	70	69	10,35	100	2,9	2,80	17,80	10,27	14,71
BN	Cisbio Bioassays	hGH-RIACT	4	4	10,10	98	0,95	9,10	10,60	9,98	6,52
DL	TO SOH Biosciences	Stat AIA Pack hGH	1	1	11,80	114	<b>NC</b>	11,80	11,80	11,80	<b>NC</b>
QE	BECKMAN COULTER	Access Ultrasensitive hGH	8	8	8,90	86	1,4	2,80	9,80	8,81	9,05
RD	ROCHE Diag.	ELECSYS hGH	14	13	11,95	115	0,43	11,20	17,80	12,04	2,75
S8	DIASORIN S.A.	Liaison hGH	22	22	8,65	84	0,9	7,80	9,90	8,78	6,63
SA	SIEMENS MED.SOL. DIAGN.	Immulate / Im. 2000-2000 Xpi hGH	12	11	11,95	115	0,6	11,40	13,50	11,87	2,64
SC	IDS	hGH iSYS	9	9	10,50	101	0,5	10,00	11,00	10,53	3,11
<b>GH211</b>											
		Toutes techniques	70	70	20,90	100	6,05	6,00	30,30	21,40	13,72
BN	Cisbio Bioassays	hGH-RIACT	4	4	20,10	96	1,4	17,70	20,30	19,55	6,34
DL	TO SOH Biosciences	Stat AIA Pack hGH	1	1	23,90	114	<b>NC</b>	23,90	23,90	23,90	<b>NC</b>
QE	BECKMAN COULTER	Access Ultrasensitive hGH	8	8	18,05	86	2,7	6,00	21,10	18,70	8,28
RD	ROCHE Diag.	ELECSYS hGH	15	13	24,90	119	1	22,90	26,20	25,26	2,34
S8	DIASORIN S.A.	Liaison hGH	22	22	18,50	89	1,45	17,20	19,80	18,56	4,20
SA	SIEMENS MED.SOL. DIAGN.	Immulate / Im. 2000-2000 Xpi hGH	11	11	24,50	117	1,6	23,00	30,30	24,21	3,43
SC	IDS	hGH iSYS	9	9	22,00	105	1,95	20,60	23,10	21,90	4,27

NC : Non Calculé

N : nombre de valeurs traitées

Med : médiane

R : rapport entre la médiane par trousse et la médiane toutes techniques confondues

CVnp : coefficient de variation non paramétrique

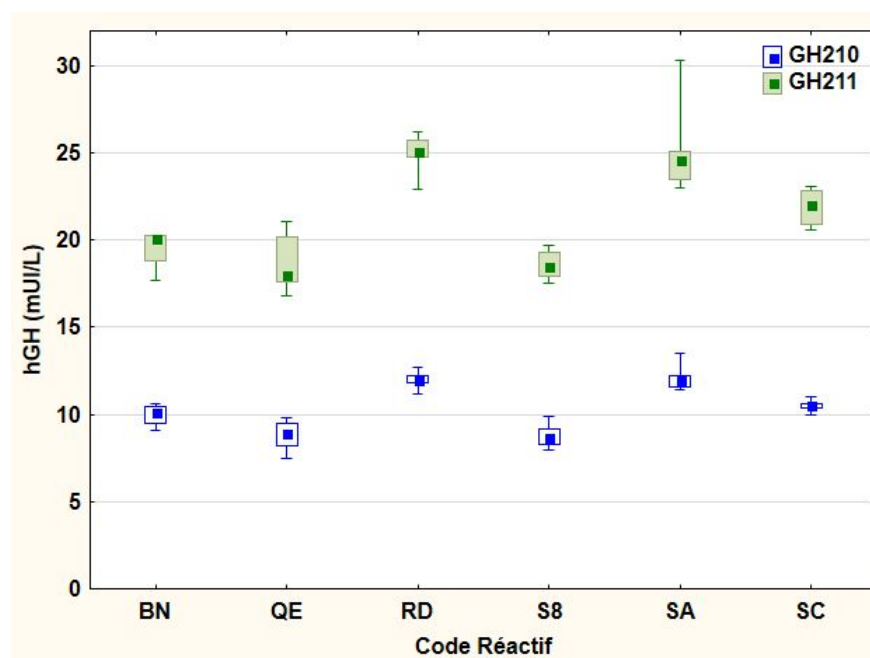
Min : minimum

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).

**figure 2 :** diagramme « boîte et moustaches » des résultats obtenus lors de l'opération 16GPV1 pour l'hGH. Les boîtes représentent l'espace inter-quartile (percentile 75 – percentile 25) ainsi que la position de la médiane (point), les « moustaches » positionnent les percentiles 5 et 95 pour les réactifs les plus utilisés (n≥4).



	Trousses, distributeurs
BN	hGH-RIACT, Cisbio Bioassays
QE	Access hGH, BECKMAN COULTER
RD	hGH Cobas, ROCHE
S8	Liaison hGH, DIASORIN
SA	Immulite, SIEMENS
SC	Isys hGH, IDS

## Commentaire

Lors des opérations du Contrôle national de qualité effectuées 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 tous les résultats sauf un sont exprimés par rapport au standard international SI 98/574. De plus, les laboratoires suivent majoritairement les recommandations SFBC (1) avec 45 laboratoires soit 62,5% exprimant strictement leurs résultats en mUI/L du SI 98/574. Pour 9 laboratoires soit 12,5%, le rendu des résultats se fait en mUI/L et en ng/mL du SI 98/574. Enfin, les laboratoires rendant uniquement leurs résultats en ng/mL utilisent tous un facteur de conversion correct. Ces résultats sont donc satisfaisants.

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 passer des ng aux  $\mu$ UI.

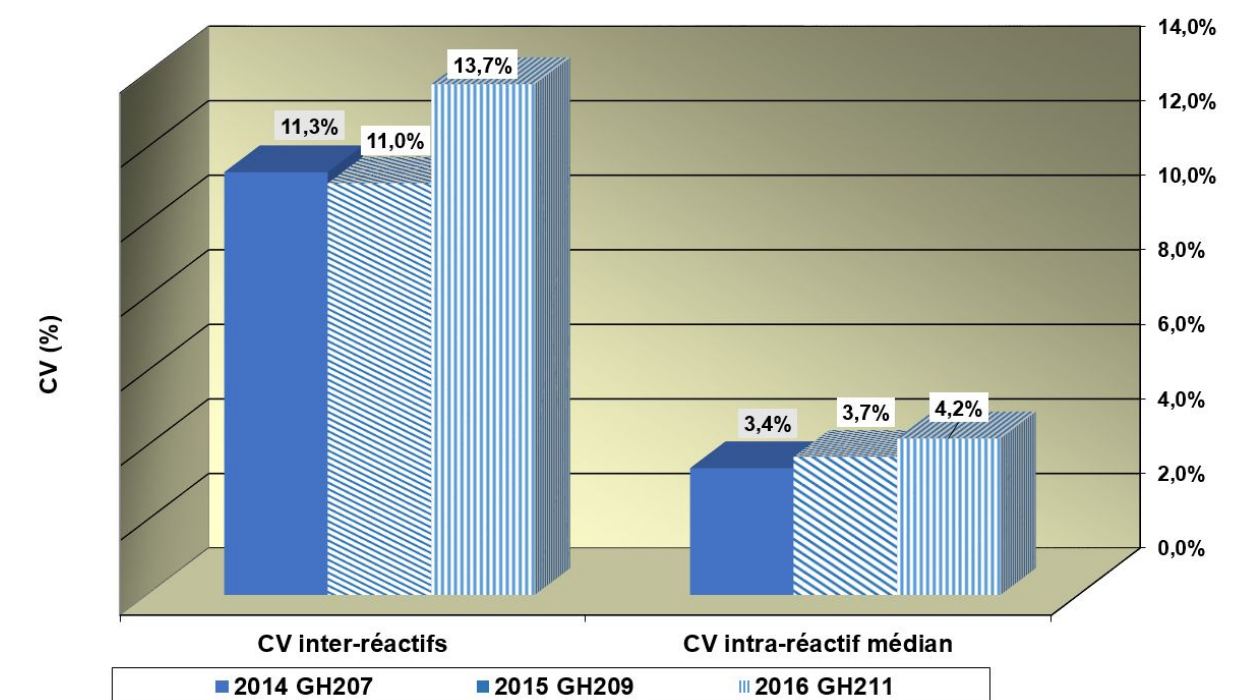
Le seuil définissant le déficit en GH de l'enfant est toujours de 20 mUI/L (arrêté du 24 janvier 1997). De même, la recommandation émise par la SFBC de rendre les résultats en « mUI/L » est encore d'actualité (1). Il faut toutefois noter que le consensus international sur le dosage d'hGH et d'IGF-I recommande un rendu des valeurs d'hGH en ng/mL à condition que les trousse soient toutes calibrées contre le standard SI 98/574



(3), ce qui est actuellement le cas. Rappelons toutefois, que dans le cadre du déficit en hormone de croissance chez l'enfant, un rendu des résultats en ng/mL nécessiterait de redéfinir les seuils diagnostiques et thérapeutiques, le seuil « historique » de « 10 ng/mL » n'étant plus adapté.

Lors de l'opération 2016, un échantillon de concentration voisine de 20 mUI/L était contrôlé. La comparaison des résultats avec ceux obtenus en 2014 et 2015 avec un échantillon de concentration comparable suggère une légère détérioration de la dispersion des résultats inter-réactifs et une relative stabilité de la précision des trousse (figure 3). Ainsi, le CV intra-réactif médian qui était de 3,4 % en 2014 est de 4,2% en 2016. Même si le raccordement métrologique des trousse sur le standard SI 98/574 est actuellement réalisé, une variabilité inter-technique demeure. Cette dernière pourrait, comme le suggérait l'étude de la SFBC (1) être liée au choix du diluant utilisé par les industriels lors de la calibration. En effet, le milieu de dilution choisi a une influence significative sur les concentrations mesurées (jusqu'à 30% de différence entre les concentrations mesurées dans le sérum et dans un tampon).

**figure 3** : évolution de la dispersion des résultats inter et intra-réactifs entre 2014 et 2016 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. CLEMMONS D Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays. Clinical Chemistry, 2011, 57, 555-559.

## IGF-I

L'hGH exerce la plupart de ses effets endocrines et notamment l'essentiel de son effet sur la croissance, indirectement après stimulation de la synthèse d'un facteur de croissance, l'Insuline-like Growth Factor-I (IGF-I) ou somatomédine. L'IGF-I est un peptide de 7,5 kDa sécrété de façon ubiquitaire par de nombreux tissus. Le foie est le principal lieu de production. Dans la circulation la quasi-totalité de l'IGF-I (99%) est lié aux IGF-binding protéin (IGFBP) qui en complexant l'IGF-I en assure d'une part, le stockage et le transport et d'autre part module son effet au niveau des tissus cibles. L'IGFBP-3 est la protéine porteuse majoritaire, elle participe à la formation d'un complexe ternaire de 150 kDa constitué d'une molécule d'IGF-I, d'une molécule d'IGFBP-3 et d'une sous-unité acide labile. Les IGFBP ont une très forte affinité pour l'IGF-I.

Le dosage de l'IGF-I est un paramètre essentiel pour le diagnostic, le suivi et la prise en charge des désordres de l'axe somatotrope : déficit en GH ou acromégalie. Cependant, malgré l'utilisation très répandue de ce dosage, il présente de nombreuses difficultés : interférence liées à la présence des IGFBP, manque d'homogénéité de la standardisation (raccordement métrologique) des trousse, valeurs usuelles établies, le plus souvent, avec un nombre insuffisant de valeurs.

## Echantillons IGF161 et IGF162

### 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. 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 coefficient de variation non paramétrique (CVnp). 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. Le CVnp est calculé comme suit : après avoir déterminé les quartiles P25 et P75, un écart-type non paramétrique (SD) est calculé selon la formule suivante (méthode de Tukey) :  $SD = (P75 - P25) / 1,349$ . Puis le CV np (SD / médiane) exprimé en % est calculé. Ces paramètres ne sont calculés que si l'effectif est suffisant ( $n \geq 3$ ).
- 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  $p < 0,05$ .
- Des limites acceptables (LA) sont utilisées pour apprécier les résultats obtenus par chaque laboratoire. Ces limites tiennent compte des performances analytiques des systèmes de dosage présents sur le marché mais également des exigences cliniques. Les LA sont exprimées en % et permettent de délimiter de part et d'autre de la cible (médiane obtenue avec la même trousse) un intervalle à l'intérieur duquel un résultat est considéré comme « acceptable ». Les limites acceptables utilisées lors de l'opération 16GPV1 sont de 12% (IGF162) et 15% (IGF161).



## Définition des échantillons

Deux échantillons lyophilisés ont été envoyés lors de l'opération 16GPV1. Ils ont été fabriqués à partir de pools sériques natifs non surchargés.

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

En 2016, la concentration des échantillons se situait d'une part à une valeur basse, à la limite de la zone physiologique (IGF161) et d'autre part, à une valeur haute (IGF162).

**tableau IV** : résultats de l'étude de stabilité.

	IGF161		IGF162	
	résultat à T0	résultat à T48 heures	résultat à T0	résultat à T48 heures
Médiane (ng/mL)	80,3	84,8	345,2	346,4

## Réactifs utilisés

La répartition des trousse de réactifs utilisées lors de l'opération 16GPV1 est donnée dans le tableau V. Sur les sept trousse utilisées, six sont des techniques immunométriques à deux sites (méthode « sandwich ») qui utilisent :

- un traceur radioactif pour deux d'entre elles : RIACT CISBIO [BN] et IRMA IGF-I BECKMAN [AZ]
- un traceur non isotopique pour les quatre autres : Immulite SIEMENS « ancienne trousse » [SA] et « nouvelle trousse » [SB] ; Isys IDS [SC] ; Liaison DIASORIN [S8]. Ces dernières sont automatisées.

La trousse IGF-I RIA-CT DIASORIN [B9] est un radio-immuno-essai.

Trois trousse sont très peu utilisées : la trousse IRMA IGF-I BECKMAN [AZ], 2 utilisateurs ; la trousse IGF-I RIA-CT DIASORIN [B9], 1 utilisateur. Pour la trousse Immulite SIEMENS, un seul LBM utilisait la « nouvelle trousse » [SB].

Au total, 15,4% des laboratoires ayant dosé l'IGF-I lors de l'opération 16GPV1 utilisent une technique avec traceur radioactif.

Comme recommandé par le « Consensus on the standardisation and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays » (4), les sept trousse dosent l'IGF-I total après séparation de l'IGF-I des IGFBP. La séparation est réalisée par rupture des liaisons entre IGF-I et IGFBP en milieu acide puis, après neutralisation, blocage de la réassociation entre l'IGF-I et les IGFBP par un excès d'IGF-II.

Le raccordement métrologique de quatre trousse sur sept est réalisé sur le nouveau standard international IRR 02/254, IGF-I recombinant. Les trois autres : RIACT CISBIO [BN] ; IRMA IGF-I BECKMAN [AZ] ; Immulite SIEMENS « ancienne trousse » [SA] sont encore raccordées à l'ancien standard WHO IRR 87/518 dont la pureté a été mise en question.

**tableau V**: réactifs les plus utilisés (n≥4) pour doser l'IGF-I lors de l'opération 16GPV1.

Code	trousse, distributeurs	Nombre d'utilisateurs
		16GPV1
BN	IGF-I RIACT, CISBIO	5
S8	LIAISON IGF-I, DIASORIN	16
SA	IMMULITE IGF-I ancienne trousse, SIEMENS	11
SC	IGF-I iSYS, IDS	16

## Résultats des participants

Le dosage de l'IGF-I a été réalisé par 52 laboratoires. Les principaux résultats statistiques concernant l'opération 16GPV1 sont donnés dans le tableau VI et sur les figures 5, 6, 7 et 8.

La distribution des résultats est d'allure plurimodale pour les deux échantillons. La dispersion inter-laboratoires globale est importante pour le niveau bas (IGF161, CVTr = 17,1%) et correcte pour le niveau haut (IGF162, CVTr = 11,2%).

Concernant l'échantillon IGF161, l'écart entre la moyenne de la trousse donnant les résultats les plus élevés ([B9], IGF-1 RIACT DIASORIN) et celle donnant les résultats les plus bas ([AZ] IRMA IGF-I BECKMAN) est important (50 %, expression en % par rapport à la moyenne toutes techniques). De plus, pour les trouses avec plus de 4 utilisateurs, les résultats diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal Wallis,  $p < 0,0001$ ). Les trouses [SA] Immulite SIEMENS et [SC] iSYS IDS donnent des résultats statistiquement plus bas que ceux obtenus par les autres trouses.

De même pour l'échantillon IGF162, l'écart entre la moyenne de la trousse donnant les résultats les plus élevés ([BN], IGF-I CISBIO) et celle donnant les résultats les plus bas ([SC] iSYS IDS) est important (30%). Les résultats diffèrent significativement selon la trousse utilisée (test de Kruskal Wallis,  $p < 0,0001$ ). Pour les trouses avec plus de 4 utilisateurs, la trousse [BN], IGF-I CISBIO donne des résultats statistiquement plus élevés que ceux obtenus par les autres trouses.

Pour l'échantillon IGF161, toutes les trouses présentent une précision correcte avec des CV inter-laboratoires intra-réactif inférieurs à 5%. La valeur médiane des CV inter-laboratoires intra-réactif est de 3,8% (IGF161). Pour l'échantillon IGF162, la précision est un peu moins bonne et la valeur médiane des CV inter-laboratoires intra-réactif est de 6,5% (IGF162).

La majorité des résultats (65%) ont été obtenus avec les trouses raccordées avec le standard IRR 02/254. Pour l'échantillon IGF161, les résultats diffèrent significativement selon le raccordement. Les résultats obtenus avec les trouses raccordées au standard IRR 02/254 sont plus élevés (moyenne : 77,6 ng/mL versus 68,2 ng/mL).

tableau VI : résultats de l'IGF-I lors de l'opération 16GPV1 (résultats exprimés en ng/mL).

code	distributeur	Réactif	N	Ntr	Med (ng/mL)	R (%)	Interquartile (ng/mL)	Min (ng/mL)	Max (ng/mL)	Mtr (ng/mL)	CVtr (%)
<b>IGF161</b>											
		Toutes techniques	52	51	67,80	100	23,4	52,80	104,20	73,79	17,09
AZ	BECKMAN COULTER	IRMA IGF-I	2	2	57,40	85	<b>N.C.</b>	52,80	62,00	57,40	<b>N.C.</b>
B9	DIASORIN S.A.	IGF-1 RIA-CT (Mediagnost)	1	1	91,10	134	<b>N.C.</b>	91,10	91,10	91,10	<b>N.C.</b>
BN	Cisbio Bioassays	Insulin-like Growth Factor I	5	5	80,80	119	2	79,00	84,00	81,16	2,38
S8	DIASORIN S.A.	LIAISON® IGF-I	16	15	89,80	132	7,2	82,20	104,20	89,70	4,91
SA	SIEMENS MED.SOL. DIAGN.	IMMULITE IGF-1 ancienne trousse	11	10	63,50	94	5,5	59,10	75,00	63,20	4,18
SB	SIEMENS MED.SOL. DIAGN.	IMMULITE IGF-1 nouvelle trousse	1	1	59,00	87	<b>N.C.</b>	59,00	59,00	59,00	<b>N.C.</b>
SC	IDS	ID S-iSYS Insulin like Growth Factor-I	16	16	65,20	96	3,6	61,50	68,70	65,01	3,50
<b>IGF162</b>											
		Toutes techniques	52	50	354,45	100	85,5	284,30	465,00	348,16	11,96
AZ	BECKMAN COULTER	IRMA IGF-I	2	2	342,20	97	<b>N.C.</b>	322,00	362,40	342,20	<b>N.C.</b>
B9	DIASORIN S.A.	IGF-1 RIA-CT (Mediagnost)	1	1	326,60	92	<b>N.C.</b>	326,60	326,60	326,60	<b>N.C.</b>
BN	Cisbio Bioassays	Insulin-like Growth Factor I	5	5	409,00	115	58,8	393,00	465,00	422,24	7,97
S8	DIASORIN S.A.	LIAISON® IGF-I	16	16	387,55	109	32,8	351,70	413,10	385,80	4,89
SA	SIEMENS MED.SOL. DIAGN.	IMMULITE IGF-1 ancienne trousse	11	11	352,50	99	74,5	300,00	398,00	350,20	10,09
SB	SIEMENS MED.SOL. DIAGN.	IMMULITE IGF-1 nouvelle trousse	1	1	341,00	96	<b>N.C.</b>	341,00	341,00	341,00	<b>N.C.</b>
SC	IDS	ID S-iSYS Insulin like Growth Factor-I	16	16	302,30	85	10,9	284,30	320,80	302,23	3,26

NC : Non Calculé

N : nombre de valeurs traitées

Med : médiane

R : rapport entre la médiane par trousse et la médiane toutes techniques confondues

CVnp : coefficient de variation non paramétrique

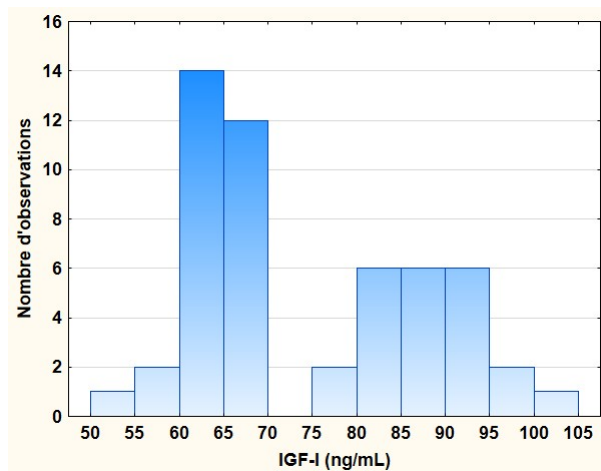
Min : minimum

Max : maximum

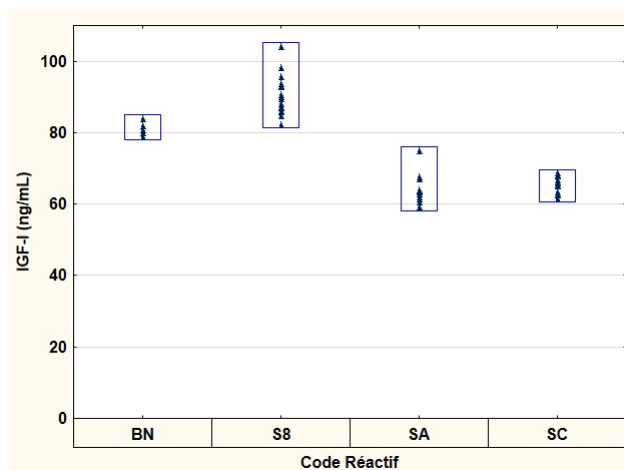
Mtr : moyenne arithmétique calculée à partir de Ntr

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

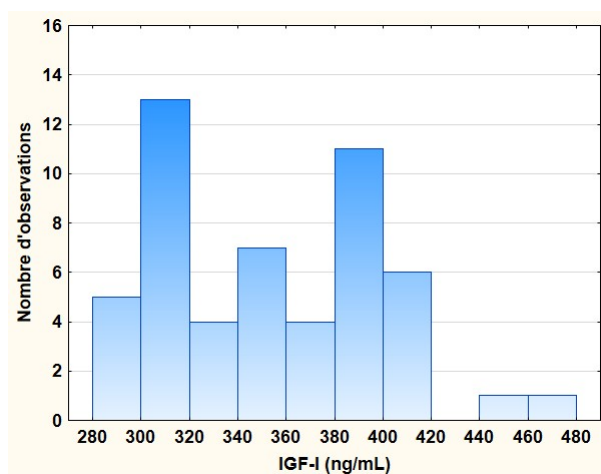
**figure 5 :** échantillon IGF161, histogramme de distribution des résultats d'IGF-I « toutes techniques ».



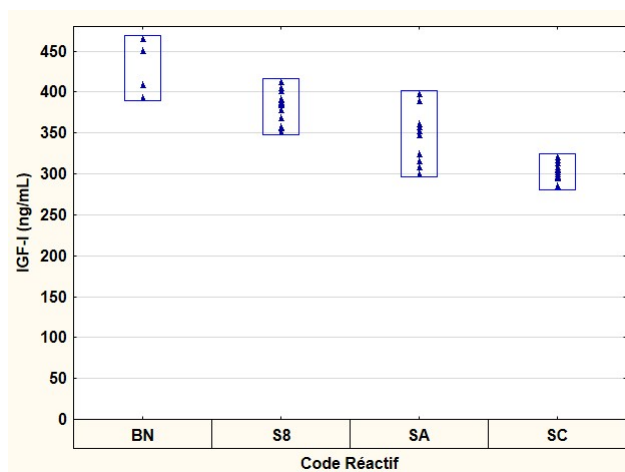
**figure 6 :** échantillon IGF161, résultats individuels obtenus lors de l'opération 16GPV1 avec les réactifs les plus utilisés ( $n \geq 4$ ). Les rectangles représentent la dispersion intra-réactif, les triangles représentent les résultats individuels.



**figure 7 :** échantillon IGF162, histogramme de distribution des résultats d'IGF-I « toutes techniques ».



**figure 8 :** échantillon IGF162, résultats individuels obtenus lors de l'opération 16GPV1 avec les réactifs les plus utilisés ( $n \geq 4$ ). Les rectangles représentent la dispersion intra-réactif, les triangles représentent les résultats individuels.



## Commentaire

Le dosage d'IGF-I est un paramètre essentiel pour le diagnostic, le suivi et la prise en charge des désordres de l'axe somatotrope. Bien qu'un certain nombre d'avancées soient notées, la mesure de l'IGF-I demeure complexe.

Ainsi, en 2016 en France les trousse de dosages utilisent toutes le même type d'extraction des IGFBP, à savoir déplacement en milieu acide puis blocage de la liaison aux IGFBP par un excès d'IGF-II.

Le raccordement métrologique des trousse les plus utilisées (4 sur 7) est réalisé sur le nouveau standard international IRR 02/254 et la trousse Immulite SIEMENS [SA] était en cours de basculement.

Malgré ces avancées, les résultats de ce contrôle montrent qu'en l'état du marché, les concentrations d'IGF-I déterminées à l'aide des différentes trousse de dosage ne sont pas interchangeables. Des valeurs de référence spécifiques doivent donc être mises en place permettant une expression des résultats en SDS.

Pour rappel, les concentrations d'IGF-I varient en fonction de l'âge : augmentation progressive au cours de l'enfance puis pic pubertaire et diminution progressive ensuite. Les valeurs de références doivent donc être réalisées en tenant compte de l'âge, du sexe, du stade pubertaire et de la trousse de dosage utilisée.

Toutefois, les valeurs d'IGF-I ne suivent pas une distribution gaussienne et la normalisation de la distribution nécessite un traitement mathématique des données qui n'est réalisable que sur un grand nombre de données.

Une étude multicentrique nationale a été mise en place en 2009 sur une large cohorte (n= 972) de sujets sains âgés de 18 à 90 ans. Elle donne les valeurs de référence et permet via un calculateur en ligne d'exprimer en SDS des résultats obtenus pour chacune des 6 trousse étudiées (5).

Bien qu'établi sur une même population, les intervalles de référence obtenus diffèrent d'une trousse à l'autre. De plus des résultats préliminaires montrent que même après transformation des valeurs en SDS des discordances dans la classification des malades persistent, suggérant que pour un même patient, la surveillance du taux d'IGF-I doit être réalisée par une même trousse. La bonne précision intra-essai des trousse permet de penser que le suivi au long terme d'un patient, s'il est réalisé avec une même trousse, est tout à fait correct.

## Bibliographie

4. CLEMMONS DR Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays. *Clinical Chemistry*, 2011, 57, 555-559.

5. CHANSON P. et al Reference values for IGF-I serum concentrations : comparison of six immunoassays. *JCEM*, 2016, 101, 3450-3458.

## Conclusion

Concernant l'hGH, les résultats obtenus en 2016 suggèrent une relative stabilité des discordances inter-techniques.

Concernant l'IGF-I, bien que largement utilisé, la mesure de l'IGF-I demeure complexe. La dispersion inter-laboratoires inter-techniques est importante pour le niveau bas (IGF161), expliquée en partie par le manque d'homogénéité de la standardisation (raccordement métrologique) des trousse. On note toutefois qu'un certain nombre de recommandations du consensus établi en 2011 sont suivies par les fabricants. De plus, la précision des trousse (CV inter-laboratoires intra-technique) est globalement satisfaisante, suggérant que le suivi à long terme d'un patient par une même trousse est tout à fait correct.