

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

**Hormonologie**

**14HOR1**

**septembre 2014**

**Testostérone  
Estradiol  
FSH  
LH**

**décembre 2016**

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

Expédition : 3 septembre 2014

Clôture : 17 janvier 2015

Edition des compte-rendus individuels : 20 mai 2015

Paramètres contrôlés : **IA72 et IA73 – testostérone, estradiol, FSH, LH**

Nombre de laboratoires concernés\* : 1054

Nombre de laboratoires participants\*\* : 1037

\* 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

L'opération 14HOR1 a eu lieu en septembre 2014, 1054 laboratoires ont reçu les échantillons IA72 et IA73 permettant chacun le dosage de l'estradiol, de la testostérone, de la FSH et de la LH. L'échantillon IA72 était constitué d'un mélange de sérums prélevés chez des hommes et l'échantillon IA73 d'un mélange de sérums prélevés chez des femmes. Au total, 1037 laboratoires ont participé à cette opération dans les délais requis.

Le nombre de réactifs utilisés pour doser ces analytes est élevé (13 à 16 trousses).

Pour l'estradiol, la dispersion de l'ensemble des résultats pour l'échantillon « femme » (IA73) et pour l'échantillon « homme » (IA72) demeure importante (CVtr supérieur ou proche de 20%) et la précision des réactifs utilisés pour les dosages des concentrations faibles (échantillon « homme ») doit être améliorée (CV intra-réactif médian de 16,5%).

La dispersion inter-techniques inter-laboratoires obtenue pour la testostérone avec l'échantillon IA72 (pool homme) est acceptable et en amélioration au regard des résultats obtenus en 2012. Cette dispersion est plus importante pour l'échantillon IA73 (pool femme). Il faut toutefois noter que la dispersion inter-réactifs pour l'échantillon IA73 est en très nette amélioration au regard des résultats obtenus en 2012.

Pour le dosage de FSH, quel que soit le niveau testé, la variabilité globale est correcte (inférieure ou proche de 10%) et en amélioration en regard des résultats obtenus antérieurement.

Pour le dosage de LH bien qu'en amélioration au regard des résultats obtenus en 2010, la variabilité globale des résultats reste importante (CVtr de 16,4%) pour les concentrations faibles (échantillon IA72). Pour l'échantillon IA73 présentant une concentration plus forte, la variabilité globale est correcte (CV proche de 10%) et en amélioration en regard du résultat obtenu antérieurement

## Définition des échantillons

Les échantillons ont été préparés à partir de sérums d'hommes adultes (IA72) ou de femmes adultes (IA73). Les échantillons ont été lyophilisés.

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

➤ Echantillon IA72 - Monsieur A, 30 ans, consulte dans le cadre d'un bilan de fertilité. Un bilan biologique comportant un dosage de testostérone totale, d'estradiol, de FSH et de LH est demandé.

➤ Echantillon IA73 - Madame B, 49 ans, consulte dans le cadre d'un bilan de pré ménopause. Elle a constaté un arrêt de ses règles depuis 6 mois. Un bilan sanguin comportant un dosage d'estradiol, de testostérone totale, de FSH et de LH est demandé.

Avant l'envoi des échantillons, la concentration des paramètres ainsi que la stabilité des échantillons reconstitués 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  $\pm 2$  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 14HOR1.

**tableau I** : récapitulatif des LA utilisées lors de l'opération 14HOR1 (en %)

Paramètres	LA IA72 (%)	LA IA73 (%)
	Pool sérums homme	Pool sérums femme
<b>Estradiol</b>	35	30
<b>Testostérone</b>	18	30
<b>FSH</b>	14	12
<b>LH</b>	14	12

## Réactifs et automates utilisés

Les dosages de l'estradiol, de la testostérone, de la FSH et de la LH ont été réalisés avec respectivement 14, 16 et 13 trousse. Sept trousse pour l'estradiol, six trousse pour la testostérone, quatre trousse pour la FSH et la LH sont peu utilisées (moins de 10 utilisateurs).

Le nombre de trousse est relativement stable par rapport aux dernières opérations de contrôle réalisées pour l'estradiol, la FSH et la LH. Il est en diminution pour la testostérone (tableau II).

Le tableau III regroupe les automates majoritairement utilisés lors de l'opération pour doser les quatre paramètres. La distribution confirme la montée en puissance du système Cobas 6000 e601 (18,6%) et Architect (14,4%).

**tableau II** : nombre de réactifs utilisés lors de l'opération 14HOR1 et des opérations antérieures.

Paramètre	Nb de réactifs utilisés	
	14HOR1	Opération antérieure (année)
Estradiol	14	16 (2012)
Testostérone	16	19 (2012)
FSH	13	11 (2010)
LH	13	11 (2010)

**tableau III** : automates majoritaires lors de l'opération 14HOR1.

distributeur	Automates	Code Appareils	14HOR1
ABBOTT Diagnostic	Architect i1000 / i2000	U4Y	14,4%
BECKMAN COULTER	Access / Access2	ULA	1,7%
	Unicell DxI 800	UCD	8,1%
BIOMERIEUX	Vidas	UGV	12,6%
	Vidas 3	UGT	3,1%
ROCHE Diagnostics	Cobas 4000 e411	UWL	3,5%
	Cobas 6000 e601	UWR	18,6%
SIEMENS MED. SOL. DIAG	ADVIA Centaur	U4S	11,6%
	Dimension VISTA	DFJ	1,7%
	Compteur gamma	5CX	3,9%

## ESTRADIOL

Le dosage d'estradiol est largement prescrit en France puisque 952 459 actes ont été enregistrés en 2014 pour le dosage chez la femme et 15 685 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 afin d'adapter les doses thérapeutiques nécessaires.

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 IA72 – pool sérums hommes

### Résultats des participants

L'estradiol a été dosé par 72,5% des participants. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau IV et sur les figures 1 et 2.

La distribution des résultats a une allure unimodale mais la dispersion globale des résultats est importante (CVtr de 27,8%).

Quatorze trousse de dosage ont été utilisées dont 3 ont moins de 5 utilisateurs. Les techniques radio-immunologiques sont utilisées par 3,2% des laboratoires (n=24).

Soixante-douze résultats aberrants ou rendus comme « inférieur à » ont été exclus des calculs statistiques.

La précision des trousse est insuffisante (CV inter-laboratoires intra-réactif variant entre 9,4 et 36,8%). Le CV intra-réactif médian est supérieur à 15% (16,5%).

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 IA72 est de 75,4 pmol/L. Les résultats obtenus sont le plus souvent surévalués (Mtr globale : 94,1 pmol/L). Pour cet échantillon de contrôle présentant une concentration dans une zone de basse concentration, la concordance entre les résultats obtenus par les différents immuno-dosages contrôlés et la valeur de référence est satisfaisante pour au moins 6 trousse pour lesquelles la valeur moyenne calculée est comprise entre 80 et 120% de la valeur CGMS. Les moyennes des différentes trousse varient entre 73 et 162% de la valeur CGMS, ce qui est en nette amélioration au regard des résultats obtenus en 2012.

Pour un certain nombre de trousse, les résultats étaient proches de la limite de détection. Quelques laboratoires (n=12) ont rendu des résultats chiffrés inférieurs à la limite de détection analytique 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 IV** : échantillon IA72 : résultats de l'estradiol (en pmol/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	680	94,07	27,8
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect Estradiol	123	122,19	11,7
QE	BECKMAN COULTER	Access Estradiol	44	98,32	20,8
DB	BIOMERIEUX	Vidas Estradiol II	108	55,30	19,4
AN	CIS BIO	Est-US-CT / Est-CTRIA	22	62,66	13,3
S8	DIASORIN	Liaison Estradiol	5	83,62	9,4
P5	ORTHO CLIN. DIAG.	Vitros ECI Estradiol	15	75,72	11,9
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys Estradiol II	235	104,24	15,2
SA	SIEMENS MED.SOL. DIAG.	Immulite - Imm.1000 /Imm.2000 et 2000Xpi E2	6	100,95	17,0
SI	SIEMENS MED.SOL. DIAG.	ADVIA Centaur /XP / CP eEII	101	82,88	19,0
SQ	SIEMENS MED.SOL. DIAG.	Dimension Vista LOCI Estradiol	9	104,94	16,5
EL	TOSOH BIOSCIENCE	Stat AIA Pack hs E2	6	72,84	36,8

Nb : nombre de résultats après exclusion des valeurs aberrantes

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%)

figure 1 – échantillon IA72, histogramme de distribution des résultats de l'estradiol « toutes techniques ».

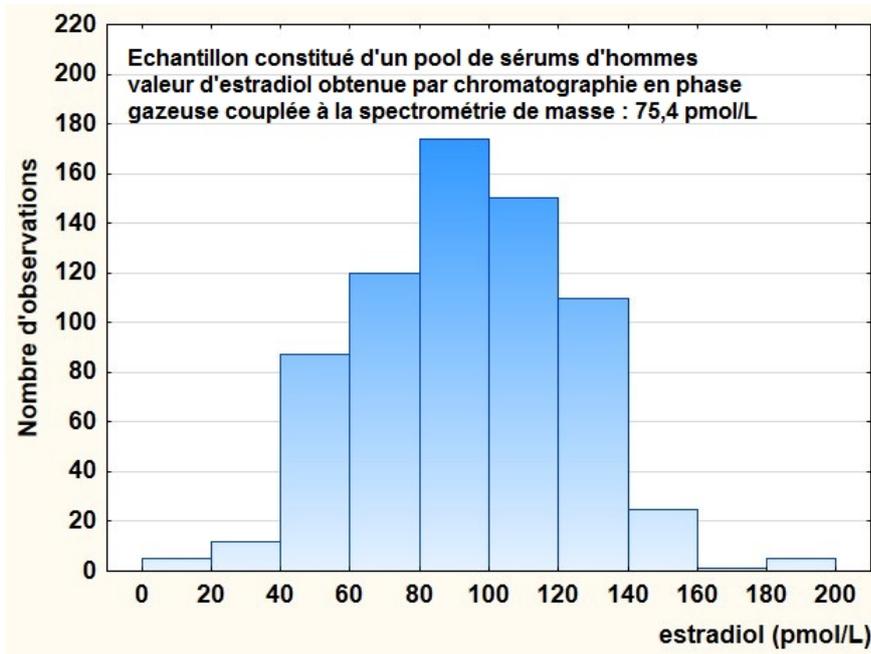
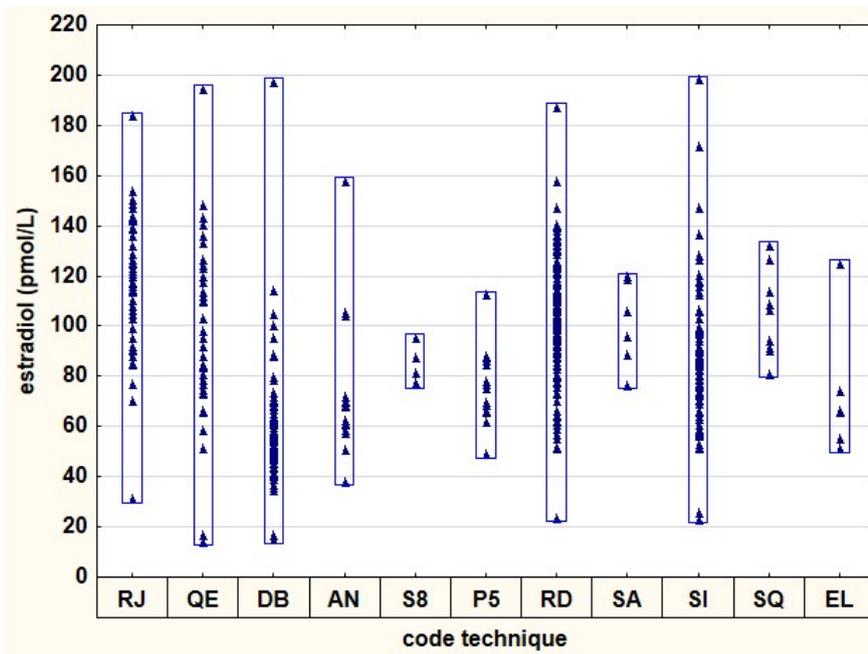


figure 2 – échantillon IA72, résultats individuels obtenus pour l'estradiol en fonction de la trousse de réactif utilisée. Les boîtes représentent la dispersion intra-réactif et les triangles représentent les résultats individuels.



## Echantillon IA73 – 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 soit 86,2% des participants.

Quatorze trousse de dosage ont été utilisées dont 2 ont moins de 5 utilisateurs.

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau V et sur les figures 3 et 4.

La distribution des résultats a une allure unimodale mais la dispersion globale des résultats est importante (CVtr de 18,4%).

La précision des trousse (CV inter-laboratoires intra-réactif) varie entre 5,8 et 20,8% et le CV inter-laboratoires intra-réactif médian est de 10,6%.

La valeur de référence assignée à l'échantillon IA73 selon la technique de référence est de 184,1 pmol/L. Cette valeur est tout à fait superposable à la moyenne toutes techniques (182,3 pmol/L). Pour cet échantillon de contrôle présentant une concentration dans une zone caractéristique des valeurs usuelles chez la femme, la concordance des résultats obtenus avec les différents réactifs et la valeur de référence (CGMS) est satisfaisante pour au moins 7 trousse pour lesquelles la valeur moyenne calculée est comprise entre 80 et 120% de la valeur CGMS. Les moyennes des différentes trousse sont toutes comprises entre 56 et 120% de la valeur CGMS.

**tableau V** : échantillon IA73 : résultats de l'estradiol (en pmol/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	870	182,32	18,4
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect Estradiol	151	221,62	6,2
QE	BECKMAN COULTER	Access Estradiol	91	159,01	20,8
DB	BIOMERIEUX	Vidas Estradiol II	135	143,70	10,9
AN	CIS BIO	Est-US-CT / Est-CTRIA	19	130,52	8,7
S8	DIASORIN	Liaison Estradiol	6	179,13	6,4
P5	ORTHO CLIN. DIAG.	Vitros ECI Estradiol	18	129,06	11,6
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys Estradiol II	275	198,36	7,9
SA	SIEMENS MED.SOL. DIAG.	Immulite - Imm.1000 /Imm.2000 et 2000Xpi E2	10	154,98	16,6
SI	SIEMENS MED.SOL. DIAG.	ADVIA Centaur /XP / CP eEII	124	168,52	10,3
SQ	SIEMENS MED.SOL. DIAG.	Dimension Vista LOCI Estradiol	12	202,91	5,8
DL	TOSOH BIOSCIENCE	Stat AIA-Pack iE2	17	103,31	18,4
EL	TOSOH BIOSCIENCE	Stat AIA Pack hs E2	7	142,52	13,4

Nb : nombre de résultats après exclusion des valeurs aberrantes

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%)

figure 3 – échantillon IA73, histogramme de distribution des résultats de l'estradiol « toutes techniques ».

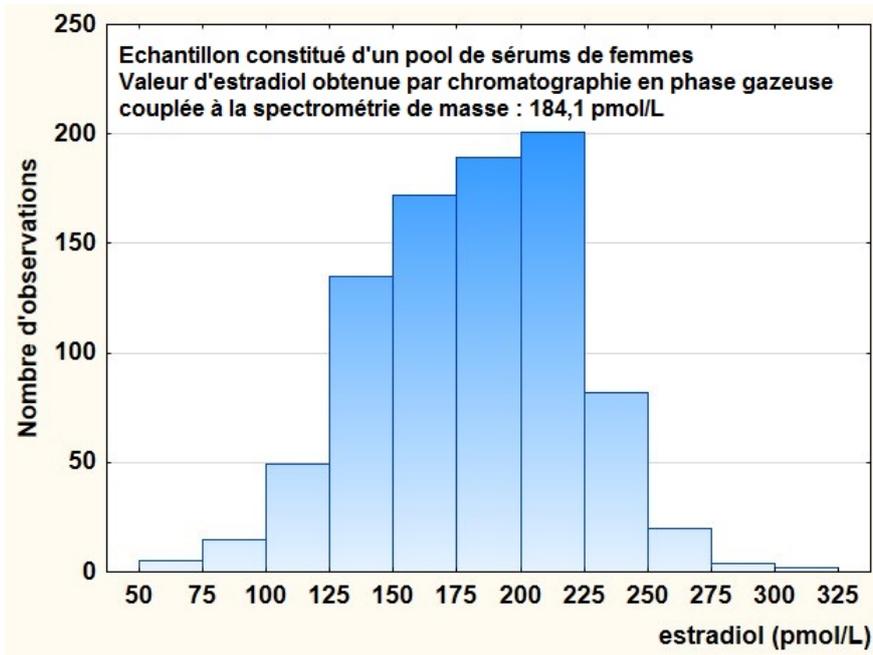
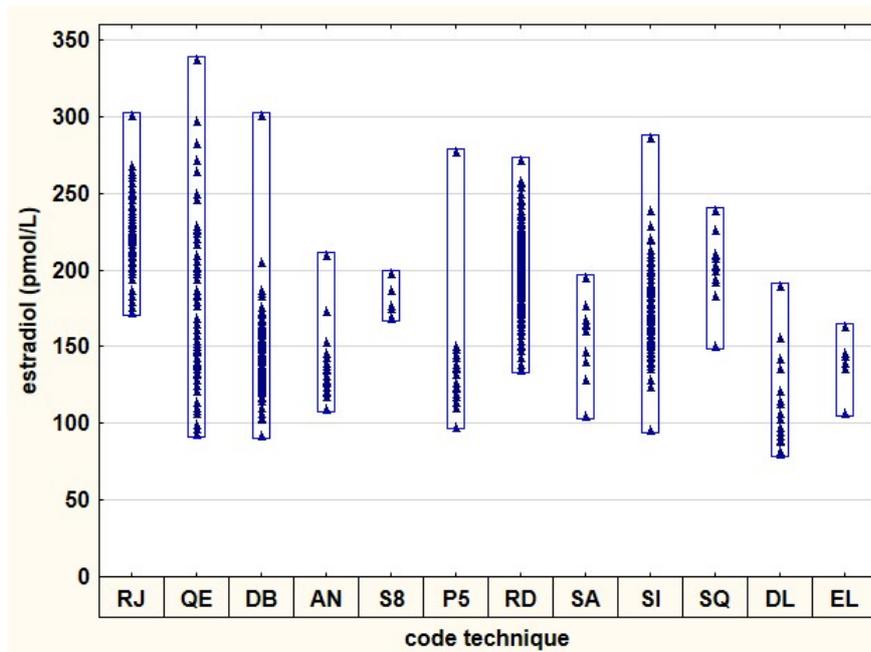


figure 4 – échantillon IA73, résultats individuels obtenus pour l'estradiol en fonction de la trousse de réactif utilisée. Les boîtes représentent la dispersion intra-réactif et les triangles représentent les résultats individuels.



## Commentaires Estradiol

Le dosage de l'estradiol était proposé pour deux échantillons, l'un caractéristique d'un prélèvement chez un homme (IA72), l'autre d'un prélèvement chez une femme (IA73). 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).

Seize pour cent des laboratoires (n=142) ont jugé que leur technique n'était pas adaptée au dosage chez l'homme et n'ont pas rendu de résultat pour l'échantillon IA72. Les autres laboratoires ont effectué les 2 dosages utilisant en très grande majorité la même trousse. Seuls cinq 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 est généralement connue (79% des participants). Dans 93% 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 58% des participants. Elle correspond à celle donnée dans la notice du réactif utilisé dans 80% des cas. La limite de quantification est parfois confondue avec la limite de détection.

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%).

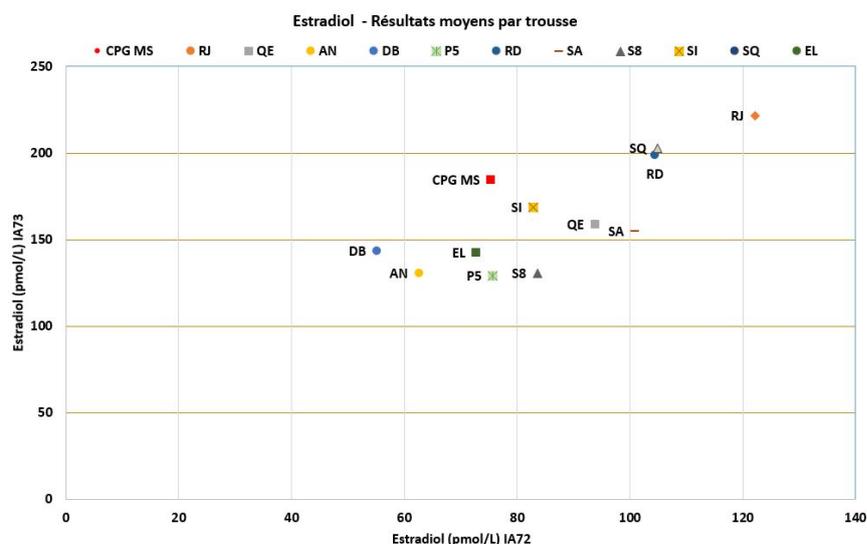
Lors d'un dosage chez l'homme, compte-tenu des faibles concentrations d'estradiol circulant, il est particulièrement important de bien connaître les caractéristiques du dosage et en particulier sa limite de détection et sa limite de quantification. Le tableau VI récapitule les LD et les LQ figurant dans les notices des trousse les plus utilisées lors de l'opération 2014.

**tableau VI** : Limite de détection et de quantification des trousse de dosage d'estradiol les plus utilisées lors de l'opération 14HOR1 (données des notices).

Distributeur	Réactif	Code	LD pmol/L	LQ pmol/L
ABBOTT	ARCHITECT estradiol	RJ	36,7	91,8
BECKMAN	ACCESS estradiol	QE	73,4	-
BIOMERIEUX	VIDAS Estradiol II	DB	33,0	91,8
CIS BIO	EST-US-CTRIA	AN	5,0	-
DIASORIN	LIASON estradiol	S8	36,7	59,5
ORTHO	VITROS ECI 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	73,4	-
TOSOH	AIA PACK hs E2	EL	18,7	-

La figure 5 reprend les résultats moyens obtenus par les trousse de dosage de l'estradiol les plus utilisées pour les 2 échantillons contrôlés. Dans l'ensemble les résultats sont en nette amélioration au regard des résultats obtenus en 2012. On note toutefois que la trousse (Architect ABBOTT [RJ]) rend pour l'échantillon IA72 (pool de sérums d'homme) des résultats plus élevés que ceux donnés par la technique de référence. Ceci est sans doute dû à sa limite de détection parmi les plus élevées.

figure 5 – échantillons IA72 et IA73, résultats moyens estradiol obtenus pour les trousse de réactif les plus utilisées



## 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 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 2014 en France, 166 711 actes ont été enregistrés pour le dosage chez l'homme et 124 380 actes pour le dosage chez la femme et/ou l'enfant.

## Echantillon IA72 – pool sérums hommes

### Résultats des participants

Le dosage de ce paramètre a été réalisé par 55,7% des participants. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau VII et sur les figures 6 et 7.

Seize trousse de dosage ont été utilisées dont quatre ont moins de cinq utilisateurs. Les techniques radio-immunologiques sont utilisées par 4,2% des laboratoires (n = 24).

La distribution des résultats est d'allure unimodale avec un épaulement sur la gauche. La dispersion globale des résultats est satisfaisante (CV toutes techniques de 12,5%).

La précision de chaque réactif (CV inter-laboratoire intra-réactif) est en général correcte, le CV varie entre 3,1 et 15,6% et le CV inter-laboratoire intra-réactif médian est de 5,9%.

La valeur de référence assignée à l'échantillon IA72 par dosage CGMS est de 20,4 nmol/L. Cette valeur est tout à fait superposable à la moyenne toutes techniques (19,1 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 troussees sont toutes comprises entre 75 et 107% de la valeur CGMS.

**tableau VII** : échantillon IA72 : résultats de la testostérone (en nmol/L). En raison de la dispersion des résultats, la moyenne toutes techniques confondues est donnée à titre indicatif.

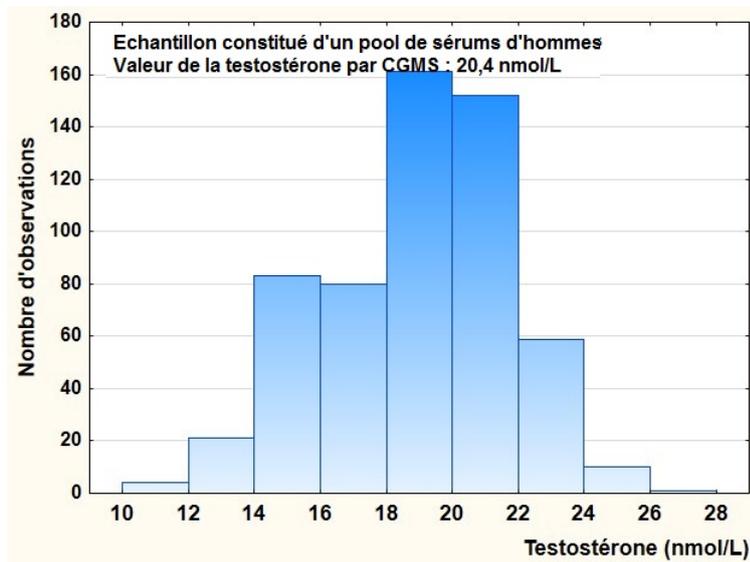
Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
—		toutes techniques	571	19,13	12,5
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect Testostérone	88	21,50	4,7
AZ	BECKMAN COULTER	RIA extraction	10	19,65	15,6
QE	BECKMAN COULTER	Access Testostérone	69	15,41	4,7
DB	BIOMERIEUX	Vidas Testostérone	66	21,84	6,0
EB	BIOMERIEUX	Vidas Testostéronell	23	18,34	8,1
AN	CIS BIO	testo.-CT2	9	19,04	5,7
S8	DIASORIN	Liaison testostérone	7	15,33	12,0
P5	ORTHO CLIN. DIAG.	Vitros Testostérone	8	20,33	3,1
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys Testostérone II	175	19,26	4,7
SA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Immulate - Im. 1000/Im. 2000 - Xpi Testostérone	10	17,00	10,5
SI	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	ADVIA Centaur /CP/XP Testostérone	74	15,82	13,3
DL	TOSOH BIOSCIENCE	Stat AIA-Pack TESTO	23	20,31	5,3

Nb : nombre de résultats après exclusion des valeurs aberrantes

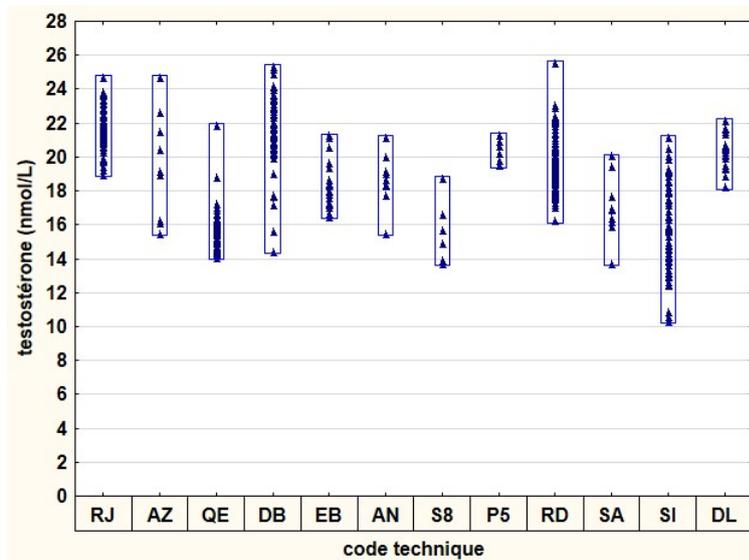
Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%)

**figure 6** – échantillon IA72, histogramme de distribution des résultats de la testostérone « toutes techniques ».



**figure 7** – échantillon IA72, 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 IA73 – pool sérums femmes

### Résultats des participants

Le dosage a été réalisé par 47,1% des participants. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau VIII et sur les figures 8 et 9.

Quinze trousse et une technique de dosage ont été utilisées dont quatre ont moins de cinq utilisateurs. Les techniques radio-immunologiques sont utilisées par 6,6% des laboratoires (n = 32).

La distribution des résultats est unimodale avec une asymétrie sur la droite. La dispersion globale des résultats est proche de 15% (CV toutes techniques de 15,7%).

La précision de chaque réactif (CV inter-laboratoires intra-réactif) est hétérogène, avec des CV compris entre 4,8 et 26,2% (CV intra-réactif médian = 11,6%).

La valeur assignée à l'échantillon IA73 par la technique de référence CGMS est de 1,65 nmol/L. Pour cet échantillon présentant une concentration faible, la concordance entre les résultats par les différents dosages contrôlés et la CGMS montre une nette tendance à la sous-estimation des valeurs. Les moyennes des différentes trousse sont comprises entre 52 et 126% de la valeur CGMS.

**tableau VIII** : échantillon IA73 : résultats de la testostérone (en nmol/L). En raison de la dispersion des résultats, la moyenne toutes techniques confondues est donnée à titre indicatif.

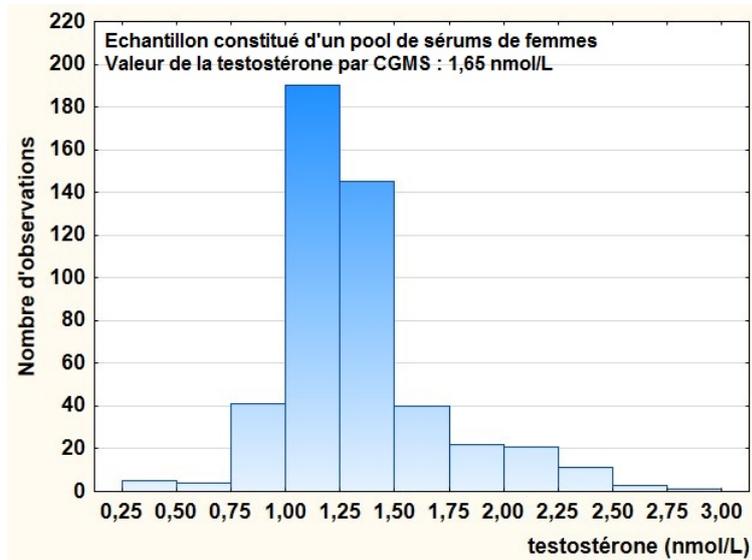
Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		toutes techniques	482	1,23	15,7
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect Testostérone	80	1,32	5,8
AZ	BECKMAN COULTER	RIA extraction	12	2,07	17,1
QE	BECKMAN COULTER	Access Testostérone	58	1,25	7,6
DB	BIOMERIEUX	Vidas Testostérone	49	1,37	15,8
EB	BIOMERIEUX	Vidas Testostéronell	18	1,16	9,7
AN	CIS BIO	testo.-CT2	10	1,26	20,1
S8	DIASORIN	Liaison testostérone	6	0,86	26,2
P5	ORTHO CLIN. DIAG.	Vitros Testostérone	6	1,20	4,8
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys Testostérone II	148	1,09	8,5
SA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Immulite - Im. 1000/Im. 2000 - Xpi Testostérone	6	1,46	10,4
SI	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	ADVIA Centaur /CP/XP Testostérone	58	1,92	14,3
DL	TOSOH BIOSCIENCE	Stat AIA-Pack TESTO	20	1,06	12,7

Nb : nombre de résultats après exclusion des valeurs aberrantes

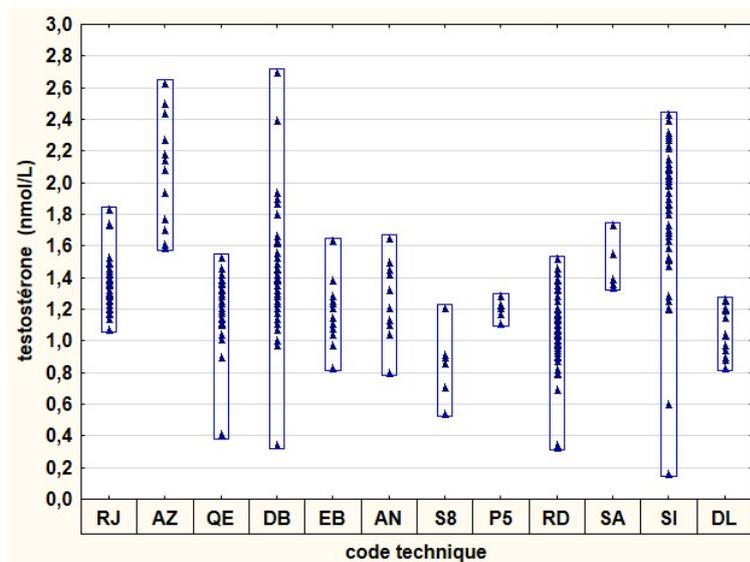
Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%).

**figure 8** – échantillon IA73, histogramme de distribution des résultats de la testostérone « toutes techniques ».



**figure 9** – échantillon IA73, 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 testostérone

Le dosage de la testostérone était proposé pour deux profils types (prélèvement chez un homme – IA72 et chez une femme – IA73).

Onze pour cent des laboratoires (n=96) ont jugé que leur technique n'était pas adaptée au dosage chez la femme.

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 NABM identifie un acte pour le dosage de testostérone chez la femme et l'enfant et un acte pour le dosage réalisé chez l'homme. 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 2014, la plupart des dosages de testostérone ont été réalisés pour le pool femme, par des méthodes automatisées non isotopiques directement sans purification préalable (93,4%). Le dosage de la testostérone pour le pool femme (IA73) a été réalisé après extraction par seulement 28 laboratoires. Ces laboratoires utilisent majoritairement des techniques radio-immunologiques.

La limite de détection de la trousse utilisée pour doser l'échantillon IA73 (pool femme) est généralement connue (98% des participants). Dans 89% des cas, la limite de détection indiquée correspond à celle donnée dans la notice du réactif utilisé.

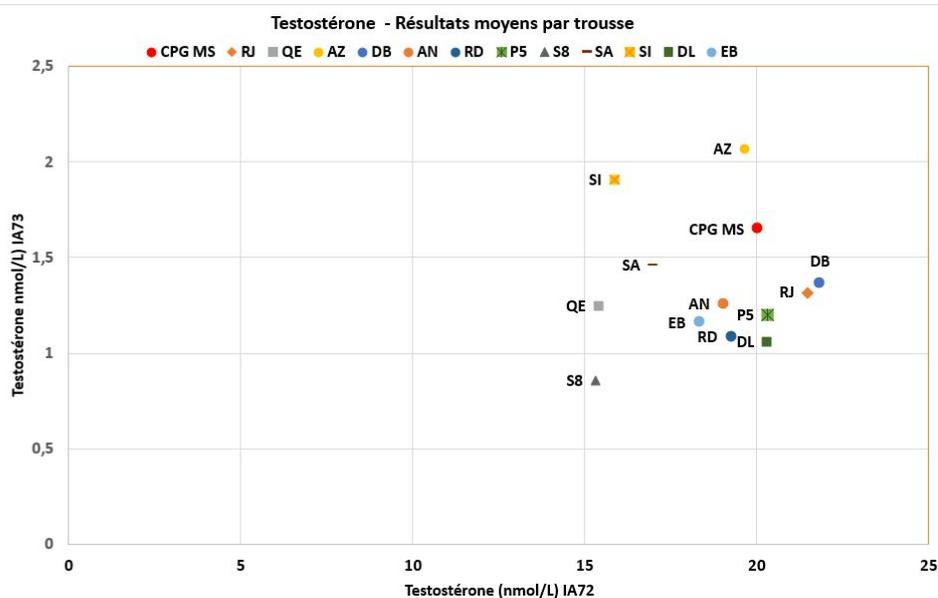
La limite de quantification n'est connue que de 73% des participants. La limite de quantification indiquée correspond à celle donnée dans la notice du réactif utilisé dans 72% des cas. Le tableau IX récapitule les LD et les LQ des trousse de dosage de la testostérone les plus utilisées lors de l'opération 2014.

**tableau IX** : Limite de détection et de quantification des trousse de dosage de testostérone les plus utilisées lors de l'opération 14HOR1 (données des notices).

Distributeur	Réactif	Code	LD nmol/L	LQ nmol/L
ABBOTT	Architect 2eG	RJ	0,050	0,15
BECKMAN	Access	QE	0,35	1,73
BECKMAN	RIA extraction	AZ	0,14	-
BIOMERIEUX	VIDAS	DB	0,35	-
BIOMERIEUX	VIDAS testostérone II	EB	0,11	0,18
CIS BIO	testo - CT2	AN	0,10	0,30
DIASORIN	Liaison	S8	0,34	0,55
ORTHO	Vitros	P5	0.17	-
ROCHE	Cobas	RD	0,09	0,42
SIEMENS	Advia Centaur	SI	0,35	-
SIEMENS	IMMULITE	SA	0,50	-
TOSOH	AIA PACK	DL	0,24	-

La figure 10 récapitule les résultats moyens obtenus lors de l'opération 2014 par les trousse de dosage de la testostérone les plus utilisées. De nombreuses trousse tendent à sous-évaluer le résultat cible donné par la technique de référence pour l'échantillon IA72 (pool femme).

**figure 10** – échantillons IA72 et IA73, résultats moyens testostérone obtenus pour les trousse de réactif les plus utilisées.



## FSH

La FSH est une hormone hypophysaire qui a pour principale cible les gonades. Son dosage est principalement utilisé lors de l'exploration de l'hypofertilité chez l'homme et la femme. Elle permet entre autre d'apprécier la réserve ovarienne chez la femme.

Lors des troubles pubertaires chez l'enfant, elle est dosée couplée à la LH lors d'un test de stimulation par la Gn-RH.

En 2014 en France, 744 781 actes ont été réalisés.

### Echantillon IA72 – pool sérums hommes

#### Résultats des participants

Le dosage de ce paramètre a été réalisé par 87,3% des participants. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau X et sur les figures 11 et 12.

Treize trousse ont été utilisées dont quatre par moins de cinq utilisateurs.

La distribution des résultats présente un étalement sur la droite dû aux résultats plus élevés obtenus par la trousse Tosoh AIA [DL] (3,2% des utilisateurs). La dispersion globale des résultats est modérée (CV toutes techniques de 7,2%).

La précision des réactifs (CV inter-laboratoire intra-réactif) est correcte, avec une majorité de trousse (6 sur 9) présentant un CV inférieur à 5% (CV intra-réactif médian = 4,5%).

**tableau X** : échantillon IA72 : résultats de la FSH (en UI/L).

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Toutes techniques	902	5,62	7,2
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect FSH	161	5,14	4,4
QE	BECKMAN COULTER	Access FSH	116	6,17	5,2
DB	BIOMERIEUX	Vidas FSH	111	5,87	4,5
P5	ORTHO CLINICAL DIAG.	Vitros FSH	17	4,59	4,9
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys FSH	300	5,64	3,1
SA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Immulite - Im. 1000/ Im. 2000 - XPi FSH	13	5,32	5,5
SI	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	ADVIA Centaur / Centaur XP/ Centaur CP FSH	133	5,71	8,0
SQ	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Dimension Vista LOCI FSH	16	4,90	3,0
DL	TOSOH BIOSCIENCE	Stat AIA Pack FSH	29	6,92	4,1

Nb : nombre de résultats après exclusion des valeurs aberrantes

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%)

figure 11 – échantillon IA72, histogramme de distribution des résultats de la FSH « toutes techniques ».

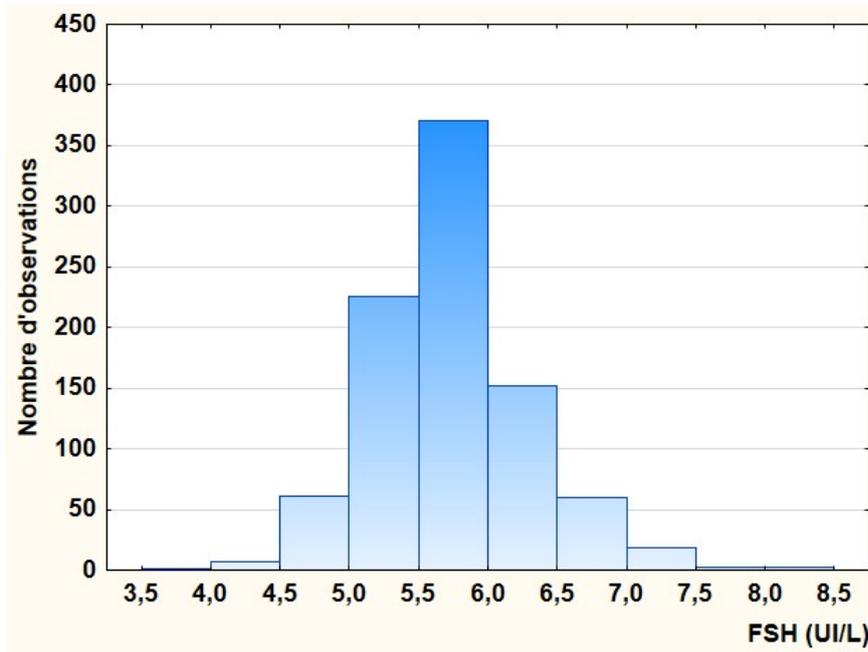
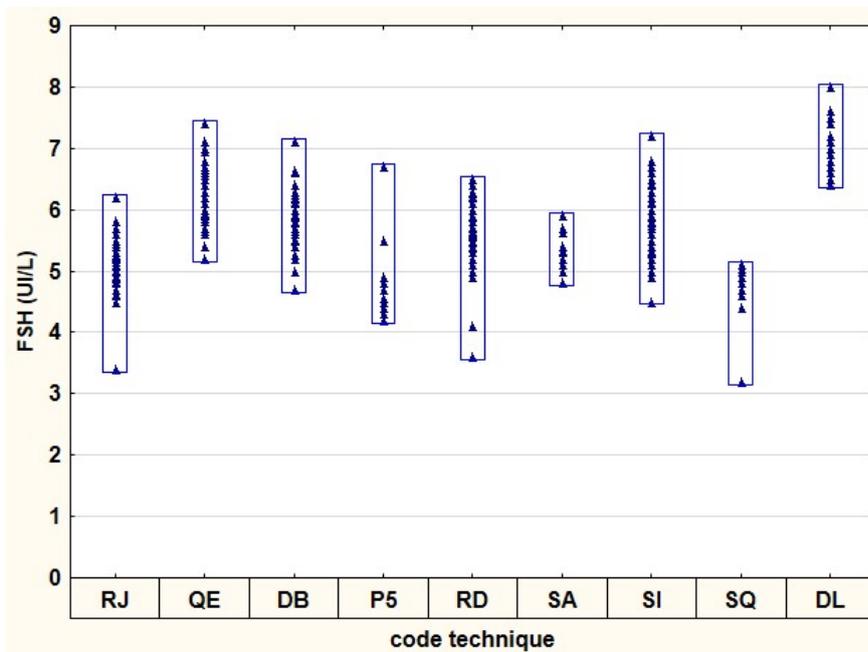


figure 12 – échantillon IA72, résultats individuels obtenus pour la FSH en fonction de la trousse de réactif utilisée. Les boîtes représentent la dispersion intra-réactif et les triangles représentent les résultats individuels.



## Echantillon IA73 – pool sérums femmes

### Résultats des participants

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau XI et sur les figures 13 et 14.

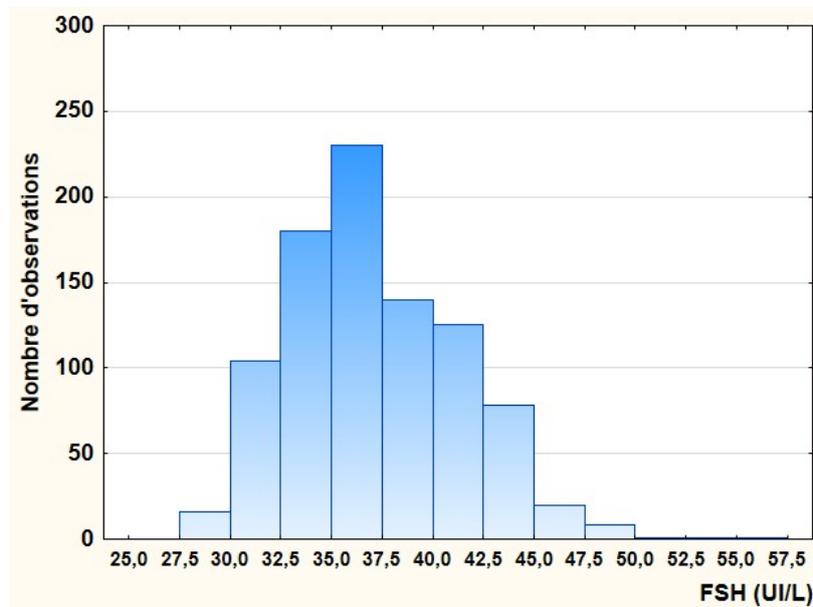
La distribution des résultats présente un étalement sur la droite. La dispersion globale des résultats est modérée (CV toutes techniques de 10,2%).

La précision des réactifs (CV inter-laboratoire intra-réactif) est correcte, avec une majorité de trouses (7 sur 9) présentant un CV inférieur à 5% (CV intra-réactif médian = 3,9%).

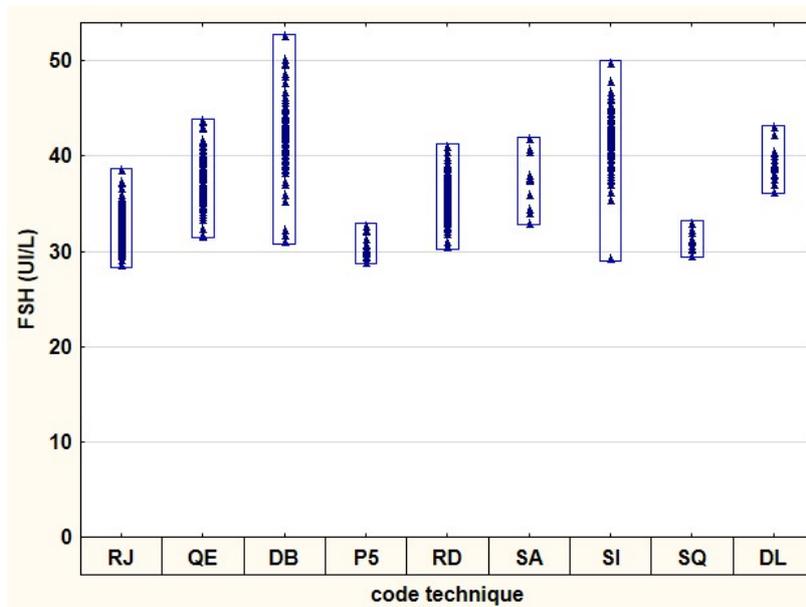
**tableau XI** : échantillon IA73 : résultats de la FSH (en UI/L).

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Toutes techniques	904	36,77	10,2
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect FSH	161	32,67	4,2
QE	BECKMAN COULTER	Access FSH	117	37,63	5,0
DB	BIOMERIEUX	Vidas FSH	112	42,32	4,7
P5	ORTHO CLINICAL DIAG.	Vitros FSH	18	30,38	3,2
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys FSH	297	35,60	3,2
SA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Immulite - Im. 1000/ Im. 2000 - XPi FSH	13	37,45	7,0
SI	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	ADVIA Centaur / Centaur XP/ Centaur CP FSH	134	41,98	3,9
SQ	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Dimension Vista LOCI FSH	15	31,01	2,5
DL	TOSOH BIOSCIENCE	Stat AIA Pack FSH	29	38,88	2,5

**figure 13** – échantillon IA73, histogramme de distribution des résultats de la FSH « toutes techniques ».



**figure 14** – échantillon IA73, résultats individuels obtenus pour la FSH en fonction de la trousse de réactif utilisée. Les boîtes représentent la dispersion intra-réactif et les triangles représentent les résultats individuels.



## LH

La LH est une hormone glycoprotéique sécrétée de façon pulsatile dans le sang sous le contrôle de la Gn-RH. Comme la FSH, la LH est dosée lors des explorations de l'axe gonadotrope lors des bilans pour hypofertilité chez la femme ou l'homme.

Lors des troubles pubertaires chez l'enfant, elle est dosée couplée à la FSH lors d'un test de stimulation par la Gn-RH.

## Echantillon IA72 – pool sérums hommes

### Résultats des participants

Le dosage de ce paramètre a été réalisé par 88,9% des participants. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau XII et sur les figures 15 et 16.

Treize trousse ont été utilisées dont quatre par moins de cinq utilisateurs.

La distribution des résultats est bimodale en lien avec les résultats plus élevés obtenus par la trousse ROCHE Elecsys [RD] (29% des utilisateurs). La dispersion globale des résultats est importante (CV toutes techniques de 16,5%).

La précision des réactifs (CV inter-laboratoire intra-réactif) est correcte, avec une majorité de trousse (7 sur 9) présentant un CV inférieur à 5% (CV intra-réactif médian = 4,8%).

tableau XII : échantillon IA72 : résultats de la LH (en UI/L).

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
—		Toutes techniques	916	3,03	16,4
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect LH	161	2,51	4,6
QE	BECKMAN COULTER	Access LH	117	2,68	6,1
DB	BIOMERIEUX	Vidas LH	118	2,65	4,8
P5	ORTHO CLINICAL DIAG.	Vitros ECI LH	17	2,45	5,8
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys LH	305	3,68	2,9
SA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Immul/ Immul 2000/ Immul 2500 LH	13	3,34	4,9
SI	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	ACS:180 - ADVIA Centaur LH	132	2,94	4,8
SQ	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Dimension Vista LOCI LH	16	3,11	2,8
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA Pack LH2/ Stat AIA-Pack LH2	31	2,92	3,9

figure 15 – échantillon IA72, histogramme de distribution des résultats de la LH « toutes techniques ».

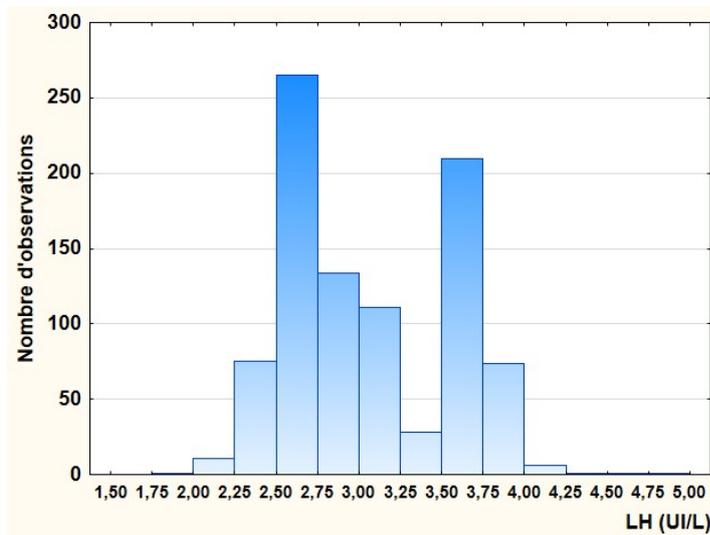
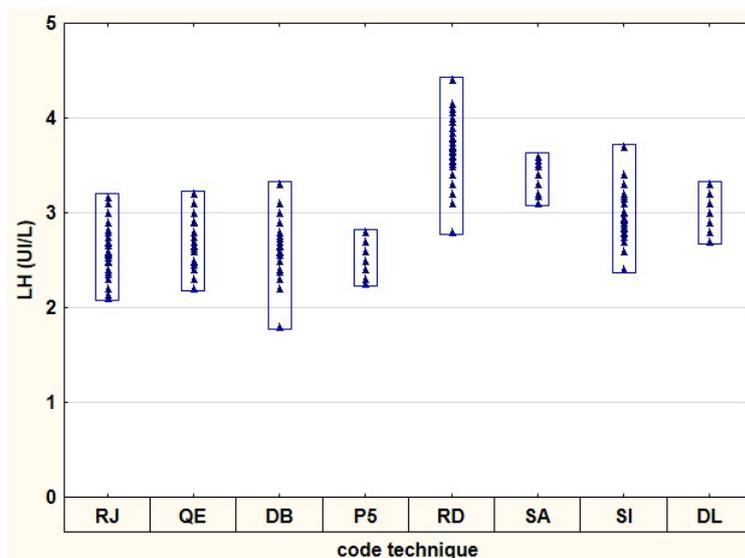


figure 16 – échantillon IA72, résultats individuels obtenus pour la LH en fonction de la trousse de réactif utilisée. Les boîtes représentent la dispersion intra-réactif et les triangles représentent les résultats individuels.



## Echantillon IA73 – pool sérums femmes

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau XIII et sur les figures 17 et 18.

La dispersion globale avant troncature des résultats est importante, et la distribution d'allure plurimodale. Cette allure est due aux résultats obtenus par la trousse ORTHO Vitros [P5] (1,6% des utilisateurs) et la trousse SIEMENS Immulite [SA] (1,25% des utilisateurs). Les résultats de ces deux trousse présentent un écart important avec les résultats des autres trousse (figure 17). Ils divergent tellement de la cible (Mtr toutes techniques) qu'ils ont été exclus par la procédure de calcul de la moyenne tronquée globale ainsi que du CV toutes techniques (cf. paragraphe méthode statistique). Le CV inter-laboratoires inter-réactifs après troncature (représentatif des 8 autres trousse) est modéré (CV inter-laboratoire inter-réactif = 11,5%)

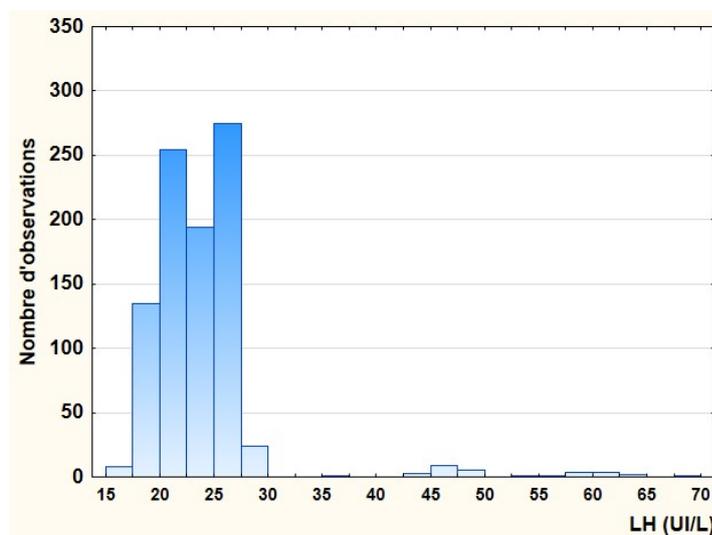
Ceci peut s'expliquer par le fait que plusieurs isoformes de la LH sont présents dans le sérum et donc dans les échantillons de contrôle envoyés. Selon le ou les isoformes majoritairement présents dans l'échantillon et la spécificité du couple d'anticorps utilisé, le résultat sera plus ou moins élevé.

La précision de chaque trousse (CV inter-laboratoire intra-réactif) est satisfaisante, avec 8 trousse sur 9 présentant un CV inférieur à 5% (CV intra-réactif médian = 4,3%).

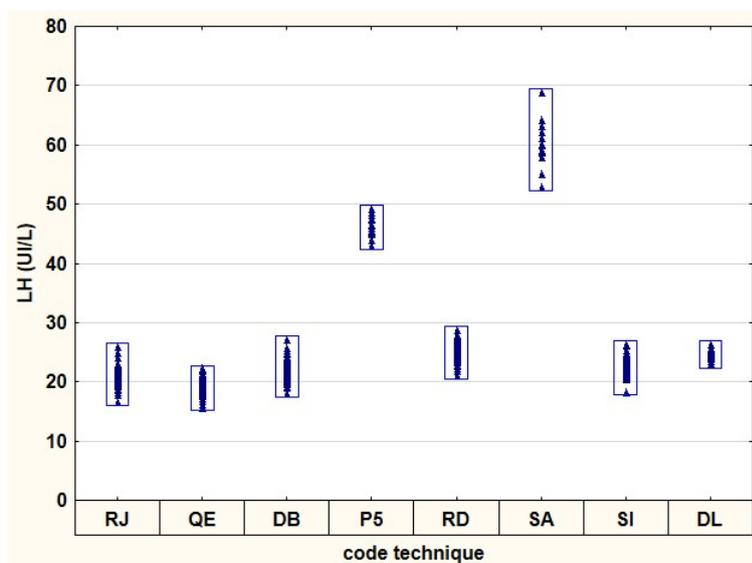
tableau XIII : échantillon IA73 : résultats de la LH (en UI/L).

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Toutes techniques	921	23,04	11,5
RJ	ABBOTT DIAGNOSTIC	Architect LH	162	20,50	4,4
QE	BECKMAN COULTER	Access LH	118	19,45	4,9
DB	BIOMERIEUX	Vidas LH	118	22,02	5,4
P5	ORTHO CLINICAL DIAG.	Vitros ECI LH	17	46,61	3,2
RD	ROCHE DIAGNOSTICS	Elecsys LH	306	25,77	2,5
SA	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Immuh/ Immul 2000/ Immul 2500 LH	13	60,07	4,3
SI	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	ACS:180 - ADVIA Centaur LH	132	22,84	4,7
SQ	SIEMENS MED. SOL. DIAG.	Dimension Vista LOCI LH	17	28,54	1,3
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA Pack LH2/ Stat AIA-Pack LH2	31	24,72	2,5

figure 17 – échantillon IA73, histogramme de distribution des résultats de la LH « toutes techniques ».



**figure 18** – échantillon IA73, résultats individuels obtenus pour la LH en fonction de la trousse de réactif utilisée. Les boîtes représentent la dispersion intra-réactif et les triangles représentent les résultats individuels.



## Conclusion

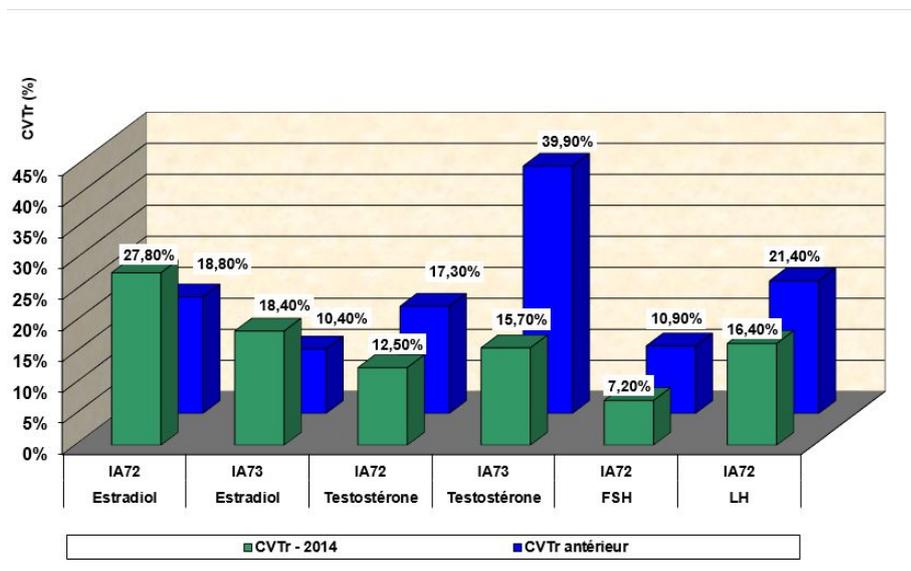
Le tableau XIV récapitule les résultats statistiques obtenus lors de l'opération 2014 et la figure 19 illustre l'évolution des CVtr « toutes techniques » en regard des résultats obtenus antérieurement.

**tableau XIV** : récapitulatif des résultats obtenus lors de l'opération 14HOR1.

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

		IA72 (pool Homme)	IA73 (pool Femme)
Estradiol (pmol/L)	Nombre total de résultats	752	894
	Moyenne tr	94,1	182,3
	CV inter-réactif (%)	27,8	18,4
	CV intra-réactif médian (%)	16,5	10,6
Testostérone (nmol/L)	Nombre total de résultats	578	488
	Moyenne tr	19,1	1,2
	CV inter-réactif (%)	12,5	15,7
	CV intra-réactif médian (%)	5,9	11,6
FSH (UI/L)	Nombre total de résultats	905	906
	Moyenne tr	5,6	36,8
	CV inter-réactif (%)	7,2	10,2
	CV intra-réactif médian (%)	4,5	3,9
LH (UI/L)	Nombre total de résultats	922	923
	Moyenne tr	3,0	23,0
	CV inter-réactif (%)	16,4	11,5
	CV intra-réactif médian (%)	4,8	4,3

**figure 19** – CVtr « toutes techniques » obtenus lors de l’opération 14HOR1 et avec des échantillons présentant des concentrations équivalentes lors d’opérations antérieures (estradiol, testostérone : résultats de 2012 et FSH, LH : résultats de 2010). Les résultats concernant la FSH-échantillon IA73 et la LH-échantillon IA73 ne sont pas représentés car l’opération antérieure datait de 2001.



L’analyse des résultats statistiques obtenus en (tableau XIV et figure 19) montre que :

- Pour le dosage de l’estradiol, les résultats obtenus lors de l’opération 2014 pour l’échantillon présentant une concentration proche de celle mesurée chez les femmes (échantillon IA73) présentent une certaine détérioration au regard des résultats précédents. La dispersion de l’ensemble des résultats reste importante.
- Chez l’homme, de la même façon la variabilité globale du dosage de l’estradiol demeure importante et s’accroît au regard des résultats obtenus en 2012. Chez l’homme, 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. Malheureusement peu de laboratoires peuvent se permettre d’avoir plusieurs techniques pour un même paramètre.
- Pour le dosage de la testostérone, la dispersion des résultats inter-réactifs obtenus pour l’échantillon IA72 (pool homme) est acceptable et en amélioration au regard des résultats obtenus antérieurement. Cette dispersion est plus importante pour l’échantillon IA73 (pool femme), les trousse ayant tendance à sous-estimer les résultats attendus sans impact réel sur le diagnostic. Il faut toutefois noter que la dispersion inter-réactifs est en très nette amélioration au regard des résultats obtenus en 2012 (CVtr 2014 : 15,7% versus CVtr 2012 : 39,8%).
- Pour le dosage de FSH, quel que soit le niveau testé, la variabilité globale est correcte (inférieure ou proche de 10%) et en amélioration en regard du résultat obtenu antérieurement (2010 et 2001).
- Pour le dosage de LH bien qu’en amélioration au regard des résultats obtenus en 2010, la variabilité globale des résultats reste importante (CVtr de 16,4%) pour les concentrations faibles (échantillon IA72). Pour l’échantillon avec une concentration plus forte (IA73), la variabilité globale est correcte (proche de 10%) et en amélioration en regard du résultat obtenu antérieurement

Enfin, l’analyse des CV intra-réactif médians montre qu’en 2014, les réactifs utilisés pour le dosage de la FSH et de la LH sont, quelle que soit la concentration testée, suffisamment précis. Pour l’estradiol et la testostérone, dans des conditions plus difficiles de faible concentration, les trousse dans leur ensemble manquent de précision avec des CV intra-réactif médians compris entre 10 et 16%. Lorsque les concentrations sont proches des zones physiologiques de l’homme pour la testostérone et de la femme pour l’estradiol, la précision des trousse s’améliore.

