

# Nouveautés en analyse de biologie médicale

Isabelle Lacroix LBM CERBA  
95 066 Cergy pontoise cedex 9  
<[ilacroix@lab-cerba.com](mailto:ilacroix@lab-cerba.com)>

16 mai 2017

Formation Enseignants BTS ABM

Membre de Cerba HealthCare



**Laboratoire CERBA**  
*Prolongez votre offre de soin, jour après jour*

# Objectifs

**Présenter les analyses les plus courantes réalisées au laboratoire d'analyses médicales autour de la reproduction et de l'aide médicale à la procréation**

**Principe des analyses**

**Principales méthodes utilisées en routine**

**Seuils d'interprétation des résultats**

**Accréditation, processus, phase pré-analytique**

# Programme

- Les analyses biologiques pratiquées et leurs indications:
- Chez la femme: FSH, LH, estradiol, prolactine, progestérone, *inhibine B*, AMH,
- Chez l'homme: FSH, LH, testostérone, prolactine, spermogramme...
- Les sensibilités et les spécificités requises pour ces paramètres biologiques
- *Tests de dépistage sur ADN libre fœtal circulant*

# Hypofertilité

Absence de grossesse après une année sans contraception

➤ 1 couple sur 7 ayant un projet parental, consultera :

- âge moyen des femmes enceintes : 29,2 ans

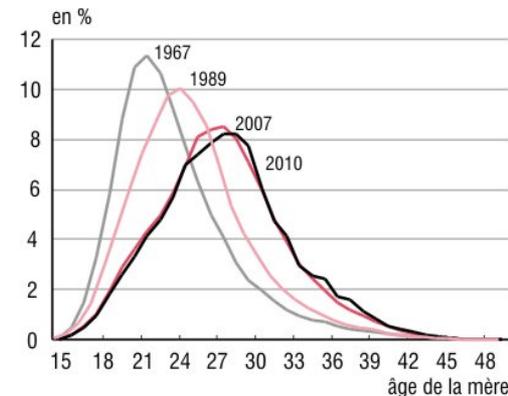
- exposition plus longue à des facteurs X ?

- « impatience »

Facteurs féminins (32 %),  
masculins (20 %), mixtes (40 %),  
inconnus (8 %)

➤ **Prise en charge multidisciplinaire**

Graphique 2 - Répartition des premières naissances selon l'âge de la mère



Note : Calculs d'après les taux de fécondité.

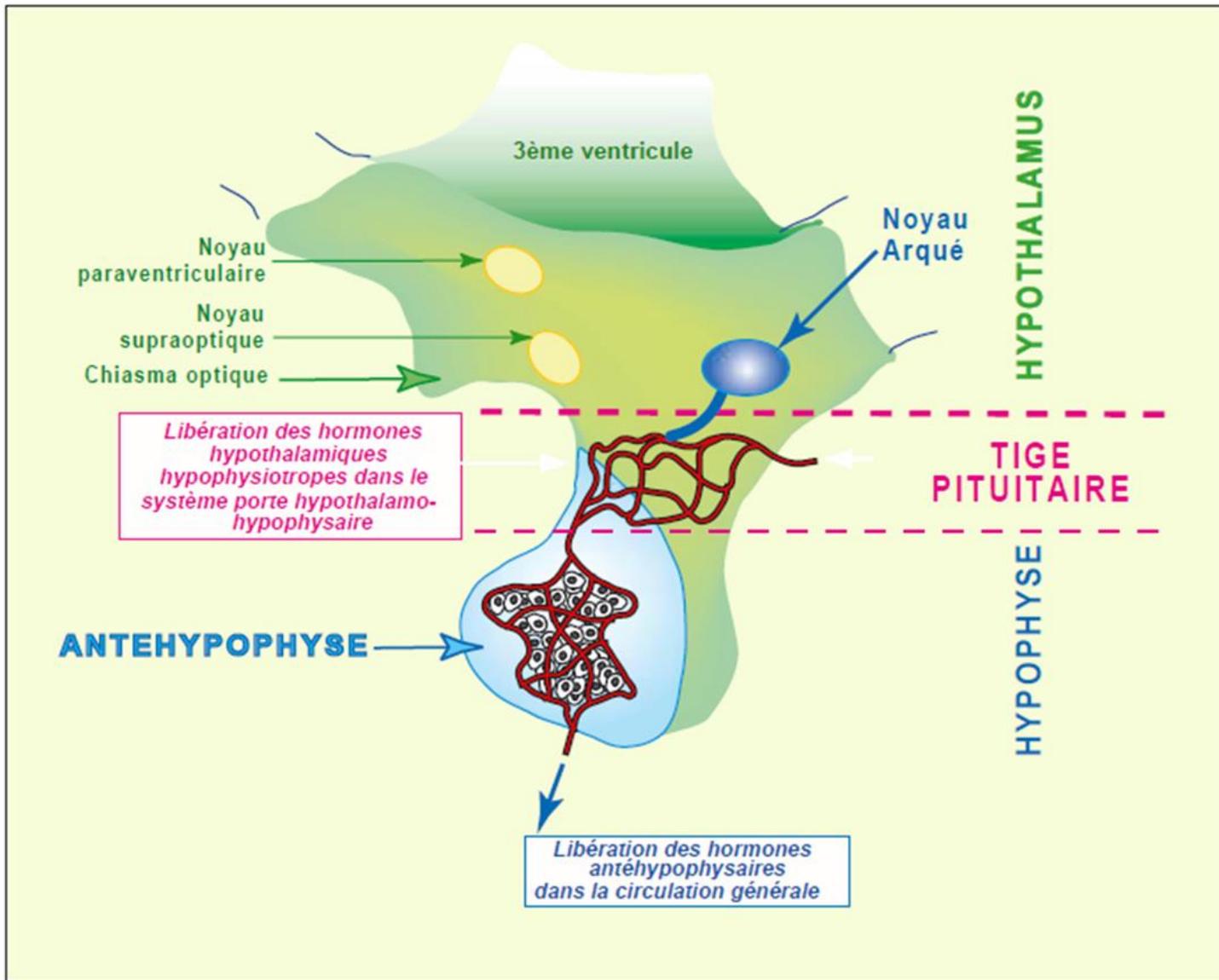
Lecture : En 2010, 8 % des premiers bébés ont une mère âgée de 28 ans. En 1967, c'était 4 %.

Champ : France métropolitaine.

Source : Insee, statistiques d'état civil et estimations de population. Rangs de naissance redressés à partir des recensements 1968, 1990 et 2008 et de l'enquête annuelle de recensement 2011.

# Exploration d'un *couple* hypofertile

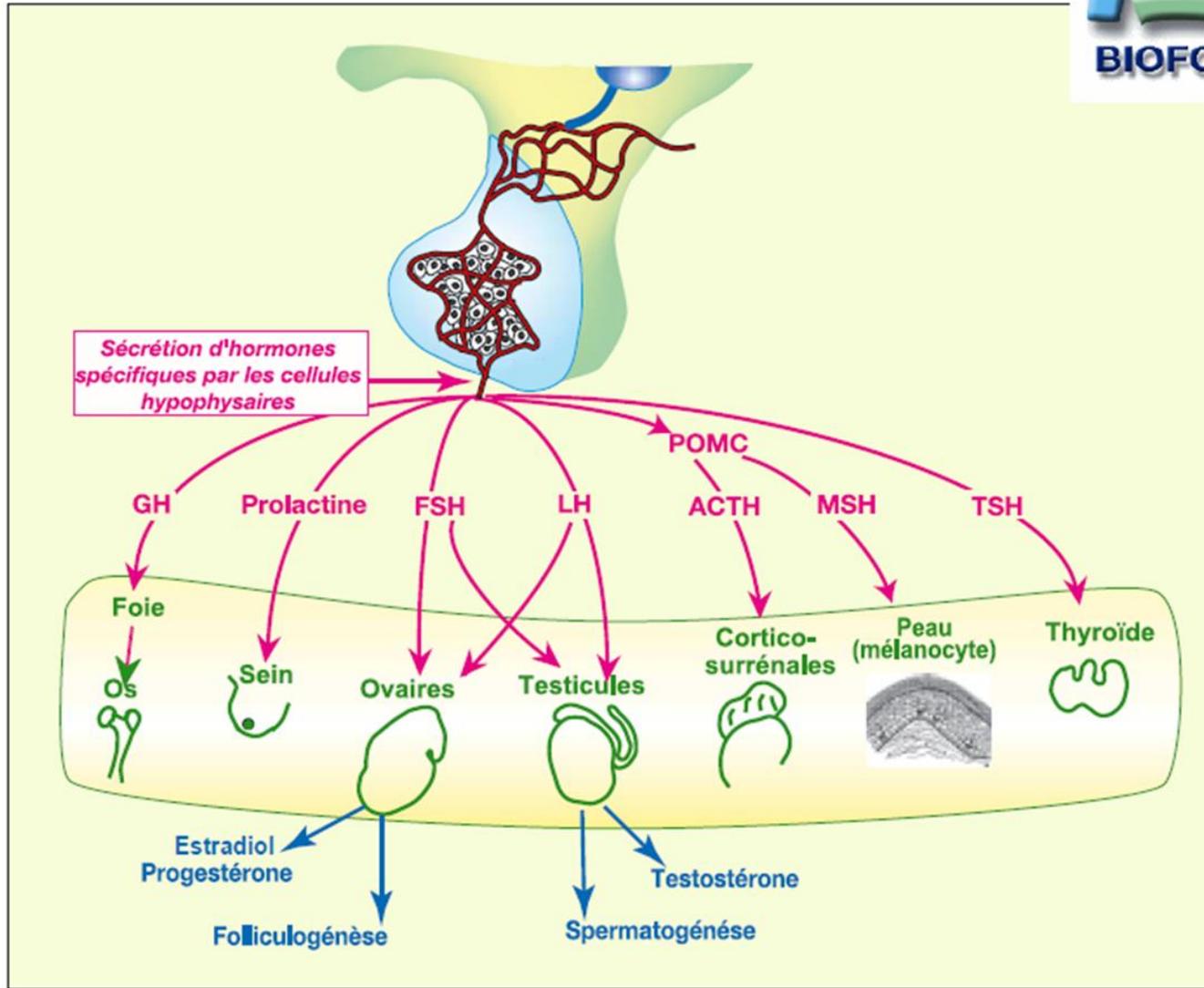
- 1<sup>ère</sup> consultation du couple :
- Durée de vie commune et délai sans contraception ;
- Fécondité antérieure éventuelle ;
- Maladies antérieures, prises de médicaments, addicts, chirurgie éventuelle ;
- Fréquence et qualité des rapports sexuels ;
- Retentissement psychologique



Axe hypothalamo-hypophysaire (figure I.1)

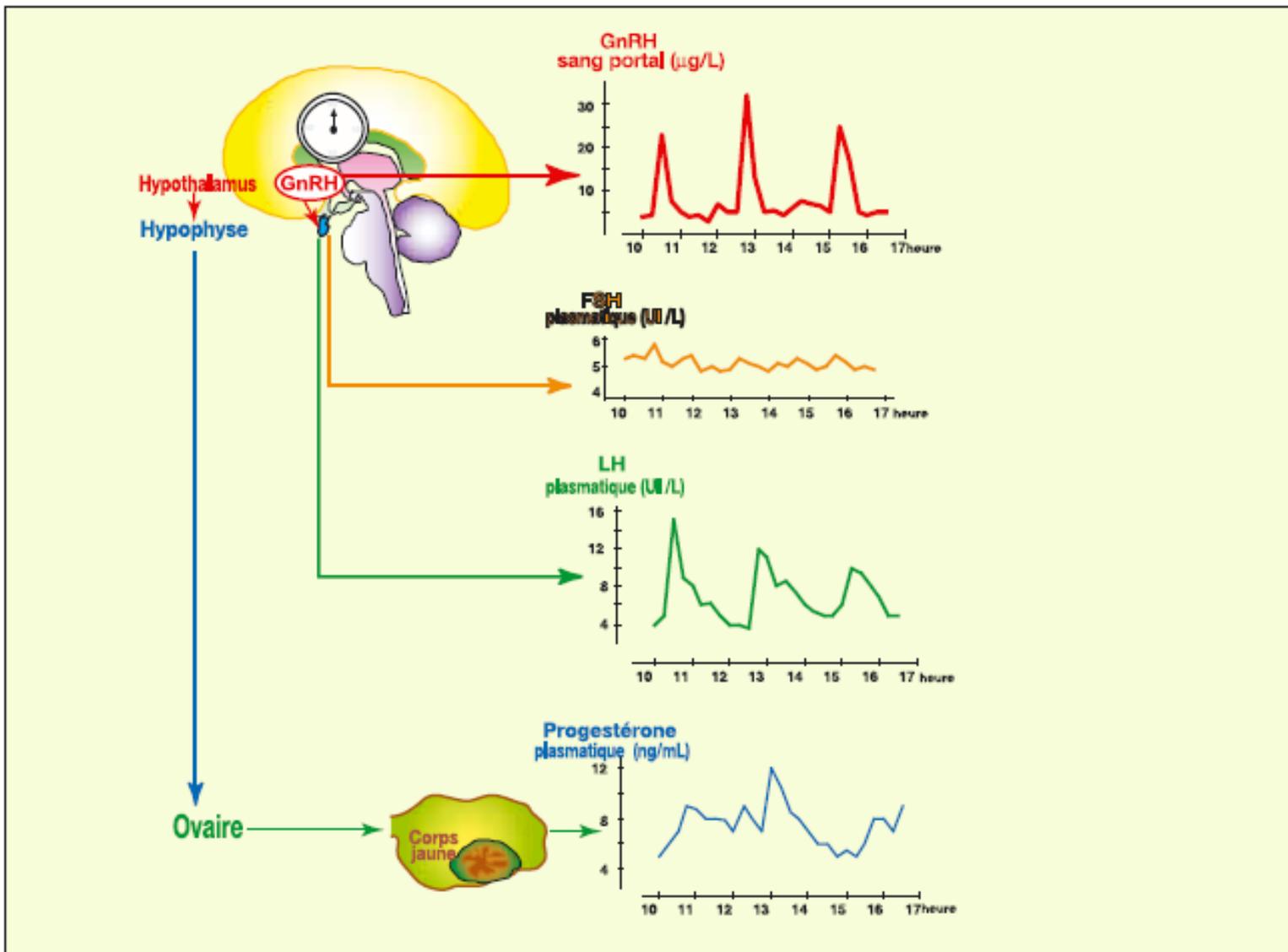
# Hypothalamus

- **Situé à la base du cerveau**
- **Synthétise des neuro-hormones (RH ou RF) directement dans le système veineux porte hypothalamo-hypophysaire**
- **Traduction des messages neuronaux en messages hormonaux:**
- **1/2 vie très brève: quelques minutes**
- **Action stimulatrice:**
- **Ex: LH-RH = Gn-RH sur FSH et LH**
- **Action inhibitrice:**
- **Ex: dopamine + PIF sur PRL**

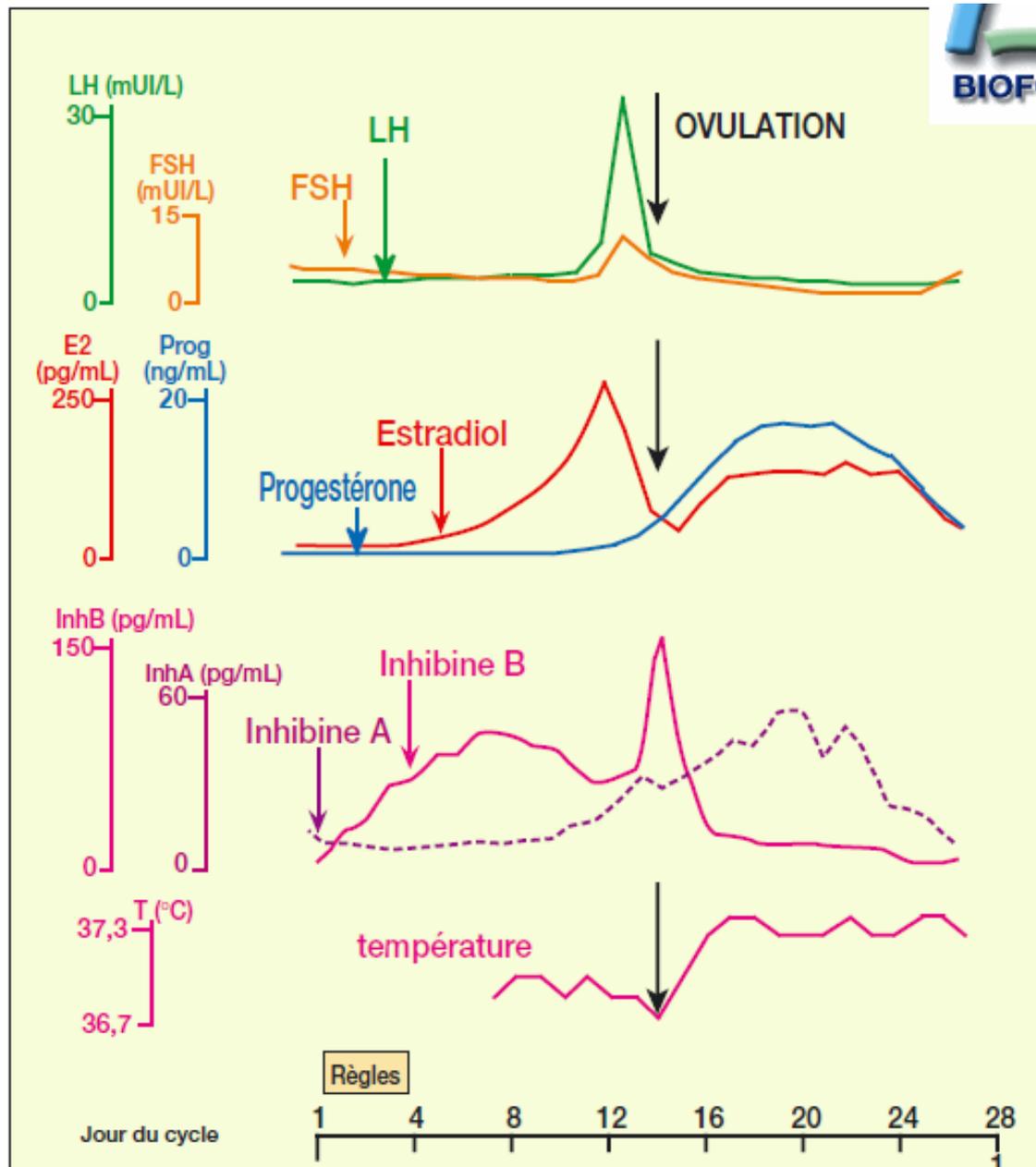


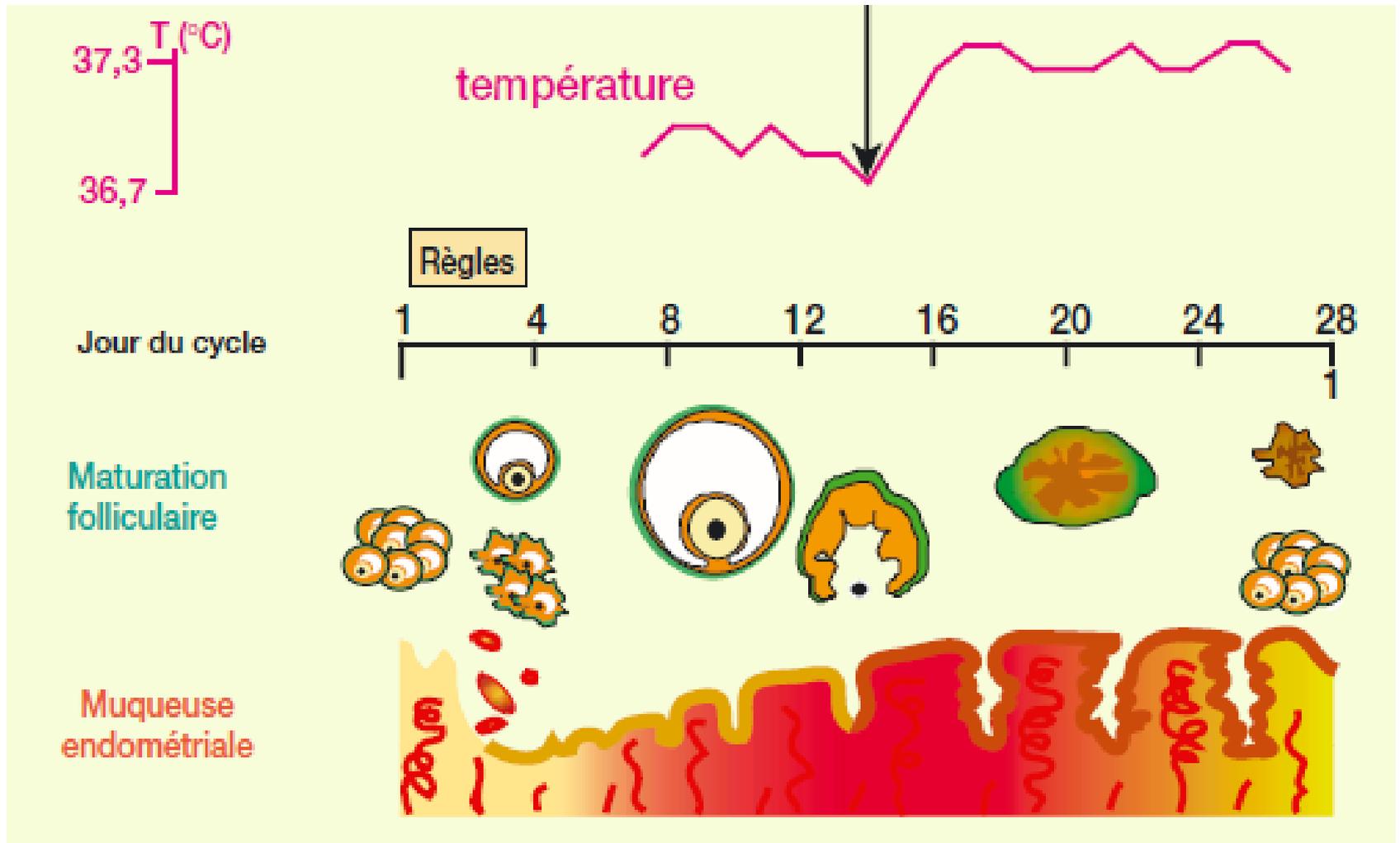
# Hypophyse

- **Située dans la selle turcique**
- **Reliée à l'hypothalamus par la tige pituitaire**
- **- Post-hypophyse: ADH et ocytocine**
- **- Ante-hypohyse: reçoit les messages par le système porte**
- **et qui secrète 6 hormones polypeptidiques:**
- **GH et PRL: rôle métabolique direct**
- **FSH LH ACTH TSH: action sur les organes cibles**



*Illustration schématique des relations temporelles existant entre la sécrétion de GnRH, de LH, de FSH et de progesterone au cours de la phase lutéale (figure I.2)*





# Femme Bilan 1<sup>ère</sup> intention

**J3-J5 du cycle**

- **FSH**
- **LH**
- **Estradiol**
- **Prolactine**
- *Inhibine B/* **AMH**

**J18 du cycle**

**Progestérone**

**Sous-domaine : Biochimie – Famille : Biochimie générale et spécialisée (BIOCHBM)**

Objet soumis à analyse – Nature du spécimen (matrice)	Caractéristique ou grandeur mesurée – Nature de l'analyse	Principe de la méthode	Référence de la méthode	Remarques (Limitations, paramètres critiques, ...)
<p>Tout liquide biologique d'origine humaine (*)</p> <p>Liquide(s) biologique(s) d'origine humaine (*) : Sang et dérivés, urines, LCR, larmes, salive, sueur, autres liquides, ...</p>	<p>Détermination de la concentration d'analytes de Biochimie</p> <p>Famille d'analytes (*) : Substrats-Métabolites, Electrolytes, Gaz du sang, Protéines (Immunoglobulines, Complément, Enzymes, HbA1c...), Vitamines, Marqueurs tumoraux, Marqueurs cardiaques, Hormones, Xénobiotiques (médicaments), ...</p>	<p>Méthode automatisée de type quantitatif</p> <p>Principe général des techniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Spectrophotométrie, Néphélométrie et Turbidimétrie,</li> <li>- Réfractométrie – Réflectométrie,</li> <li>- Enzymatique et Immuno- enzymatique,</li> <li>- Fluorescence, Immunofluorescence et Chimiluminescence,</li> <li>- Chromatographie liquide haute performance (CLHP),</li> <li>- Electrochimie</li> </ul>	<p>Méthode normalisée recommandée/reconnue (ou interne<sup>(a)</sup>), selon littérature et/ou documentation fournisseur, (toute méthode adaptée et modifiée <sup>(a)</sup>), toute méthode développée <sup>(a)</sup>) et toute méthode équivalente adoptée sur le(s) même(s) principe(s) de méthode</p>	<p>Kits réactifs commercialisés Analyseur/Automate</p>

(\*): Au choix, retirer (ou ajouter le cas échéant) les propositions non applicables dans le cadre de (la demande d') l'accréditation du laboratoire, ainsi que les mentions "(\*)".

# Extrait de la norme ISO 15189

**Vérification de méthode** : confirmation que les méthodes reconnues sont utilisées dans leur domaine d'application, qu'elles correspondent aux besoins des « clients » (patients/prescripteurs) et qu'elles sont maîtrisées par le laboratoire.

Les méthodes reconnues entrent dans le cadre d'une portée de type A (cf. document SH REF 08).

**Validation de méthode** : confirmation que les méthodes non reconnues sont utilisées dans leur domaine d'application, qu'elles correspondent aux besoins des « clients » (patients/prescripteurs) et qu'elles sont maîtrisées par le laboratoire.

Les méthodes reconnues utilisées hors de leur domaine d'application et les méthodes non reconnues entrent dans le cadre d'une portée de type B (cf. document SH REF 08).

Les LBM font un usage important de coffrets réactifs prêts à l'emploi et de systèmes commercialisés (DM-DIV). Les critères relatifs aux performances des méthodes (fidélité, justesse, exactitude, sensibilité, spécificité...) sont déterminés par le fabricant préalablement à leur mise sur le marché (dossier de marquage CE). Ce dossier n'engage que le fabricant et ne fait pas l'objet de contrôles *a priori* par des organismes notifiés que pour une liste limitée d'examens (directive européenne 98/79/CE). Si ces coffrets réactifs prêts à l'emploi et si ces systèmes sont utilisés strictement dans les conditions préconisées par le fabricant, les méthodes sont considérées comme des méthodes reconnues. Dans ce cas, **le laboratoire doit uniquement vérifier la mise en application dans son environnement propre par rapport à des critères et des limites acceptables (spécifications<sup>2</sup>) qu'il a définis, pour correspondre aux besoins de ses clients (patients/prescripteurs).** Il est important de démontrer que la méthode (généralement un couple analyseur/réactif) fonctionne correctement dans les conditions opératoires du laboratoire et qu'elle fournit des résultats sûrs et fiables pour les patients.

Il n'est pas demandé aux laboratoires d'effectuer de nouveau la caractérisation approfondie des méthodes ou des analyseurs. Des études ont déjà été réalisées par les fabricants qui annoncent les performances de leurs méthodes<sup>3</sup>. Il est demandé aux laboratoires de procéder à une vérification indépendante avant la mise en application (cf. §5.5.1.2 de la norme NF EN ISO 15189), appelée vérification des performances sur site.

En effet, de nombreux facteurs peuvent affecter les performances d'une méthode, comme par exemple :

- les changements de lot d'étalons et de réactifs, de consommables ou de fournisseurs d'accessoires,
- les conditions d'expédition et de stockage des réactifs,
- les conditions ambiantes locales (cas des déménagements, transferts, ...),
- la qualité de l'eau,
- la compétence (« habileté, dextérité ») de l'utilisateur (par ex : méthodes manuelles).

Dans certains cas, cette vérification est une simple confirmation, *a posteriori*, des performances d'une technique déjà en cours d'utilisation (par exemple dans le cas de laboratoires en démarche d'accréditation n'ayant pas procédé à une vérification/validation de méthode initiale, à l'installation).

D'une manière générale, la connaissance des performances de la méthode d'analyse utilisée est indispensable à la maîtrise de la fiabilité des résultats. Une méthode d'analyse présente plusieurs caractéristiques essentielles (fidélité, justesse, ...) que le laboratoire se doit de connaître. La connaissance de ces critères peut être acquise par les données fournisseur, la bibliographie et/ou par l'expérimentation sur site (en portée de type B).

*Il appartient au biologiste de se référer à la documentation technique du fournisseur (notices, fiches techniques, références bibliographiques, ...). Il doit évaluer et apprécier ces informations à la lueur de recommandations ou de textes réglementaires, des attentes du prescripteur, des critères de performance proposés (SFBC, Ricos, GEHT, ...). **Ce travail d'expertise est une partie intégrante du métier de biologiste médical.** La vérification/validation proprement dite est ensuite effectuée. Le champ et la profondeur de cette évaluation dépendent des circonstances et de chaque cas particulier. Elle doit être initiale, puis se poursuivre dans le temps (changement de lots de réactifs [si effet de lot connu], extensions analytiques, maintenance lourde, changement de version de logiciel, ...).*

# Mise à jour SH GTA 04-rév.01 Avril 2015

## notion de processus

**Processus analytique** : ensemble de méthodes permettant l'obtention de résultats d'examens aboutissant au diagnostic biologique.

Dans le cadre d'une approche processus, les données d'entrée du processus analytique proviennent de l'étape pré-analytique et les données de sortie seront utilisées pour le processus post-analytique (transmission des données, interprétation des résultats de l'examen de biologie médicale, ...).

Les examens de biologie médicale peuvent être constitués d'une seule méthode/étape/processus (appelée « processus simple », comme le dosage des protéines totales dans le sérum) ou de l'enchaînement de plusieurs méthodes/étapes/sous-processus, faisant appel à des méthodes quantitatives et/ou qualitatives (appelé « processus complexe », comme le cas de l'ECBU ou de la Numération Formule Sanguine).

# Mise à jour SH GTA 04-rév.01 Avril 2015

## notion de gestion des risques

Pour respecter les exigences normatives et en particulier celles du §4.14.6 de la norme NF EN ISO 15189, le laboratoire doit tout mettre en œuvre pour réduire et/ou éliminer les risques potentiels identifiés. Les risques potentiels dans un laboratoire de biologie médicale sont de fournir des résultats erronés, trop tardifs, inexacts ou accompagnés d'une interprétation inappropriée pouvant avoir un impact sur le diagnostic ou le traitement médical.

La gestion des risques de chaque processus comporte plusieurs étapes :

- l'identification des risques potentiels
- l'estimation du risque (gravité, fréquence et détectabilité)
- la maîtrise du risque

Les risques peuvent être identifiés à partir de l'étude de l'étendue des non-conformités et des réclamations. Les risques potentiels peuvent être identifiés soit à partir des analyses de tendance (contrôles de qualité interne, suivi métrologique, ...), soit à partir de l'étude minutieuse des processus en mettant en évidence les étapes sensibles lors de leur réalisation.

# Mise à jour SH GTA 04-rév.01 Avril 2015

## notion de gestion des risques

L'estimation du risque permet de hiérarchiser / prioriser les actions de maîtrise à mettre en place. Le laboratoire pourra ainsi établir une échelle de criticité tenant compte notamment de la fréquence et de la gravité des événements indésirables afin de les maîtriser. Le laboratoire s'appuiera sur des actions préventives destinées à les réduire ou à les éliminer.

La maîtrise des risques dans le cadre de la vérification / validation de méthodes consistera à identifier les critères de qualité de la méthode et les étapes critiques de la phase analytique à maîtriser. La méthode des 5M pourra être utilisée en envisageant tous les points critiques concernant les locaux et conditions environnementales (agencement, température, ...), les réactifs (préparation, variations lot à lot et stabilité), les équipements (respect des modes opératoires et instructions fournisseur, maintenance, étalonnage, raccordement métrologique), le personnel (formation, évaluation des compétences), la méthode (critères de performance : fidélité, justesse, incertitudes, interférences...), sans négliger les critères de qualité des échantillons analysés.

	Quantitatif	Semi-Quantitatif	Qualitatif
Spécificité	X	X	X
Sensibilité diagnostique		X	X
Répétabilité	X	X	
Reproductibilité	X	X	
Approche de la justesse	X		
Domaine d'analyse	X		
Limite de détection	X		
Limite de quantification	X		
Linéarité	X		
Contamination entre échantillons	S'il y a lieu	S'il y a lieu	S'il y a lieu
Stabilité	X	X	X
Robustesse	X	X	X
Valeurs de référence	X		
Interférences	X	X	
Corrélation avec méthode de référence	X	X	X
Corrélation avec méthode déjà utilisée au laboratoire	Si existe	Si existe	Si existe

**L'ensemble de la Bibliographie est jointe au dossier de validation**

# Extrait de la norme ISO 15189

- **La documentation doit comprendre:**
- **L'objet de l'analyse**
- **Le principe de la méthode utilisée pour les analyses**
- **Les spécifications des performances (par exemple la linéarité, la fidélité, l'exactitude exprimée en tant qu'incertitude de mesure, la limite de détection, l'étendue de mesure, la justesse de la mesure, la sensibilité analytique et la spécificité analytique)**
- **Le type d'échantillon primaire (par exemple plasma, sérum, urine)**
- **Le type de récipient et les additifs**

- **Le matériel et les réactifs nécessaires**
- **Les modes d'étalonnage (traçabilité métrologique)**
- **Les étapes des procédures**
- **Les procédures de contrôle qualité**
- **Les interférences (par exemple hyperlipémie, hémolyse, bilirubine) et les réactions croisées**
- **Le principe de la méthode de calcul des résultats, incluant l'incertitude de mesure**
- **Les intervalles de référence biologiques**
- **L'étendue des valeurs susceptibles d'être observées pour les résultats des analyses**
- **Les valeurs d'alerte ou critiques, si nécessaire**
- **L'interprétation du laboratoire**
- **Les précautions de sécurité**
- **Les sources potentielles de variation des résultats**

# Stabilité des échantillons

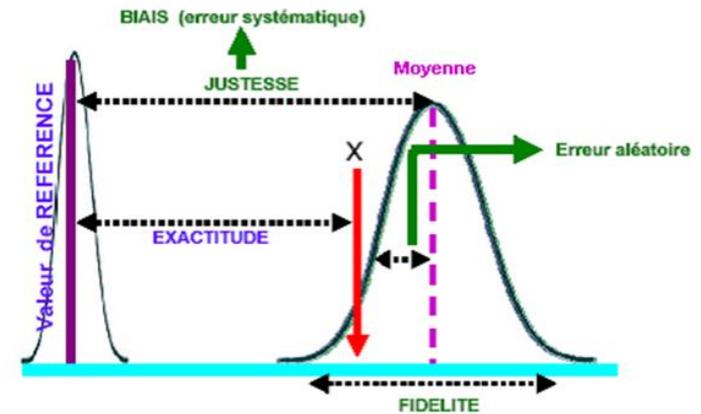
- 3 échantillons différents (1 valeur basse, 1 moyen, 1 haut) testés en simple
- en fonction du besoin à T° ambiante, réfrigérée (2-8°C), congelée (- 20°C)
- à J0, J1, J2 etc.... en fonction de la durée souhaitée
- Le % déviation est calculé par rapport à la valeur initiale du jour J0
- Critères d'acceptation : confronter les résultats obtenus aux données disponibles dans la littérature ou au sein du laboratoire (CV de reproductibilité, erreur totale)
- Procéder de la même façon pour les cycles de congélation/décongélation
  - *Y compris pour les contrôles à postériori*

# Fidélité

- CV= écart type/moyenne%
- Mesures répétées n fois dans même série(CV intra série): [répétabilité](#)
- Mesures répétées n fois dans n séries différentes (CV inter séries intra lot ou inter lots) [fidélité intermédiaire](#)

(autrefois reproductibilité intra laboratoire)

- Mesures répétées dans différents laboratoires: [reproductibilité](#)
- Conditionnée par l'erreur aléatoire
- Dépend la concentration mesurée d'où nécessité de l'évaluer à différents niveaux



# Répétabilité

- **Analyse dans des conditions standardisée : même opérateur, même lot**
- **Evaluation au cours d'une même série.**
- **utiliser plusieurs niveaux de concentration ("bas", "moyen", "élevé") choisis en fonction des valeurs physiopathologiques.**
- **Nombre de déterminations entre 10 et 30**
- **(5 si technique manuelle et/ou réactif très onéreux). La valeur statistique des résultats obtenus dépend de cet effectif**

# Reproductibilité

- 15 à 30 mesures d'un échantillon (en général le CQI), dans des conditions différentes (opérateur, lot de réactif, calibration différents).
- Pas plus de 2 valeurs par série ou par jour
- Il est recommandé d'utiliser plusieurs niveaux de concentration (bas, moyen, élevé) choisis en fonction des valeurs physiologiques
- le coefficient de variation (CV) des valeurs expérimentales est calculé pour chaque niveau
- Le CV obtenu est comparé à la limite acceptable du CV préalablement défini par le Biologiste

# Test de dilution

- **Linéarité:** la concentration mesurée en fonction de la dilution ou la concentration mesurée en fonction de la concentration théorique est une droite
- Le défaut de linéarité avec une sous-estimation dans la zone des fortes concentrations peut témoigner d'un effet crochet
- Estimation de l'erreur systématique: en l'absence d'erreur absolue constante, on obtient une droite passant par l'origine, mais il faut comparer l'ordonnée à l'origine à 0 par un test statistique

# Contamination

- A réaliser si nécessaire en fonction du process analytique ou en cas de paramètres sensibles
- Après rinçage de l'appareil, un échantillon élevé (ou positif fort) est analysé 3 fois consécutivement suivi d'un échantillon bas également passé 3 fois
- Une absence de contamination peut-être démontrée si la variation entre les résultats bas est  $\leq$  au CV de reproductibilité du niveau bas

# Limite de détection (détectabilité)

- Il s'agit du plus petit signal exprimé en quantité ou en concentration qui peut être distingué avec une probabilité donnée d'un blanc de réaction réalisé dans les meilleures conditions.
- L'estimation se fait avec 30 mesures répétées du blanc dans une même série
- On calcule la moyenne obtenue ( $m$ ) et l'écart-type ( $s$ ) exprimé en concentration de ces 30 mesures
- Limite de détection =  $m + 3s$

# Sensibilité

- Sensibilité (terminologie internationale)
- = quotient de la variation du signal mesuré sur la variation correspondante de concentration (varie avec la concentration dans le domaine de l'immunoanalyse)
- Sensibilité  $\neq$  limite de détection

# Comparaison de méthodes

- Analyser en simple par les 2 techniques dans des conditions de temps les plus proches, au moins 40 échantillons de patients couvrant le domaine physiopathologique.
- Il est conseillé d'utiliser
- la méthode des différences  $X_i - Y_i$  qui teste l'hypothèse  $Y - X = 0$ ,
- la méthode des rapports teste l'hypothèse  $Y/X = 1$
- si l'on choisit d'utiliser un test relatif à l'hypothèse  $Y = X$  (régression) il faut réaliser une comparaison entre l'ordonnée à l'origine et la pente à 0 et 1

# Corrélation d'appareils

## appareils en miroir ou en back up

- **Analyser en simple sur les 2 appareils dans des conditions de temps les plus proches, au moins 30 valeurs (CQI) couvrant le domaine physiopathologique.**
- **Si plus de 2 appareils, corréler tous les appareils entre eux  
(ex : appareil 1 et 2, appareil 2 et 3, appareil 1 et 3)**
- **Les résultats doivent répondre aux mêmes règles que celles présentées précédemment**

## Spécifications générales et techniques

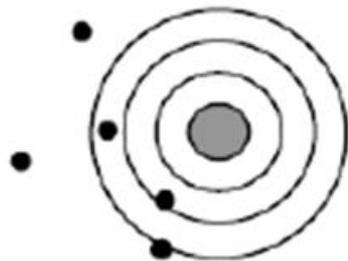
<b>Types de modules</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Module <b>cobas ISE</b> : module électrolytes</li><li>• Module <b>cobas c 701</b> : module photométrie</li><li>• Module <b>cobas c 502</b> : module photométrie</li><li>• Module <b>cobas e 801</b> : module ElectroChimiLuminescence</li><li>• Module <b>cobas e 602</b> : module ElectroChimiLuminescence</li></ul>
<b>Combinaisons</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Plus de 100 combinaisons permettant d'associer les différents types de modules (jusqu'à 4 modules par plateforme analytique) :<ul style="list-style-type: none"><li>- Configurations associant les modules de chimie (c 701 et c 502)</li><li>- Configurations associant les modules d'immuno-analyse (e 801, e 602)</li><li>- Configurations mixant les modules de chimie et d'immuno-analyse</li></ul></li></ul>
<b>Cadence de tests</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Jusqu'à 9 800 tests/h en chimie clinique</li><li>• Cadence par module :<ul style="list-style-type: none"><li>ISE : 900 ou 1 800 tests/h, c 701 : 2 000 tests/h, c 502 : 600 tests/h</li></ul></li><li>• Jusqu'à 1 200 tests/h en immuno-analyse</li><li>• Cadence par module : e 801 : 300 tests/h, e 602 : 170 tests/h</li></ul>
<b>Nombre de canaux</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• De 50 à 270 canaux réactifs</li><li>• ISE : 3</li><li>• Module c 701 : 70</li><li>• Module c 502 : 60</li><li>• Module e 801 : 48</li><li>• Module e 602 : 25</li></ul>
<b>Types d'échantillons</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sérum, plasma, urine, CSF, sang total</li></ul>

## Solutions pré-analytiques associées

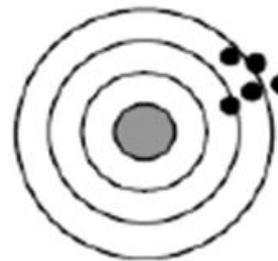
- › CCM (cobas Connection Module)
- › MODULAR® PRE-ANALYTICS EVO
- › Système préanalytique cobas p 312
- › Système préanalytique cobas® 8100
- › Systèmes préanalytiques cobas p 612/cobas p 512
- › Unités post-analytiques cobas p 501 / cobas p 701



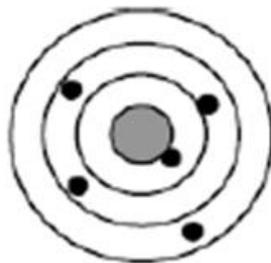
cobas® 8000 modular analyzer series



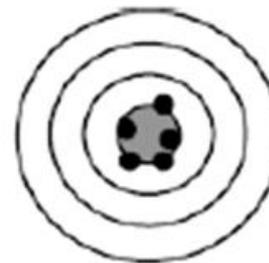
Ni juste, ni fidèle (inexact)  
(erreurs aléatoire + systématique)



Pas juste, mais fidèle  
(erreur systématique)



Juste, mais pas fidèle  
(erreur aléatoire)



Juste et fidèle  
(exact)

*Figure 4: Représentation de l'erreur analytique d'une méthode sous forme de cibles (20)*

# Incertitude de mesure

- **L'évaluation est à faire :**
  - par niveau lorsque possible
  - à la mise en place de l'analyse au laboratoire
  - à confronter aux spécifications édictées par la SFBC et/ou au Ricos
  
- **Réévaluation :**
  - préconisée tous les ans par le Guide du COFRAC
  - à chaque changement significatif de technique (ex : automates, réactifs)

# Intervalles de référence

- Les statistiques classiques moyenne , écart-type sont mal adaptées à la description des distributions asymétriques.
- Lorsque le paramètre a une distribution normale gaussienne, ce qui est loin d'être la règle générale, l'écart type prend tout son sens.
- Dans l'intervalle 1s, on trouve 68% de la population.
- Dans l'intervalle 2s, on trouve 95% de la population.
- Dans l'intervalle 3s, on trouve 99,7% de la population.
- On appelle ces intervalles les plages de normalité à niveau de confiance de 68%, 95%, 99,7%.

# Résultats

- **Confronter l'ensemble des résultats obtenus (y compris les dérogations) aux besoins préalablement définis par le Biologiste et conclure sur l'avis d'aptitude ou d'inaptitude de la méthode.**
- **Remarque : si pour l'un des critères, le résultat obtenu n'est pas dans les limites acceptables, le Biologiste doit justifier pourquoi il accepte le dossier.**

# Confirmation des performances en routine

- **Validation en continue par le suivi et l'exploitation des CQI et EEQ**
- **Pour les analyses effectuées selon différentes méthodes/appareils ou sur des sites différents, vérifier les corrélations à des périodes définies, adaptées aux caractéristiques des procédures ou des instruments**

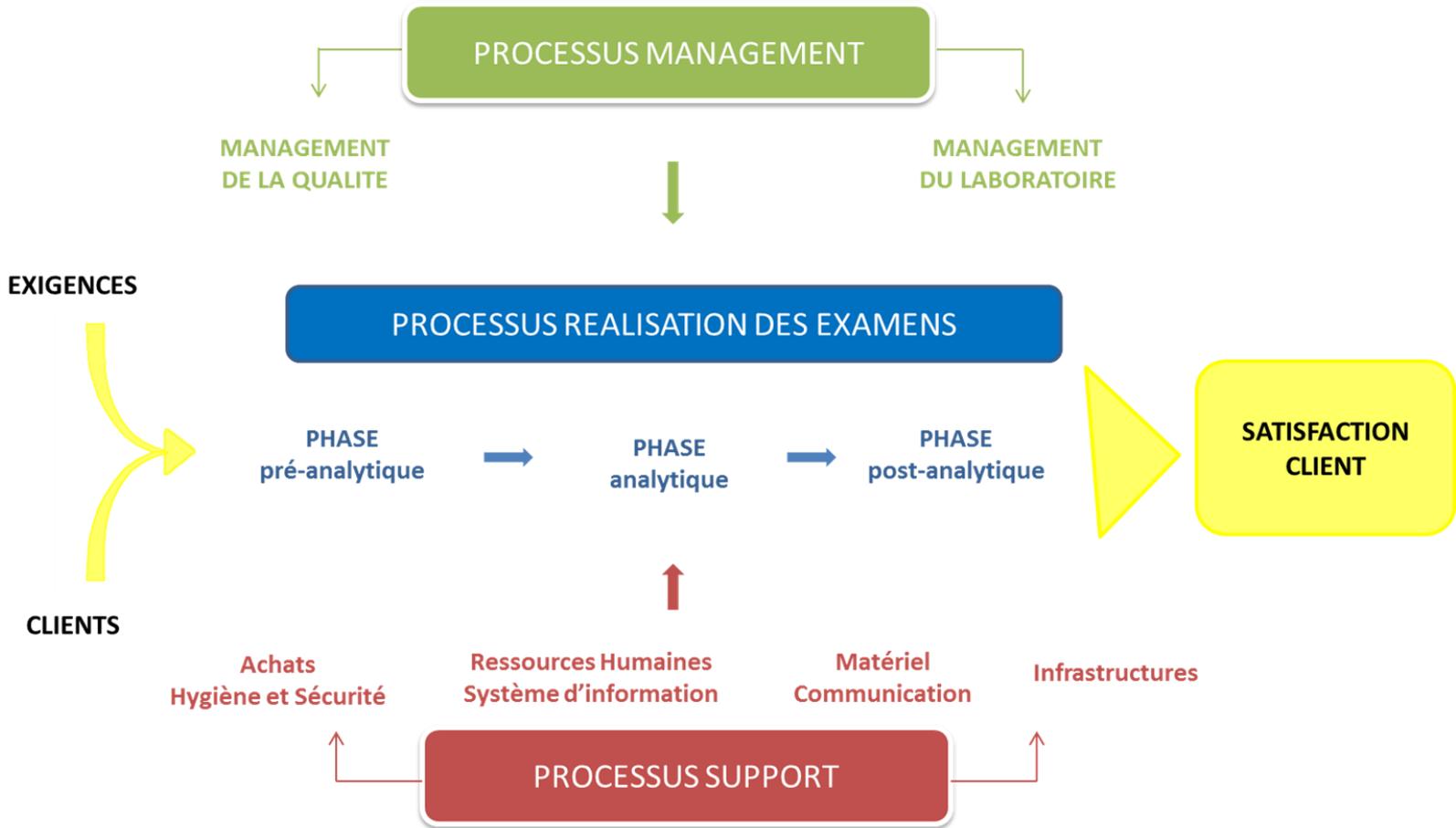
# QUAND DOIT ON PROCÉDER A LA VALIDATION DES MÉTHODES ?

- Avant la mise en place d'une méthode d'analyse en routine (pour s'assurer que la méthode répond aux besoins)
- A chaque évolution impactant le protocole analytique un complément est nécessaire
- A chaque changement de méthode, d'appareil ou de réactif un nouveau dossier de validation doit être réalisé
- Pour passer les paramètres dans sa portée d'accréditation Cofrac => validation a posteriori

# Dossier de validation

- **Mode Opérateur Analytique Standard**
- **Notice fournisseur ou bibliographie ou document de référence.**
- **CQI : plusieurs niveaux**
- **EEQ : choix pertinent**
- **Formulaires de calcul**
- **Formulaires de présentation des résultats répondant aux différents points et exigences de la norme NF EN ISO 15189**

# Norme ISO 15189: version 2012



# Norme ISO 15189: version 2012

**Périodicité type de revue documentaire**

**Elaboration d'une procédure de gestion des risques**

**Prestations de conseils = obligation du rôle du  
Biologiste médical:**

- en phases pré analytique : conseil des prescripteurs pour le choix des examens, la fréquence de prescription, le type d'échantillon requis**
- en phase post analytique : Interprétation des résultats**

# Norme ISO 15189: version 2012

- **Les activités d'amélioration doivent être menées dans des domaines à la priorité la plus élevée en fonction des évaluations des risques.**
- **Des plans d'action pour l'amélioration doivent être élaborés, documentés et mis en œuvre de façon appropriée.**
- **L'efficacité des actions menées doit être déterminée par l'intermédiaire d'une revue dédiée à ce sujet ou d'un audit du secteur concerné.**
- **Mener une analyse de risque des processus**

# Norme ISO 15189: version 2012

- **Définir des indicateurs qualité pour surveiller les performances du LBM**
  - - processus pré analytique
  - - processus analytique
  - - processus post analytique
- **Contribution du LBM aux soins prodigués au patients (ex : délais de rendu des résultats urgents)**
- **Délai de rendu des résultats**
- **Pour chaque indicateur : objectif, cible, responsable, fréquence de publication, analyse périodique**

# Mise à jour SH GTA 04-rév.01 Avril 2015

## notion de gestion des risques

MAITRISE DES RISQUES (le laboratoire adaptera les points critiques à maîtriser à partir du tableau ci-dessous pour chaque paramètre vérifié/validé)				
5M	Points critiques	Echelle de criticité <sup>8</sup>	Éléments à maîtriser	Moyens de maîtrise (formation du personnel, vérification expérimentale, jeux d'essai, ...) Documents (procédure, instruction, enregistrement, ...) avec les références du SMQ du laboratoire
Matériau (échantillons)	Identité		Formation et information du personnel	Procédure d'identitovigilance du laboratoire
	Préparation du patient		Information des patients et préleveurs	Instructions de prélèvement
	Type de contenants		Formation des préleveurs	Instructions de prélèvement, modalités de transport, ...
	Nature et volume de l'échantillon		Contrôle à réception	Critères d'acceptation/de refus
	Délai et température avant traitement analytique		Gestion logistique (navettes, enceintes de transport)	
	Interférences		Formation des préleveurs Contrôle à réception	
---				
Milieu	Conditions de conservation des échantillons (t°, ...)		Métrologie/survi des enceintes	Instructions de conservation Enregistrements métrologiques
	Conditions de conservation et d'utilisation des réactifs (t°, ...)			
	Exigences environnementales pour le matériel ou l'opérateur		Conditions environnementales (statiques et/ou dynamiques dans le temps) Lecture à la lumière du jour	Exigences / manuel d'utilisation du fournisseur Enregistrements des conditions environnementales
	---			

# Mise à jour SH GTA 04-rév.01 Avril 2015

## notion de gestion des risques

MAITRISE DES RISQUES				
(le laboratoire adaptera les points critiques à maîtriser à partir du tableau ci-dessous pour chaque paramètre vérifié/validé)				
5M	Points critiques	Echelle de criticité <sup>8</sup>	Éléments à maîtriser	Moyens de maîtrise (formation du personnel, vérification expérimentale, jeux d'essai, ...) Documents (procédure, instruction, enregistrement, ...) avec les références du <b>SMQ</b> du laboratoire
Matériel (équipements)	Qualité de l'eau		Mesure de la résistivité / stérilité	Traçabilité des vérifications
	Surveillance des dérives		Périodicité des maintenances Maîtrise des équipements (suivi métrologique, raccordement, ...)	Enregistrements des maintenances Traçabilité métrologique, CIQ/EEQ
	Contamination		Respect des conditions opératoires du fournisseur	Bibliographie et/ou enregistrement de l'essai sur site
	Informatique embarquée		Paramétrage, étalonnage, connexions, archivage des données, ...	Enregistrements des jeux d'essai
	...			
Matériel (réactifs)	Conservation et conditions d'utilisation		Métrologie des enceintes (cartographie et suivi des températures)	Fiches fournisseur Traçabilité métrologique
	Gestion des stocks		Acceptation à réception des réactifs Gestion des stocks	Procédure de gestion des stocks (y compris acceptation à chaque livraison)
	Reconstitution des réactifs, étalons, contrôles		Métrologie des pipettes Respect du mode opératoire de reconstitution	Traçabilité métrologique Instructions de reconstitution
	...			
Méthode	Limites de la méthode (détection, quantification, linéarité, interférences, ...)		Limite de détection, limite de quantification, linéarité, interférences, ... Sensibilité, spécificité	Voir §9.6.1.7
	Incertitudes de mesure		Calcul des incertitudes de mesure (non quantifiable pour les méthodes qualitatives)	Voir §9.6.1.5
	...			

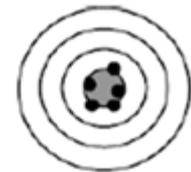
# Mise à jour SH GTA 04-rév.01 Avril 2015

## notion de gestion des risques

MAITRISE DES RISQUES				
(le laboratoire adaptera les points critiques à maîtriser à partir du tableau ci-dessous pour chaque paramètre vérifié/validé)				
5M	Points critiques	Echelle de criticité <sup>a</sup>	Éléments à maîtriser	Moyens de maîtrise (formation du personnel, vérification expérimentale, jeux d'essai, ...) Documents (procédure, instruction, enregistrement, ...) avec les références du SMQ du laboratoire
Main d'œuvre (Personnel)	Compétence et maintien de compétence du personnel		Formation et évaluation des compétences du personnel, plan de formation Disponibilité du personnel pour assurer le respect de la procédure (par exemple tests à lecture subjective)	Enregistrements des compétences du personnel Traçabilité de l'occupation des postes de travail
	...			

## 7.1 Maîtrise de la documentation – méthodologie

L'élaboration de documents de vérification/validation est importante car si beaucoup d'informations et de résultats sont collectés, ceux-ci doivent faire l'objet d'une exploitation statistique des données et d'une synthèse dans un dossier cohérent et clair, avec une acceptation formelle par un responsable désigné de la validité opérationnelle de la technique.

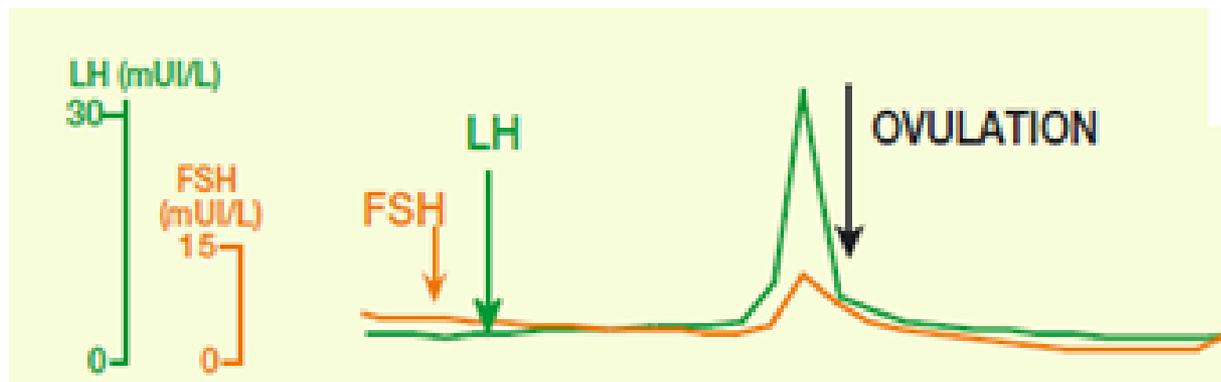


Juste et fidèle  
(exact)

# Questions?

# FSH

- Glycoprotéine, 2 sous-unité  $\alpha$  et  $\beta$  (PM 29,5KDa)
- Synthétisée par l'antéhypophyse (pulsatile)
- Sous l'influence du LH-RH
- Rétro-contrôle par E2/Pg/InhB
- Variation en fonction de la phase du cycle



# FSH

- Phase pré-analytique
- - Se référer à la notice fournisseur
- - Sérum le plus souvent
- - Conservation
- Renseignements cliniques: JC3-JC5

## Prélèvement et préparation des échantillons

Seuls les types d'échantillons suivants ont été testés.

Sérum recueilli sur tubes de prélèvement standard ou contenant un gel séparateur.

Plasma recueilli sur héparinate de lithium, de sodium, d'ammonium et EDTA tripotassique. Les échantillons de plasma recueillis sur citrate de sodium ou sur fluorure de sodium/oxalate de potassium donnent

respectivement des résultats d'env. 20 et 14 % inférieurs aux concentrations obtenues dans le sérum.

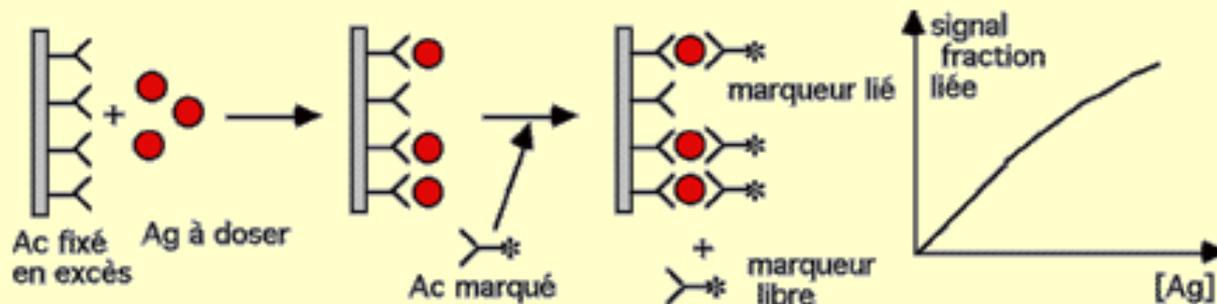
Stabilité: 14 jours entre 2 et 8 °C, 6 mois à -20 °C.<sup>6</sup> Ne congeler qu'une fois.

Roche Cobas

# FSH

## Technique immunométrique: 2 anticorps monoclonaux Standardisation FSH WHO 2nd IRP78/549

### Dosages avec un excès de réactif : méthodes immunométriques ou méthodes directes



La totalité de l'antigène à doser se lie à l'anticorps fixé. Il est ensuite révélé par un anticorps marqué. On mesure la fraction liée qui augmente avec la concentration en antigène à doser (linéairement pour de faibles concentrations). Cette méthode est plus spécifique que la précédente, car elle utilise deux épitopes (sites antigéniques) différents de l'antigène ; elle est donc inutilisable pour les haptènes. Elle est aussi plus sensible.

# FSH

- Répétabilité
- Reproductibilité

Analyseurs Elecsys 2010 et cobas e 411					
		Répétabilité		Précision Intermédiaire	
Echantillon	Moyenne mUI/mL	SD mUI/mL	CV %	SD mUI/mL	CV %
Sérum humain 1	1.2	0.02	1.8	0.06	5.3
Sérum humain 2	50.4	0.74	1.5	1.90	3.8
Sérum humain 3	103	1.85	1.8	5.24	5.1
PC <sup>c)</sup> Universal 1	11.1	0.22	2.0	0.41	3.7
PC Universal 2	28.9	0.40	1.4	0.85	2.9

c) PC = PreciControl

Roche Cobas

# FSH

- **Domaine de mesure: 0,1 à 200,0 UI/L**
- **Sensibilité: < 0,1 UI/L**
- **Spécificité: LH, TSH, hCG, SUAL < 0,1%**
- **Interférences/ réactions croisées...**
  - - hémolyse, bilirubine, lipides, ...
  - - biotine < 5mg/j ( chimiluminescence)
  - - Ac hétérophiles, FR, Ac anti-murins, ...



# FSH

- Valeurs usuelles

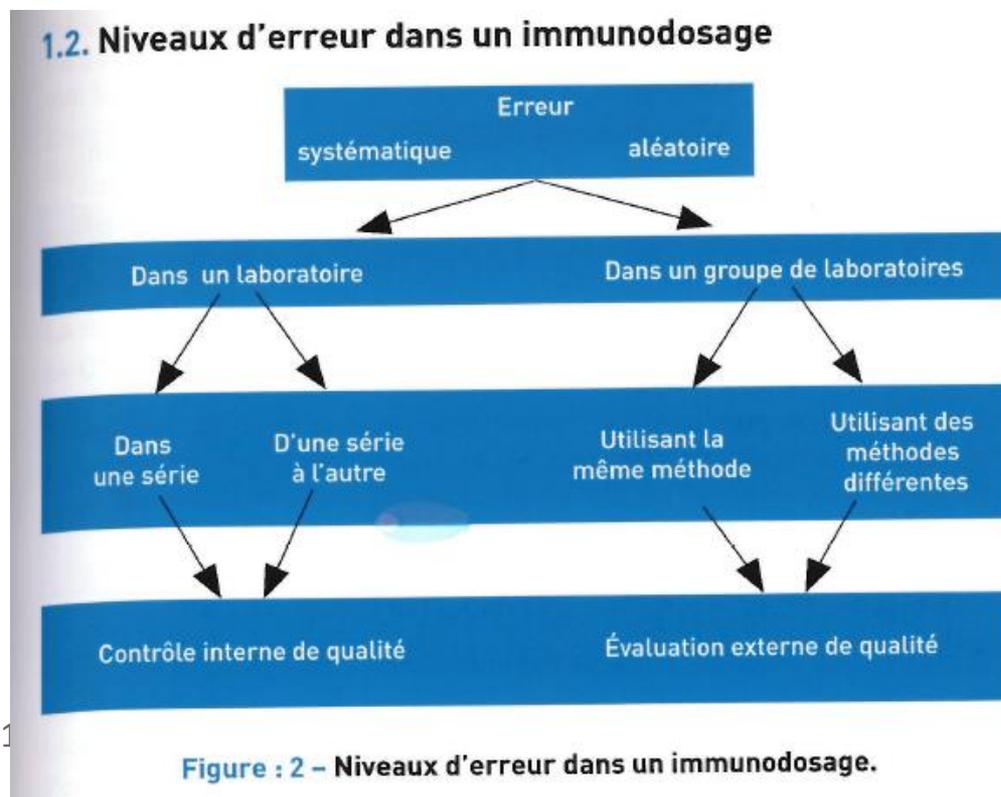
	Femmes normalement réglées			Femmes ménopausées
	P.Folliculaire	Pic pré-ovulatoire	Phase lutéale	
FSH (mIU/mL)	3 à 8	4 à 18	2 à 8	20 à 130

Cahier de Formation N°30-2004

- **Interprétation chez la femme:**
- **Dosage de 1<sup>ère</sup> intention pour l'exploration de l'hypofertilité**
  - étiologie d'une aménorrhée
  - évaluation réserve ovarienne (JC3-JC5)

# FSH

- Hétérogénéité de la FSH/ reconnaissance par les MAb/ fraction glucidique
- CQI/EEQ/CIM



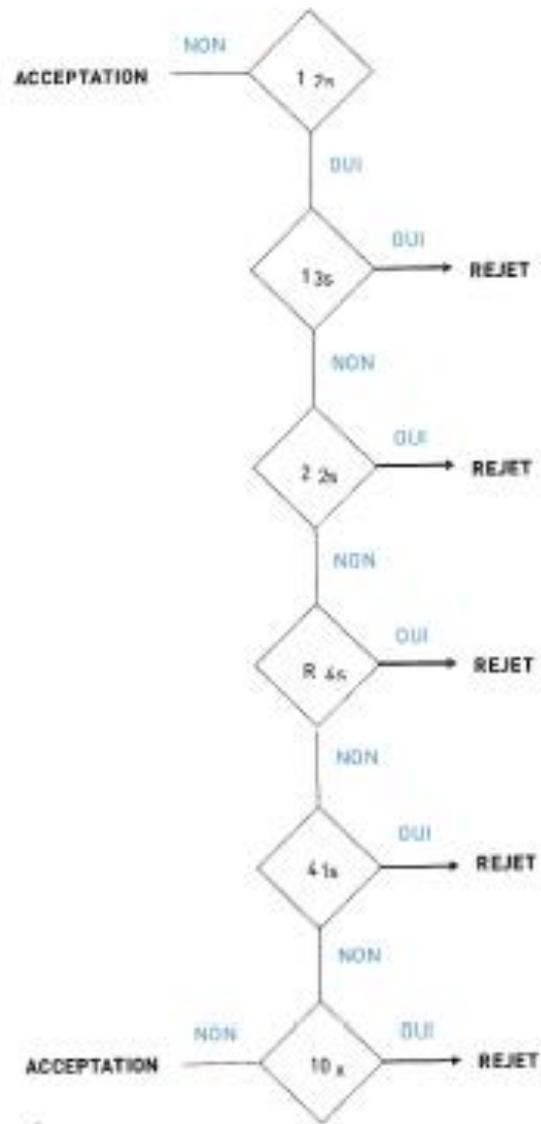
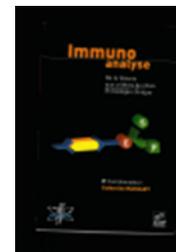
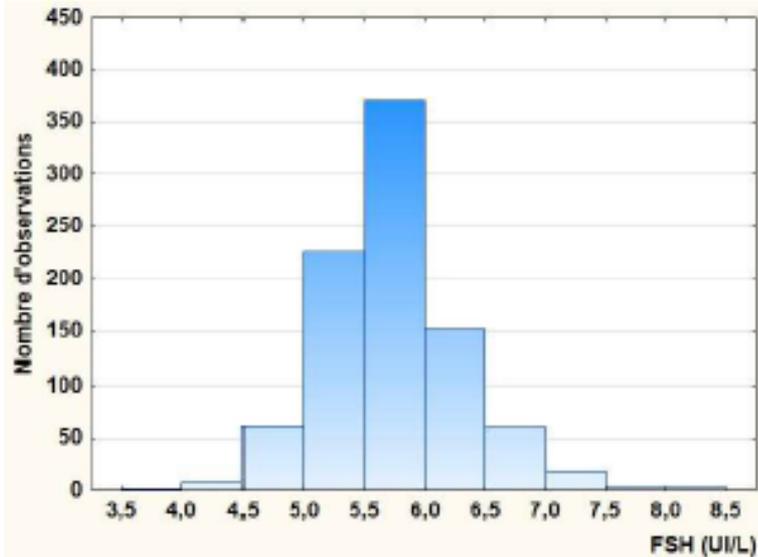


Figure : 7 - Logigramme décisionnel pour deux niveaux de contrôle.

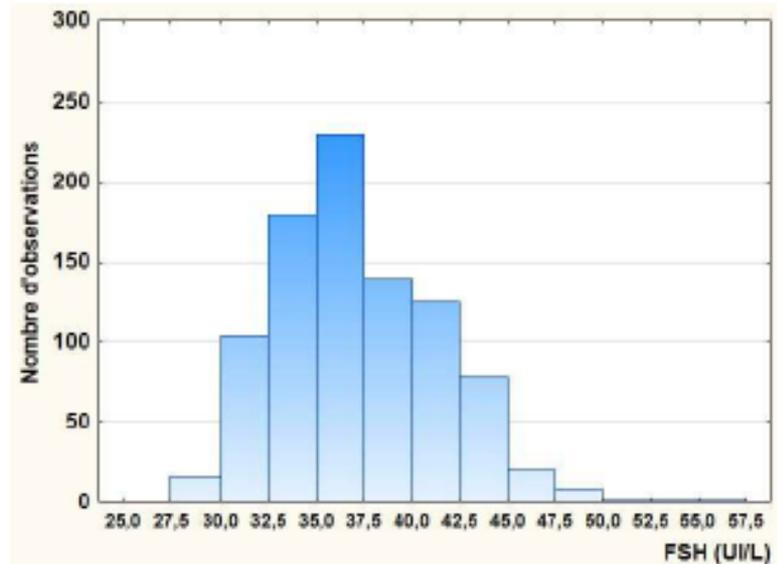


## FSH (UI/L)

Echantillon IA72



Echantillon IA73



Effectif.	Moyenne gén. Tr.	CV Tr.
902	5,62*	7,2%

\* La dispersion des résultats d'une technique à une autre étant importante, la moyenne ci-dessus est donnée à titre indicatif.

Effectif.	Moyenne gén. Tr.	CV Tr.
904	36,77*	10,2%

\* La dispersion des résultats d'une technique à une autre étant importante, la moyenne ci-dessus est donnée à titre indicatif.

# 16MD09 / FSH (UI/L)

Limites acceptables à ± 31,8 % (Ricos minimal)  
Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528)

Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS	1		609	6,82	11,1		
ABBOTT Architect	RJ U4Y		102	6,09	5,1	-10,7	4,15 - 8,03
BECKMAN Access/DxI/DxC/Lxi	QE		85	7,33	7,4	7,5	5,00 - 9,66
- dont Access/Access2 - Dx C 600/600i	QE ULA, DCP		11	7,09	6,7	4,0	4,84 - 9,34
- dont DXi 800 / 600 i	QE UCD		74	7,37	7,4	8,1	5,03 - 9,71
BIOMERIEUX Vidas/MiniVidas/Vidas 3	DB UGV, UGW, UGT		44	6,65	5,3	-2,5	4,54 - 8,76
ORTHO CLINICAL Vitros	P5 U4V, U4W, FKI		16	5,73	5,1	-16,0	3,91 - 7,55
ROCHE Elecsys/Modular/Cobas	RD		243	6,67	3,7	-2,2	4,55 - 8,79
- dont Elecsys / Cobas e 411	RD UWG, UWF, UWL		23	6,86	3,3	0,6	4,68 - 9,04
- dont Modular	RD UWH		14	6,63	3,2	-2,8	4,52 - 8,74
- dont Cobas e 601/e 602	RD UWR, UWT		205	6,65	3,7	-2,5	4,54 - 8,76

Note : TB zscore -0,6 Biais -2,3%

## 16MD09 / FSH (UI/L)

Limites acceptables à  $\pm 31,8\%$  (Ricos minimal)  
 Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528)

SIEMENS ADVIA Centaur	SI		71	8,90	5,6	30,5	6,07 - 11,73
- dont Centaur /Centaur XP/XPT	SI U4S, DTN		71	8,90	5,6	30,5	6,07 - 11,73
SIEMENS Dimension VISTA	SQ DFJ		22	6,17	2,9	-9,5	4,21 - 8,13
TOSOH AIA 600II/1800/2000	DL UEC, UEP, UER		20	8,75	4,8	28,3	5,97 - 11,53

# 16MD10 / FSH (UI/L)

Limites acceptables à ± 31,8 % (Ricos minimal)  
Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528)

Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS	1		609	20,26	6,6		
ABBOTT Architect	RJ U4Y		102	19,06	5,2	-5,9	13,00 - 25,12
BECKMAN Access/DxI/DxC/Lxi	QE		85	22,16	5,8	9,4	15,11 - 29,21
- dont Access/Access2 - DxC 600/600i	QE ULA, DCP		11	21,92	6,4	8,2	14,95 - 28,89
- dont DXi 800 / 600 i	QE UCD		74	22,20	5,8	9,6	15,14 - 29,26
BIOMERIEUX Vidas/MiniVidas/Vidas 3	DB UGV, UGW, UGT		43	21,06	6,0	3,9	14,36 - 27,76
ORTHO CLINICAL Vitros	P5 U4V, U4W, FKI		16	16,45	5,5	-18,8	11,22 - 21,68
ROCHE Elecsys/Modular/Cobas	RD		244	20,02	3,2	-1,2	13,65 - 26,39
- dont Elecsys / Cobas e 411	RD UWG, UWF, UWL		23	20,32	3,3	0,3	13,86 - 26,78
- dont Modular	RD UWH		14	19,89	2,5	-1,8	13,56 - 26,22
- dont Cobas e 601/e 602	RD UWR, UWT		206	20,00	3,3	-1,3	13,64 - 26,36

Note : TB zscore -0,9 Biais -3,0%

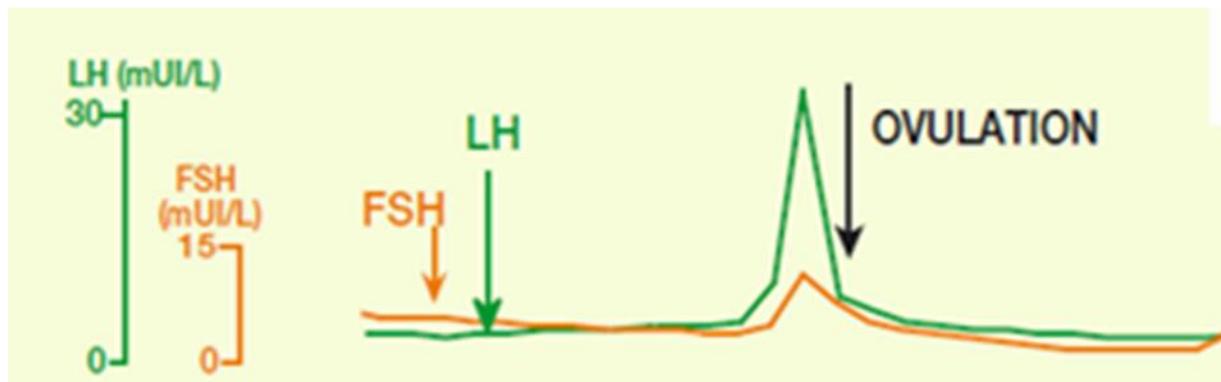
## 16MD10 / FSH (UI/L)

Limites acceptables à  $\pm 31,8\%$  (Ricos minimal)  
 Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528)

SIEMENS ADVIA Centaur	SI							71	<b>20,42</b>	3,9	0,8	13,93 - 26,91
- dont Centaur /Centaur XP/XPT	SI U4S, DTN							71	<b>20,42</b>	3,9	0,8	13,93 - 26,91
SIEMENS Dimension VISTA	SQ DFJ							22	<b>20,18</b>	3,0	-0,4	13,76 - 26,60
TOSOH AIA 600II/1800/2000	DL UEC, UEP, UER							20	<b>26,56</b>	4,1	31,1	18,11 - 35,01

# LH

- Glycoprotéine, 2 sous-unité  $\alpha$  et  $\beta$  ( PM 29,5 KDa)
- Synthétisée par l'antéhypophyse (pulsatile)
- Sous l'influence du LH-RH
- Rétro-contrôle par E2/Pg
- Variation en fonction de la phase du cycle



# LH

- Phase pré-analytique
- - Se référer à la notice fournisseur
- - Sérum le plus souvent
- - Conservation
- Renseignements cliniques

## **Prélèvement et préparation des échantillons**

Seuls les types d'échantillons suivants ont été testés et peuvent être utilisés:

Sérum recueilli sur tubes de prélèvement standard ou contenant un gel séparateur.

Plasma recueilli sur héparinate de lithium, de sodium, d'ammonium, EDTA tripotassique et fluorure de sodium/oxalate de potassium. En cas d'utilisation de citrate de sodium, les résultats obtenus doivent être corrigés de + 10 %.

Critère d'acceptabilité: recouvrement entre 90 et 110 % de la valeur du sérum ou pente entre 0.9 et 1.1 + ordonnée à l'origine <  $\pm 2 \times$  limite de détection + coefficient de corrélation > 0.95.

Stable 14 jours entre 2 et 8 °C, 6 mois à -20 °C. Ne congeler qu'une seule fois.<sup>6</sup>

Roche Cobas

# LH

- **Technique immunométrique: 2 anticorps monoclonaux**
- **Standardisation LH 2<sup>nd</sup> IS NIBSC 80/552**
- **Répétabilité**
- **Reproductibilité**

Analyseurs Elecsys 2010 et cobas e 411

Echantillon	Moyenne mUI/mL	Répétabilité <sup>c)</sup>		Précision Intermédiaire	
		SD mUI/mL	CV %	SD mUI/mL	CV %
Sérum humain 1	0.54	0.01	1.8	0.03	5.2
Sérum humain 2	27.2	0.21	0.8	0.54	2.0
Sérum humain 3	50.7	0.41	0.8	1.01	2.0
PreciControl Universal 1	9.38	0.11	1.1	0.19	2.0
PreciControl Universal 2	44.8	0.42	0.9	0.83	1.9

c) Répétabilité = précision intra-série

Roche Cobas

# LH

- **Domaine de mesure: 0,1 à 200,0 UI/L**
- **Sensibilité: < 0,1 UI/L**
- **Spécificité: FSH, TSH, hCG, SUAL < 0,1%**
- **Interférences/réactions croisées...**
  - - **hémolyse, bilirubine, lipides, ...**
  - - **biotine < 5mg/j (chimiluminescence)**
  - - **Ac hétérophiles, FR, Ac anti-murins, ...**

# LH

- Valeurs usuelles

	Femmes normalement réglées			Femmes ménopausées
	P.Folliculaire	Pic pré-ovulatoire	Phase lutéale	
LH (mUI/mL)	0,5 à 5	5 à 30	0,5 à 5	> 20

Cahier de Formation N°30-2004

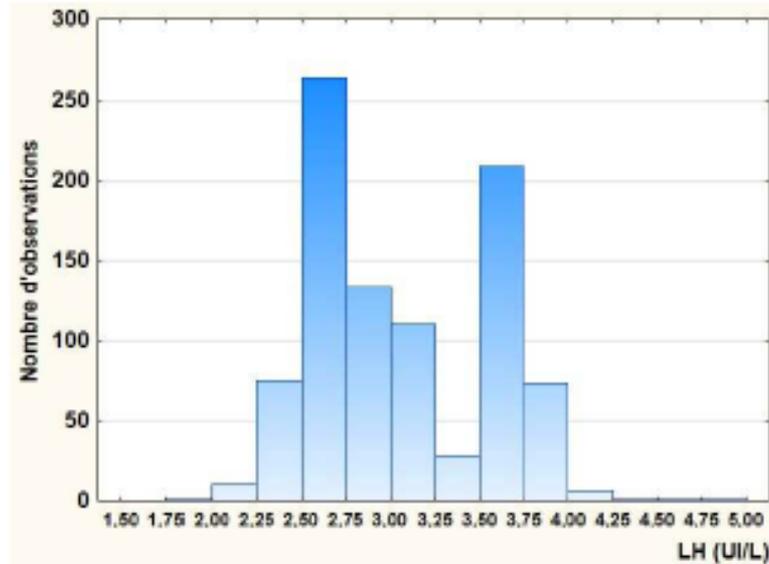
- Interprétation chez la femme:
- Bilan de 1<sup>ère</sup> intention en association avec FSH(JC3-JC5)
- Étiologie d'une aménorrhée,
- SOPK
- Surveillance des ovulations (1/2 vie= 20mn)

# LH

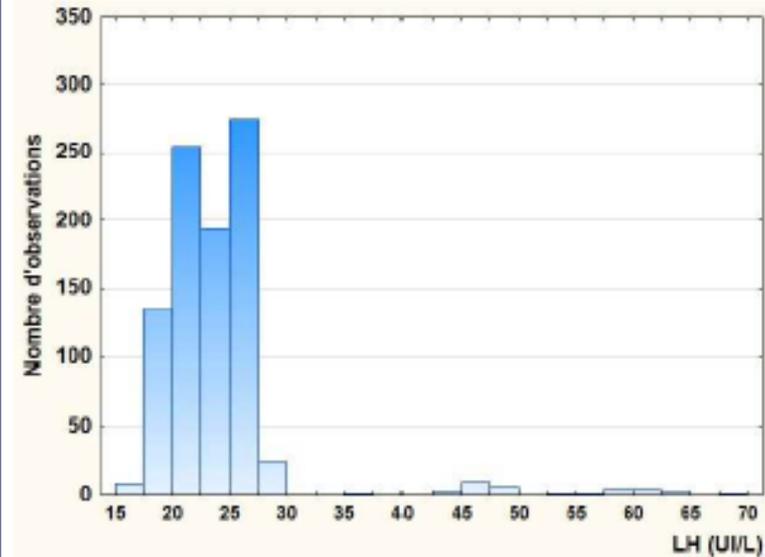
- **Hétérogénéité de la LH/reconnaissance par les MAb/ fraction glucidique**
- **CQI/EEQ/CIM**

## LH (UI/L)

**Echantillon IA72**



**Echantillon IA73**



<b>Effectif.</b>	<b>Moyenne gén. Tr.</b>	<b>CV Tr.</b>
916	3.0*	16,4%

\* La dispersion des résultats d'une technique à une autre étant importante, la moyenne ci-dessus est donnée à titre indicatif.

<b>Effectif.</b>	<b>Moyenne gén. Tr.</b>	<b>CV Tr.</b>
921	23,0 *	11,5%

\* La dispersion des résultats d'une technique à une autre étant importante, la moyenne ci-dessus est donnée à titre indicatif.

14HOR1 – mai 2015

3/3

ANSM – 143/147, Bd Anatole France – F 93285 Saint-Denis cedex – 01 55 87 42 41

## 16MD09 / LH (UI/L)

Limites acceptables à ± 27,9 % (Ricos souhaitable)  
Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528)

Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS	1		702	4,60	13,3		
ABBOTT Architect	RJ U4Y		111	3,22	5,4	-30,0	2,32 - 4,12
BECKMAN Access/DxI/DxC/Lxi	QE		95	4,57	7,0	-0,7	3,29 - 5,85
- dont Access/Access2 - DxC 600/600i	QE ULA, DCP		16	4,76	5,8	3,5	3,43 - 6,09
- dont DXi 800 / 600 i	QE UCD		78	4,53	6,6	-1,5	3,27 - 5,79
BIOMERIEUX Vidas/MimiVidas/Vidas 3	DB UGV, UGW, UGT		53	4,53	7,1	-1,5	3,27 - 5,79
ORTHO CLINICAL Vitros	P5 U4V, U4W, FKI		17	10,19	10,0	121,5	7,35 - 13,03
ROCHE Elecsys/Modular/Cobas	RD		289	4,96	3,7	7,8	3,58 - 6,34
- dont Elecsys / Cobas e 411	RD UWG, UWF, UWL		36	5,03	6,4	9,3	3,63 - 6,43
- dont Modular	RD UWH		14	4,99	4,0	8,5	3,60 - 6,38
- dont Cobas e 601/e 602	RD UWR, UWT		237	4,96	3,4	7,8	3,58 - 6,34
							Note : TB zscore = -0,4 Bias = -1,2%

## 16MD09 / LH (U/L)

Limites acceptables à  $\pm 27,9\%$  (Ricos souhaitable)  
 Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528)

SIEMENS ADVIA Centaur	SI		79	4,27	5,8	-7,2	3,08 - 5,46
- dont Centaur/ Centaur XP/XPT	SI U4S, DTN		79	4,27	5,8	-7,2	3,08 - 5,46
SIEMENS Dimension VISTA	SQ DFJ		26	5,09	4,2	10,7	3,67 - 6,51
TOSOH ALA 600II/1800/2000	DL UEC, UEP, UER		26	4,25	4,4	-7,6	3,06 - 5,44

## 16MD10 / LH (UI/L)

Limites acceptables à  $\pm 27,9\%$  (Ricos souhaitable)  
Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528)

Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS	1		702	17,60	15,8		
ABBOTT Architect	RJ U4Y		111	15,32	5,2	-13,0	11,05 - 19,59
BECKMAN Access/DxI/DxC/Lxi	QE		95	16,19	5,7	-8,0	11,67 - 20,71
- dont Access/Access2 - DxC 600/600i	QE ULA, DCP		16	17,14	5,0	-2,6	12,36 - 21,92
- dont DXi 800 / 600 i	QE UCD		78	16,02	4,8	-9,0	11,55 - 20,49
BIOMERIEUX Vidas/MimiVidas/Vidas 3	DB UGV, UGW, UGT		52	12,28	6,8	-30,2	8,85 - 15,71
ORTHO CLINICAL Vitros	P5 U4V, U4W, FKJ		17	16,43	4,4	-6,6	11,85 - 21,01
ROCHE Elecsys/Modular/Cobas	RD		290	20,12	2,8	14,3	14,51 - 25,73
- dont Elecsys / Cobas e 411	RD UWG, UWF, UWL		36	20,40	3,7	15,9	14,71 - 26,09
- dont Modular	RD UWH		14	20,20	1,7	14,8	14,56 - 25,84
- dont Cobas e 601/e 602	RD UWR, UWT		238	20,08	2,7	14,1	14,48 - 25,68
SIEMENS ADVITA /cobas	ST		70	16,93	4,0	7,5	11,77 - 20,09

Note : TB score -0,5 Bias -1,4%

## 16MD10 / LH (UI/L)

Limites acceptables à  $\pm 27,9\%$  (Ricos souhaitable)  
 Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528)

SIEMENS ADVIA Centaur	SI						79	16,33	4,9	-7,2	11,77 - 20,89
- dont Centaur/ Centaur XP/XPT	SI U4S, DTN						79	16,33	4,9	-7,2	11,77 - 20,89
SIEMENS Dimension VISTA	SQ DFJ						26	17,41	3,7	-1,1	12,55 - 22,27
TOSOH AIA 600II/1800/2000	DL UEC, UEP, UER						26	17,09	5,2	-2,9	12,32 - 21,86

# ESTRADIOL

- **Hormone stéroïde (PM 272Da)**
- **Synthèse par les ovaires**
- **98% lié à la protéine SBP**
- **Sous l'influence de la FSH**
- **Variation en fonction de la phase du cycle**



Cahier de Formation N°30-2004

# ESTRADIOL

- Phase pré-analytique
- - Se référer à la notice fournisseur
- - Sérum le plus souvent
- - Conservation
- Renseignements cliniques

Roche Cobas

## **Prélèvement et préparation des échantillons**

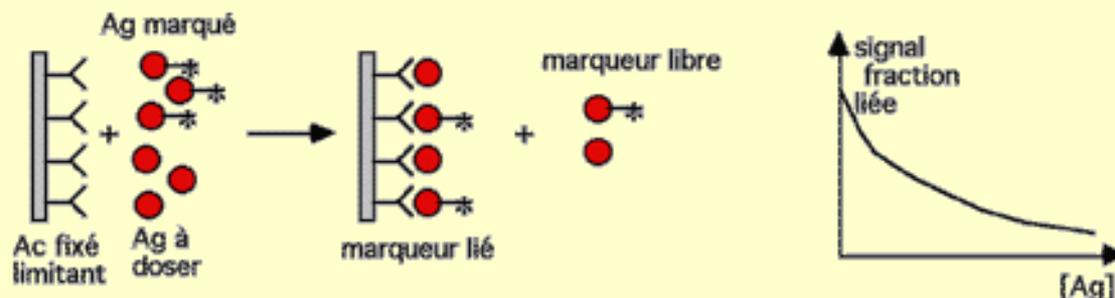
Seuls les types d'échantillons suivants ont été testés et peuvent être utilisés:  
Sérum recueilli sur tubes de prélèvement standard ou contenant un gel séparateur.

Plasma recueilli sur héparinate de lithium, EDTA dipotassique et tripotassique ou sur tubes à gel séparateur.

# ESTRADIOL

- Technique par compétition
- Standardisation par référence CG/SM

## Dosages avec réactif limitant : méthodes par compétition ou méthodes indirectes



L'antigène à doser entre en compétition avec l'antigène marqué pour la liaison à l'anticorps ; la totalité des sites anticorps disponibles est liée. On mesure la fraction liée qui diminue exponentiellement avec la concentration en Ag à doser. On peut procéder en phase liquide homogène ou en phase solide hétérogène ; dans ce dernier cas, la séparation des fractions libre et liée est facilitée. Cette méthode s'applique à tous les antigènes quelle que soit leur taille, y compris les haptènes.

# ESTRADIOL

- Répétabilité
- Reproductibilité

Analyseurs Elecsys 2010 et cobas e 411								
Echant.	Moyenne		Répétabilité <sup>b</sup>			Précision intermédiaire		
	pmol/L	pg/mL	SD pmol/L	SD pg/mL	CV %	SD pmol/L	SD pg/mL	CV %
SH <sup>c</sup> 1	149	40,6	6,37	1,74	4,3	14,8	4,02	9,9
SH 2	334	91,1	8,03	2,19	2,4	19,4	5,29	5,8
SH 3	3337	909	125	34,0	3,7	143	39,0	4,3
SH 4	10639	2899	341	93,0	3,2	651	177	6,1
SH 5	13785	3756	631	172	4,6	874	238	6,3
PC U <sup>d</sup> 1	345	94,1	14,1	3,84	4,1	24,4	6,66	7,1
PC U2	2026	552	83,5	22,8	4,1	99,6	27,1	4,9

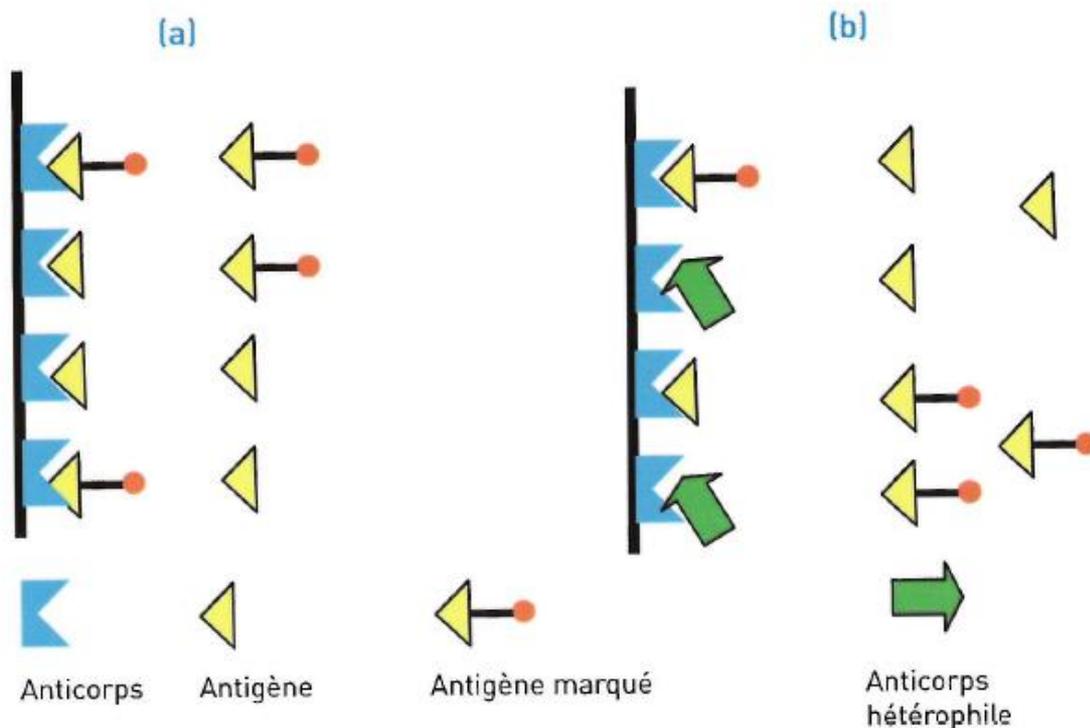
b) Répétabilité = précision intra-série

c) SH = Sérum humain

d) PC U = PreciControl Universal

# ESTRADIOL

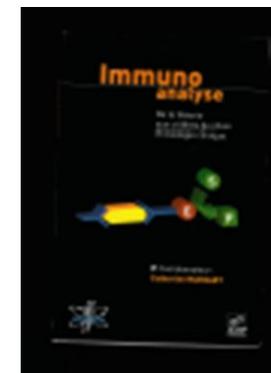
- **Domaine de mesure: 5,0 à 4000 pg/ml**
- **Sensibilité : < 10 pg/ml**
- **Spécificité: divers stéroïdes**
- **Interférences/réactions croisées...**
  - - hémolyse, bilirubine, lipides, ...
  - - biotine < 5mg/j (chimiluminescence)
  - - fulvestrant (réactovigilance 2016)
  - - Ac hétérophiles, FR, Ac anti-murins, ...
- *traitements*



**Figure : 8 – Interférence des anticorps hétérophiles dans un dosage compétitif par défaut d'anticorps.**

**(a) Réaction normale en l'absence d'anticorps hétérophile.**

**(b) L'anticorps hétérophile bloque en partie l'accès de l'antigène et de l'antigène marqué à l'anticorps du dosage. La quantité de marqueur liée est diminuée et l'interférence est positive.**



# ESTRADIOL

- Valeurs usuelles

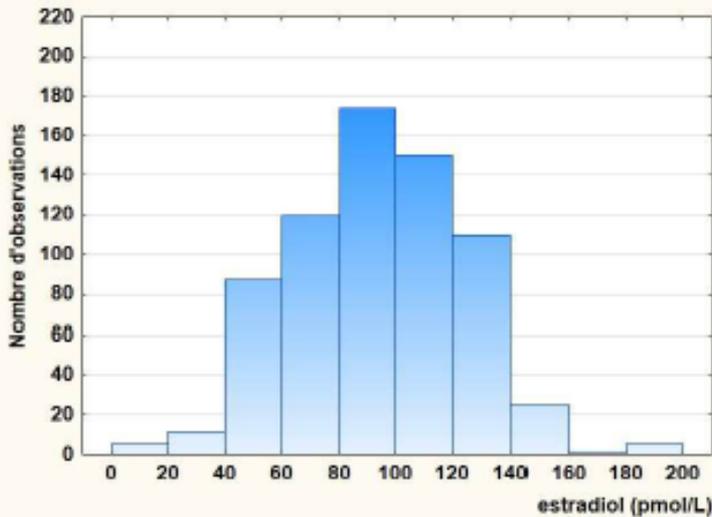
Sujets testés	n	Percentiles			
		50 <sup>e</sup>	5-95 <sup>e</sup>	50 <sup>e</sup>	5-95 <sup>e</sup>
		pmol/L		pg/mL	
<b>Femmes</b>					
• Phase folliculaire	88	228	46,0-607	62,2	12,5-166
• Phase ovulatoire	49	812	315-1828	221	85,8-498
• Phase lutéale	83	389	161-774	106	43,8-211
• Postménopause	32	44,0	< 18,4-201*	12,0	< 5,00-54,7*

- **Interprétation chez la femme:** Roche Cobas
- - en phase folliculaire: reflet de la maturation et de la croissance folliculaire (JC3-JC5)
- - suivi des traitements inducteurs de l'ovulation (1/2 vie courte: quelques heures)

## Estradiol (pmol/L)

### Echantillon IA72

Valeur obtenue par chromatographie en phase gazeuse couplé à la spectrométrie de masse : 75,4 pmol/L



**Effectif.**

**Moyenne gén. Tr.**

**CV Tr.**

686

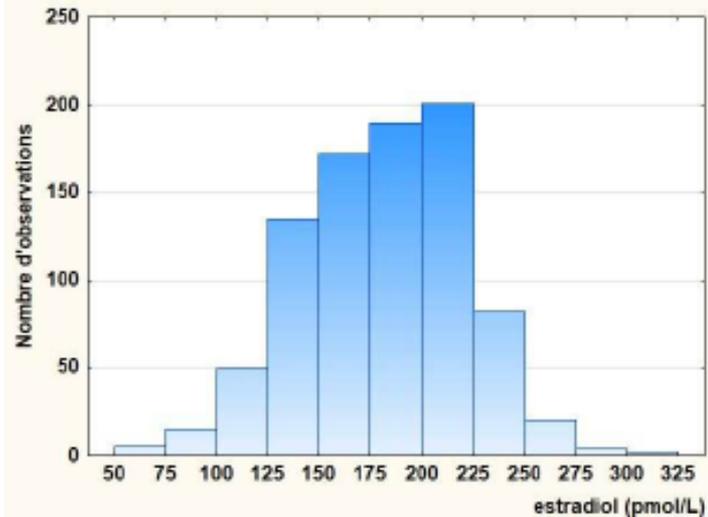
94,0\*

27,9%

\* La dispersion des résultats d'une technique à une autre étant importante, la moyenne ci-dessus est donnée à titre indicatif.

### Echantillon IA73

Valeur obtenue par chromatographie en phase gazeuse couplé à la spectrométrie de masse : 184,1 pmol/L



**Effectif.**

**Moyenne gén. Tr.**

**CV Tr.**

870

182,3\*

18,4%

\* La dispersion des résultats d'une technique à une autre étant importante, la moyenne ci-dessus est donnée à titre indicatif.

# 16MD09 / ESTRADIOL (pmol/L)

Limites acceptables à ± 40,3 % (Ricos minimal)  
Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528)

Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS	P		670	114,2	31,0		
ABBOTT Architect	RJ U4Y		115	127,7	14,2	11,8	76,2 - 179,2
BECKMAN Access/DxI/DxC/Lxi	QE		70	72,4	51,0	-36,6	43,2 - 101,6
- dont Access/Access 2 - DxC 600/600i	QE ULA, DCP		15	64,5	45,8	-43,5	38,5 - 90,5
- dont DXi 800 / 600 i	QE UCD		55	74,0	50,6	-35,2	44,2 - 103,8
BIOMERIEUX Vidas/MiniVidas/Vidas 3	DB UGV, UGW, UGT		55	51,7	19,9	-54,7	30,9 - 72,5
Cisbio Bioassays "US CT"	CN		17	44,3	22,3	-61,2	26,4 - 62,2
DIASORIN LIAISON	S8 UKW, UKV		4	117,9	/		
ORTHO CLINICAL Vitros	P5 U4V, U4W, FKI		8	27,1			
ROCHE Elecsys/Modular/Cobas "E2 III"	RD		286	124,1	12,3	8,7	74,1 - 174,1
- dont Elecsys / Cobas e 411	RD UWG, UWF, UWL		38	115,3	12,3	1,0	68,8 - 161,8
- dont Modular	RD UWH		14	129,7	17,8	13,6	77,4 - 182,0
- dont Cobas e 601/e 602	RD UWR, UWT		232	125,3	11,7	9,7	74,8 - 175,8

Note : B+ zscore 2,4 Bias 27,7%

## 16MD09 / ESTRADIOL (pmol/L)

Limites acceptables: à ± 40,3 % (Risque minimal)  
 Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 15525)

SIEMENS ADVIA Centaur XP/XPT/CP "E-5"	U4S, U4E, DTN						34	140,0	12,3	30,3	00,0 - 200,0
SIEMENS ADVIA Centaur XP/XPT/CP "e- E2"	EI U4S, U4E, DTN						45	152,8	13,8	33,8	91,2 - 214,4
SIEMENS Dimension VISTA	SQ DFJ						22	104,9	18,6	-8,1	62,6 - 147,2
TOSOH AIA 600II/1800/2000	DL UEC, UEP, UER	18					2	80,7	/		
TOSOH biosciences - AIA "hs E2"	EL UEC, UEP, UER						6	64,9	/		

# 16MD10 / ESTRADIOL (pmol/L)

Limites acceptables à ± 26,9 % (Ricos souhaitable)  
 Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528)

Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS	P		715	1442	12,6		
ABBOTT Architect	RJ U4Y		115	1308	3,3	-9,3	956-1660
BECKMAN Access/DxI/DxC/Lxi	QE		84	1565	10,7	8,5	1144-1986
- dont Access/Access 2 - DxC 600/600i	QE ULA, DCP		16	1583	8,5	9,8	1157-2009
- dont DXi 800 / 600 i	QE UCD		68	1562	11,2	8,3	1142-1982
BIOMERIEUX Vidas/MiniVidas/Vidas 3	DB UGV, UGW, UGT		58	1248	6,4	-13,5	912-1584
Cisbio Bioassays "US CT"	CN		17	751	9,7	-47,9	549-953
DIASORIN LIAISON	S8 UKW, UKV		4	1296	/		
ORTHO CLINICAL Vitros	P5 U4V, U4W, FK1		15	1127	7,2	-21,8	824-1430
ROCHE Elecsys/Modular/Cobas "E2 III"	RD		288	1577	3,8	9,4	1153-2001
- dont Elecsys / Cobas e 411	RD UWG, UWF, UWL		38	1556	6,2	7,9	1137-1975
- dont Modular	RD UWH		14	1590	4,1	10,3	1162-2018
- dont Cobas e 601/e 602	RD UWR, UWT		234	1579	3,5	9,5	1154-2004
							Note : TB zscore 2,2 Bias 7,7%

## 16MD10 / ESTRADIOL (pmol/L)

Limites acceptables à  $\pm 26,9\%$  (Ricos souhaitable)  
Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528)

SIEMENS ADVIA Centaur/XP/XPT/CP "E-6"	SI U4S, U4E, DTN						32	1361	5,3	-5,6	995-1727
SIEMENS ADVIA Centaur/XP/XPT/CP "e- E2"	EI U4S, U4E, DTN						45	1382	4,3	-4,2	1010-1754
SIEMENS Dimension VISTA	SQ DFJ						22	1262	4,3	-12,5	923-1601
TOSOH AIA 600II/1800/2000	DL UEC, UEP, UER						20	1376	5,0	-4,6	1006-1746
TOSOH biosciences - AIA "hs E2"	EL UEC, UEP, UER						6	1579	/		

# PROLACTINE

- **Hormone peptidique: 1 seule chaîne de 198 aa**
- **Secrétée par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse**
- **Régulée par la dopamine hypothalamique**
- **Stimulée par TRH, estrogènes,...**
- **Prolactine (23 KDa): ½ vie 30mn :bioactive**
- **Prolactine Big (50-60 KDa) :bioactive?**
- **Prolactine Big Big (>150 KDa) :non active**

# PROLACTINE

- Phase pré-analytique
- - Se référer à la notice fournisseur
- - Sérum le plus souvent
- - Conservation
- Renseignements cliniques



## 5. PRELEVEMENT, PREPARATION ET CONSERVATION DES ECHANTILLONS

- Recueillir le sang dans des tubes secs avec ou sans additif.
- Séparer le sérum ou le plasma des cellules par centrifugation.
- Les échantillons sériques ou plasmatiques peuvent être conservés à 2-8°C si le dosage est réalisé dans les 24 heures. Sinon, il est préférable de les conserver congelés (<math>-16^{\circ}\text{C}</math>) et de préférence aliquotés, afin d'éviter les congélations et décongélations successives.

# Diagnostic et prise en charge des hyperprolactinémies

## Consensus d'experts de la Société Française d'Endocrinologie (SFE)

Médecine Clinique endocrinologie et diabète • Hors-série • Septembre 2008



Il convient tout d'abord d'éliminer les causes physiologiques, en tout premier lieu une grossesse. La possibilité d'élévation de la prolactine –très minime– en réponse à un stress incite à recommander un prélèvement effectué dans des conditions de repos, mais n'impose pas la pose d'un cathéter et ne justifie pas de réaliser systématiquement des prélèvements multiples. En pratique, il n'apparaît pas nécessaire de tenir compte de la période du cycle, de l'horaire (en évitant la fin de nuit) ou des repas. Toutefois, compte tenu des diverses causes de fluctuations possibles, il est suggéré de ne poursuivre la démarche diagnostique en cas d'hyperprolactinémie modérée (moins de 5 fois la normale) qu'après contrôle de la concentration élevée sur un deuxième prélèvement en l'absence de toute prise médicamenteuse pouvant influencer ce dosage et si possible avec une trousse de dosage différente (autre laboratoire) afin de s'affranchir le cas échéant d'un artefact lié à des formes lourdes (cf. ci-dessous).

# PROLACTINE

- **Technique immunométrique: 2 anticorps monoclonaux**
- **Standardisation 3<sup>ème</sup> IS OMS 84/500 avec nombreux étalons secondaires**
-  **Attention aux coefficients**

# PROLACTINE

➤ **PROLACTINE** - Résultats en mUI/L

**ProBioQual**

❖ **Trousses calibrées par rapport à 3<sup>rd</sup> IRP 84/500 :**

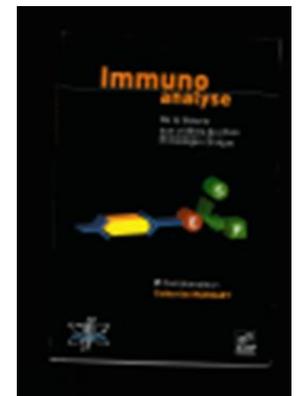
- ABBOTT AxSYM	mg/L	x	21,2	→	mUI/L
- ABBOTT Architect	mg/L	x	21,0	→	mUI/L
- BECKMAN Access / Dxl 800 / DxC600i / Lxi 725	mg/L	x	21,2	→	mUI/L
- BECKMAN (IM) "IRMA"	mg/L	x	30,3	→	mUI/L
- BIOMERIEUX Vidas / Vidia	mg/L	x	21,0	→	mUI/L
- CIS bio international	mg/L	x	30,0	→	mUI/L
- DIASORIN LIAISON	mg/L	x	21,2	→	mUI/L
- DIASORIN IRMA	mg/L	x	30,3	→	mUI/L
- ORTHO CLINICAL Diagnostics Vitros	mg/L	x	21,3	→	mUI/L
- PERKIN ELMER Delfia	mg/L	x	36,0	→	mUI/L
- ROCHE Diagnostics Elecsys/Modular/Cobas	mg/L	x	21,2	→	mUI/L
- SIEMENS Immulite	mg/L	x	21,2	→	mUI/L
- SIEMENS Immuno 1	mg/L	x	27,7	→	mUI/L
- SIEMENS ACS / ADVIA	mg/L	x	21,2	→	mUI/L
- SIEMENS VISTA	mg/L	x	21,2	→	mUI/L
- THERMO FISHER Kryptor	mg/L	x	21,0	→	mUI/L

# PROLACTINE

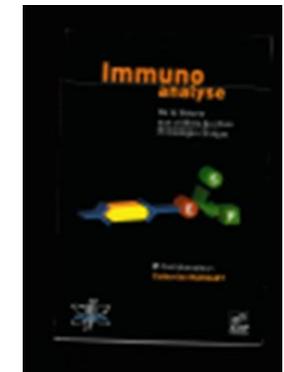
- **Domaine de mesure: 2 à 150 ng/ml**
- **Limite de détection: < 1 ng/ml**
- **Linéarité +++**
- **Répétabilité**
- **Reproductibilité**
- **Spécificité: les différentes formes moléculaires**
- *Interférences / réactions croisées...*
- *- hémolyse, bilirubine, lipides, ...*
- *- biotine < 5mg/j (chimiluminescence)*
- *- Ac hétérophiles, FR, Ac anti-murins, ...*

**Tableau : 5 – Une prolactine faussement élevée. Recherche d'une interférence d'anticorps hétérophiles dans le sérum d'une patiente présentant des règles irrégulières (imagerie hypophysaire normale).**

Traitement subi par le sérum et dosage	Sérum Patient Résultat	Sérum Contrôle Résultat	Conclusions
Sérum non traité, dosage de prolactine Méthode A Méthode B Méthode C Méthode D	> 200 µg/L 21,6 µg/L 19,1 µg/L 18,4 µg/L		<b>Dosage A : faux positif</b> Autres résultats compatibles avec le tableau clinique de la patiente
Précipitation au PEG 25 % et dosage du surnageant (méthode B)	Récupération 76 %		Macroprolactine négative (récupération > 60 %)
Dilutions dans le diluant du dosage A : 5 à 320 fois pour le sérum, 2 à 32 fois pour le contrôle	Récupération 117-191 %	Récupération 83-97 %	% de récupération croissant suggérant une interférence



Traitement subi par le sérum et dosage	Sérum Patient Résultat	Sérum Contrôle Résultat	Conclusions
Ajout de sérum de souris, bœuf ou lapin et dosage de prolactine (méthode A)	Pas de variation		Ne bloque pas l'interférence
Dosage ELISA d'HAMA (IgG de souris immobilisée et conjugué de souris)	63 µg/L	< 40 µg/L	Faiblement positif
Addition de protéine-A Sépharose et dosage de prolactine (méthode A)	Pas de variation		L'anticorps interférent n'est pas une IgG
Tubes HBT ( <i>Heterophilic Blocking Tubes</i> ) contenant un anticorps anti-IgM humaine et dosage de prolactine Méthode A Méthode B	17,4 µg/L 23,3 µg/L	Pas de variation des résultats	L'anticorps interférent est probablement un anticorps naturel idiotypique IgM



# PROLACTINE

- Valeurs usuelles

Tableau I – Valeurs usuelles de la prolactinémie en ng/mL pour 8 immuno-dosages automatisés actuellement utilisés en France (valeurs communiquées par les fabricants).

	Kryptor (Brahms)	Modular E 170 (Roche Diagnostics)	Immunlite 2000 (Siemens Diagnostics)	Architect (Abbott)	Access (Beckman Coulter)	Advia Centaur (Siemens Diagnostics)	AIA (Tosoh)	Vidas (bioMérieux)
Femme non enceinte	3,8 à 20,7	4,8 à 23,3	1,9 à 25	3 à 25	3,3 à 26,7	2,8 à 29,2	1,4 à 31,2	5 à 35
Homme adulte	2,8 à 12,1	4,0 à 15,2	2,5 à 17	2,6 à 18	2,6 à 13,1	2,1 à 17,8	2,2 à 13,6	3 à 25

REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - JUILLET-AOÛT 2009 - N°414 // 43

# Prolactine: test au PEG

- Interférences
- Prolactine (23 KDa):  $\frac{1}{2}$  vie 30mn; 90% du taux
- Prolactine Big (50-60 KDa)
- Prolactine Big Big (>150 KI)

Tableau III – Valeurs usuelles de la prolactinémie avant et après test au PEG pour 6 automates d'immuno-analyse.

	Femme		Homme	
	Avant test	Après test	Avant test	Après test
Access 2	3,7 à 19,4	4,4 à 22,3	2,8 à 13,2	3,3 à 14,3
Immulate 2000	3,6 à 18,9	3,1 à 18,8	3,3 à 13,4	3,7 à 12,5
Advia Centaur	3,4 à 16,6	3,1 à 13,2	3,0 à 12,5	2,9 à 9,3
Elecsys 2010 Prolactin II	4,2 à 23,4	3,6 à 18,1	3,4 à 15,8	3,0 à 11,7
Architect	4,7 à 21,3	3,8 à 16,5	3,1 à 14,8	3,4 à 10,9
AIA 1800	3,9 à 20,3	3,1 à 14,2	3,3 à 13,5	2,7 à 9,1

(D'après les travaux de Beltran et al., 2008 [19]).

# Prolactine: chromatographie

0343	<b>Prolactine</b>	B 50
0884	<b>Séparation chromatographique des formes moléculaires de la prolactine (monomère + big-big)</b>	B 200

**Assistance Publique Hôpitaux de Marseille**

**Laboratoire de Biologie Médicale**

**Service de TRANSFERT d'ONCOLOGIE BIOLOGIQUE Pr L.Ouafik**

*Faculté de Médecine Secteur NORD - 13344 Marseille Cedex 15*

*Téléphone : 04.91.69.88.82 - 04.91.69.88.84 Fax : 04.91.09.01.71*

## PROLACTINE

Lumipulse G1200 Fujirebio Inc

	Résultats	Unités	Références
PROLACTINE	39,10	ng/ml	
Valeurs de référence :			
	Patientes normalement réglées : [6,5 - 34,3]		
	Patientes ménopausées : [4,4 - 19,5]		
La chromatographie n'est pas effectuée, si prolactine $\leq 19,5$			
	1 ng/ml = 21.2 mUI/l		

## FORMES MOLECULAIRE DE LA PROLACTINE

Chromatographie d'exclusion moléculaire.

Dosage de la prolactine sur les fractions de chromatographie

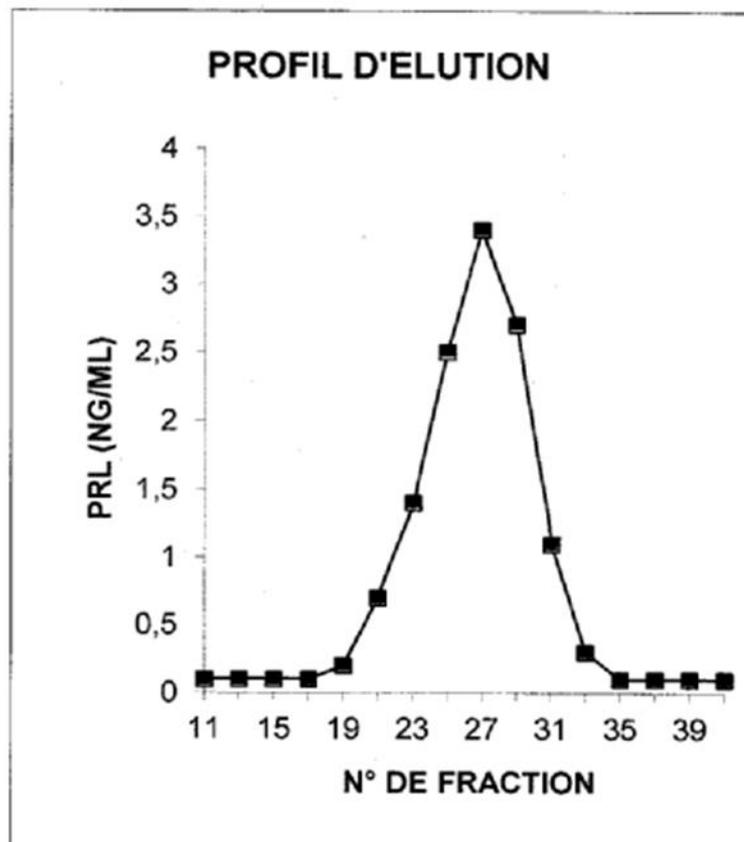
Avec l'automate cité ci-dessus

	Résultats	Unités
BIG-BIG	3,1	%
BIG	1,5	%
Monomère	95,4	%

Profil chromatographique normal.

## FORMES MOLECULAIRES DE LA PROLACTINE - CHROMATOGRAPHIE

n° fraction	PRL ng/ml	n° pic
11	0,1	1
13	0,1	1
15	0,1	1
17	0,1	1
19	0,2	2
21	0,7	3
23	1,4	3
25	2,5	3
27	3,4	3
29	2,7	3
31	1,1	3
33	0,3	3
35	0,1	3
37	0,1	3
39	0,1	3
41	0,1	3



total des fractions dosées	13,1		
total pic 1	0,4	<b>3,1%</b>	BIG-BIG
total pic 2	0,2	<b>1,5%</b>	BIG
total pic 3	12,5	<b>95,4%</b>	MONOMERE
		<b>100,0%</b>	TOTAL

## FORMES MOLECULAIRES DE LA PROLACTINE - CHROMATOGRAPHIE

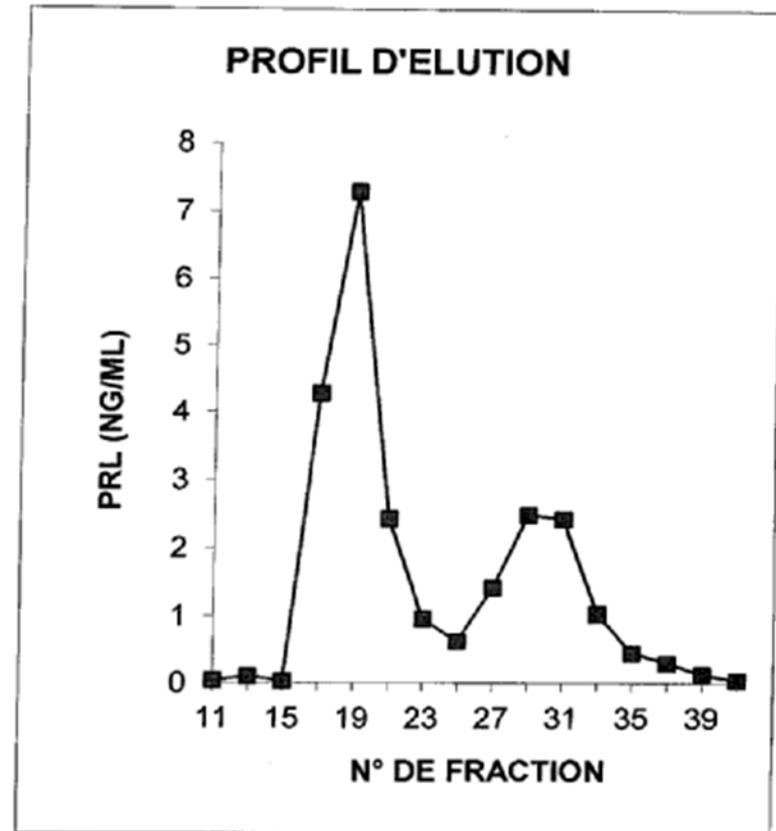
n° fraction	PRL ng/ml	n° pic
11	0,04	1
13	0,1	1
15	0,03	1
17	4,28	1
19	7,29	1
21	2,44	1
23	0,96	2
25	0,62	3
27	1,42	3
29	2,49	3
31	2,43	3
33	1,03	3
35	0,45	3
37	0,3	3
39	0,13	3
41	0,04	3

total des fractions dosées      24,05  
 total pic 1                            14,18  
 total pic 2                            0,96  
 total pic 3                            8,91

**59,0%**      BIG-BIG  
**4,0%**        BIG  
**37,0%**      MONOMERE  
**100,00%**    TOTAL

### COMMENTAIRE A LA CHROMATOGRAPHIE

### MACROPROLACTINEMIE



# PROLACTINE

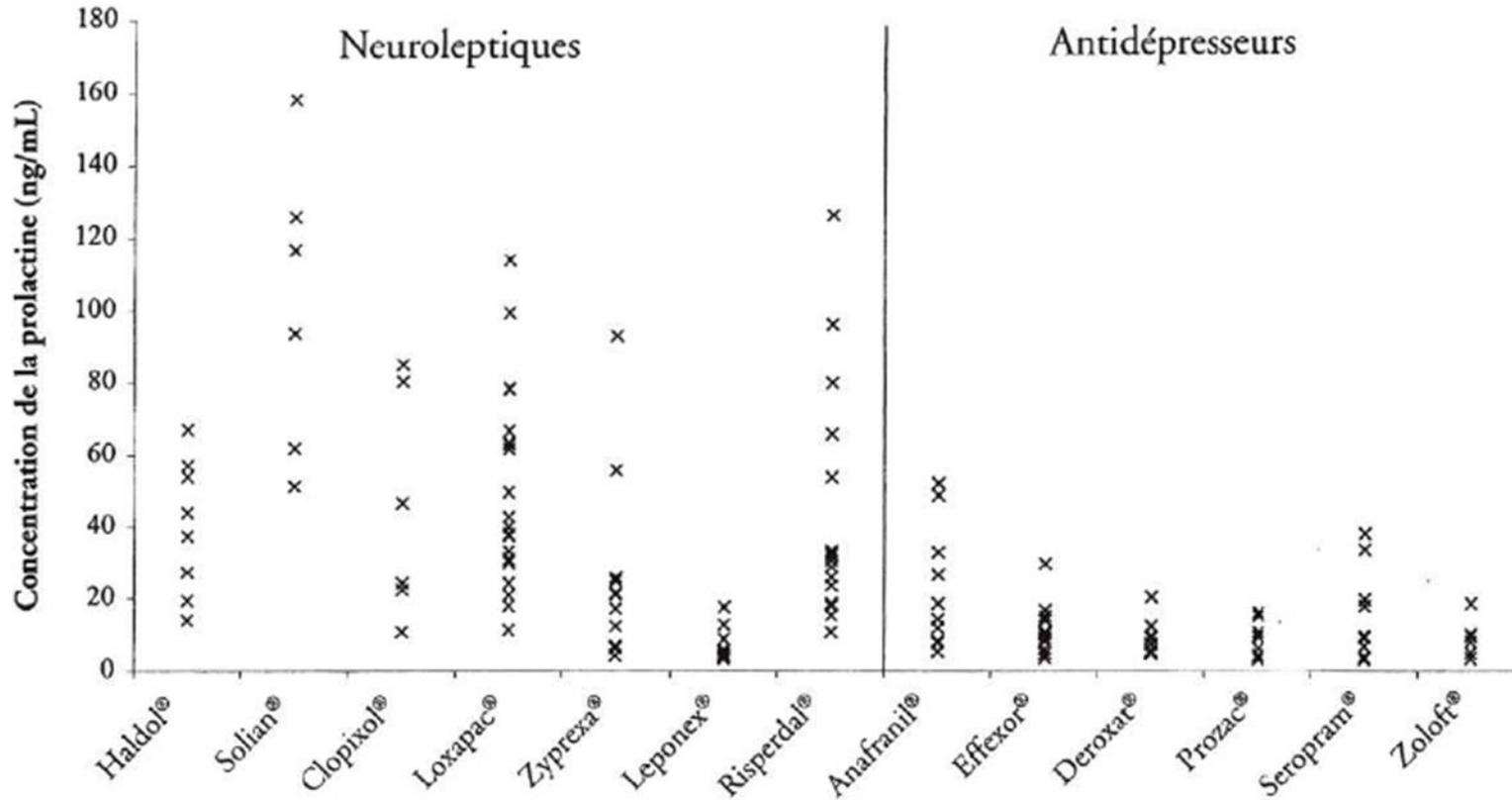
**Interprétation chez la femme:**

*Prescription « quasi » systématique dans les bilans d'hypofertilité même sans signes cliniques*

- Exploration de l'hypofertilité (JC3-JC5)
- Étiologie d'une aménorrhée
- Exploration d'un syndrome tumoral
- • *Attention à l'éventuel effet de zone*



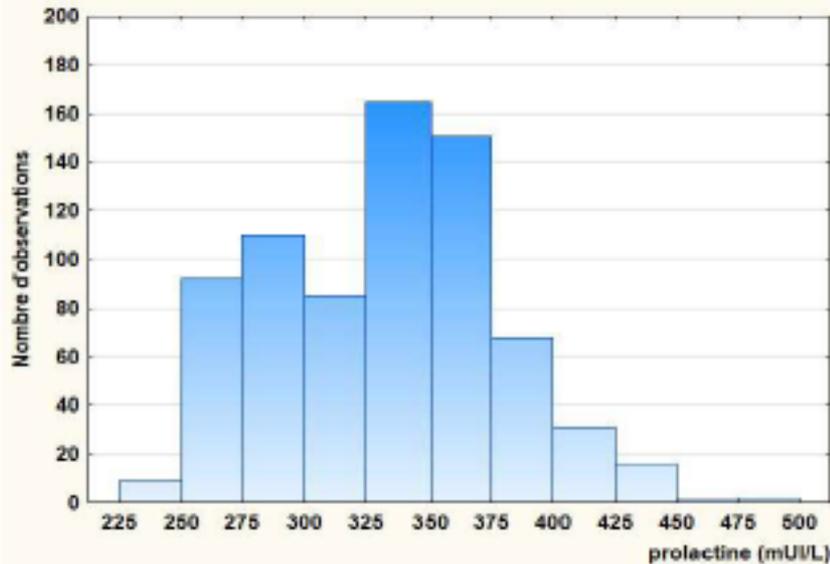
Figure 2 – Valeurs de la prolactinémie observée chez des patients traités par un neuroleptique ou un antidépresseur.



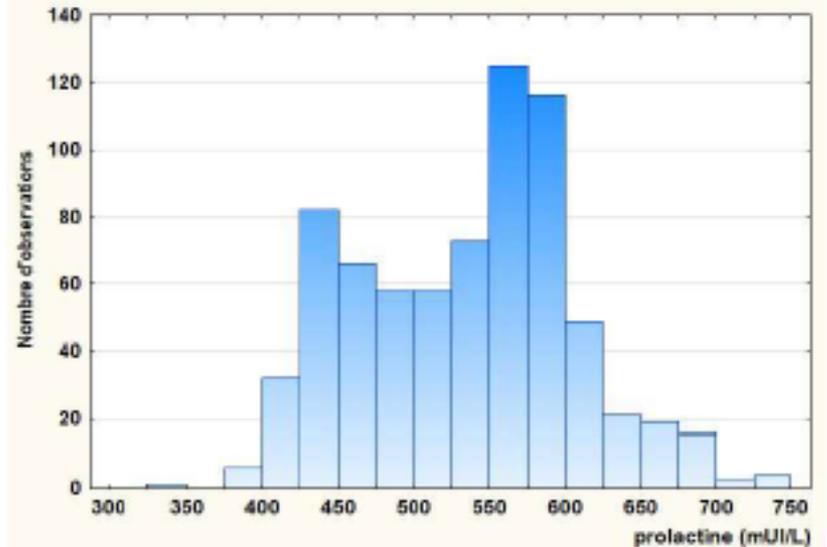
Lancelin et al. [10]

## Prolactine (mUI/L)

**Echantillon IA78**



**Echantillon IA79**



<b>Effectif.</b>	<b>Moyenne géné. Tr.</b>	<b>CV Tr.</b>
730	326,9*	12,5%

\* La dispersion des résultats d'une technique à une autre étant importante, la moyenne ci-dessus est donnée à titre indicatif.

<b>Effectif.</b>	<b>Moyenne géné. Tr.</b>	<b>CV Tr.</b>
729	529,2*	12,0%

\* La dispersion des résultats d'une technique à une autre étant importante, la moyenne ci-dessus est donnée à titre indicatif.

# 16MD05 / PROLACTINE (mUI/L)

Limites acceptables à  $\pm 29,4\%$  (Ricos souhaitable)  
 Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528)

Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS	M		537	1520	17,3		
ABBOTT Architect "restandardisé"	RJ U4Y		77	1420	6,9	-6,6	1003-1837
BECKMAN Access/DxI/DxC/Lxi	QE		76	1210	6,0	-20,4	854-1566
- dont Access/Access2 - DxC 600/600i	QE ULA, DCP		5	1238	/		
- dont DXi 800 / 600 i	QE UCD		71	1207	6,1	-20,6	852-1562
BIOMERIEUX Vidas/MiniVidas/Vidas 3	DB UGV, UGW, UGT		43	1770	7,4	16,4	1250-2290
ORTHO CLINICAL Vitros	P5 U4V, U4W, FKI		12	1392	5,6	-8,4	983-1801
ROCHE Elecsys/Modular/Cobas	RD		211	1708	3,9	12,4	1206-2210
- dont Elecsys / Cobas e 411	RD UWG, UWF, UWL		17	1812	5,6	19,2	1279-2345
- dont Modular	RD UWH		16	1680	4,3	10,5	1186-2174
- dont Cobas e 601/e 602	RD UWR, UWT		177	1703	3,6	12,0	1202-2204

## 16MD05 / PROLACTINE (mU/L)

Limites acceptables à  $\pm 29,4\%$  (Risque souhaitable)  
 Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528)

SIEMENS ADVIA Centaur XP/CP	SI		60	1212	5,9	-20,3	856-1568
-donc Centaur/Centaur XP/XPT	SI U45, DTN		60	1212	5,9	-20,3	856-1568
SIEMENS Dimension VISTA	SQ DFJ		21	1486	3,0	-2,3	1048-1922
THERMO FISHER Kryptor	SN UCM		5	1232	/		
TOSOH ALA 600II/1800/2000	DL UEC, UEP, UER		20	1677	6,4	10,3	1184-2179

Labo: [redacted] - votre résultat : 1470 mU/L

## 16MD06 / PROLACTINE (mUI/L)

Limites acceptables à  $\pm 29,4\%$  (Ricos souhaitable)  
Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528)

Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS	M		540	654	15,7		
ABBOTT Architect "restandardisé"	RJ U4Y		77	608	6,0	-7,0	429-787
BECKMAN Access/DxI/DxC/Lxi	QE		77	541	4,7	-17,3	382-700
- dont Access/Access2 - DxC 600/600i	QE ULA, DCP		5	560	/		
- dont DXi 800 / 600 i	QE UCD		72	540	4,6	-17,4	381-699
BIOMERIEUX Vidas/MiniVidas/Vidas 3	DB UGV, UGW, UGT		45	709	6,0	8,4	501-917
ORTHO CLINICAL Vitros	P5 U4V, U4W, FKI		12	616	5,9	-5,8	435-797
ROCHE Elecsys/Modular/Cobas	RD		211	736	3,6	12,5	520-952
- dont Elecsys / Cobas e 411	RD UWG, UWF, UWL		17	785	5,2	20,0	554-1016
- dont Modular	RD UWH		16	727	4,3	11,2	513-941
- dont Cobas e 601/e 602	RD UWR, UWT		177	733	3,2	12,1	517-949

# 16MD06 / PROLACTINE (mUI/L)

Limites acceptables à  $\pm 29,4\%$  (Ricos souhaitable)  
 Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528)

SIEMENS ADVIA Centaur XP/CP	SI		60	627	6,2	-19,4	372-682
-diast Centaur Centaur XP/XPT	SI U45, DTN		60	627	6,2	-19,4	372-682
SIEMENS Dimension VISTA	5Q DP7		21	634	2,3	-6,1	433-795
THERMO FISHER Kryptor	5N UCM		5	634	/	/	/
TOSOH AIA 600II 1800-2000	DL UEC, UEP, UER		20	733	6,1	12,1	517-949

Labo... résultat : 600 mUI/L

= 370 594 816 1038 =

# PROGESTERONE

- **Hormone stéroïde (PM 314 Da)**
- **Synthèse par le corps jaune**
- **Préparation de la nidation intra-utérine éventuelle d'un œuf fécondé**



Cahier de Formation N°30-2004

# PROGESTERONE

- Phase pré-analytique
- - Se référer à la notice fournisseur
- - Sérum le plus souvent
- - Conservation
- Renseignements cliniques

Roche Cobas

## **Prélèvement et préparation des échantillons**

Seuls les types d'échantillons suivants ont été testés et peuvent être utilisés:  
Sérum recueilli sur tubes de prélèvement standard ou contenant un gel séparateur.

Plasma recueilli sur héparinate de sodium, de lithium, EDTA tripotassique, citrate de sodium et fluorure de sodium/oxalate de potassium.  
En cas d'utilisation de citrate de sodium, les résultats obtenus doivent être corrigés de + 10 %.

# PROGESTERONE

- Technique par compétition
- Standardisation par CPG/SM
- Répétabilité
- Reproductibilité

Analyseurs Elecsys 2010 et cobas e 411								
Echant.	Moyenne		Répétabilité <sup>b</sup>			Précision intermédiaire		
	nmol/L	ng/mL	SD nmol/L	SD ng/mL	CV %	SD nmol/L	SD ng/mL	CV %
SH <sup>c</sup> 1	4.99	1.57	0.13	0.04	2.4	0.29	0.09	5.4
SH 2	38.2	12.0	0.54	0.17	1.5	1.53	0.48	4.1
SH 3	96.0	30.2	2.42	0.76	2.7	4.90	1.54	5.5
PC U <sup>d</sup> 1	28.1	8.83	0.60	0.19	2.3	1.21	0.38	4.6
PC U2	66.1	20.8	1.11	0.35	1.7	2.45	0.77	3.7

b) Répétabilité = précision intra-série

c) SH = Sérum humain

d) PC U = PreciControl Universal

# PROGESTERONE

- **Domaine de mesure: 0,1 à 50,0 ng/ml**
- **Linéarité**
- **Sensibilité: < 0,1 ng/ml**
- **Spécificité: vis-à-vis autres stéroïdes**
- **Interférences/réactions croisées...**
  - - **hémolyse, bilirubine, lipides, ...**
  - - **biotine < 5mg/j (chimiluminescence)**
  - - **Ac hétérophiles, FR, Ac anti-murins, ...**
- ***traitements***

# PROGESTERONE

- Valeurs usuelles

	Phase Folliculaire	Phase lutéale	Femmes Ménopausées
Progestérone (ng/mL)	0,38 à 0,94	7,77 à 27,00	< 0, à 0,49

Valeurs usuelles des concentrations plasmatiques de progestérone obtenues avec l'automate Axsym d'Abott.

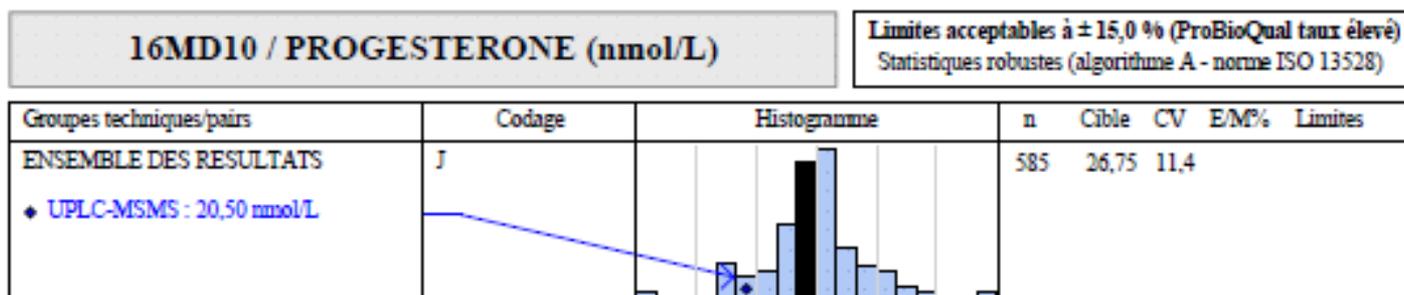
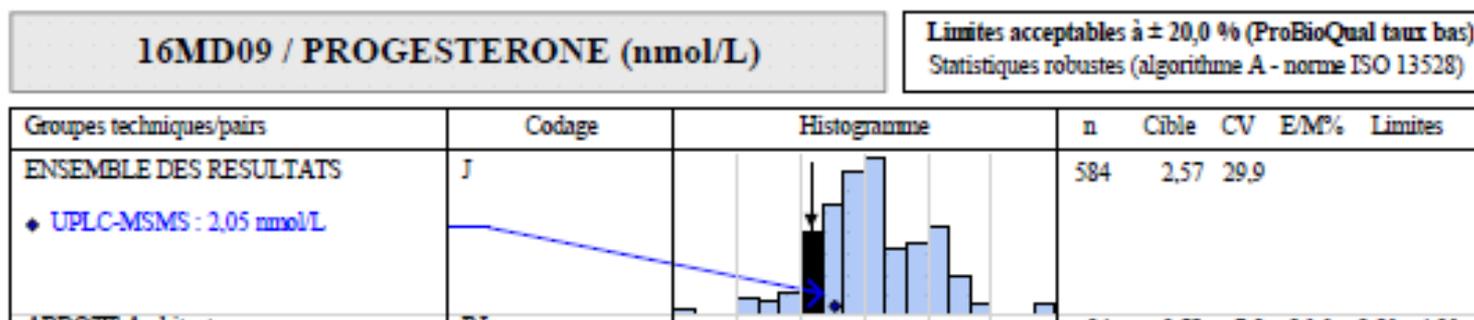
(Tableau IV. 7)

Cahier de Formation N°30-2004

- - en phase lutéale, qualité du corps jaune
- - détermination de la période d'ovulation
- (1/2 vie courte: quelques heures)
- - suivi des réimplantations embryonnaires:
- *la même technique, avant la prise médicamenteuse*

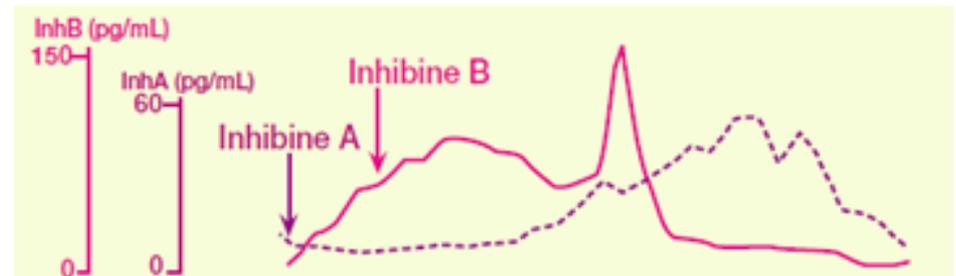
# PROGESTERONE

- CQI/EEQ/CIM



# INHIBINE B

- Glycoprotéine, 2 sous-unités:  $\alpha$  et  $\beta$ B
- Sécrétion par les cellules de la granulosa stimulée par la FSH
- Rétro-contrôle négatif sur la synthèse de FSH



Cahier de Formation N°30-2004

# INHIBINE B

## Phase pré-analytique

- Se référer à la notice fournisseur
- Sérum le plus souvent
- Conservation

## Renseignements cliniques

Store samples tightly stoppered at 2 to 8°C for no longer than 48 hours.

If the assay will not be completed within 48 hours, or for shipment of samples, freeze at -20°C.



# INHIBINE B

- **Technique immunométrique: 2 anticorps monoclonaux (ELISA manuel)**
- **Standardisation**
- **Domaine de mesure: 10 à 1000 pg/ml**
- **Limite de détection: < 10 pg/ml**
- **Linéarité +++**
- **Interférences: hémolyse, HAMA, ...**

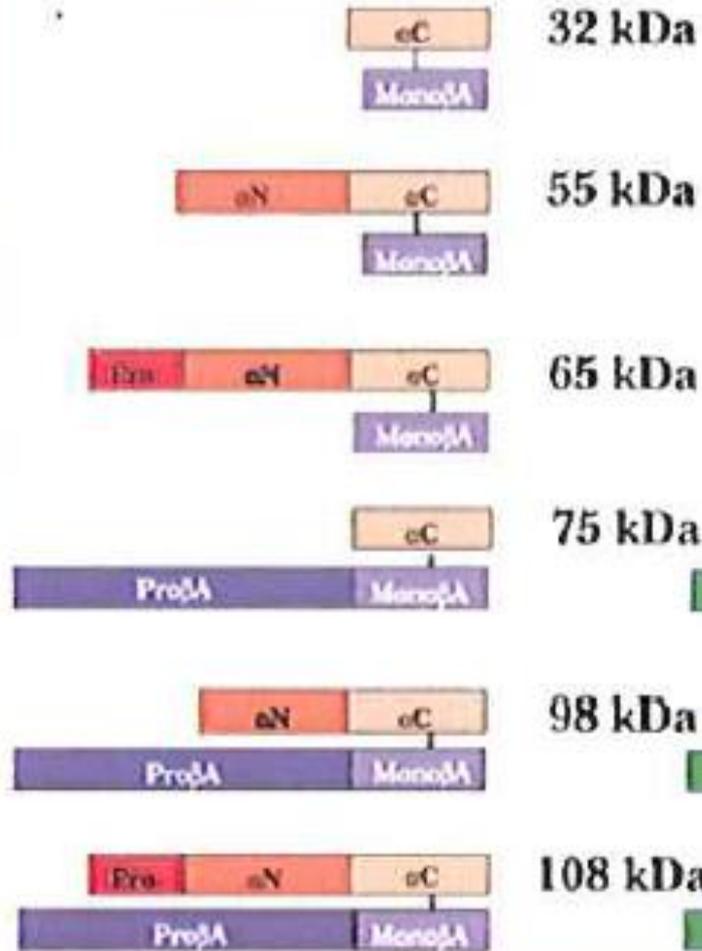
# INHIBINE B

- Répétabilité
- Reproductibilité

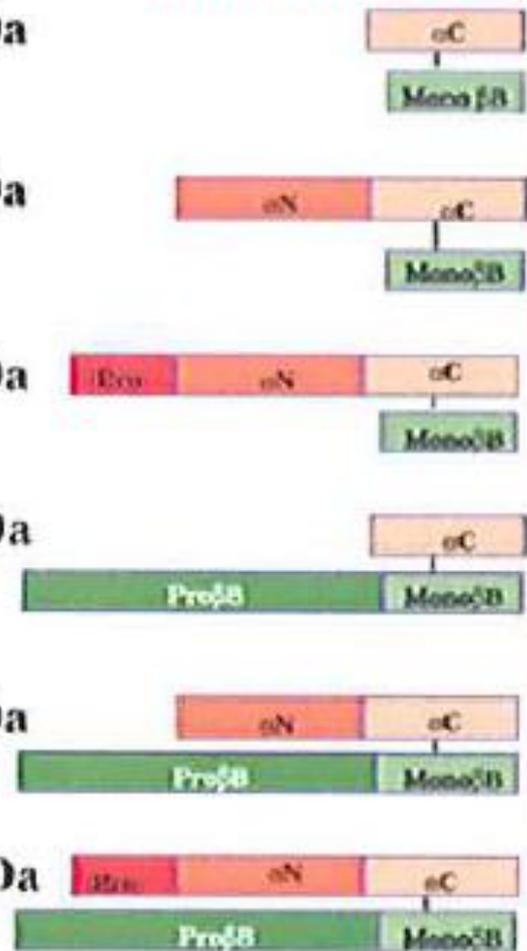
SAMPLE	MEAN CONC.	WITHIN RUN	BETWEEN RUN	TOTAL
	pg/mL	% CV	% CV	% CV
Q1	19.34	3.82	5.64	6.82
Q2	76.03	2.40	3.68	4.39
Q3	275.30	2.22	3.67	4.29
C1	99.88	2.67	4.70	5.40
C2	363.90	2.46	5.13	5.68

# LES INHIBINES DIMERIQUES

## INHIBINES A



## INHIBINES B



# INHIBINE B

- Valeurs usuelles



SAMPLES	MEDIAN AGE (yrs)	MEDIAN IN (pg/mL)	2.5-97.5TH PERCENTILE IN (pg/mL)
Random Males (N=235)	35	166	25-325
Random Females (N=95)	30	47	ND-341
Females 3rd day of cycle (N=106)	NA	75	ND-273
Post Menopausal Females (N=20) <sup>†</sup>	74	ND	ND-4
Boys (N=15) <sup>††</sup>	11	93	4-352
Girls (N=15) <sup>††</sup>	11	18	ND-83

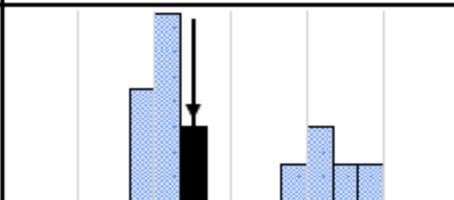
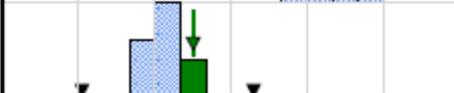
- Interprétation chez la femme:
- - évaluation réserve ovarienne (JC3-JC5)
- - *suivi des tumeurs de la granulosa*

# INHIBINE B

- CQI/EEQ/CIM

16MB05 / Inhibine B (pg/mL)

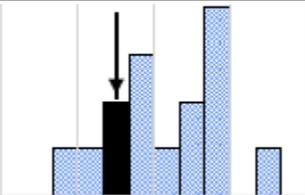
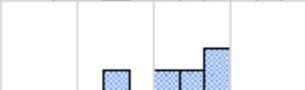
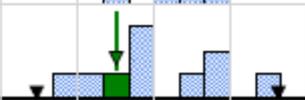
Limites acceptables à  $\pm 22,5\%$  (Ricos minimal)  
Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528)

Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS	L		15	219,53	22,0		
ANSH LABS (Fumouze US) ELISA	NF		5	276,56	/		
BECKMAN Gen II ELISA (A81303)	NX		10	191,19	5,8	-12,9	148,17 - 234,21 Note : TB zscore 1,1 Biais 6,2%

# INHIBINE B

**16MB06 / Inhibine B (pg/mL)**

Limites acceptables à ± 22,5 % (Ricos minimal)  
 Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528)

Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS	L		15	54,28	11,0		
ANSH LABS (Fumouze US) ELISA	NF		5	56,00	/		
BECKMAN Gen II ELISA (A81303)	NX		10	53,33	13,2	-1,8	41,33 - 65,33
				Note : TB	zscore -0,6		Biais -8,1%

# HORMONE ANTI-MULLERIENNE

- **AMH- MIS**
- **Glycoprotéine dimérique, 2 monomères de 75KDa**
- **Exprimé dans les follicules préantraux et antraux précoces**

# HORMONE ANTI-MULLERIENNE

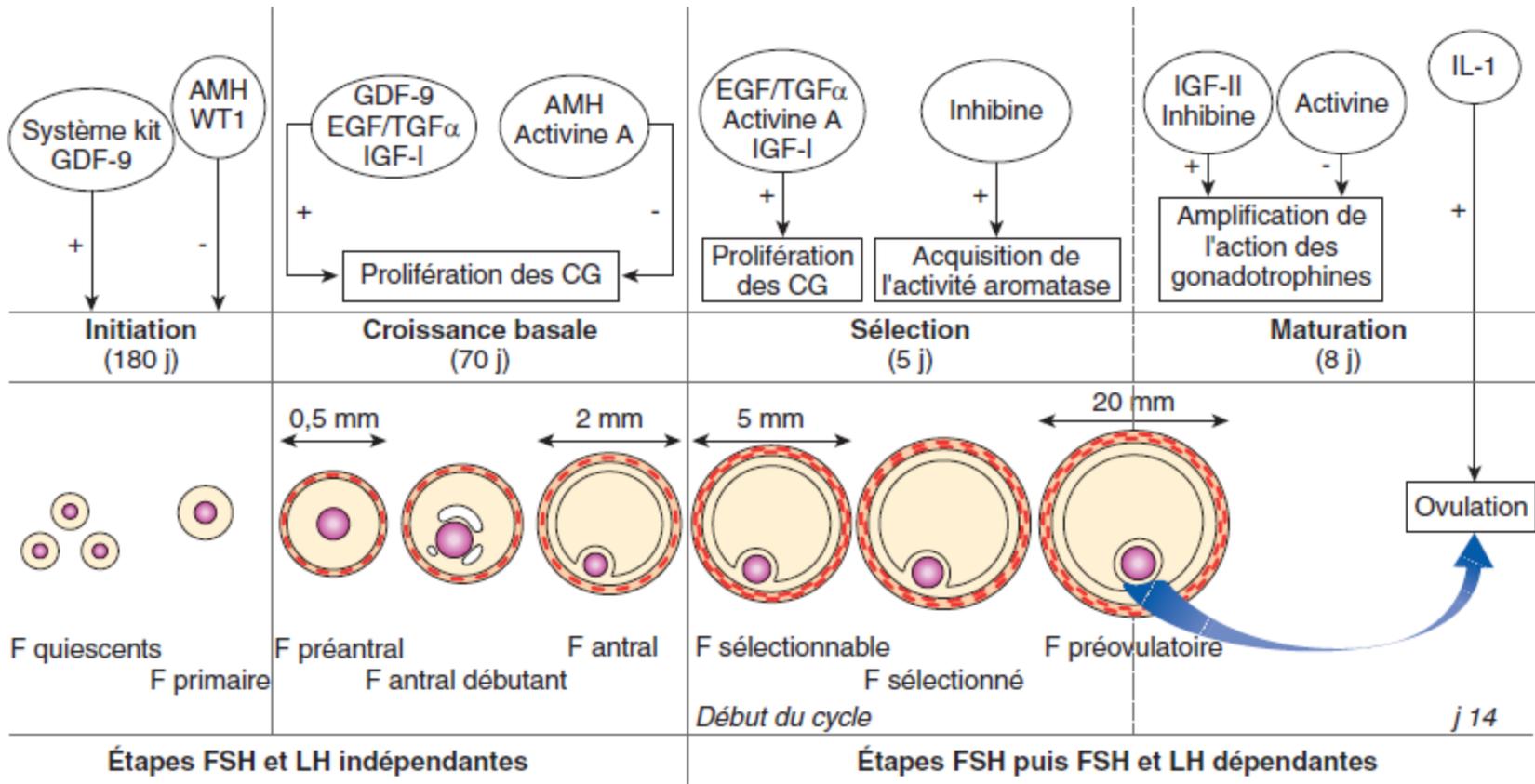
- **Phase pré-analytique:**
  - - Se référer à la notice fournisseur
  - - Sérum le plus souvent
  - - Conservation
- **Renseignements cliniques**
  - Recueillir le sang sur des tubes secs, sur gel séparateur ou des tubes contenant de l'héparine-lithium ou de l'EDTA.
  - Séparer le sérum ou plasma des cellules par centrifugation.
  - Diluer les échantillons si nécessaire dans le calibrateur 0 AMH (Cat. # A53294).
  - Sérum et plasma peuvent être conservés à 2-8°C si le dosage est réalisé dans les 24 heures. Au delà, conserver à <-18°C.

**IMMUNOTECH**  
A BECKMAN COULTER COMPANY

# HORMONE ANTI-MULLERIENNE

- **Technique immunométrique: 2 anticorps monoclonaux (ELISA manuel)**
- **Standardisation**
- **Domaine de mesure: 10 à 1500 pmol/L**
- **Sensibilité: < 10 pmol/L (pg/ml)**
- **Spécificité/réactions croisées vis-à-vis du TGF $\beta$**
- **Interférences: hémolyse, HAMA,...**

# HORMONE ANTI-MULLERIENNE



EMC

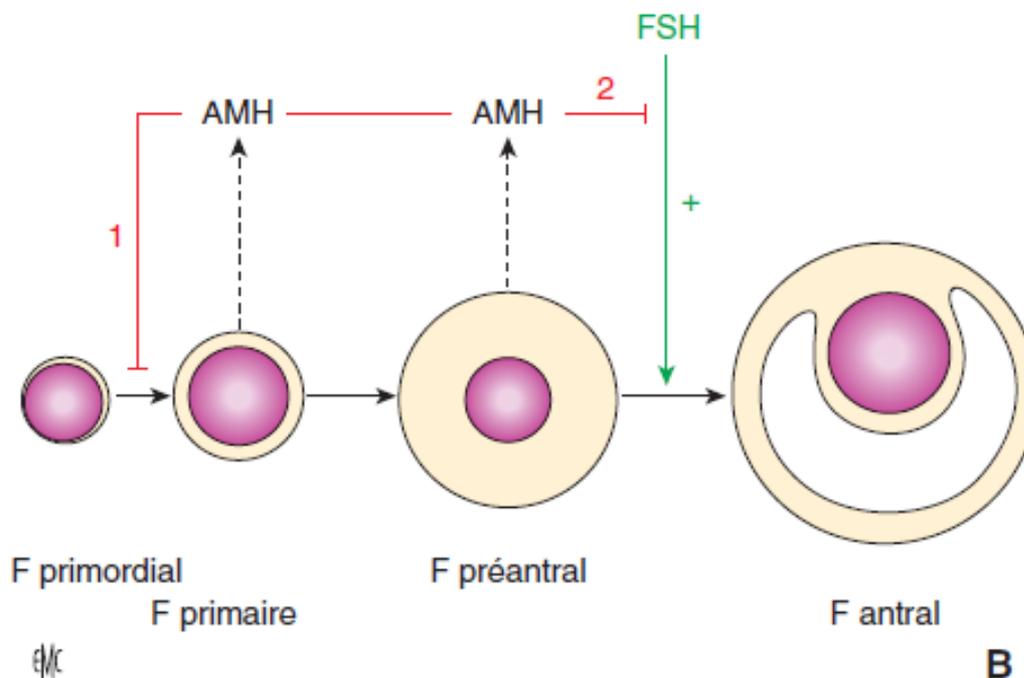
A

A. Régulation paracrine et hormonale en fonction des différentes étapes de la folliculogenèse

Maitrot L., Christin-Maitre S. Méthodes d'exploration de la fonction ovarienne. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-027-B-10, 2008.

DrILacroix- Formation BTS ABM Mai 2017

# AMH



**B.** Modèle de l'action de l'hormone antimüllérienne (AMH) dans l'ovaire <sup>[4]</sup>. FSH : hormone folliculostimulante ; LH : hormone lutéinisante ; F : follicule ; CG : cellules de la granulosa.

Maitrot L., Christin-Maitre S. Méthodes d'exploration de la fonction ovarienne. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-027-B-10, 2008.

# HORMONE ANTI-MULLERIENNE

- Valeurs usuelles

Nous recommandons à chaque laboratoire d'établir ses propres valeurs de référence. Les valeurs suivantes (7), établies sur des femmes en bonne santé, de moins de 38 ans, normalement réglées et au 3ème jour du cycle, sont données à titre indicatif.

Nombre de sujets	Médian	10ème-90ème percentile
335	4,0 ng/mL 28,56 pM	2,0 – 6,8 ng/mL 14,28 – 48,55 pM

Les niveaux d'AMH ne changent pas significativement durant le cycle menstruel et diminuent avec l'âge (4).

- Interprétation chez la femme:
- - Evaluation réserve ovarienne
- Taux AMH corrélé au nombre de petits follicules antraux
- Taux « stable » au cours du cycle, d'un cycle à l'autre
- - SOPK

**IMMUNOTECH**  
A BECKMAN COULTER COMPANY

# AMH Valeurs de référence en fonction de l'âge

Groupe de référence adulte	Fourchette d'âges (ans)	N	Median ng/mL (pmol/L)	95% RI ng/mL (pmol/L)
Femmes	18-25	80	3,71 (26,49)	0,96-13,34 (6,82-95,22)
Femmes	26-30	82	2,27 (16,21)	0,17-7,37 (1,22-52,66)
Femmes	31-35	80	1,88 (13,43)	0,07-7,35 (0,53-52,48)
Femmes	36-40	80	1,62 (11,60)	0,03-7,15 (0,20-51,03)
Femmes	41-45	79	0,29 (2,05)	0,00-3,27 (0,00-23,35)
Femmes	≥ 46	82	0,01 (0,06)	0,00-1,15 (0,00-8,19)
Hommes	> 18	83	4,87 (34,77)	0,73-16,05 (5,20-114,60)



**BECKMAN  
COULTER**



**ACCESS**  
Immunoassay Systems

**Mode d'emploi**

© Copyright 2014 Beckman Coulter, Inc.

# AMH et réserve ovarienne

**TABLE 1**

Comparison of age, oocyte production, AMH level, and FSH level in the different age groups and standardized regression coefficient with age.

	Age (y)				$\beta$ ; P value
	< 35	35–37	38–40	> 40	
n	24	13	19	25	
Age (y)	31.1 ± 2.5	35.4 ± 0.5	38.1 ± 0.9	41.7 ± 1.2	—
Oocytes	8.2 ± 5.8	7.1 ± 2.3	6.7 ± 4.1	6.1 ± 5.4	–0.20; 0.1
FSH (mIU/mL)	11.0 ± 7.0	11.0 ± 5.0	11.5 ± 5.0	15.1 ± 10.0	0.15; 0.02
AMH (ng/mL)	2.0 ± 2.4	1.4 ± 0.7	0.8 ± 0.5	0.8 ± 1.0	–0.32; 0.01

Note: Values are mean ± SD.

Singer. Correlation of AMH and Baseline FSH. Fertil Steril 2009.

## 16MB05 / AMH (ng/mL)

Limites acceptables à  $\pm 30,0\%$  (ProBioQual taux élevé)  
Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528)

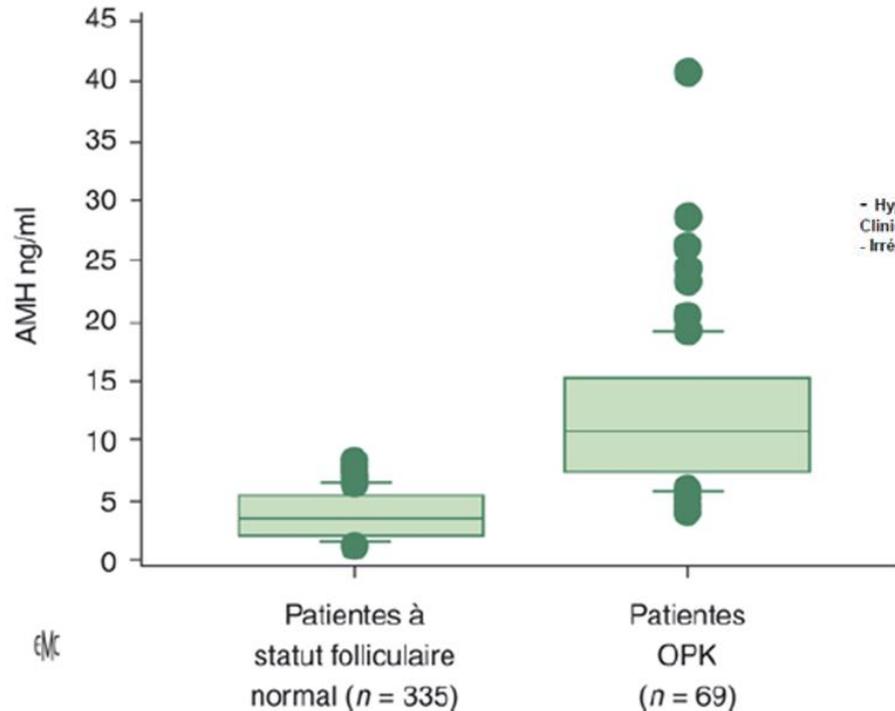
Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS	H		48	4,05	8,7		
ANSH LABS (Fumouze US) ELISA	NF		5	5,79	/		
BECKMAN GEN II ELISA (DSL)	NS		5	4,08	/		
BECKMAN Access/DxI	QE ULA, UCD		13	3,88	7,6	-4,2	2,72 - 5,04
						Note : TB	zscore -0,6 Biais -4,6%
ROCHE Elecsys/Modular/Cobas	RD		24	4,06	4,6	0,2	2,84 - 5,28
- dont Elecsys / Cobas e411	RD UWG, UWF, UWL		5	4,16	/		
- dont Modular	RD UWH		4	4,03	/		
- dont Cobas e601/e602	RD UWR, UWT		13	4,05	3,8	0,0	2,84 - 5,27
Autres	XX		1	3,50	/		

## 16MB06 / AMH (ng/mL)

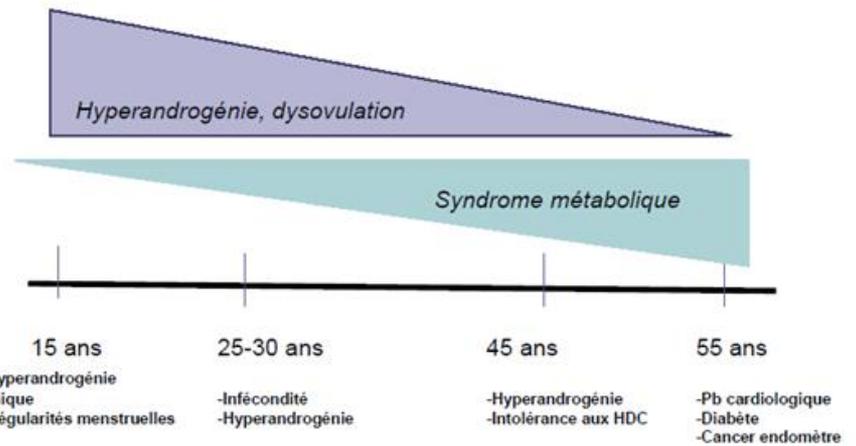
Limites acceptables à  $\pm 30,0\%$  (ProBioQual taux moyen)  
Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528)

Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS	H		48	2,33	9,5		
ANSH LABS (Fumouze US) ELISA	NF		5	3,18	/		
BECKMAN GEN II ELISA (DSL)	NS		5	2,21	/		
BECKMAN Access/Dxl	QE ULA, UCD		13	2,20	6,2	-5,6	1,54 - 2,86
ROCHE Elecsys/Modular/Cobas	RD		24	2,36	5,9	1,3	1,65 - 3,07
- dont Elecsys / Cobas e411	RD UWG, UWF, UWL		5	2,51	/		
- dont Modular	RD UWH		4	2,34	/		
- dont Cobas e601/e602	RD UWR, UWT		13	2,32	4,9	-0,4	1,62 - 3,02
Autres	XX		1	2,00	/		

## AMH et SOPK



**Figure 4.** Variation des concentrations d'AMH (hormones anti-müllériennes) sériques chez des femmes présentant un statut folliculaire normal et chez des femmes présentant un syndrome des ovaires polykystiques (OPK). Médiane (10<sup>e</sup> et 90<sup>e</sup> percentiles) (d'après [24]).



# Point Valeurs référence Femmes et AMP

	FSH	LH	E2	AMH
Phase folliculaire	3,5 - 12,5 UI/l	2,4 - 12,6 UI/l	0,04 - 0,85 nmol/l 11 - 232 pg/ml	14 - 48 pmol/l - 2,0 - 6,8 ng/ml
AMP				

# Spermogramme

Normes OMS	Définitions de l'anomalie	Seuil correspondant à une baisse de fécondité
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Volume du sperme :               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ OMS-1999 : <math>\geq 2</math> ml</li> <li>◦ OMS-2010 : <math>\geq 1,5</math> ml (1,4 - 1,7)                   <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ L'abstinence entre 2 et 8 jours.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OMS-1999 : <math>&lt; 2</math> ml = <u>hypospermie</u></li> <li>• OMS-2010 : <math>&lt; 1,5</math> ml = hypospermie</li> <li>• <math>&gt; 6</math> ml : <u>hyperspermie</u></li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Numération des spermatozoïdes (par ml):               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ OMS-1999 : <math>&gt; 20</math> millions/ml</li> <li>◦ OMS-2010 : <math>\geq 15</math> millions/ml (12 - 16)</li> </ul> </li> <li>• Numération des spermatozoïdes (par éjaculat):               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ OMS-1999 : <math>&gt; 40</math> millions</li> <li>◦ OMS-2010 : <math>&gt; 39</math> millions (33 - 46)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 : <u>azoospermie</u></li> <li>• OMS-1999 : <math>\leq 20</math> millions/ml = <u>oligospermie</u></li> <li>• OMS-2010 : <math>\leq 15</math> millions/ml = <u>oligospermie</u></li> <li>• <math>&gt; 200</math> millions/ml : <u>polyspermie</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>&lt; 5</math> millions/ml</li> </ul>

# Spermogramme

Normes OMS		Définitions de l'anomalie		Seuil correspondant à une baisse de fécondité
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mobilité des spermatozoïdes à la première heure après l'éjaculation.</li> <li>• classement :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grade (a) : mobilité en trajet fléchissant rapide (&gt;25 <math>\mu\text{m/s}</math>)</li> <li>- Grade (b) : mobilité lente et progressive (5-25 <math>\mu\text{m/s}</math>).</li> <li>- Grade (c) : mobilité sur place.</li> <li>- Grade (d) = immobilisé</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OMS-1999 :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mobilité progressive (de type a+b) des spermatozoïdes : <math>\geq 50 \%</math></li> </ul> </li> <li>• OMS-2010               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mobilité progressive de type a+b) des spermatozoïdes : <math>\geq 32 \%</math> (31 à 34) (ou <math>\geq 30 \%</math>)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OMS-1999 : <math>&lt; 50 \%</math></li> <li>• OMS-2010 : <math>&lt; 32 \%</math> (ou <math>&lt; 30 \%</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>asthénospermie</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20 à 30 %</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OMS-1999 :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mobilité type (a) des spermatozoïdes : <math>\geq 25 \%</math></li> </ul> </li> <li>• OMS-2010               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mobilité de type (a) des spermatozoïdes : non précisé</li> <li>- Mobilité de type (a+b+c) des spermatozoïdes : <math>\geq 40 \%</math> (38 - 42)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OMS-1999 : type (a) : <math>&lt; 25\%</math></li> <li>• OMS-2010 : type (a+b+c) <math>&lt; 40 \%</math></li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mobilité à la quatrième heure après l'éjaculation.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chute de mobilité inférieure à 50 % comparativement aux chiffres de la première heure</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chute de mobilité supérieure à 50 %</li> </ul>		

# Spermogramme

## Normes OMS

- Morphologie normale des spermatozoïdes :  
 OMS-1999 :  $\geq 30\%$  (selon la classification David)  
 OMS-2010 :  $\geq 4\%$  (3,0 - 4,0)  
 (se rapproche de la classification Kruger)  
 Ou :  $\geq 15\%$  (selon la classification de David modifiée par Auger et Eustache).

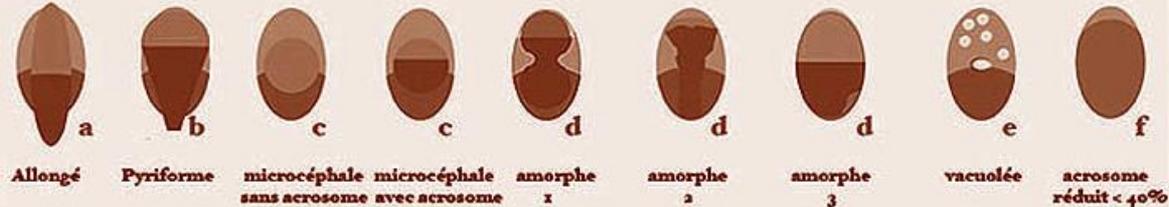
## Définitions de l'anomalie

- OMS-1999 (classification David) :  
 $< 30\%$  = **tératospermie**
- OMS-2010 :  $< 4\%$  = tératospermie  
 (se rapproche de la classification Kruger)  
 Ou :  $< 15\%$  (selon la classification de David modifiée par Auger et Eustache).

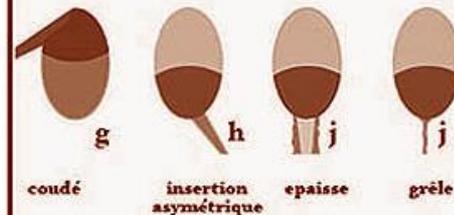
## Seuil correspondant à une baisse de fécondité

- $< 4\%$

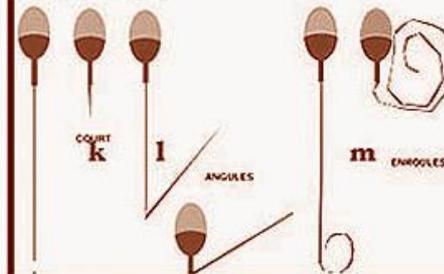
### TETE



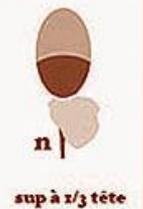
### BASE et P. INTERMEDIAIRE



### FLAGELLE



### R. CYTOPL.

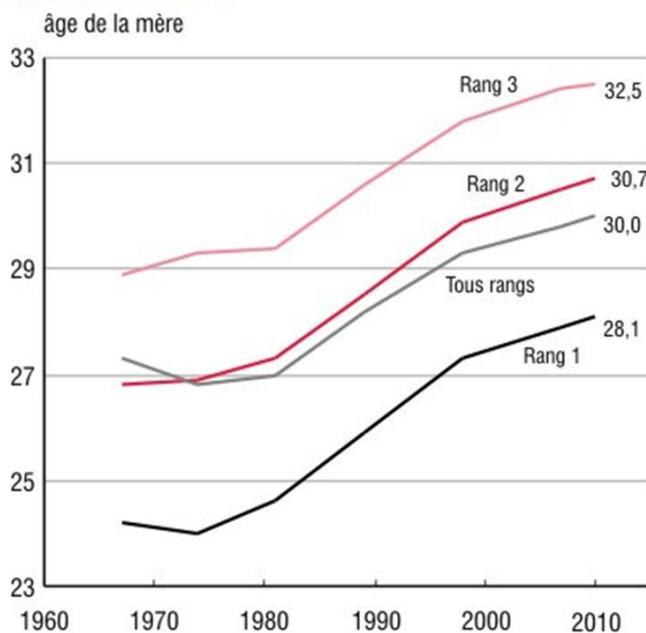


# Age de la femme

A durée égale d'infécondité,

- - Une femme jeune a plus de risques de présenter une pathologie
- - L'infécondité d'une femme âgée peut refléter son hypofertilité physiologique

Graphique 1 - Évolution de l'âge moyen à l'accouchement, par rang de naissance de l'enfant



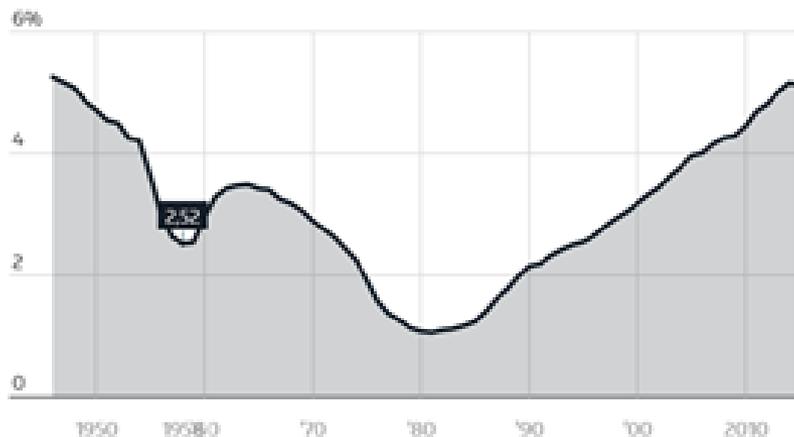
Champ : France métropolitaine.

Source : Insee, statistiques d'état civil et estimations de population. Rangs de naissance redressés à partir des recensements 1968 à 2008 et de l'enquête annuelle de recensement 2011.

# Démographie : un nouveau-né sur 20 a une mère de 40 ans ou plus

29 Sept. 2016, 14h10 | MAJ : 29 Sept. 2016, 14h10

## Part des nouveau-nés dont la mère a 40 ans ou plus

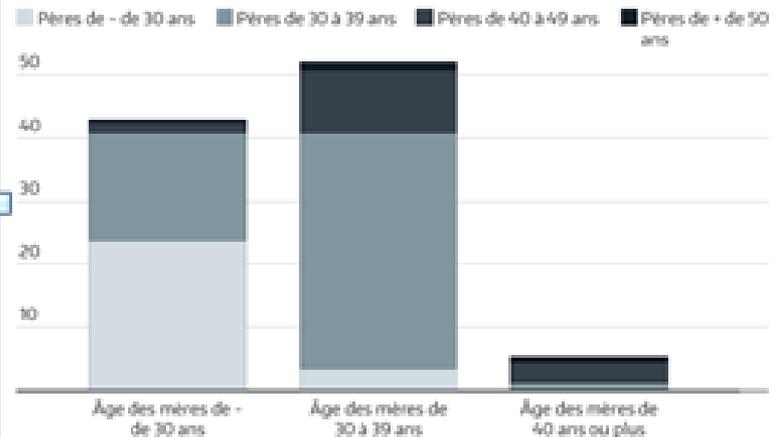


Source: INSEE

Créé par **Le Parisien**

## Répartition des nouveau-nés de 2015 selon les âges de leurs parents

Lecture : en 2015, 23,90% des nouveau-nés avaient une mère de moins de 30 ans et un père de moins de 30 ans.



Source: INSEE

Créé par **Le Parisien**

# AMP

*Bon anniversaire Amandine : le premier « bébé éprouvette » a 35 ans (février 2017)*

**Buts:** Faire produire par les ovaires sous l'influence de FSH, un plus grand nombre d'ovocytes mûrs, et donc obtenir davantage d'embryons

**Moyens:** Injections de FSH; Eventuellement, avant, blocage des hormones de la patiente par un analogue LH-RH (freinage)

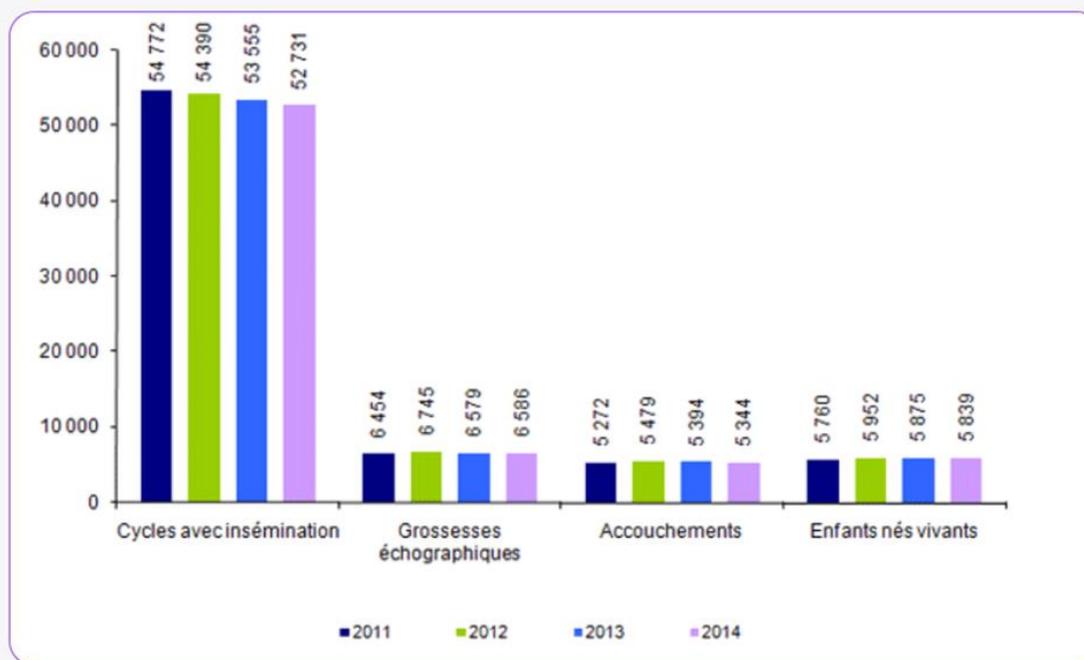
**Suivi:**

- Dosage Estradiol pour le « freinage hypophysaire »
- Dosages LH et Estradiol pour le monitoring de l'ovulation + échographie pelvienne (nombre et taille des follicules)
- Dosage de la progestérone après remplacement

# Les données AMP

## Tentatives réalisées : Insémination artificielle

Figure AMP19. Inséminations artificielles intra-utérines avec les spermatozoïdes du conjoint : inséminations, grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2011 à 2014

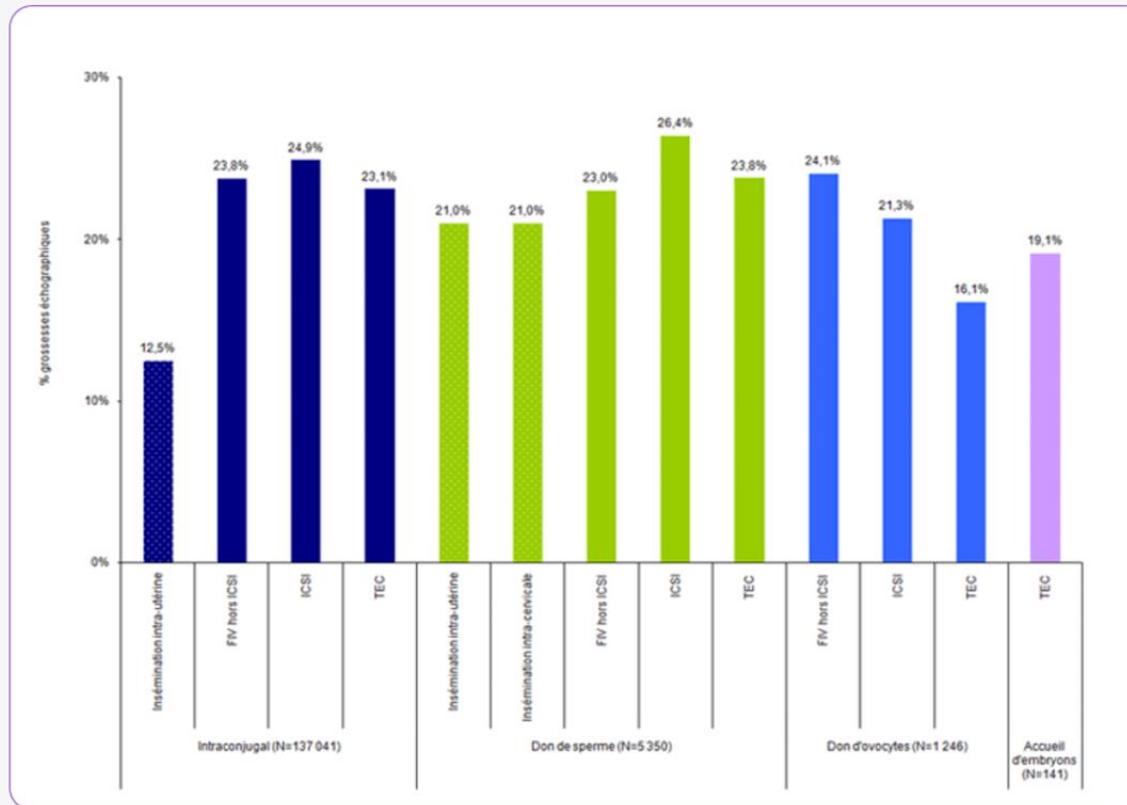


Le rapport médical et scientifique  
de l'Agence de la biomédecine

2015

# Les données AMP

Figure AMP6. Taux de grossesses échographiques après tentative\* d'AMP selon la technique et l'origine des gamètes en 2014

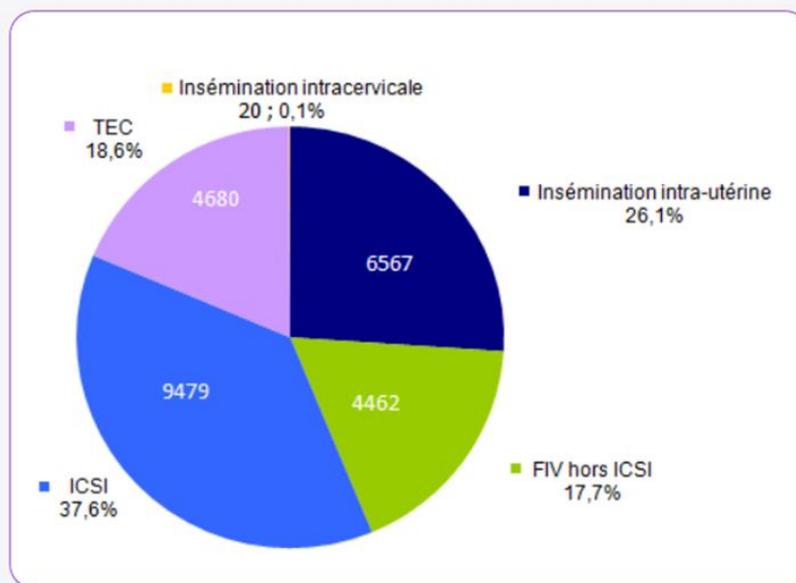


\*Tentatives : cycles d'insemination artificielle (IIU, IIC) ; ponctions d'ovocytes dans le cadre des fécondations in vitro (FIV, ICSI) ; transferts d'embryons congelés (TEC) ; mises en fécondation (don d'ovocytes)

N : nombre de tentatives

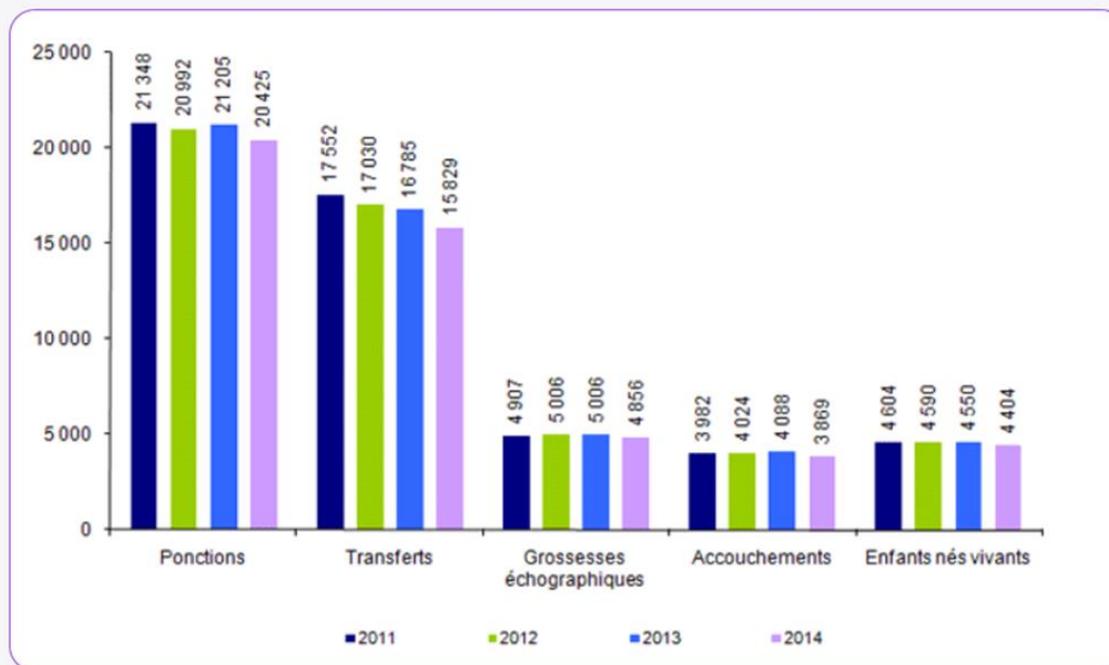
# Les données AMP

Figure AMP8. AMP8. Part des enfants nés après AMP en 2014 selon les techniques d'AMP quelle que soit l'origine des gamètes et des embryons (N=25 208)



# Les données AMP

Figure AMP20. FIV hors ICSI en intraconjugal : ponctions, transferts, grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2011 à 2014



# Messages

- Age de la femme
- Importance de l'accueil du couple
- Prise en charge souvent multidisciplinaire
- Nouveaux marqueurs biologiques en cours d'évaluation
- Aide médicale à la procréation



LES PLUS BEAUX CADEAUX  
NE SONT PAS FORCÉMENT LES PLUS GROS



Offrir des ovocytes  
à un couple qui ne peut pas avoir d'enfants,  
c'est lui faire un cadeau tout petit  
pour un bonheur très grand.

Vous souhaitez devenir donneuse de bonheur :  
[dondovocytes.fr](http://dondovocytes.fr)



Offrir des spermatozoïdes  
à un couple qui ne peut pas avoir d'enfants,  
c'est lui faire un cadeau tout petit  
pour un bonheur très grand.

# Questions?

# Cas clinique 1

Femme en désensibilisation par agoniste LH-RH après 5 injections sous-cutanée

Bilan biologique après 5 injections sous-cutanées en début de phase folliculaire:

LH < 0,1 UI/L E2 35 pg/ml

- LH
- - Phase folliculaire: 2,4 à 12,6 UI/l
- - Phase ovulatoire: 14,0 à 95,6 UI/l
- - Phase lutéale: 1,0 à 11,4 UI/l

## E2

- Phase folliculaire:  
0,04 à 0,85 nmol/l soit 11 à 232 pg/ml
- Phase ovulatoire:  
0,15 à 1,46 nmol/l soit 41 à 398 pg/ml
- Phase lutéale:  
0,08 à 1,25 nmol/l soit 22 à 341 pg/ml

## Cas clinique 1

- Après plusieurs injections d'agoniste du LH-RH visant à mettre au repos l'hypophyse pour éviter une ovulation spontanée,
- - les taux de LH attendus sont indétectables (nécessité d'une bonne sensibilité/spécificité du dosage de LH dans les valeurs basses): taux de LH correct pour cette patiente
- - les taux d'estradiol attendus sont indétectables (nécessité d'une bonne sensibilité/spécificité du dosage d'estradiol dans les valeurs basses): taux un peu significatif d'estradiol si la technique d'estradiol est spécifique

## Cas clinique 2

Femme, 32 ans, en suivi d'ovulation pour une FIV après désensibilisation par Décapeptyl® et injection de Gonal F®

JC8: E2 45 pg/ml LH <0,1 UI/L 4 follicules vus à l'échographie

JC10: E2 150 pg/ml LH <0,1 UI/L 4 follicules vus

JC12: E2 250 pg/ml LH <0,1 UI/L 4 follicules vus

JC13: E2 450 pg/ml LH 2,3 UI/L 4 follicules vus

### LH

- Phase folliculaire: 2,4 à 12,6 UI/l
- Phase ovulatoire: 14,0 à 95,6 UI/l
- Phase lutéale: 1,0 à 11,4 UI/l

### E2

- Phase folliculaire: 0,04 à 0,85 nmol/l soit 11 à 232 pg/ml
- Phase ovulatoire: 0,15 à 1,46 nmol/l soit 41 à 398 pg/ml
- Phase lutéale: 0,08 à 1,25 nmol/l soit 22 à 341 pg/ml

## Cas clinique 2

- Après injection agoniste du LH-RH (Décapeptyl®) visant à mettre au repos l'hypophyse pour éviter une ovulation spontanée, puis protocole de stimulation par injections de FSH (Gonal F®) pour stimuler la croissance et la maturation de plusieurs follicules, les résultats de la patiente montrent des taux normaux indétectables de LH avec des valeurs d'estradiol qui progressivement augmentent avec la maturation des follicules.
- *La variation inter-laboratoire et inter-technique étant importante pour les dosages d'estradiol, il est impératif que ces dosages successifs soient effectués au même endroit pour une comparaison optimale des taux obtenus et le bon suivi du protocole de la patiente.*

## Cas clinique 3

Femme 32 ans, 2FCS, monitoring ovulation par courbe thermique, suivi phase lutéale

Bilans biologiques:

Prog à JC 22<sup>ème</sup>: 1,0 ng/ml

Prog à JC 24<sup>ème</sup>: 2,0 ng/ml

Valeurs de référence de la progestérone :

- - Phase folliculaire:
  - < 2,8 nmol/l soit < 0,9 ng/ml
- - Phase ovulatoire:
  - < 38,1 nmol/l soit < 12,0 ng/ml
- - Phase lutéale:
  - 5,8 à 75,9 nmol/l soit 1,8 à 23,9 ng/ml

DrILacroix- Formation BTS ABM Mai 2017

## Cas clinique 3

- Cette patiente a présenté deux fausses-couches spontanées. Le prescripteur a demandé deux dosages de progestérone pendant sa phase lutéale pour évaluer la synthèse de progestérone par le corps jaune
- Pour ces deux dosages, il faut se référer aux valeurs de référence de la phase lutéale. Les dosages de progestérone de la patiente sont faibles par rapport aux taux attendus. En fonction du dossier clinique, le médecin pourra être amené à prescrire une supplémentation en progestérone pour un développement optimal de la muqueuse endométriale et une nidification éventuelle.

# Et pour continuer...

**Accueil - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des ...**  
[ansm.sante.fr/](http://ansm.sante.fr/) ▼

**ProBioQual**  
[www.probioqual.com/](http://www.probioqual.com/) ▼

**Agence de la biomédecine**  
<https://www.agence-biomedecine.fr/> ▼

**bioforma - Syndicat des Jeunes Biologistes Médicaux - Syndicat des ...**  
[www.sjbm.fr/index.php?option=com\\_content&view=article...bioforma...](http://www.sjbm.fr/index.php?option=com_content&view=article...bioforma...) ▼  
16 sept. 2013 - [MULTI] Cahiers de Formation BIOFORMA (Biologie) Voici l'ensemble des cahiers de

- Cahier 30 - Exploration des fonctions de la reproduction (femme)

