

Annales du Contrôle National de Qualité des analyses de biologie médicale

Hormonologie	12HOR1	novembre 2012
---------------------	---------------	----------------------

Dosage de l'estradiol et de la testostérone

Mai 2014

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

Expédition : 14 novembre 2012

Clôture : 10 décembre 2012

Edition des compte-rendus individuels : 25 février 2013

Paramètres contrôlés : **IA66 et IA67 – estradiol, testostérone**

Nombre de laboratoires concernés* : 1281

Nombre de laboratoires participants** : 1209

* Laboratoires ayant déclaré à l'ANSM 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

L'opération 12HOR1 a eu lieu en novembre 2012, 1281 laboratoires ont reçu les échantillons IA66 et IA67 permettant chacun le dosage de l'estradiol et de la testostérone. L'échantillon IA66 était constitué d'un mélange de sérums prélevés chez des hommes adultes et l'échantillon IA67 d'un mélange de sérums prélevés chez des femmes adultes non ménopausées. Au total, 1209 laboratoires ont participé à cette opération dans les délais requis.

Le nombre de réactifs utilisés pour doser ces analytes est élevé (16 à 19 trouses).

L'ensemble des résultats obtenus par les trouses de dosage de la testostérone sont très dispersés surtout sur l'échantillon « femme ». Cette variabilité est expliquée par les écarts entre trouses et par le manque de précision de la plupart des trouses pour ce niveau de concentration. De plus, une grande majorité de laboratoires effectue, contrairement aux recommandations en cours, le dosage de la testostérone sur l'échantillon « femme » par des méthodes directes sans extraction préalable.

Pour l'estradiol les problèmes observés sont moindres. La dispersion de l'ensemble des résultats est acceptable pour l'échantillon « femme » (IA67). Pour l'échantillon « homme » (IA66), la dispersion globale des résultats est importante (CVtr proche de 20%) et la précision des réactifs utilisés doit être améliorée (CV intra-réactif médian de 20%).

Définition des échantillons

Les échantillons ont été préparés à partir du mélange, sans surcharge, de sérums d'hommes adultes (IA66) ou de femmes adultes (IA67). Les échantillons ont été lyophilisés.

Des renseignements cliniques étaient donnés, précisant le cadre de la demande :

➤ Echantillon IA66 - Monsieur R, 42 ans, va consulter son médecin pour trouble de la libido. Un bilan biologique comportant un dosage de testostérone totale et d'estradiol est demandé.

➤ Echantillon IA67 - Mademoiselle F, 22 ans, présente une acné importante et des cycles menstruels irréguliers. Un bilan sanguin comportant un dosage d'estradiol et de testostérone totale est demandé.

Avant l'envoi des échantillons, la concentration des paramètres ainsi que la stabilité des échantillons réconstitués à 4°C (T + 48 heures) ont été vérifiées par l'expert.

Méthode statistique et expression des résultats

L'analyse statistique comporte les étapes suivantes :

- Exclusion des valeurs aberrantes correspondant à des erreurs grossières.
- Calcul de la valeur cible (moyenne tronquée, Mtr) sur l'ensemble des résultats et pour chaque réactif : la moyenne est obtenue après une double troncature à 2 écarts-types, c'est-à-dire après deux éliminations successives des valeurs en dehors de la moyenne ± 2 écarts-types. Cette double troncature a pour but de stabiliser la valeur cible en éliminant les valeurs extrêmes.
- Calcul du coefficient de variation inter-laboratoires obtenu après cette double troncature (CVtr) sur l'ensemble des résultats et pour chaque réactif : il est calculé à partir de l'écart-type et de la moyenne, obtenu après troncature. Il estime la dispersion des résultats.
- Ces calculs sont réalisés lorsque l'effectif avant troncature est suffisant ($n \geq 5$).
- Calcul du CV intra-réactif médian : il correspond à la médiane des CVtr inter-laboratoires intra-réactif. La moitié des réactifs présente un CVtr inférieur ou égal au CV médian.

Des limites acceptables (LA) sont utilisées pour apprécier les résultats obtenus par chaque laboratoire. Ces limites tiennent compte à la fois des performances analytiques des systèmes de dosage présents sur le marché et de l'impact sur l'interprétation clinique. Les LA sont exprimées en % et permettent de délimiter de part et d'autre de la cible (moyenne tronquée obtenue avec le même réactif) un intervalle à l'intérieur duquel un résultat est considéré comme « acceptable ». Le tableau I rassemble les LA utilisées lors de l'opération 12HOR1.

tableau I : récapitulatif des LA utilisées lors de l'opération 12HOR1 (en %)

Paramètres	LA IA66 (%)	LA IA67 (%)
	Pool sérums homme	Pool sérums femme
Estradiol	30	25
Testostérone	15	40

Réactifs utilisés

Les dosages de l'estradiol et de la testostérone ont été réalisés avec respectivement 16 et 17 trousses. Huit trousses pour l'estradiol et dix trousses pour la testostérone sont peu utilisées (moins de 10 utilisateurs).

Le nombre de trousses est relativement stable par rapport à la dernière opération de contrôle réalisée pour le paramètre (tableau II).

La répartition des réactifs utilisés pour le dosage de l'estradiol, paramètre le plus dosé, est présentée sur la figure 1 et dans le tableau III. La répartition des réactifs utilisés pour doser la testostérone est similaire.

Le tableau IV regroupe les automates majoritairement utilisés lors de l'opération pour doser les deux paramètres. La distribution s'est fortement modifiée depuis la dernière opération (2010) avec une forte montée en puissance du système Cobas 4000 e411 (15,9%) et Architect (16,5%).

tableau II : nombre de réactifs utilisés lors de l'opération 12HOR1 et de l'opération antérieure.

Paramètre	Nb de réactifs utilisés	
	12HOR1	Opération antérieure (année)
Estradiol	16	14 (2010)
Testostérone	19	16 (2008)

figure 1 : Répartition des réactifs les plus utilisés (n≥6) pour le dosage de l'estradiol lors de l'opération 12HOR1 (échantillon IA67).

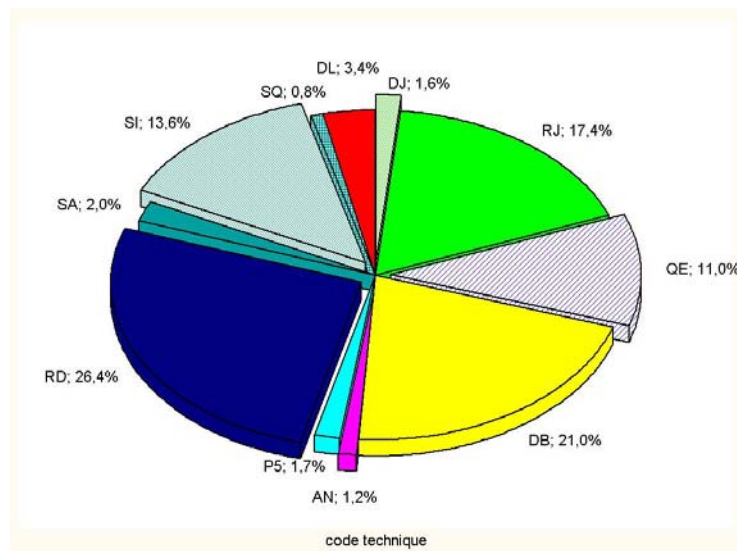


tableau III – Réactifs les plus utilisés pour le dosage de l'estradiol lors de l'opération 12HOR1 (échantillon IA67).

Code	réactifs, distributeurs	Nombre d'utilisateurs
DJ	Axsym, ABBOTT DIAG.	15
RJ	Architect, ABBOTT DIAG.	177
QE	Access, BECKMAN	111
DB	Vidas, Biomérieux	212
AN	Est-US-CT Est RIA CIS BIO	12
P5	Vitros, ORTHO CLIN. DIAG.	17
RD	Elecsys, ROCHE DIAG.	269
SA	Immulite, SIEMENS	20
SI	ADVIA Centaur, SIEMENS	137
SQ	Dimension Vista, SIEMENS	8
DL	Stat AIA Pack	34

tableau IV : automates majoritaires lors de l'opération 12HOR1.

distributeur	Automates	Code Appareils	12HOR1
ABBOTT Diagnostic	Architect i1000 / i2000	U4Y	16,5%
BECKMAN COULTER	Access / Access 2	ULA	2,6%
	Unicell DxI 800	UCD	7,4%
BIOMERIEUX	Vidas	UGV	18,3%
	Mini Vidas	UGW	4,7%
ROCHE Diagnostics	Modular E (170)/ EE	UWH	3,9%
	Cobas 6000 e601	UWR	2,6%
	Cobas 4000 e411	UWL	15,9%
SIEMENS MED. SOL. DIAG	ADVIA Centaur	U4S	12,6%
	Immulite 2000	U4R	2,1%
	Compteur gamma	5CX	2,8%

ESTRADIOL

Le dosage d'estradiol est largement prescrit en France puisque 898 060 actes ont été enregistrés en 2012 pour le dosage chez la femme et 13 800 actes pour le dosage chez l'homme et/ou l'enfant.

En fonction des profils cliniques analysés, une large gamme de concentrations physiopathologiques doit être couverte.

Les principales indications sont les suivantes :

Chez la femme adulte, l'estradiol fait partie du bilan hormonal permettant l'évaluation du statut folliculaire ovarien. Le dosage d'estradiol est aussi indiqué en cas de suspicion d'insuffisance ovarienne ou hypothalamo-hypophysaire, de syndrome des ovaires polykystiques et éventuellement comme marqueur de ménopause.

Au cours du suivi de l'ovulation en PMA (procréation médicalement assistée), le dosage de l'estradiol permet d'apprécier les phénomènes de croissance et de maturation folliculaires et ceci au cours d'un cycle spontané, induit ou stimulé. Dans ces derniers cas, l'estradiol est dosé avant, pendant et en fin de stimulation.

Chez la femme ménopausée, en cas d'administration d'estradiol, son dosage permet le suivi du traitement substitutif.

Chez la petite fille, le dosage de l'estradiol est préconisé pour diagnostiquer une puberté précoce puis en surveiller le traitement avec les agonistes de la GnRH.

Chez le garçon et l'homme, un dosage d'estradiol est demandé en présence d'une gynécomastie.

Echantillon IA66 – pool sérums hommes

Résultats des participants

L'estradiol a été dosé par 70,6% des participants. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau V et sur les figures 2 et 3.

La distribution des résultats a une allure unimodale mais la dispersion globale des résultats est importante (CVtr de 18,8%).

Seize trousse de dosage ont été utilisées dont 6 ont moins de 6 utilisateurs. Les techniques radio-immunologiques sont utilisées par 2,7% des laboratoires (n=23).

La précision des trousse est insuffisante (CV inter-laboratoires intra-réactif variant entre 11,3 et 34,5%). Le CV intra-réactif médian est proche de 20%.

Le dosage de l'échantillon a été réalisé selon la technique de référence (chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse ou CGMS). La valeur de référence assignée à l'échantillon IA66 est de 58 pmol/l. A l'exception de la trousse Cis bio qui sous-évalue, les résultats obtenus sont surévalués. La concordance entre les résultats obtenus par les différents immuno-dosages contrôlés et la

valeur de référence est peu satisfaisante pour cet échantillon de contrôle présentant une concentration dans une zone basse caractéristique des valeurs usuelles chez l'homme. Les moyennes des différentes trousses sont comprises entre 31 et 284% de la valeur CGMS.

Pour un certain nombre de trousses, les résultats étaient proches de la limite de détection. Quelques laboratoires (n=15) ont rendu des résultats chiffrés inférieurs à la limite de détection de la trousse utilisée. Rappelons que dans ce cas, le résultat doit être rendu « inférieur à la limite de détection ». Ces résultats ont été exclus des statistiques.

tableau V : résultats de l'estradiol (en pmol/l). En raison de la dispersion des résultats, la moyenne toutes techniques confondues est donnée à titre indicatif – échantillon IA66.

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		toutes techniques	795	96,94	18,8
DJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Axsym Estradiol	9	81,98	28,0
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect Estradiol	137	93,55	14,7
QE	BECKMAN COULTER	Access Estradiol	75	102,63	23,4
DB	BIOMERIEUX	Vidas Estradiol II	178	92,49	15,3
AN	CIS BIO	Est-US-CT / Est-CTRIA	14	17,76	34,5
P5	ORTHO CLIN. DIAG.	Vitros ECI Estradiol	14	85,23	22,1
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys Estradiol II	219	110,73	11,3
SA	SIEMENS MED.SOL. DIAG.	Immulite et Imm. 1000 / mmul.2000 et 2000Xpi	17	164,45	14,4
SI	SIEMENS MED.SOL. DIAG.	ADVIA Centaur XP / CP eEII	110	80,86	18,4
DL	TOSOH BIOSCIENCE	Stat AIA-Pack iE2	8	143,55	33,1

Nb : nombre de résultats après exclusion des valeurs aberrantes

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%)

figure 2 – échantillon IA66, histogramme de distribution des résultats de l'estradiol « toutes techniques ».

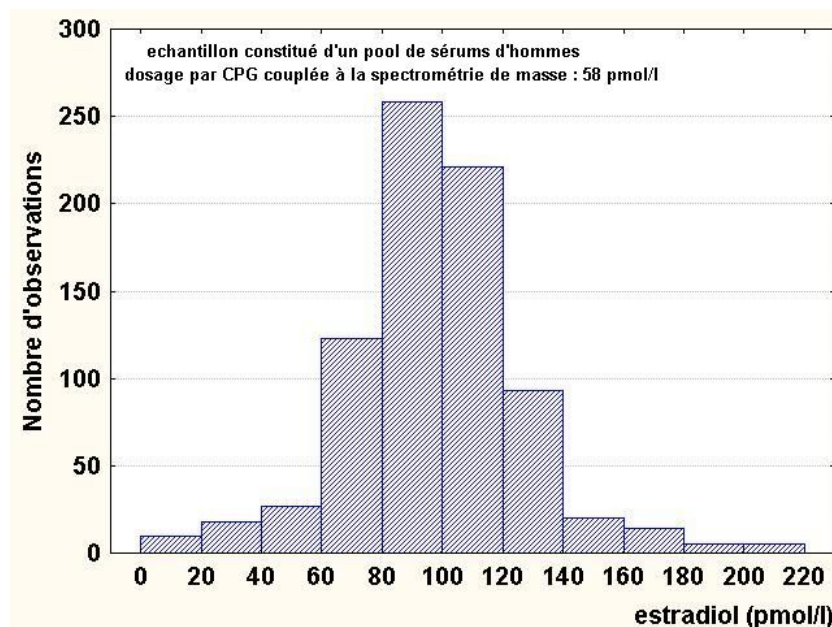
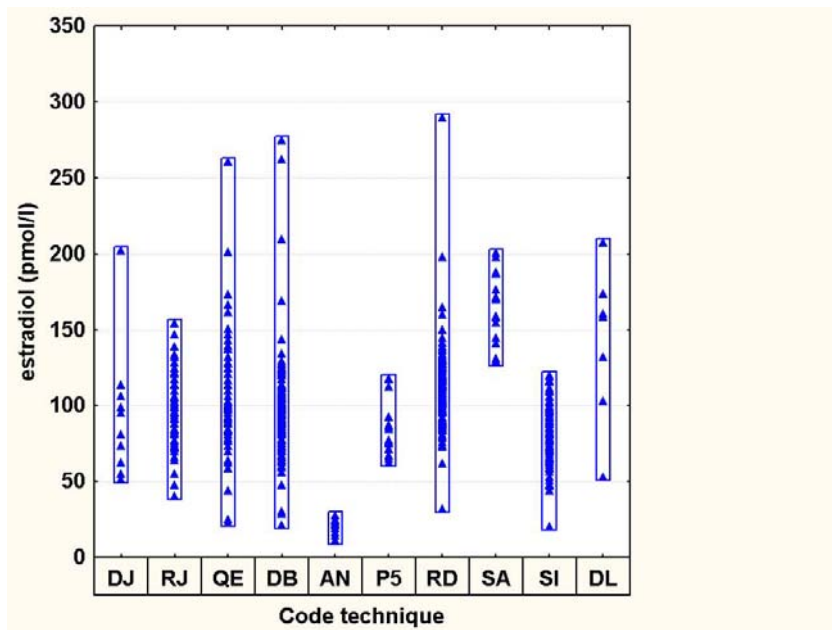


figure 3 – échantillon IA66, résultats individuels obtenus pour l'estradiol en fonction de la trousse de réactif utilisée. Les boîtes représentent la dispersion intra-réactif et les triangles représentent les résultats individuels.



Echantillon IA67 – pool sérums femmes

Résultats des participants

Dans cette configuration (dosage de l'estradiol réalisé chez une femme), l'estradiol a été dosé par un plus grand nombre de laboratoires, 85% des participants.

Quinze trousse de dosage ont été utilisées dont quatre ont moins de 6 utilisateurs.

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau VI et sur les figures 4 et 5.

La distribution des résultats a une allure plurimodale.

La précision des trousse (CV inter-laboratoires intra-réactif) varie entre 6,7 et 18,0% et le CV inter-laboratoires intra-réactif médian est de 11,5%.

La valeur de référence assignée à l'échantillon IA67 selon la technique de référence est de 227,6 pmol/l. La concordance entre les résultats par les différents dosages contrôlés et la valeur de référence (CGMS) est satisfaisante pour cet échantillon présentant une concentration caractéristique des valeurs usuelles chez la femme. Les moyennes des différentes trousse sont toutes, sauf une, comprises entre 89 et 139% de la valeur CGMS. La trousse Cis bio donne des résultats plus faibles (44% de la valeur CGMS).

tableau VI : résultats de l'estradiol (en pmol/l). En raison de la dispersion des résultats, la moyenne toutes techniques confondues est donnée à titre indicatif – échantillon IA67

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		toutes techniques	1017	258,03	10,4
DJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Axsym Estradiol	15	234,88	12,9
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect Estradiol	174	243,17	6,9
QE	BECKMAN COULTER	Access Estradiol	111	297,49	16,7
DB	BIOMERIEUX	Vidas Estradiol II	212	247,49	9,3
AN	CIS BIO	Est-US-CT / Est-CTRIA	12	99,83	7,5
P5	ORTHO CLIN. DIAG.	Vitros ECI Estradiol	17	201,56	13,3
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys Estradiol II	265	275,72	6,4
SA	SIEMENS MED.SOL. DIAG.	Immulate et Imm. 1000 / Immul.2000 et 2000Xpi	20	315,54	13,7
SI	SIEMENS MED.SOL. DIAG.	ADVIA Centaur /XP / CP eEII	136	258,69	8,1
SQ	SIEMENS MED.SOL. DIAG.	Dimension Vista LOCI Estradiol	8	234,77	6,7
DL	TOSOH BIOSCIENCE	Stat AIA-Pack iE2	33	223,67	18,0

Nb : nombre de résultats après exclusion des valeurs aberrantes

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%)

figure 4 – échantillon IA67, histogramme de distribution des résultats de l'estradiol « toutes techniques ».

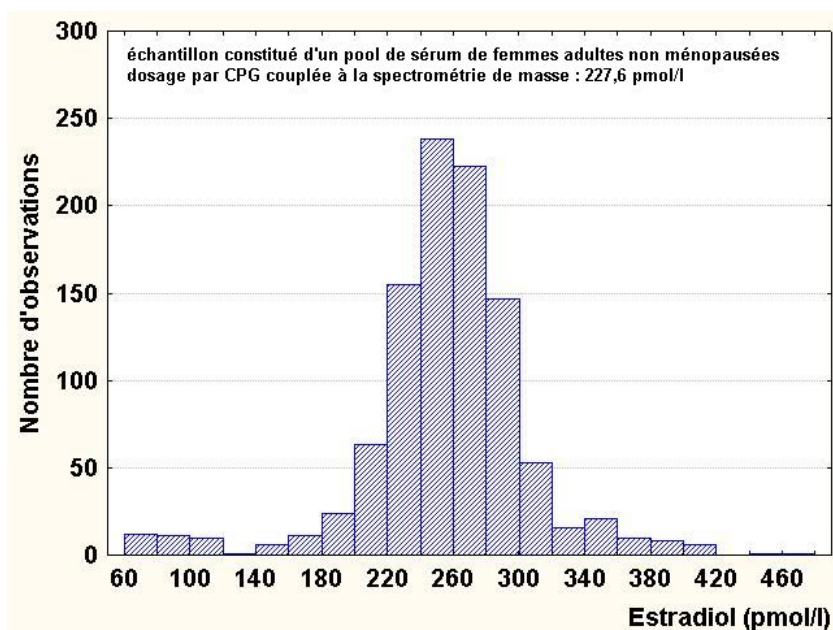
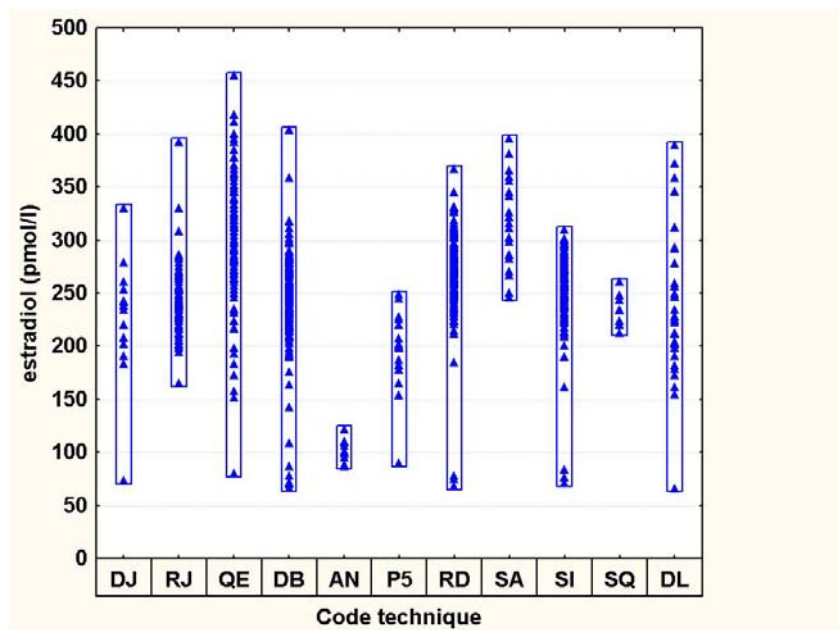


figure 5 – échantillon IA67, résultats individuels obtenus pour l'estradiol en fonction de la trousse de réactif utilisée. Les boîtes représentent la dispersion intra-réactif et les triangles représentent les résultats individuels.



TESTOSTERONE

Le dosage de la testostérone circulante est un paramètre majeur de l'exploration de la fonction gonadique.

Chez l'homme, la mesure de la testostérone circulante est utilisée pour investiguer les désordres androgéniques, et notamment pour mettre en évidence l'activité testiculaire. Elle est également utilisée pour le suivi des patients traités par analogues de la LHRH ou anti-androgènes à la suite d'un cancer de la prostate (castration chimique).

Chez la femme, le dosage de la testostérone est déterminant pour le diagnostic étiologique d'un hirsutisme, d'une dysménorrhée ou d'une hyper androgénie. Il permet le suivi d'un traitement par anti-androgènes.

Chez les enfants, le dosage de testostérone est particulièrement utile en cas d'ambiguïté sexuelle, lors des pubertés précoces ou des retards pubertaires et dans le suivi des hyperplasies de la surrénale. Le taux de testostérone permet de déterminer le stade pubertaire.

En 2012 en France, 133 040 actes ont été enregistrés pour le dosage chez l'homme et 110 046 actes pour le dosage chez la femme et/ou l'enfant.

Echantillon IA66 – pool sérums hommes

Résultats des participants

Le dosage de ce paramètre a été réalisé par 54,4% des participants. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau VII et sur les figures 6 et 7.

Dix sept trousse de dosage ont été utilisées dont quatre ont moins de cinq utilisateurs. Les techniques radio-immunologiques sont utilisées par 4,1% des laboratoires (n = 27).

La distribution des résultats est de type plurimodal et la dispersion globale des résultats est importante (CV toutes techniques de 17,2%).

La précision de chaque réactif (CV inter-laboratoire intra-réactif) est correcte, le CV varie entre 3,5 et 11,7% et le CV inter-laboratoire intra-réactif médian est de 6,9%.

La valeur de référence assignée à l'échantillon IA66 par dosage CGMS est de 18,5 nmol/l. Cette valeur est tout à fait superposable à la moyenne toutes techniques obtenue (18,8 nmol/l). La concordance entre les résultats par les différents immuno-dosages contrôlés et la valeur de référence est satisfaisante pour cet échantillon présentant une concentration caractéristique des valeurs usuelles chez l'homme. Les moyennes des différentes trouses sont toutes comprises entre 74 et 142% de la valeur CGMS.

tableau VII : résultats de la testostérone (en nmol/l) – échantillon IA66. En raison de la dispersion des résultats, la moyenne toutes techniques confondues est donnée à titre indicatif.

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		toutes techniques	649	18,79	17,2
EJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect Testostérone 2eG	15	18,77	7,5
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect Testostérone	80	16,96	7,1
AO	BECKMAN COULTER	RIA direct	5	13,65	10,8
AZ	BECKMAN COULTER	RIA extraction	8	18,39	11,7
QE	BECKMAN COULTER	Access Testostérone	77	15,61	4,0
DB	BIOMERIEUX	Vidas Testostérone	138	26,28	5,6
AN	CIS BIO	testo.-CT2	7	17,60	9,2
S8	DIASORIN	Liaison testotserone	6	14,94	12,1
P5	ORTHO CLIN. DIAG.	Vitros Testostérone	7	21,94	5,6
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys Testostérone II	162	18,97	3,5
SA	SIEMENS MED. SOL. DIAG	Imm. et immul. 1000/ Immul. 2000 et 2000 X	14	22,25	11,0
SI	SIEMENS MED. SOL. DIAG	ADVIA Centaur /CP/XP Testostérone	90	16,94	8,2
DL	TOSOH BIOSCIENCE	Stat AIA-Pack TESTO	28	19,41	6,1

Nb : nombre de résultats après exclusion des valeurs aberrantes

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%)

figure 6 – échantillon IA66, histogramme de distribution des résultats de la testostérone « toutes techniques ».

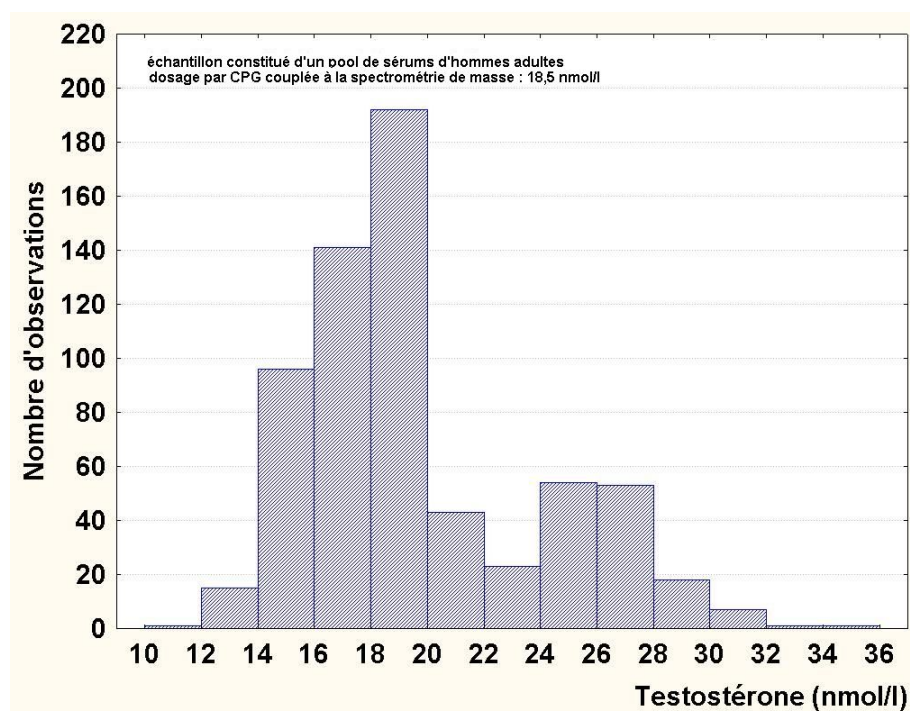
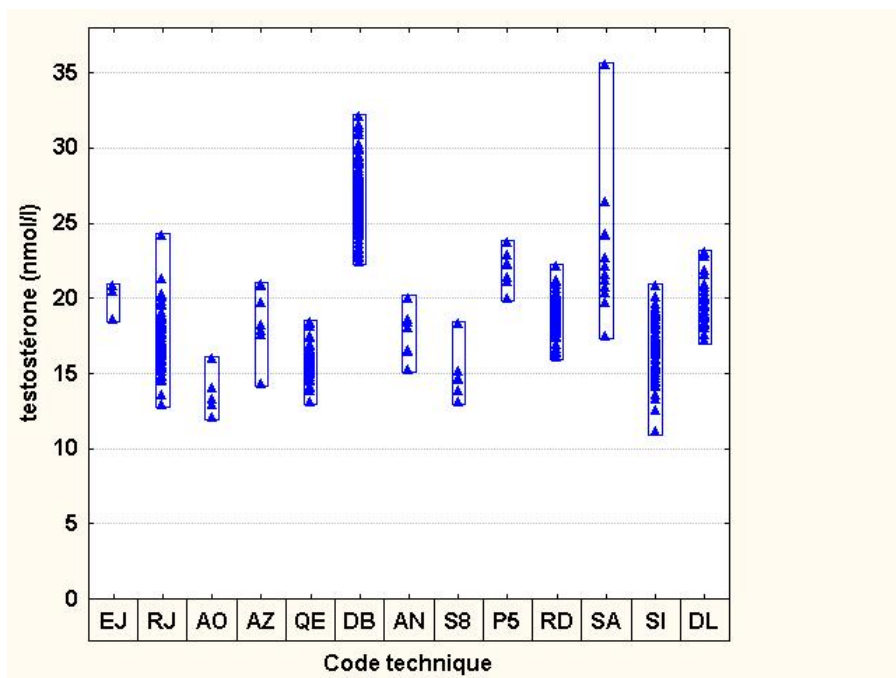


figure 7 – échantillon IA66, résultats individuels obtenus pour la testostérone en fonction de la trousse de réactif utilisée. Les boîtes représentent la dispersion intra-réactif et les triangles représentent les résultats individuels



Echantillon IA67 – pool sérums femmes

Résultats des participants

Le dosage de ce paramètre a été réalisé par 45,1% des participants. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau VIII et sur les figures 8 et 9.

Dix neuf trousse ou technique de dosage ont été utilisées dont sept ont moins de cinq utilisateurs. Les techniques radio-immunologiques sont utilisées par 4,9% des laboratoires (n = 27).

La distribution des résultats est unimodale. Elle présente une asymétrie due aux résultats plus élevés obtenus avec les trousse SIEMENS IMMULITE [SA] et BIOMERIEUX VIDAS [DB]. La dispersion globale des résultats est très importante (CV toutes techniques de 39,8%).

La précision de chaque réactif (CV inter-laboratoire intra-réactif) est améliorable, avec des CV compris entre 11,5 et 36% (CV intra-réactif médian = 19,2%).

La valeur assignée à l'échantillon IA67 par la technique de référence CGMS est de 0,42 nmol/l. Pour cet échantillon présentant une concentration correspondant aux valeurs usuelles chez la femme, la concordance entre les résultats par les différents dosages contrôlés et la CGMS est peu satisfaisante. Les moyennes des différentes trousse sont comprises entre 74 et 388% de la valeur CGMS.

tableau VIII : échantillon IA67- résultats de la testostérone (en nmol/l). En raison de la dispersion des résultats, la moyenne toutes techniques confondues est donnée à titre indicatif.

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		toutes techniques	508	0,80	39,8
EJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect Testostérone 2eG	13	0,55	12,4
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect Testostérone	40	0,59	36,0
AO	BECKMAN COULTER	RIA direct	5	0,94	18,9
AZ	BECKMAN COULTER	RIA extraction	11	0,97	28,6
QE	BECKMAN COULTER	Access Testostérone	62	0,76	15,3
DB	BIOMERIEUX	Vidas Testostérone	117	1,63	19,1
AN	CIS BIO	testo.-CT2	6	0,31	19,3
S8	DIASORIN	Liaison testostérone	5	0,88	22,7
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys Testostérone II	134	0,61	11,5
SA	SIEMENS MED. SOL. DIAG	Imm. et immul. 1000/Imm. 2000 et 2000 X	11	1,15	22,6
SI	SIEMENS MED. SOL. DIAG	ADVIA Centaur /CP/XP Testostérone	70	0,84	21,3
DL	TOSOH BIOSCIENCE	Stat AIA-Pack TESTO	19	0,58	12,1

Nb : nombre de résultats après exclusion des valeurs aberrantes

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).

figure 8 – échantillon IA67, histogramme de distribution des résultats de la testostérone « toutes techniques ».

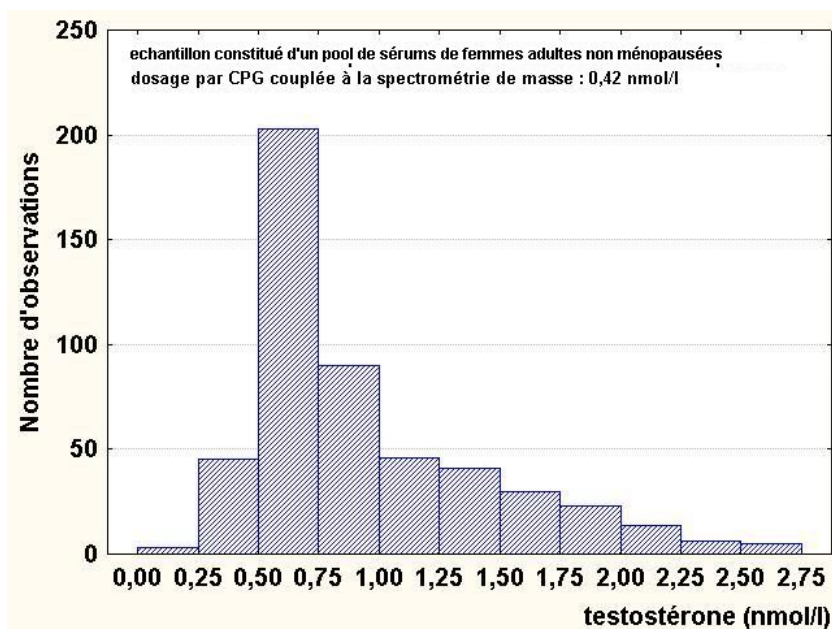
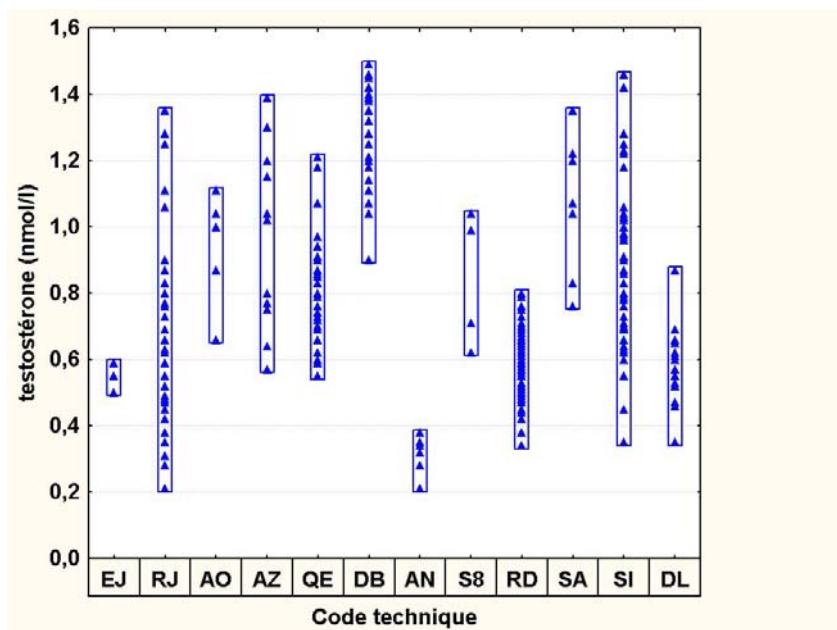


figure 9 – échantillon IA67, résultats individuels obtenus pour la testostérone en fonction de la trousse de réactif utilisée. Les boîtes représentent la dispersion intra-réactif et les triangles représentent les résultats individuels.



Commentaires

Estradiol

Le dosage de l'estradiol était proposé pour deux échantillons, l'un caractéristique d'un prélèvement chez un homme (IA66), l'autre d'un prélèvement chez une femme (IA67). Un profil clinique accompagnait ces échantillons.

Il était demandé aux laboratoires de procéder comme pour un échantillon de patient présentant un profil clinique similaire et de ne pas effectuer le dosage s'ils estimaient que leur technique de dosage n'était pas adaptée ou si dans un cas similaire le dosage était habituellement transmis. Dans le cas contraire, ils devaient réaliser le dosage en utilisant le réactif le mieux adapté au profil clinique décrit (si plusieurs techniques de dosage étaient à leur disposition).

Dix sept pour cent des laboratoires (n=175) ont jugé que leur technique n'était pas adaptée au dosage chez l'homme et n'ont pas rendu de résultat pour l'échantillon IA66. Les autres laboratoires ont effectué les 2 dosages utilisant en très grande majorité la même technique. Seuls huit laboratoires ont dosé les deux échantillons avec deux trousse de dosage différentes.

Les laboratoires étaient interrogés sur la limite de détection (ou concentration minimale détectable) et sur la limite de quantification (ou limite de détection dite fonctionnelle) du réactif utilisé.

La limite de détection (ou concentration minimale détectable) est généralement connue (79% des participants). Dans 67% des cas, la limite de détection indiquée correspond à celle donnée dans la notice du réactif utilisé.

La limite de quantification (ou limite de détection dite fonctionnelle) n'est connue que de 62% des participants. Elle correspond à celle donnée dans la notice du réactif utilisé dans 49% des cas. La limite de quantification est souvent confondue avec la limite supérieure de la plage de mesure.

Rappelons que la limite de détection (LD) définit le seuil au-dessus duquel la présence de l'analyte est certaine. Aucun résultat chiffré ne peut être rendu en dessous de la LD. La limite de quantification (LQ) définit le seuil au-dessus duquel la quantification est fiable (au-delà de ce seuil la variabilité des résultats doit être satisfaisante, le coefficient de dispersion des résultats généralement admis est 20%).

Lors d'un dosage chez l'homme, compte-tenu des faibles concentrations d'estradiol circulant, il est particulièrement important de bien connaître les caractéristiques du dosage et en particulier sa limite de détection et sa limite de quantification. Le tableau IX récapitule les LD et les LQ des trousse les plus utilisées lors de l'opération 2012.

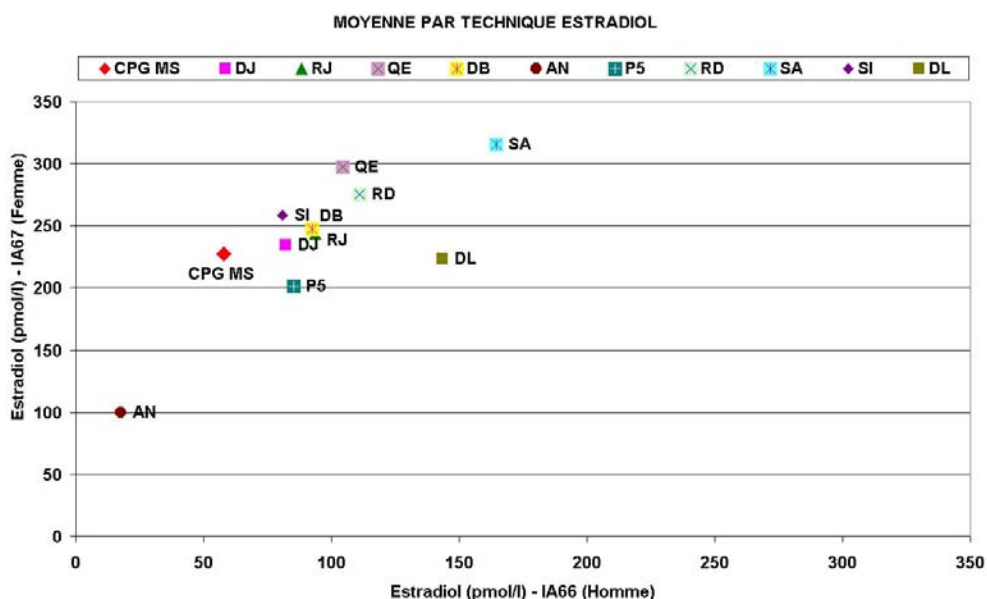
La figure 10 reprend les résultats moyens obtenus par les trousse de dosage de l'estradiol les plus utilisées pour les 2 échantillons contrôlés. Une trousse (Estradiol US-CT, Cis Bio [AN]) rend systématiquement des résultats plus bas que ceux donnés par la technique de référence. Trois trousse (Immulate, Siemens [SA], Elecsys Roche [RD] et Access Beckman [QE]) rendent systématiquement des résultats plus élevés que ceux donnés par la technique de référence. Une trousse rend des résultats proches de ceux rendus par la technique de référence pour l'échantillon IA67 (pool femme) et des résultats plus élevés pour l'échantillon IA66 (Stat AIA Pack iE2, Tosoh [DL]).

Ces cinq industriels ont été interrogés par l'ANSM sur leurs données de raccordement par rapport à la méthode de référence de niveau supérieur (spectrométrie de masse) et/ou aux matériaux de référence de niveaux supérieurs. Il leur a été demandé de vérifier la justesse des concentrations rendues par leur dispositif en testant un panel de sérums d'hommes et de femmes par rapport à la méthode de référence. Les résultats sont en attente.

tableau IX : Limite de détection et de quantification des trousse de dosage d'estradiol les plus utilisées lors de l'opération 12HOR1 (données notice).

Distributeur	Réactif	Code	LD pmol/l	LQ pmol/l
ABBOTT	Axsym	DJ	73,4	102,8
ABBOTT	Architect	RJ	36,7	91,8
BECKMAN	Access	QE	73,4	-
BIOMERIEUX	VIDAS ESTRADIOL II	DB	33,0	91,8
CIS BIO	DOSAGE RIA DE L'ESTRADIOL US	AN	5,0	-
ORTHO	VITROS ESTRADIOL	P5	23,5	-
ROCHE	ELECSYS ESTRADIOL II	RD	18,4	44,0
SIEMENS	Enhanced ESTRADIOL (eE2)Advia et XP	SI	43,6	69,8
SIEMENS	Enhanced ESTRADIOL (eE2)Advia CP	SI	39,0	65,0
SIEMENS	IMMULITE ESTRADIOL	SA	55,1	-
TOSOH	AIA PACK iE2	DL	52,9	-

figure 10 – échantillons IA66 et IA67, résultats moyens estradiol obtenus pour les trousse de réactif les plus utilisées



TESTOSTERONE

De la même façon, le dosage de la testostérone était proposé pour deux profils types (prélèvement chez un homme - IA66 et chez une femme - IA67).

Dix huit pour cent des laboratoires (n=121) ont jugé que leur technique n'était pas adaptée au dosage chez la femme. Six laboratoires ont utilisé une technique différente et 115 n'ont pas rendu de résultat pour l'échantillon IA66.

L'une des difficultés du dosage de la testostérone chez la femme est due à la présence de stéroïdes structurellement proches de la testostérone, présents à des concentrations suffisantes pour interférer lors du dosage. Une phase de purification avec extraction et chromatographie est donc recommandée avant le dosage proprement dit. Dans cette logique, la CNAM identifie un acte pour le dosage de testostérone chez la femme et l'enfant coté B70 et un acte pour le dosage réalisé chez l'homme coté B55. Les sociétés française et américaine d'endocrinologie recommandent l'utilisation de méthode CPG-MS ou RIA après extraction pour le dosage de la testostérone circulante chez la femme.

Cependant, lors de l'opération 2012, la plupart des dosages de testostérone ont été réalisés pour le pool femme, par des méthodes automatisées non isotopiques directement sans purification préalable (96,4%). Le dosage de la testostérone pour le pool femme (IA67) a été réalisé après extraction par seulement 24 laboratoires. Ces laboratoires utilisent majoritairement des techniques radio-immunologiques.

La limite de détection de la trousse utilisée pour doser l'échantillon IA67(pool femme) est généralement connue (96% des participants). Dans 77% des cas, la limite de détection indiquée correspond à celle donnée dans la notice du réactif utilisé.

La limite de quantification n'est connue que de 61% des participants. La limite de quantification indiquée correspond à celle donnée dans la notice du réactif utilisé dans 35% des cas. Le tableau X récapitule les LD et les LQ des trousse de dosage de la testostérone les plus utilisées lors de l'opération 2012.

La figure 11 récapitule les résultats moyens obtenus lors de l'opération 2012 par les trousse de dosage de la testostérone les plus utilisées. De nombreuses trousse manquent d'exactitude et surévaluent largement le résultat cible donné par la technique de référence pour l'échantillon IA67 (pool femme). Ainsi pour 6/12 trousse, le résultat moyen est supérieur au résultat cible d'au moins 2 fois. Une trousse (Vidas, Biomérieux [DB]) rend systématiquement des résultats plus élevés que ceux donnés par la technique de référence. Cinq trousse (Immulite, Siemens [SA], Advia, Siemens [SI], RIA avec [AZ] et sans extraction [AO] Beckman et Access Beckman [QE]) rendent des résultats plus élevés que ceux rendus par la technique de référence pour l'échantillon IA67 (pool femme).

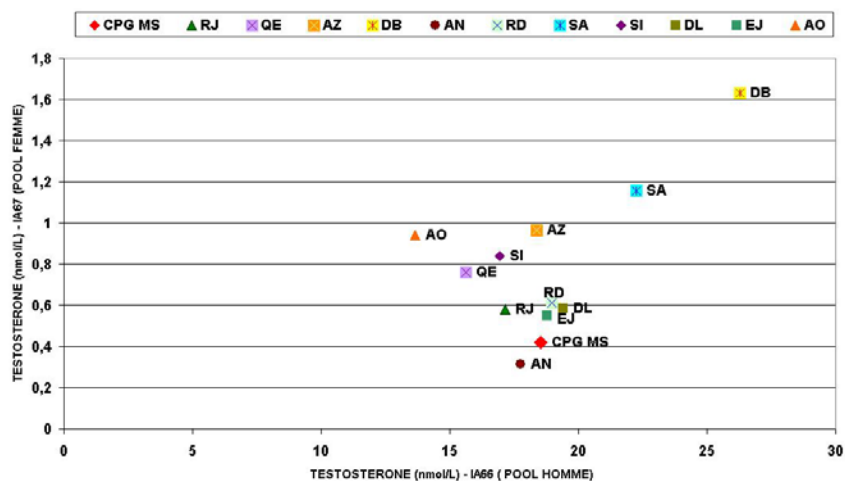
Ces trois industriels (Biomérieux, Siemens et Beckman) ont été interrogés par l'ANSM sur leurs données de raccordement à la méthode de référence de niveau supérieur (spectrométrie de masse) et/ou aux matériaux de référence de niveaux supérieurs. Il leur a été demandé de vérifier la justesse des concentrations rendues par leur dispositif en testant un panel de sérums d'hommes et/ou de femmes par rapport à la méthode de référence.

Les résultats sont en attente.

tableau X : Limite de détection et de quantification des trousse de dosage de testostérone les plus utilisées lors de l'opération 12HOR1 (données notices).

Distributeur	Réactif	Code	LD nmol/l	LQ nmol/l
ABBOTT	Architect 2eG	EJ	0,050	0,15
ABBOTT	Architect	RJ	0,28	0,49
BECKMAN	Access	QE	0,35	-
BECKMAN	RIA extaction	AZ	0,14	-
BECKMAN	RIA direct	AO	0,09	-
BIOMERIEUX	VIDAS	DB	0,35	-
CIS BIO	testo - CT2	AN	0,10	0,30
DIASORIN	Liaison	S8	0,17	0,90
ROCHE	Cobas	RD	0,09	0,42
SIEMENS	Advia Centaur	SI	0,35	-
SIEMENS	IMMULITE	SA	0,50	-
TOSOH	AIA PACK	DL	0,24	-

figure 11 – échantillons IA66 et IA67, résultats moyens testostérone obtenus pour les trousse de réactif les plus utilisées.



Conclusion

Le tableau XI et la figure 12 récapitulent les résultats statistiques obtenus lors de l'opération 12HOR1 : nombre total de réponses reçues, moyenne tronquée toutes techniques confondues, CV tronqué toutes techniques confondues et CV intra-réactif médian calculé à partir des CV inter-laboratoires intra-réactif obtenus pour les réactifs les plus utilisés (n ≥ 5).

La variabilité globale des analytes est :

- importante (CV inter-réactif > 15%) pour le dosage de testostérone - pools homme et femme et pour le dosage de l'estradiol – pool homme
- plus modérée (CV inter-réactif proche de 10%) pour le dosage de l'estradiol chez la femme

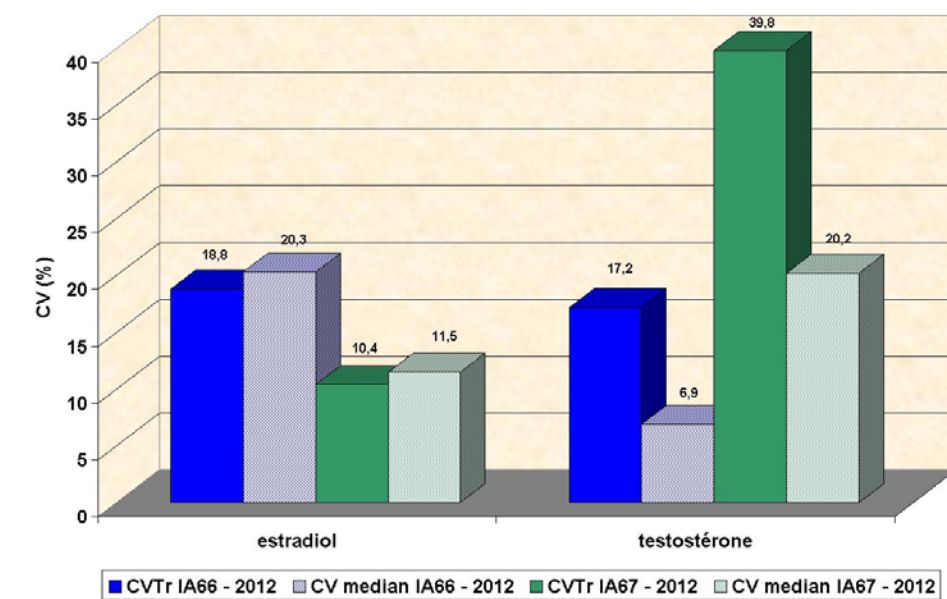
L'analyse des CV intra-réactif médians montre que, pour les deux analytes testés, dans des conditions classiques de concentration, la précision des trousse est correcte. A l'inverse dans des conditions plus difficiles de faible concentration, dans leur ensemble, les trousse manquent de précision avec des CV intra-réactif médians proches de 20%.

tableau XI : récapitulatif des résultats obtenus lors de l'opération 12HOR1.

En raison de la dispersion importante des résultats d'une technique à l'autre, les moyennes ci-dessous sont données à titre indicatif

		IA66 (pool Homme)	IA67 (pool Femme)
Estradiol (pmol/l)	Nombre total de résultats	795	1017
	Moyenne tr	96,9	258,0
	CV inter-réactif (%)	18,8	10,4
	CV intra-réactif médian (%)	20,3	11,5
Testostérone (nmol/l)	Nombre total de résultats	649	508
	Moyenne tr	18,8	0,80
	CV inter-réactif (%)	17,2	39,8
	CV intra-réactif médian (%)	6,9	20,2

figure 12 – CVtr toutes techniques confondues et CV intra-réactif médians obtenus lors de l'opération 12HOR1



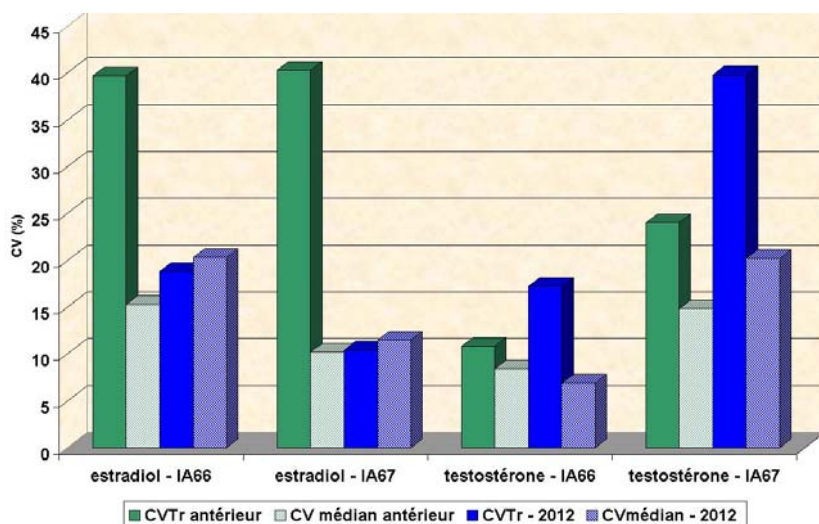
La figure 13 montre l'évolution des CV (médians et toutes techniques). Les CV obtenus lors de l'opération 2012 sont comparés aux CV obtenus lors d'opérations antérieures, pour des échantillons de concentrations équivalentes.

Pour le dosage d'estradiol, les CV intra-réactif médians obtenus se sont détériorés. Il en est de même pour les résultats intra-réactif obtenus pour le dosage de la testostérone pool femme. En revanche, la précision des résultats intra-réactif pour le dosage de testostérone chez l'homme s'est améliorée, une diminution des CV médians est notée.

Les performances obtenues en 2012 en termes de dispersion inter-laboratoires inter-réactifs (CV toutes techniques) sont, quel que soit le niveau étudié :

- en amélioration pour l'estradiol
- en détérioration pour la testostérone

figure 13 – Récapitulatif des CVtr toutes techniques confondues et CV intra-réactif médians obtenus avec les échantillons IA66 et IA67 comparés à ceux obtenus avec des échantillons présentant des concentrations équivalentes lors d'opérations antérieures (estradiol IA66 versus 2010, estradiol IA67 versus 2003, testostérone IA66 versus 2009, testostérone IA67 versus 2008).



Pour le dosage de la testostérone, bien qu'une amélioration de la dispersion des résultats en intra-réactif des dosages soit notée pour l'échantillon IA66 (pool homme), la dispersion des valeurs obtenues par l'ensemble des trousse de dosages de la testostérone reste importante. Cette dispersion est encore plus importante pour l'échantillon IA67 (pool femme). Les trousse ont tendance à surestimer nettement les résultats attendus. Un résultat de testostérone faussement élevé peut entraîner de l'inquiétude pour les patients et des explorations inutiles et coûteuses.

Etonnamment, le dosage de la testostérone est prescrit presque à parité chez l'homme et chez la femme. Ainsi, les données CNAMTS de 2012 indiquent que ce dosage a été prescrit dans 45,3% des cas à des femmes et/ou des enfants. Bien que les sociétés française et américaine d'endocrinologie recommandent l'utilisation des méthodes CPG-MS ou RIA après extraction pour le dosage de la testostérone circulante chez la femme, lors de l'opération 12HOR1, pour le pool femme, la plupart des dosages de testostérone ont été réalisés par des méthodes automatisées non isotopiques, sans extraction préalable. Il est à noter que les notices ne proposent pas de protocoles d'extraction adaptés aux méthodes automatisées majoritairement utilisées. Dans ce cadre, il semble important que les industriels envisagent de proposer aux utilisateurs des protocoles d'extraction adaptés à leurs automates.

Pour le dosage de l'estradiol, les trousse de dosage doivent, compte tenu de la diversité des profils cliniques analysés, être capables de rendre des résultats sur une large gamme de concentrations.

Dans son indication principale (PMA) les résultats du dosage de l'estradiol doivent être rendus très rapidement aux cliniciens (adaptation du traitement des patientes), ce qui implique l'utilisation de techniques directes automatisées. Les résultats obtenus lors de l'opération 2012 pour l'échantillon présentant une concentration proche de celle mesurée chez les femmes (échantillon IA67) sont en amélioration au regard des résultats précédents. La dispersion de l'ensemble des résultats est acceptable.

Chez l'homme, les concentrations détectées étant faibles, le dosage est plus difficile à réaliser et il est nécessaire d'utiliser dans ce cas des techniques présentant une limite de détection fonctionnelle adaptée (la plus faible possible). Le choix de la technique de dosage utilisée est primordial et doit tenir compte de la situation clinique.