

Expertise Analytique pour la Recherche Clinique en Endocrinologie

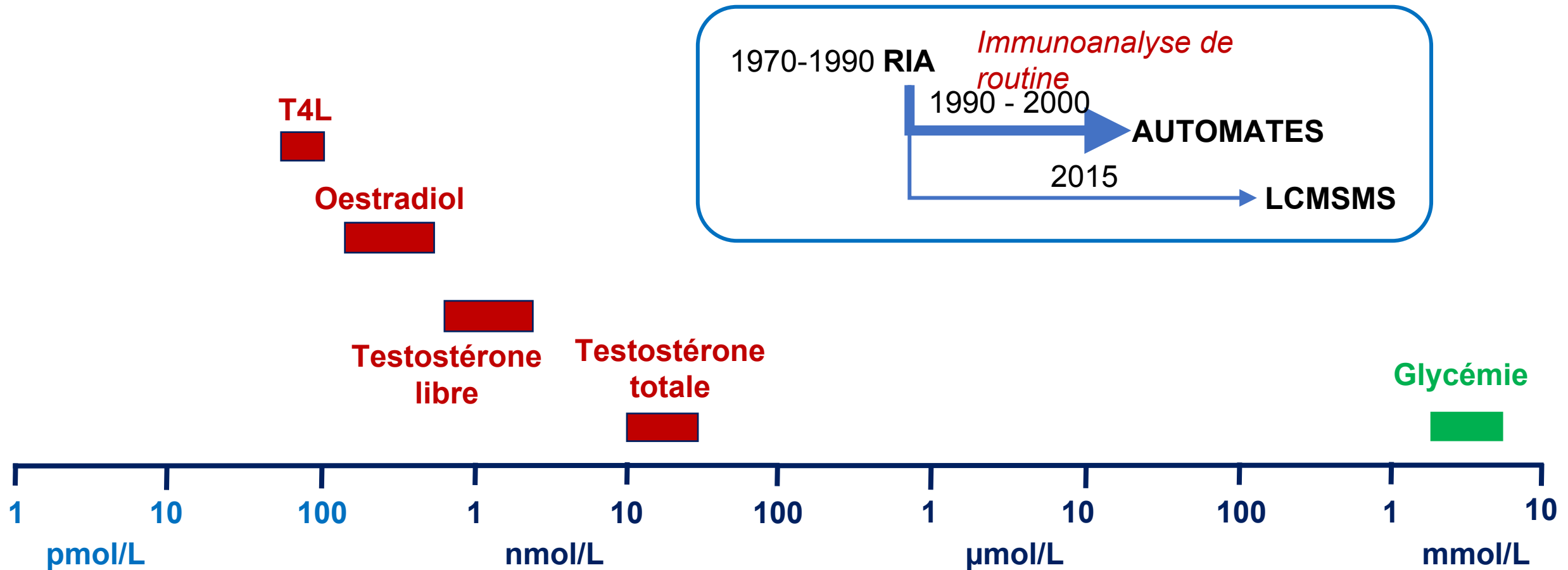
Dr Safouane HAMDJ
Laboratoire de Biochimie et d'Hormonologie
CHU Toulouse

CONFLITS D'INTERÊT

Aucun.

DOSAGES HORMONAUX EN ROUTINE

Hormones chez l'Homme Adulte : ordres de grandeur



DOSAGES HORMONAUX EN ROUTINE

Souvent automatisés mais jamais triviaux.

Pré-analytique

Rythme circadien, position, jeûne, médicaments, matrice, type de tube, conservation...

Analytique

Méthode adaptée, standardisation, prise d'essai, CV, interférences, dilution, effet crochet, décongélation...

Post-Analytique

Age, sexe, valeurs de référence, seuils de décision...

Les hormonologistes sont pénibles

DOSAGES HORMONAUX EN RECHERCHE CLINIQUE

C'est pas si simple.

- On prélève un tube plein pour la créatinine et pour l'hormonologie.
- Dans l'article du JCEM, ils ont tout dosé en masse.
- Nous ferons les prélèvements à minuit.
- Au CHU de XX, ils rendent le résultat en trois jours.

Les hormonologistes sont pénibles

Confrontation à une réalité technique et analytique qui impacte les résultats de la recherche.

Exemple d'Etude Clinique (fictive)

Santé reproductive des femmes prises en charge pour adénome hypophysaire non fonctionnel (Etude STEFANO)

- En âge de procréer
- Etude observationnelle sur 5 ans
- Trajectoire hormonale gonadotrope et fertilité (issues grossesses)
- Qualité de vie
- Risque de récurrence
- Outils de prédiction, simulation d'essais cliniques (IA)

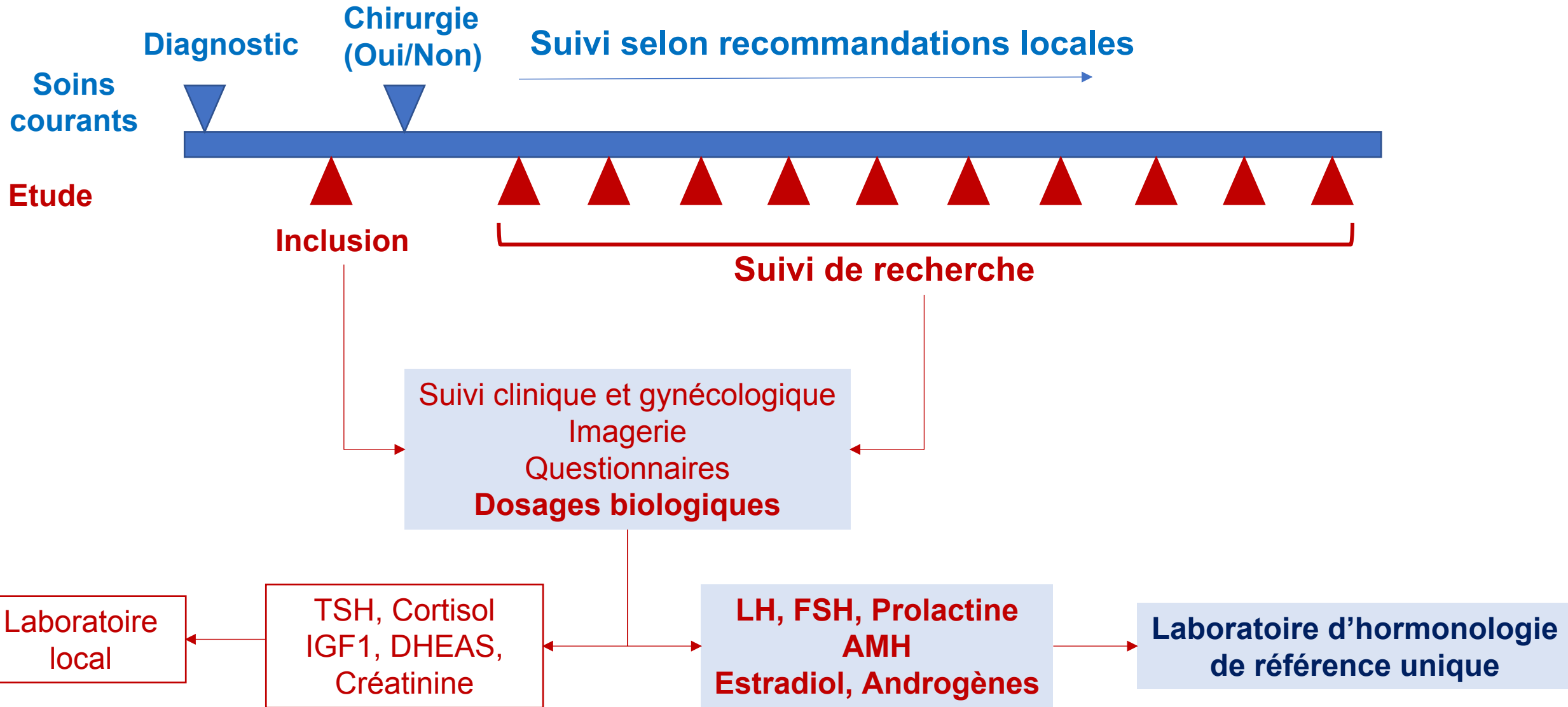
Suivi clinique et gynécologique
Imagerie (IRM)
Questionnaires
Dosages biologiques

Problématiques méthodologiques :

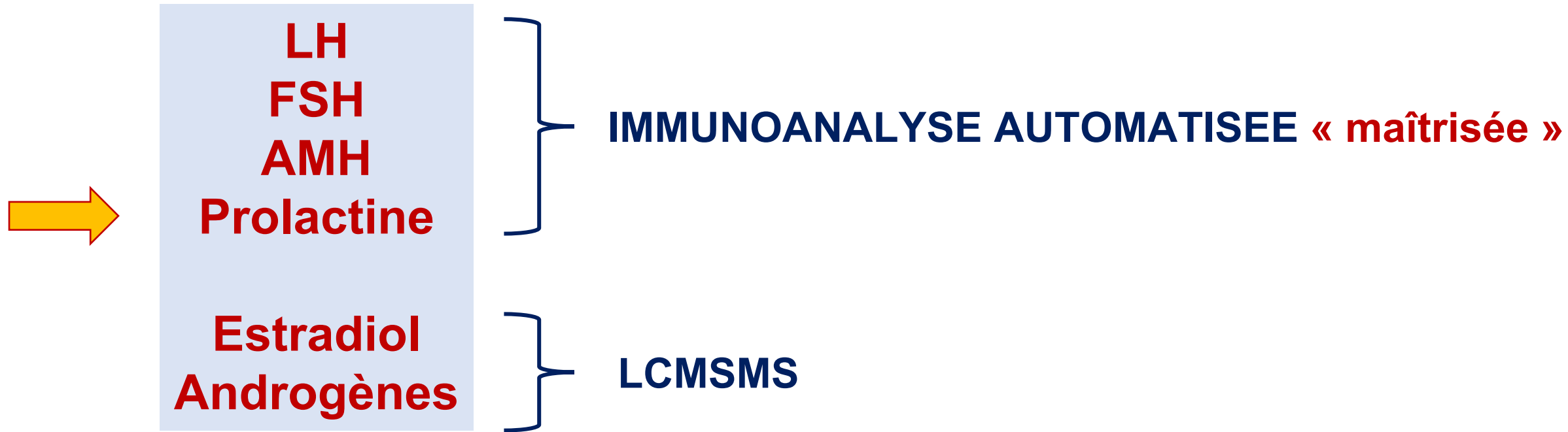
Objectifs primaire et secondaires, critère de jugement, effectifs, critères d'inclusion et d'exclusion, nombre de centres...

Problématiques logistiques et budgétaires.

DOSAGES HORMONAUX DE L'ETUDE STEFANO



DOSAGES HORMONAUX GONADOTROPES (STEFANO)



Sérothèque
(1 mL)

Tubes secs ?
Gel ?
Combien ?
Quand ?

PROLACTINE : (très) bref rappel physiopathologique

Grossesse - Lactation
Repas
Exercice

Hyperprolactinémie →

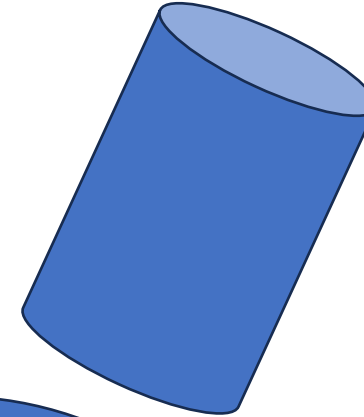
Tableau clinique spécifique

Stress
Médicaments
Hypothyroïdie
IRC

Pathologies hypophysaires
- Microadénomes
- Macroadénomes
- Déconnexion (AHNF)

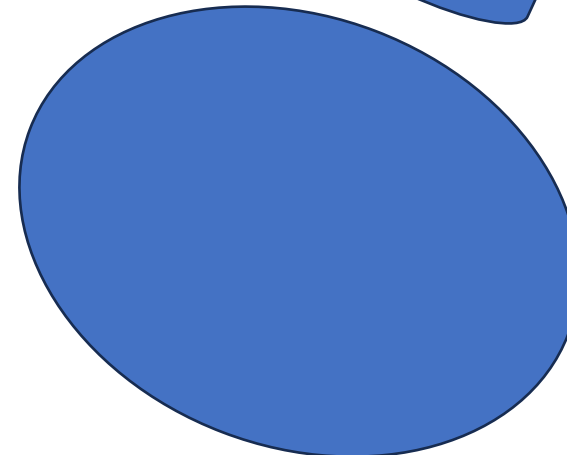
PseudoHPRL (macroPRL)

TRH +
Dopamine -



Système porte

E2 +



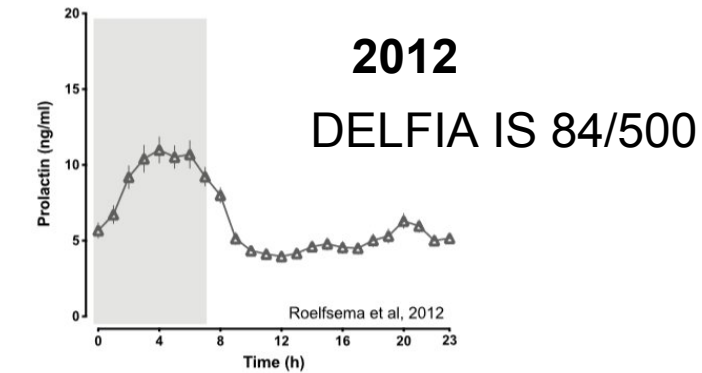
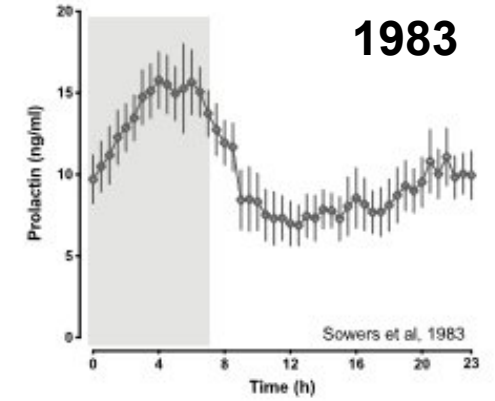
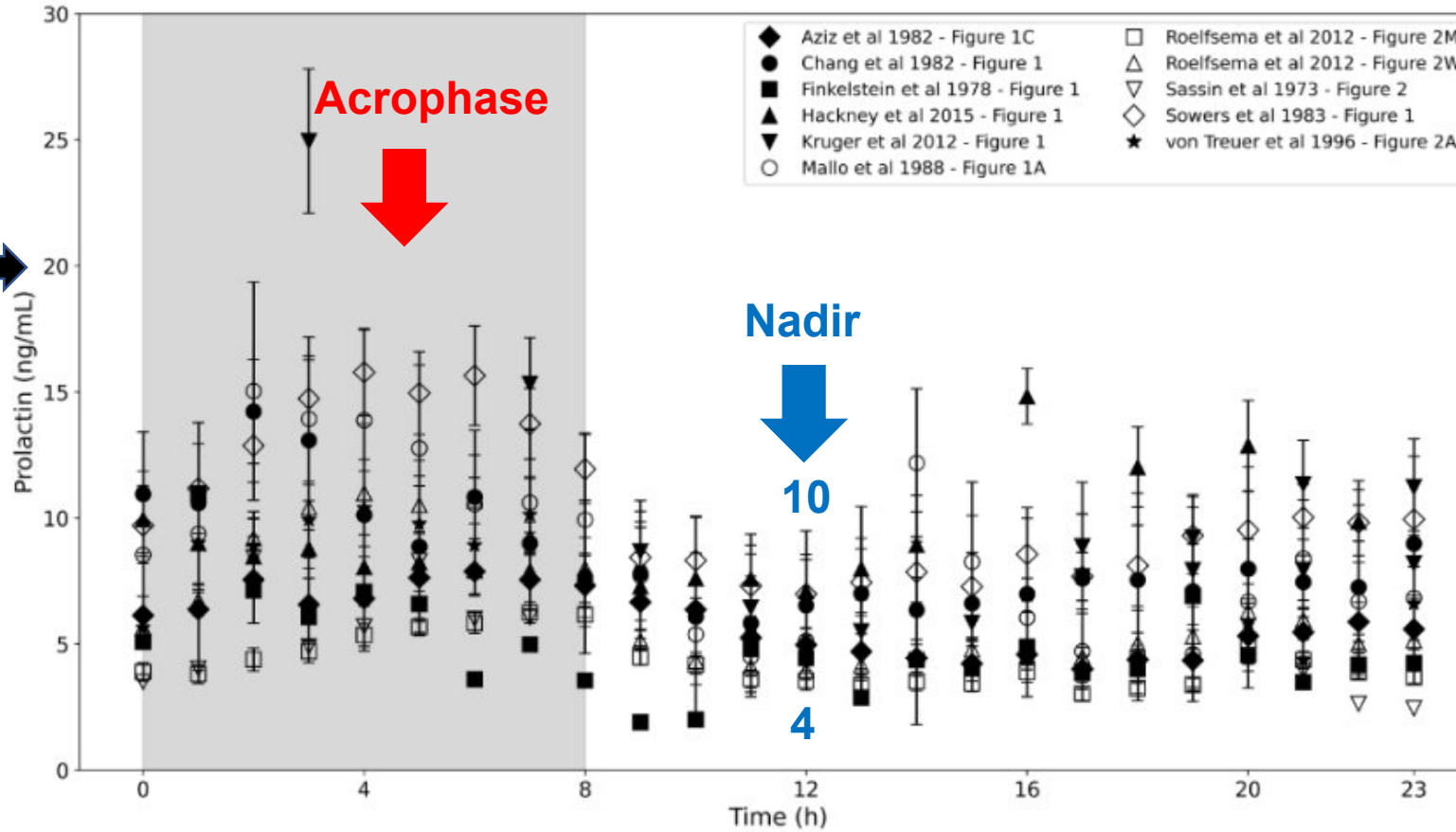
Hypophyse

Prolactine ←

Prolactine : secretion pulsatile + rythme circadien

11 études : 1973-2012

20 ng/mL →



DOSAGES HORMONAUX GONADOTROPES (STEFANO)

Pré-analytique

LH
FSH
Prolactine
AMH

Estradiol
Androgènes

Sérothèque
(1 mL)

- En début de cycle
 - Le matin après 8h, toujours à la même heure
 - Après 15 minutes de repos
(Reco 2005 : pas de cathéter ou pool)
- Tubes sec-gel
- 2 tubes : épargne sanguine, logistique ++ (coût)
3 tubes : 1 tube par destination

Tubes
secs ?
Gel ?
Combien ?
Quand

Propriétés analytiques de base (Elecsys Prolactin II - Cobas_Ⓢ)

- **Méthode : Immunométrique en « sandwich »**
2 anticorps monoclonaux de souris anti-PRLh
- **Traçabilité : standardisée / 3^{ème} SI de l'OMS (IRP 84/500)**


4^{ème} SI !

1 mU/L = 0,047 ng/mL

1 ng/mL = 21,2 mU/L

- **Matrices : Sérum (+/- gel), Plasma (Heparine, EDTA)**
- **Domaine de mesure : (LOQ) 0.94 – 470 ng/mL**
- **Dilution recommandée : 1/10^{ème} (Diluent universel) = 4700 ng/ml**
avec cible > 2.40 ng/mL
- **Congélation/décongélation : 1 cycle.**

Effet crochet

- **Dosage pris en défaut par des concentrations très élevées d'analyte = prolactinémie faussement basse**
- **Soupçonné en cas de discordance clinique/IRM et prolactinémie**
- **Recos : Dilution systématique au 1/100^{ème} des HPRL**
- **Cobas  : Pas d'effet crochet jusqu'à 12690 ng/mL**
- **Confirmé par la littérature : 53300 pg/mL**


- Analogie de structure avec la GH et l'hPL : 0% de croisement
- **Macroprolactine :**
 - Forme « big-big » = complexe avec IgG ou IgA
 - Fausse hyperprolactinémie
 - Recherchée en cas de discordance avec la clinique/IRM
 - Cobas  : Faible reconnaissance de la MPRL
 - Confirmé par la littérature :

Table 1

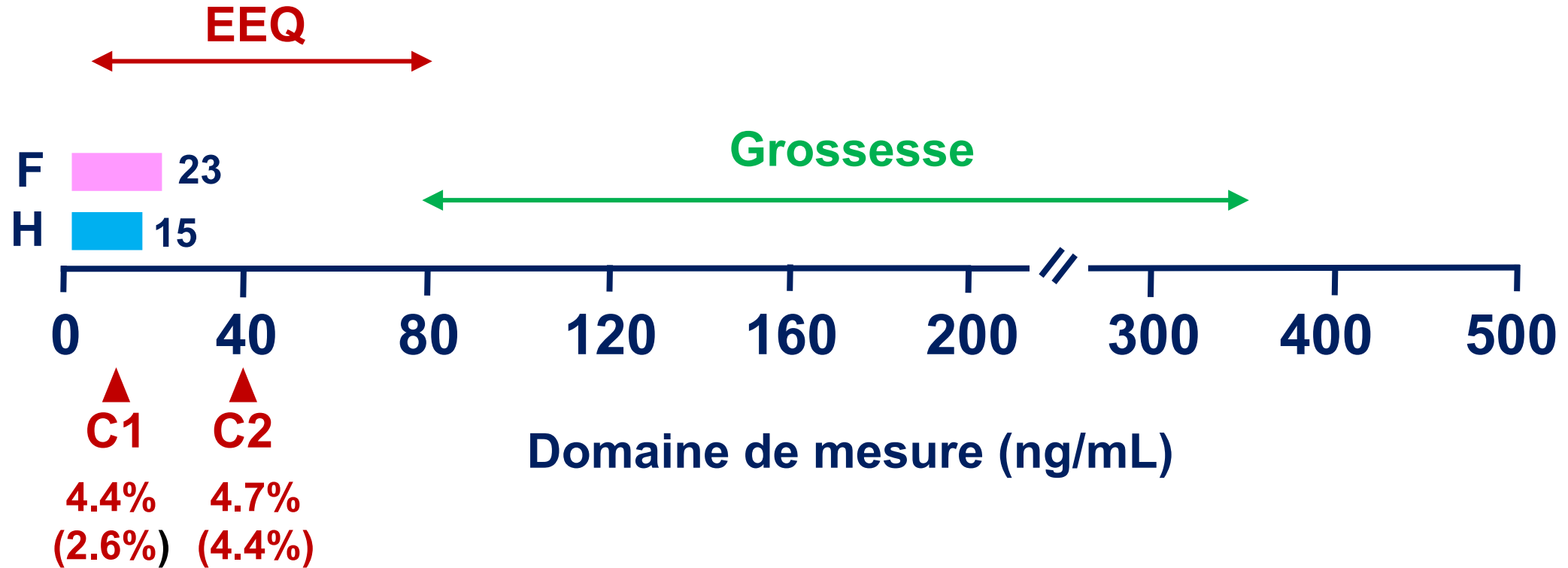
Commonly used auto-analysers for serum prolactin, together with international standard in use and relative reactivity towards macroprolactin.

Manufacturer	Instrument	International standard	Relative reactivity towards macroprolactin*
Abbott	Architect	84/500	High
Beckman	Access/DxI	84/500	Low
Ortho	Vitros ECI	84/500	Medium
Roche	Elecsys/E170/Cobas	84/500	Low
Siemens	Centaur	84/500	Low
Siemens	Immulite	84/500	Medium
Tosoh	AIA	83/562	High

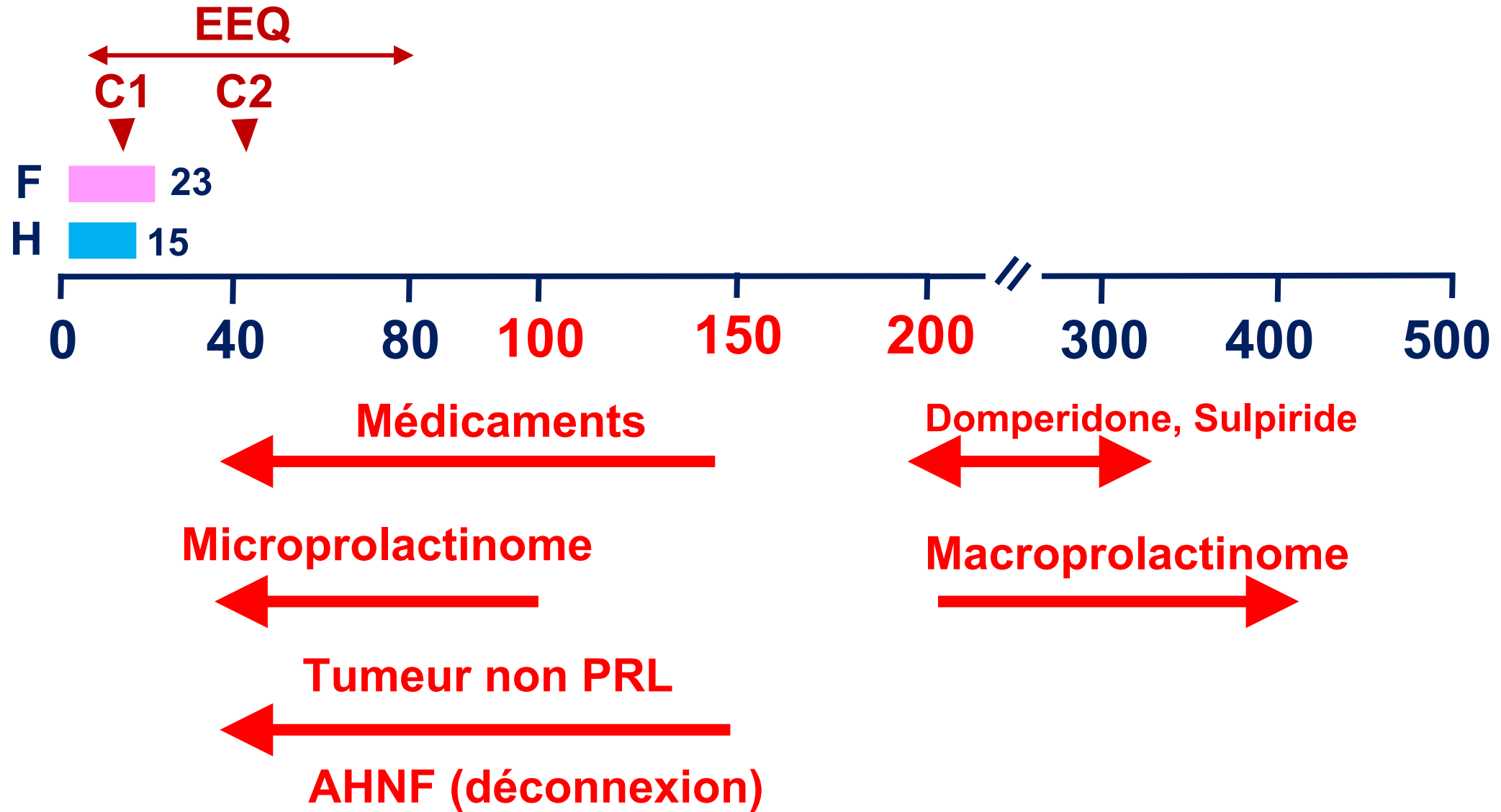
* References: [3,9,27,33,87,91,92].



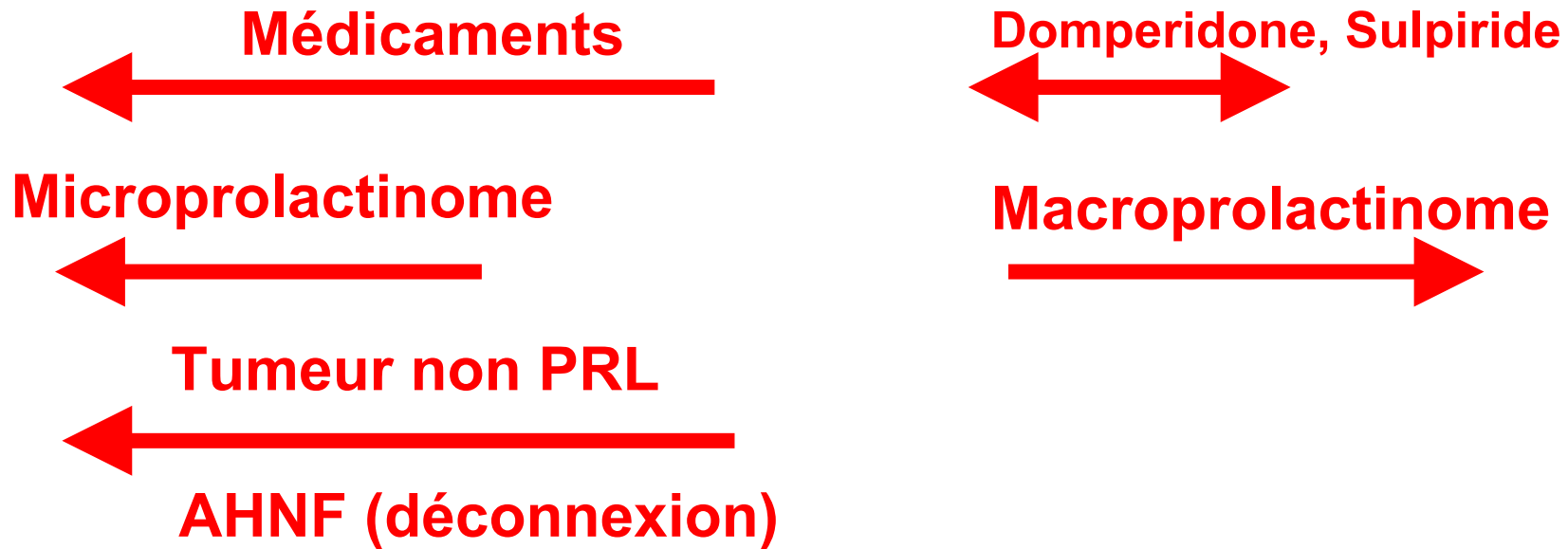
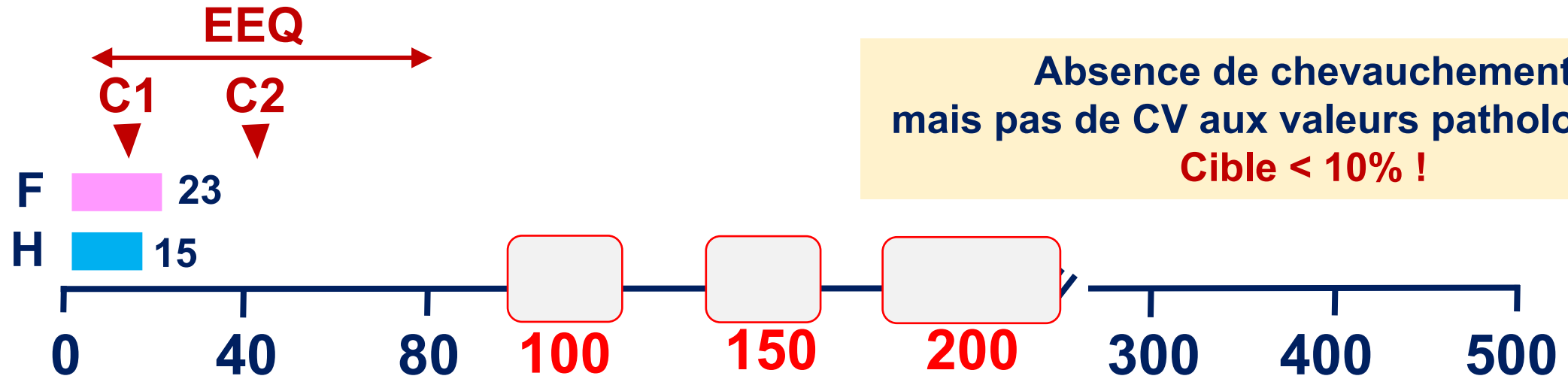
Valeurs de Référence, CQ – CV, EEQ (2024)



Niveaux pathologiques et de diagnostic (Clinique / IRM)

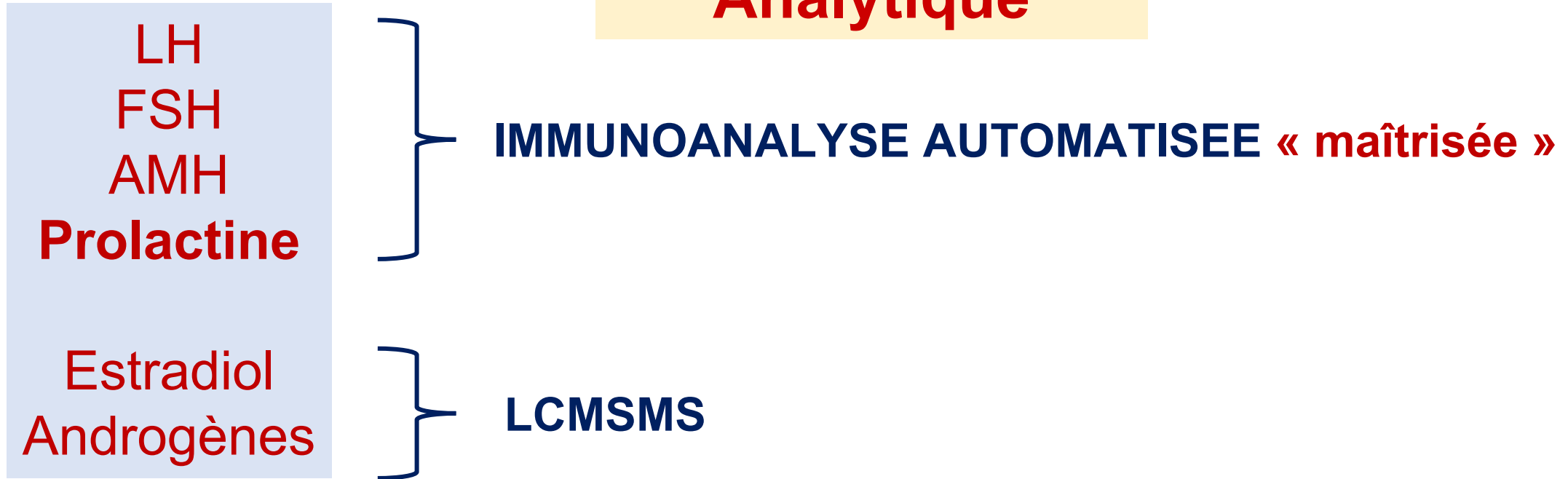


Incertitude de mesure (+/- 10%)



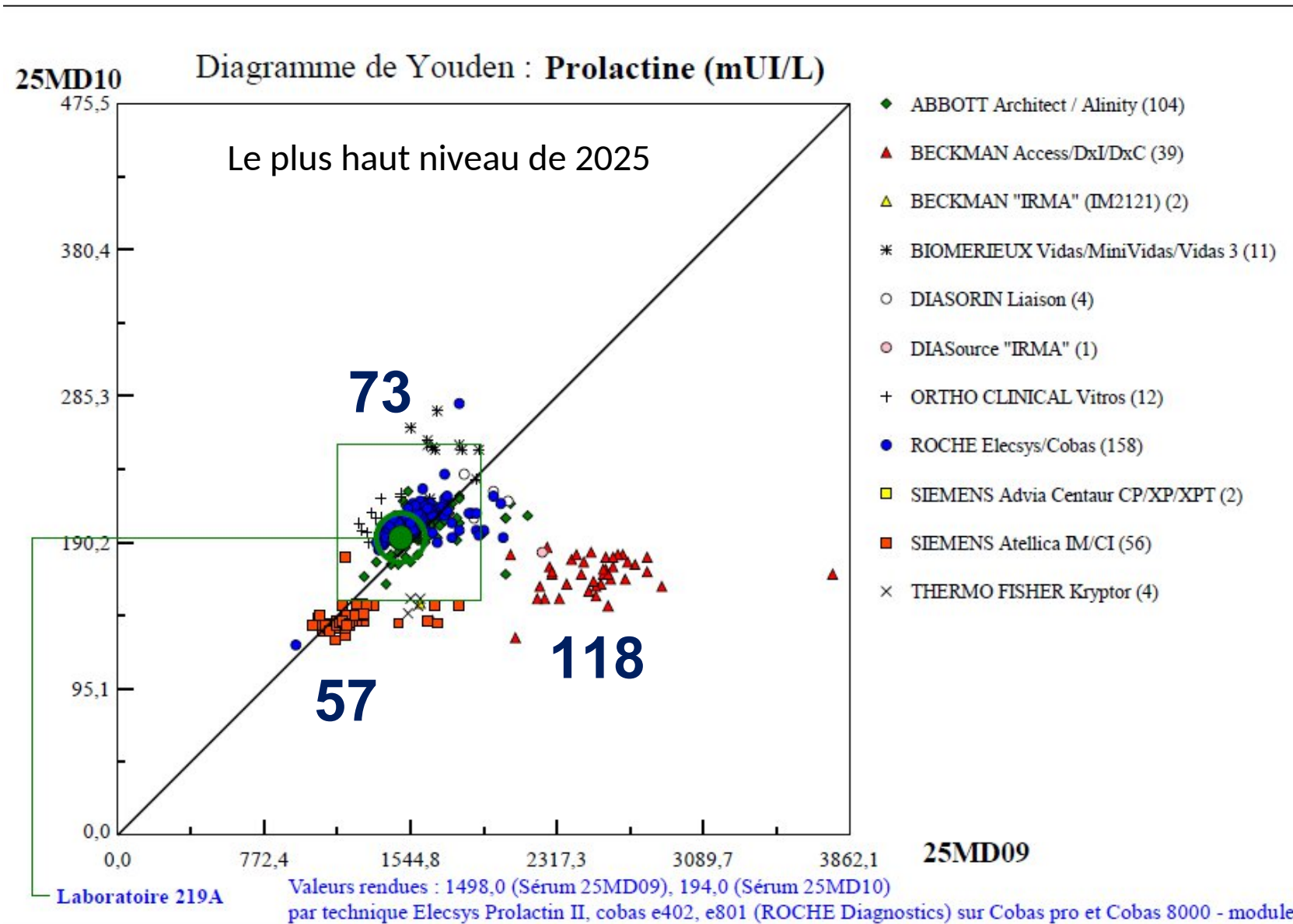
DOSAGES HORMONAUX GONADOTROPES (STEFANO)

Analytique



- Passage en série et encadrement avec les 2 niveaux de CQ
- Passage d'un pool de PRL élevé (150 ng/mL) dans chaque série
- Dilution au 1/100^{ème} pour les valeurs > 3000 ng/mL

Les autres méthodes ?



Peu de comparaison
aux valeurs pathologiques

Standardisation
Imparfaite
(+MPRL)

Faux +
Coûteux

DOSAGES HORMONAUX EN RECHERCHE CLINIQUE

Réalité technique et analytique souvent complexe
Impact sur les résultats de la recherche.



Connaître les limites des méthodes
Activer les leviers d'amélioration
(pré-post / analytique)

Progrès nécessaires : Rôle des Industriels / Recherche +++

European Journal of Endocrinology, 2025, 193, ii161–ii169
<https://doi.org/10.1093/ejendo/lvaf036>

Review Article



EndoCompass project: endocrine laboratory medicine

Annemieke C. Heijboer,^{1,2,*}  Jacquélien J. Hillebrand,^{1,2}  Brian Keevil,³ Aurelie Ladang,⁴
Eleanor Davies,⁵ Jonathan Mertens,^{6,7} Tomris Ozben,^{8,9} Sanja Stankovic,^{10,11}
Antonius E. van Herwaarden,¹² and Véronique Raverot¹³ 



*Les hormonologues
ne sont pas pénibles...*