

# الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

Ministère de l'Enseignement supérieur  
et de la Recherche Scientifique  
Université Mouloud Mammeri  
FACULTE DE MEDECINE  
Département de Pharmacie  
TIZI-OUZOU



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
جامعة مولود معمري  
كلية الطب  
قسم الصيدلة  
تيزي وزو

ⵜⴰⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵖⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵣⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵖⵔⴰⵏⵜ

## MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

N° D'Ordre :

En vue de l'obtention du Diplome d'Etat de Docteur en Pharmacie

### Thème

## Impact de l'insuffisance rénale chronique sur le bilan de fertilité chez l'homme

Réalisé par :

M<sup>r</sup> BOUSOUGA Aymen

M<sup>r</sup> KHIREDDINE Abdenour

M<sup>elle</sup> LABDAOUI Lylia

M<sup>elle</sup> MESSAOUDI Yasmina

M<sup>elle</sup> NAIT MESSAOUD Lydia

Encadrées par :

Dr DAHMANI Dalila

Co-encadrées par :

Dr SAHRAOUI Samia

Composition du jury :

Pr YEBDRI Samir	MCA / Urologie	UMMTO	Président de jury
Dr CHAOUCHI Nadia	MAHU / Néphrologie	UMMTO	Examinatrice
Dr SAIDI Fazilet	MAHU / Epidémiologie	UMMTO	Examinatrice

Année universitaire : 2021/2022

## **DEDICACES**

*Avant tout, je tiens à remercier DIEU le tout puissant qui m'a donné la force, le courage et la patience pour accomplir ces études ainsi que ce travail. Je dédie ce travail ; Aux personnes les plus chères à mes yeux, MES PARENTS qui n'ont jamais cessé de m'encourager et me soutenir. Quoi que je fasse et quoi que je dise, je ne pourrai jamais vous remercier assez. Tellement fière d'être votre fille À mes frères AHMED, AMINE et OUSSAMA. À ma sœur FATIMA et son mari SAID.*

*À ma chère sœur HANANE pour laquelle aucune dédicace ne saurait exprimer mon amour et ma considération pour les sacrifices consentis pour mon bien-être depuis toujours. Tu mérites le titre " Docteur en Pharmacie " plus que moi.*

*À mes nièces MALAK, MERIEM, NOURHANE et LAYANE que dieu les préserve.*

*À ma lidouche avec qui j'ai passé des moments inoubliables pendant mes six ans d'étude, je te remercie pour tous les merveilleux moments qu'on a passé ensemble, pour tes conseils et ton soutien. Tu mérites tout le bonheur du monde.*

*En fin, une dédicace spéciale pour une personne spéciale, mon cher KAMEL qui m'a soutenu dans toutes les circonstances et qui a été présent dans les meilleurs moments mais surtout les pires. Tu es plus qu'un meilleur ami .Merci.*

***Lylia***

## **DEDICACES**

*Je dédie ce travail comme preuve de respect, de gratitude et de reconnaissance a :*

*A ma très chère mère, quoi que je fasse ou quoi que je dise, je ne saurai te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence a mes cotés a toujours été ma source de force pour affronter les déferents obstacles. Puisse ce travail être la récompense de tes sacrifices.*

*A la mémoire de mon père, que nulle dédicace ne puisse exprimer mes sincères sentiments d'amour et de gratitudes, puisse dieu le tout puissant l'accueillir dans son vaste paradis.*

*A mon très cher fiancé Nour-Eddine pour l'encouragement, le respect et l'amour que tu m'as offert. Merci d'être venu dans ma vie et de l'avoir rendu spéciale.*

*A mon cher frère MOHEND, exemple de bienveillance, tu étais toujours là pour moi, que dieu te garde pour moi.*

*A mes sœurs, NOUARA, SILINA et LAHNA source d'encouragements et de soutient, que dieu les protège et leur offre la chance et plein de bonheur.*

*A ma copine de chambre SALWA avec qui j'ai partagé que des bon moments. Tous mes vœux de bonheur, santé et réussite pour toi.*

*A tous ceux que j'aime.*

*A tous ceux qui m'aiment.*

**Yasmina**

## **DEDICACES**

Je commence par remercier Allah le tout puissant clément et miséricordieux,

*A la mémoire de ma chère mère que nulle dédicace ne puisse exprimer mes sincères sentiments d'amour et de gratitudes, elle était et elle sera toujours ma source de force que dieu le tout puissant l'accueillir dans son vaste paradis.*

*A ma petite soeur sarah et mes deux petits frères mahdi et yani , je vous remercie pour tout les moments que nous avons passer ensemble , merci d'être dans ma vie , j'implore Allah de vous réserver un avenir meilleur.*

*A mes chères amis abir , tinhinane , hemza, lynda et djafer vous étiez toujours présent pour moi , merci de m'avoir tendue la main en toute sincérité.*

*A tous mes oncles et toutes mes tantes, merci pour tous les moments que j'ai eu la chance de partager avec vous.*

*A ma tante Farida et ma chère cousine ghenima je vous remercierai pas assez pour votre soutien.*

*A ma chère amie Lylia, tu es l'une des plus belles personnes que j'ai rencontrées, tu m'as toujours encouragée, soutenu et tu étais toujours la pour moi dans les meilleurs moments mais surtout les pires, je remercie le bon dieu de t'avoir mit dans mon chemin.*

*En fin, une dédicace spéciale pour une personne spéciale, mon cher Nassim qui m'a soutenu dans toutes les circonstances et qui a été présent dans les meilleurs moments mais surtout les pires.*

**Lydia**

## ***DEDICACES***

Je commence par remercier Allah le tout puissant clément et miséricordieux,

Je dédie ce modeste travail à ma famille, Elle qui m'a doté d'une éducation digne, son amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

Particulièrement à **mon cher père**, pour son amour inestimable, ces sacrifices, sa confiance, son soutien qu'il a su m'inculquer tout au long de mes études, que dieu le préserve.

A ma très **chère mère**, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les Sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie.

A mes chères sœurs pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral.

A mon unique frère **SOFIANE** sur qui j'ai pu et je pourrai compter dans l'avenir.

A mon collègue de ce travail **ABDENOUR** pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce travail.

A mes chers amis **MOUNIR, HODAIFA, RAMDANE, MOHAMED** Pour leur aide et support dans les moments difficiles.

À toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

***Aymen***

## **DEDICACES**

*Tout d'abord je remercie ALLAH le tout puissant de m'avoir donné le courage, la patience et la force pour accomplir ce travail.*

*Je dédie ce travail,*

*A ma grand-mère MANI YASMINA , toi qui nous a toujours soutenu qui nous a aimé Comme personne ne nous a jamais aimé. Tu étais ma deuxième maman. Je t'aime du plus profond de moi. Tu es si importante à mes yeux.*

*A ma très chère maman, ma vie et mon bonheur, merci pour tes prières, ton soutien, tes sacrifices et de m'avoir donné la force dans les moments difficiles, sans toi je n'aurai jamais pu être ce que je suis, quoique je fasse, quoique je dise je ne serai jamais te remercier comme il se doit .Que dieu te garde pour nous et t'accorde le bonheur, santé et longue vie.*

*A mon très cher père, grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrai te remercie pour ton amour, ta générosité et ton soutien. Aucune dédicace ne saura t'exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi. Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployé pour mon éducation et ma formation. Que dieu te garde pour nous et t'accorde le bonheur, la santé et longue vie.*

*A ma chère sœur ROKAIA, la lumière de mes jours et la source de mes efforts. Sache que toute ma vie je veillerai sur toi. Je prie dieu le tout puissant de te préserver et d'exhausser toutes tes vœux.*

*A mes chers frères WAHAB, ZINOUE, RAHMAN et MOMOH,*

*Et ceux qui ont partagé avec moi les moments d'émotion lors de la réalisation de ce travail, ils m'ont chaleureusement supportés et encouragés tout au long de mon parcours.*

*A mon collègue et frère de ce travail AYMEN BOUSOUGA.*

*A ma famille, mes proches et frères YOUSRA, LAOUFI RAMI, RIEL MOHAMED et ceux qui m'ont donné de l'amour et de la vivacité.*

*A tous mes amis qui m'ont toujours encouragé et à qui je souhaite plus de succès.*

*A tous ceux que j'aime.*

***Abdenour***

## ***REMERCIEMENTS***

Avant tout, nous remercions **DIEU** le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force, le courage et la patience pour accomplir ce travail.

Nous adressons nos profonds remerciements à notre promotrice **Dr DAHMANI Dalila** de nous avoir fait l'honneur de diriger ce travail. Nous avons eu le plaisir de travailler sous votre encadrement. Vos orientations ont permis à ce travail de voir le jour. Votre sérieux, sympathie et modestie seront toujours pour nous un exemple lors de l'exercice de notre profession.

Nous remercions **Pr. YEBDRI** pour nous avoir fait l'honneur de présider ce jury.

Nos sincères remerciements à notre Co-promotrice **Dr SAHRAOUI**, vous nous avez accueillis de la meilleure des façons dès le premier jour. Merci pour votre temps, votre disponibilité et de nous avoir toujours répondu favorablement.

Nous remercions **Dr.SAIDI** et **Dr.CHAOUCHI** d'avoir accepté de juger ce travail.

Nos remerciements les plus sincères s'adressent au **Dr.ABDENOURI** pour son aide si précieuse, ses qualités humaines et son plus grand soutien.

Un remerciement aux patients participants en cette étude.

Nous remercions également toute l'équipe médicale et paramédicale du service de néphrologie en particulier **Pr.BOUBCHIR** chef de service de néphrologie et tout le personnel du laboratoire de biochimie pour leur soutien.

Nous tenons aussi à exprimer nos sincères remerciements à toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Bien évidemment, on tient à remercier nos familles et nos amis, qui ont été un soutien très important pour la réussite de nos études.

## **Table de matières**

<b>Liste des abréviations</b> .....	
<b>Liste des tableaux</b> .....	
<b>Liste des figures</b> .....	
<b>Introduction</b> .....	1
<b>Objectifs</b> .....	2

## **Partie théorique**

### **Chapitre I : Insuffisance rénale chronique**

<b>L'insuffisance rénale</b> .....	3
1. Définition .....	3
2. Insuffisance rénale aiguë .....	3
2.1. Définition .....	3
3. Insuffisance rénale chronique.....	3
3.1. Définition .....	3
3.2. Stades de l'IRC.....	4
3.3. Epidémiologie .....	4
3.4. Facteurs de risque .....	5
3.5. Etiologies.....	6
3.6. Signes cliniques et biologiques .....	6
3.7. Conséquences et complications.....	7
3.7.1. Conséquences cardio-vasculaires .....	7
3.7.2. Troubles de métabolisme phosphocalcique et osseux .....	7
3.7.3. Troubles de l'équilibre acide-base .....	7
3.7.4. Conséquences métaboliques, endocriniens et nutritionnels .....	7
3.7.5. Conséquences hématologiques.....	8
3.7.6. Troubles hydro-électrolytiques .....	8
3.7.7. Autres conséquences tardives .....	8
4. Exploration de la fonction rénale .....	8
4.1. Affirmation de la MRC .....	9
4.2. Préciser le stade de la MRC .....	9
4.3. Faire le diagnostic étiologique .....	10

## Partie théorique

### Chapitre II : Fertilité masculine

<b>1. Tractus génital mal</b> .....	11
1.1. Généralités.....	11
1.2. Synthèse de stéroïdes sexuels.....	11
1.3. Spermatogénèse.....	12
1.4. Régulation .....	13
<b>2. Physiopathologie</b> .....	15
2.1. Quelques définitions.....	15
2.2. Infertilité masculine.....	15
2.2.1. Définition .....	15
2.2.2. Etiologies de l'infertilité masculine .....	15
2.2.2.1. Causes pré-testiculaires .....	15
2.2.2.2. Causes testiculaires primitives .....	15
2.2.2.3. Causes post-testiculaires .....	16
2.2.2.4. Causes idiopathiques .....	16
<b>3. Exploration de l'infertilité masculine</b> .....	16
3.1. Evaluation initiale .....	16
3.1.1. Interrogatoire.....	16
3.1.2. Examen physique .....	16
3.1.3. Spermogramme .....	16
3.1.4. Spermocytogramme .....	16
3.2. Examens complémentaires.....	17
3.2.1. Test post coïtal .....	17
3.2.2. Bilan hormonal.....	17
3.2.2.1. Dosage sérique de la testostérone.....	17
3.2.2.2. Dosage sérique de la FSH .....	18
3.2.2.3. Dosage sérique de la prolactine.....	19
3.2.2.4. Dosage sérique de la LH .....	19
3.2.3. Spermoculture .....	20
3.2.4. Biochimie séminale .....	20
3.2.5. Examen génétique .....	20
3.2.6. Echographie.....	20
3.3. Score IIFE-5 .....	21

## Partie théorique

### Chapitre III : Impact de l'insuffisance rénale chronique sur la fertilité

<b>1. Introduction</b>	22
<b>2. Impact de l'IRC sur la fonction reproductive chez l'homme</b>	22
<b>3. Physiopathologie de l'IR et de l'hypogonadisme</b>	23
<b>4. Impact de la greffe rénale sur la fonction reproductive chez l'homme</b>	25
<b>5. Epidémiologie</b>	25
<b>6. Physiopathologie de la dysfonction érectile du patient transplanté</b>	26

## Partie pratique

### Chapitre I : Matériels et méthodes

<b>1. Type de l'étude</b>	28
<b>2. Lieu de l'étude</b>	28
<b>3. Période de l'étude</b>	28
<b>4. Population</b>	28
4.1. Critères d'inclusion	28
4.2. Critères d'exclusion	28
4.3. Echantillonnage	28
<b>5. Déroulement de l'étude</b>	29
5.1. Phase préparatoire	29
5.2. Phase de réalisation sur le terrain	29
<b>6. Moyens humains et matériel</b>	29
6.1. Moyens humain	29
6.2. Moyens matériel	29
<b>7. Modalités de recueil des données</b>	32
7.1. Fiche d'enquête individuelle	32
7.2. Dosage biologique	32
<b>8. Démarche analytique</b>	33
8.1. Prélèvements	33
8.2. Transport	33
8.3. Centrifugation	33
8.4. Conservation	33
<b>9. Analyse statistique</b>	34

## Partie pratique

### Chapitre II : Résultat

<b>1. Description de la population de l'étude</b> .....	36
1.1. Age .....	36
1.2. Lieu de résidence.....	37
1.3. Groupage .....	37
1.4. Antécédents familiaux.....	38
1.5. Antécédents personnels .....	39
1.5.1. HTA personnelle .....	39
1.5.2. Antécédents médicamenteux.....	39
1.5.3. Consommation du tabac .....	40
1.6. Pour les dialysés .....	40
1.6.1. Néphropathie initiale .....	40
1.6.2. Age de dialyse .....	41
1.6.3. Fréquence de dialyse .....	42
1.7. Pour les greffés .....	42
1.7.1 Age de la greffe .....	42
1.8. Score IIEF-5 .....	43
<b>2. Description analytique</b> .....	44
2.1. Testostérone biodisponible.....	46
2.2. Testostérone totale.....	46
2.3. IFA .....	47
2.4. Testostérone libre .....	47
2.5. Prolactine.....	47
2.6. Corrélation entre la testostérone libre et la testostérone biodisponible.....	48
2.7. Corrélation entre la testostérone totale et la testostérone biodisponible .....	49
2.8. Corrélation entre l'indice IFA et la testostérone biodisponible .....	50

## Partie pratique

### Chapitre III : Discussion

<b>1. Contraintes et biais</b> .....	51
1.1. Contraintes .....	51
1.2. Biais.....	51
<b>2. Discussion</b> .....	51
<b>Conclusion</b> .....	54

<b>Références bibliographiques</b> .....	55
<b>Annexes</b> .....	I
<b>Résumé</b>	

### ***Liste des abréviations***

**ADH** : Hormone antidiurétique.

**AINS** : Anti inflammatoires non stéroïdiens.

**AMP** : Aide médicale à la procréation.

**ANAES** : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation de santé.

**ATCD** : Antécédents.

**CKD-EPI** : Chronic Kidney Disease- Epidemiology Collaboration.

**CFTR** : Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator.

**Créat** : Créatinine.

**Csa** : Ciclosporine.

**DE** : Dysfonction érectile.

**DFG** : Débit de filtration glomérulaire.

**DHEA** : Déhydroépiandrostérone.

**ECL** : Electrochimiluminescence.

**EDTA** : Éthylène-di-amine-tétra-acétique (acide éthylènediaminetétraacétique).

**FSH** : Hormone folliculo-stimulante.

**GnRH** : Gonadotropin-Releasing Hormone (gonadolibérine).

**GnRH-R** : Gonadotropin-releasing hormone receptor.

**GPR 54** : G-protein coupled receptor 54.

**HCG** : Hormone chorionique gonadotrope humaine.

**HDL** : High density lipoprotein.

**HHA** : Hypogonadisme hypogonadotrope acquis.

**HHC** : Hypogonadisme hypogonadotrope congénital.

**HTA** : Hypertension artérielle.

**IEC** : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

**IIEF-5** : Simplified International Index of Erectile Function .

**IRA** : Insuffisance rénale aigue.

**IRC** : Insuffisance rénale chronique.

**IRCT** : Insuffisance rénale chronique terminale.

**IRT** : Insuffisance rénale terminale.

**K-DIGO** : Kidney disease improving global outcome.

**KDOQI** : Kidney disease outcomes quality initiative.

**LDL** : Low-density lipoprotein(lipoprotéine de basse densité).

**LH** : Hormone lutéinisante.

**MDRD** : Modification of diet in renal disease.

**MRC** : Maladie rénale chronique.

**MTOR** : Mammalian/mechanistic target of rapamycin.

**NPI** : Néphropathie indéterminée.

**OAT** : Oligoasthénospermie.

**OMS** : Organisation mondiale de la santé.

**PA** : Pression artérielle.

**PRL** : Prolactine.

**PSA** : Antigène prostatique spécifique.

**PTH** : parathormone.

**ROS** : *Reactive oxygen species (dérivés réactifs d'oxygène)*.

**SDHEA** : Sulfate de déhydroépiandrostérone.

**SHBG** : Sex hormone-binding globulin.

**SO** : Stress oxydant.

**TCD** : Tube contourné distal.

**TCP** : Tube contourné proximal.

**TRA** : Tripropylamine.

**TPC** : Test post coïtal.

**TR** : Transplantation rénale.

**TSH** : Thyroid-stimulating hormone (thyroïdostimuline).

**UFC** : Unité formant colonie.

**VHB** : Virus de l'hépatite B.

**VHC** : Virus de l'hépatite C.

**VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine.

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : stades de l'IRC selon les KDOQI (Am J kidney Dis 2002) et selon l'ANAES (septembre 2002).....	4
<b>Tableau 2</b> : facteurs de risque pour le développement d'IRC et l'évolution vers l'IRT....	5
<b>Tableau 3</b> : Orientation de diagnostic étiologique devant une IRC.....	10
<b>Tableau 4</b> : Valeurs de testostérone chez l'homme adulte jeune (Les valeurs de limite inférieure sont celles définies par Vermeulen [180]).....	18
<b>Tableau 5</b> : types d'hypogonadisme selon les taux de LH.....	19
<b>Tableau 6</b> : Impact de l'insuffisance rénale sur la fonction reproductive avant et après la greffe.....	27
<b>Tableau 7</b> : Technique de dosage des différents paramètres hormonaux et biochimiques utilisés pour l'étude.....	34
<b>Tableau 8</b> : représentation tabulaire des différentes associations entre les patients greffés et dialysés.....	44
<b>Tableau 9</b> : Relation entre le score IIFE2 chez les patients dialysés et greffés.....	44
<b>Tableau 10</b> : Relation entre les différents paramètres quantitatifs chez les patients dialysés et greffés.....	45
<b>Tableau 11</b> : Relation entre la testostérone biodisponible chez les patients dialysés et greffés.....	46
<b>Tableau 12</b> : Relation entre la testostérone totale chez les patients dialysés et greffés.....	46
<b>Tableau 13</b> : Relation entre l'index chez les patients dialysés et greffés.....	47
<b>Tableau 14</b> : Relation entre la testostérone libre chez les patients dialysés et greffés.....	47
<b>Tableau 15</b> : Relation entre la prolactine chez les patients dialysés et greffés.....	47
<b>Tableau 16</b> : Représentation tabulaire de corrélation entre la testostérone libre et la testostérone biodisponible.....	48
<b>Tableau 17</b> : Représentation tabulaire de corrélation entre la testostérone totale et la testostérone biodisponible.....	49
<b>Tableau 18</b> : Représentation tabulaire de corrélation entre la testostérone biodisponible et l'IFA.....	50

## Liste des figures

<b>Figure 1 :</b> L'incidence annuelle d'IRT en fonction de l'âge et du sexe, exprimée en nombre de nouveaux cas par million de population dans la tranche d'âge considérée.....	5
<b>Figure2 :</b> (A) Voies génito-urinaires masculines, (B) Coupe du testicule.....	11
<b>Figure 3:</b> Biosynthèse des stéroïdes sexuels chez l'homme.....	12
<b>Figure 4 :</b> Contrôle hormonale de spermatogenèse.....	14
<b>Figure 5:</b> Axe hypothalamo-hypophysio-gonadique de l'homme insuffisant rénal chronique.....	23
<b>Figure 6 :</b> Automate de biologie médicale cobas e411 de roche diagnostics.....	31
<b>Figure 7 :</b> Le système d'analyse de chimie clinique ARCHITECT Ci4100.....	31
<b>Figure 8:</b> Répartition des patients dialysés et greffés selon l'âge.....	36
<b>Figure 9 :</b> Répartition des patients greffes et dialysées selon le lieu de résidence.....	37
<b>Figure 10 :</b> Répartition des patients dialysés et greffés selon le groupe sanguin.....	37
<b>Figure 11 :</b> Représentation des antécédents familiaux chez les patients dialysés et greffés.....	38
<b>Figure12:</b> Répartition des patients dialysés et greffés selon la présence d'hypertension artérielle.....	39
<b>Figure 13 :</b> Représentation des antécédents médicamenteux chez les patients dialysés et greffés.....	39
<b>Figure 14 :</b> Répartition des patients dialysés et greffés selon la consommation du tabac.....	40
<b>Figure 15 :</b> Répartition des patients dialysés selon la néphropathie initiale.....	40
<b>Figure 16 :</b> Répartition des patients dialysés selon la durée de dialyse.....	41
<b>Figure 17 :</b> Répartition des patients selon le nombre de séances de dialyse par semaine.....	42
<b>Figure 18 :</b> Répartition des patients greffés selon l'âge de la greffe.....	42
<b>Figure 19 :</b> Répartition des patients dialysés et greffés selon le score IIFE2.....	43
<b>Figure 20:</b> Corrélation entre la testostérone biodisponible et la testostérone libre.....	48
<b>Figure 21 :</b> Corrélation entre la testostérone biodisponible et la testostérone totale.....	49
<b>Figure 22 :</b> Corrélation entre la testostérone biodisponible et l'IFA.....	50

# Introduction

## Introduction

---

Compte tenu de l'augmentation régulière de l'incidence et de la prévalence de l'IRC, cette pathologie est devenue une cause fréquente de morbi-mortalité et un véritable problème de santé publique [1].

En Algérie, on estime qu'elle touche près de 13000 personnes, soit une prévalence d'environ 374 IRCT pmh [2].

Selon le président de la société algérienne de néphrologie, entre 1500 et 3000 nouveaux cas d'insuffisance rénale sont enregistrés chaque année en Algérie dont 10000 patients sont traités par hémodialyse dans 230 centres [3].

L'insuffisance rénale chronique est responsable de nombreux désordres métaboliques qui peuvent avoir des conséquences sur la fonction reproductive. En effet elle est responsable d'un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique avec un dérèglement de bilan hormonal qui est à l'origine de nombreux troubles sexuels [4].

La transplantation rénale permet une normalisation de l'équilibre hormonal et ce de façon rapide, allant de quelques semaines à 6 mois après la transplantation rénale, qui va donc être associée à un retour à une sexualité d'avant la maladie rénale chronique et à une amélioration de la fertilité [5].

La première étude épidémiologique sur les troubles sexuels chez les insuffisants rénaux était réalisée en 1972. Depuis lors, la majorité des études épidémiologiques, a suggéré que l'importance des problèmes sexuels chez ces patients est bien fondée et mérite d'être approfondie [6].

A travers notre travail, nous visons à étudier le bilan de fertilité chez une population de patients de sexe masculin insuffisants rénaux chroniques hémodialisés et des patients greffés du CHU de Tizi Ouzou.

# Objectifs

### ***Objectif principal***

- Etudier l'impact de l'insuffisance rénale chronique sur le bilan de fertilité chez les patients hémodialysés.

### ***Objectifs secondaires***

- Etudier la correction du bilan hormonal chez des patients ayant bénéficiés d'une greffe rénale.
- Place du dosage de la testostérone totale dans l'exploration de la fertilité masculine.

## ***Partie théorique***

# **Chapitre I :**

## **Insuffisance rénale chronique**

## L'insuffisance rénale :

### 1. Définition :

L'IR est défini comme une diminution du pouvoir épurateur des reins et correspond donc à une diminution du nombre de néphrons fonctionnels. Elle devient biologiquement manifeste lorsque la masse néphrotique fonctionnelle est réduite de plus de 60% [7].

Il existe deux types d'insuffisance rénale :

- L'insuffisance rénale aiguë.
- L'insuffisance rénale chronique.

### 2. Insuffisance rénale aiguë (IRA):

#### 2.1. Définition :

L'IRA est définie par une altération brutale (en quelques minutes à quelques heures) de la fonction rénale. Elle se traduit par une augmentation rapide de l'urée et de la créatinine sanguine (rétention des déchets azotés). Elle est caractérisée par la perte de l'homéostasie hydro-électrolytique et acido-basique et/ou l'accumulation de déchets azotés. Elle est le plus souvent réversible [8].

### 3. Insuffisance rénale chronique :

#### 3.1. Définition

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est définie par la diminution irréversible du débit de filtration glomérulaire (DFG) qui est le meilleur indicateur du fonctionnement rénal. Elle résulte soit de l'évolution d'une maladie rénale chronique (MRC) « détérioration ancienne et progressive de la fonction rénale », soit de la non-récupération après une agression rénale aiguë. Conformément à un consensus international, les MRC sont définies par l'existence depuis plus de 3 mois [9] :

- D'une insuffisance rénale définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 ml/ min/1,73 m<sup>2</sup> ;
- Et/ou d'une anomalie rénale morphologique ou histologique à condition qu'elle soit « cliniquement significative » ;
- Et/ou d'une anomalie dans la composition du sang ou de l'urine secondaire à une atteinte rénale [10].

Selon les recommandations américaines KDOQI (Am J kidney Dis 2002), le terme de MRC est utilisé quel que soit le stade de sévérité. En revanche, les recommandations françaises, émises par la Haute Autorité de Santé (HAS), distinguent le terme maladie rénale chronique et le terme insuffisance rénale chronique : on parle de l'IRC lorsque le DFG est inférieur à 60

ml/min/1.73m<sup>2</sup> et de MRC lorsque le DFG est >60ml/min/1.73m<sup>2</sup> avec présence de marqueurs d'atteintes rénales [11].

Les marqueurs d'atteintes rénales sont une protéinurie >300mg/l ; une micro albuminurie entre 30-300mg/l ; une leucocyturie >5x 10<sup>3</sup> ml ou 5 mm<sup>3</sup> ; une hématurie >5x10<sup>3</sup> ou 5mm<sup>3</sup> ; des anomalies du parenchyme rénal à l'échographie et des anomalies histologiques [10].

### 3.2. Les stades de l'insuffisance rénale chronique :

La classification la plus utilisée est celle du KDOQI élaborée en 2002, elle distingue 5 stades (voir tableau). En revanche, l'ANAES (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé) a regroupé les 2 premiers stades de la classification KDOQI en un seul stade [12].

**Tableau 1** : stades de l'IRC selon les KDOQI (Am J kidney Dis 2002) et selon l'ANAES (septembre 2002) [12] :

Stade KDOQI	Description	DFG	Stade ANAES
01	Néphropathie sans insuffisance rénale	>90	01
02	IRC débutante	60-89	
03	IRC modérée	30-59	02
04	IRC sévère	15-29	03
05	IRC terminale	<15	04

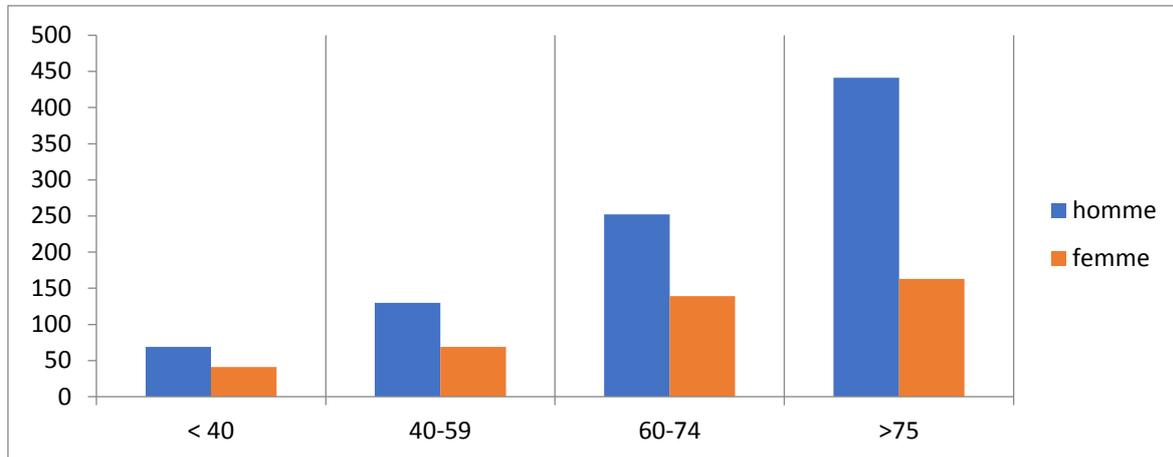
### 3.3. Épidémiologie :

En Algérie, les données disponibles à propos de l'insuffisance rénale chronique correspondent au nombre de malades traités en hémodialyse. La prévalence de cette maladie ne cesse d'augmenter. En effet, en 2011, il a été enregistré 13000 malades atteints d'insuffisance rénale chronique et 800 greffés du rein. Presque 6 millions d'Algériens présentent un risque d'atteinte rénale et 1,5 million sont atteints d'une maladie rénale chronique. Cette dernière touche 20% des hypertendus, 30% des patients dyslipidémiques, 25% des sujets âgés de plus de 60 ans et 60% des patients traités contre un cancer.

En 2014, la prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale traitée a été estimée à 526 patients par million d'habitants, et le nombre de patients qui arrivent chaque année au stade terminal de leur insuffisance rénale (cas incidents) est de 4500 soit 108 patients par million d'habitants. Le nombre total des patients bénéficiant d'une méthode d'épuration extra rénale est de 19000 qui sont pris en charge au niveau de 300 centres [13].

En 2016, la prévalence de l'IRT traitée est de 556 patients par million d'habitants. L'incidence de l'IRC terminale est de 104 patients par an et par million d'habitants [14].

L'IRC est deux fois plus fréquente chez le sexe masculin que chez le sexe féminin. Sa prévalence augmente considérablement avec l'âge. En effet, l'incidence des nouveaux cas étant globalement près de six fois supérieur chez les sujets âgés de plus de 75 ans[15].



**Figure 1 :** L'incidence annuelle d'IRT en fonction de l'âge et du sexe, exprimée en nombre de nouveaux cas par million de population dans la tranche d'âge considérée[15].

### 3.4. Facteurs de risques :

Un certain nombre de facteurs de risque pour le développement d'IRC et l'évolution vers l'IRT ont été identifiés et sont présentés dans le tableau ci-dessous [16] :

**Tableau 2 :** facteurs de risque pour le développement d'IRC et l'évolution vers l'IRT [16].

Facteurs cliniques co-morbidités	Facteurs sociodémographiques
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypertension, diabète, dyslipidémie</li> <li>• Obésité</li> <li>• Syndrome métabolique</li> <li>• Maladies cardiovasculaires</li> <li>• Maladies auto immunes</li> <li>• Médicaments (AINS, lithium, aminoglycosides...)</li> <li>• Maladies urologiques</li> <li>• Anamnèse familiale positive</li> <li>• Insuffisance rénale aigüe</li> <li>• Infections systémiques chroniques</li> <li>• Petit poids de naissance</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabac</li> <li>• Age &gt; 60 ans</li> <li>• Environnement (métaux lourds)</li> <li>• Ethnies(afro-américains, hispanique...)</li> <li>• Niveau éducationnel et le revenu bas</li> </ul>

### 3.5. Etiologies :

L'insuffisance rénale chronique est toujours la conséquence d'une détérioration progressive de la fonction des reins. Les causes de l'IRC peuvent être **[17]** :

- Secondaire à certaines pathologies : comme le diabète sucré, l'hypertension artérielle, les maladies auto-immunes (le lupus, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, la maladie de Berger...) Qui agissent sur les petits vaisseaux amenant le sang vers les cellules du rein chargées de l'élimination d'eau et de déchets du métabolisme. Dans certains cas, la maladie poly kystique des reins ou les infections urinaires hautes (pyélonéphrites) à répétition, perturbent la microcirculation sanguine dans les reins.
- D'origine médicamenteuse : certaines chimiothérapies anticancéreuses, certains antibiotiques (aminosides, vancomycine), certains médicaments contre l'hypertension artérielle (IEC), ainsi que le lithium (dans le traitement des troubles bipolaires).

### 3.6. Signes cliniques et biologiques :

La prévention et le dépistage des patients à risque d'IRC sont une priorité majeure en santé publique du fait du diagnostic tardif de cette pathologie. En effet, les signes biologiques apparaissent lorsque les reins ne sont plus qu'à 50% de leur capacité, tandis que les signes cliniques apparaissent uniquement lorsque cette dernière est à 25% de sa valeur normale. **[18]**.

D'une manière générale, en dehors d'une rétention d'urée et de créatinine, les fonctions du rein sont assurées tant que le DFG est supérieur ou égal à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Avec la progression de l'IRC, les signes cliniques apparaissent **[19]** :

- Fatigue anormale à l'effort ;
- Envies d'uriner fréquentes ;
- Urines foncées, troubles, mousseuses ou peu abondantes ;
- Nausées, vomissements, perte d'appétit et de poids ;
- Crampes musculaires, impatiences dans les jambes ;
- Gonflements des pieds, des chevilles et des jambes ;
- Démangeaisons persistantes ;
- Mauvais goût dans la bouche et mauvaise haleine ;
- Trouble du sommeil et somnolence pendant la journée.

### 3.7. Les conséquences et les complications de l'IRC:

#### 3.7.1. Les conséquences cardio-vasculaires [19] :

Hypertension artérielle, précédant souvent l'insuffisance rénale et l'un des facteurs majeurs de sa progression.

- Lésions artérielles accélérées : athérosclérose et artériosclérose

Le risque vasculaire est beaucoup plus élevé chez les patients atteints d'une IRC que dans la population générale.

- Atteintes cardiaques : l'hypertrophie ventriculaire gauche secondaire essentiellement à l'HTA et à l'anémie ; les calcifications valvulaires et coronariennes ; une cardiopathie urémique d'étiologie plurifactorielle (ischémie, toxines urémiques...).

#### 3.7.2. Les troubles du métabolisme phosphocalcique et osseux :

Ils sont caractérisés par : une hyperparathyroïdie secondaire précoce ; un déficit en vitamine D active secondaire à la diminution de l'activité 1- $\alpha$  hydroxylase rénale ; une hypocalcémie et une hyperphosphatémie, liée à la diminution de l'excrétion rénale des phosphates.

#### 3.7.3. Les troubles de l'équilibre acide-base :

Une acidose métabolique survient en raison d'un défaut d'élimination de la charge acide.

NB : l'acidose métabolique aggrave les lésions osseuses.

#### 3.7.4. Les conséquences métaboliques, endocriniennes et nutritionnelles :

- La dénutrition protéine-énergétique au cours de l'IRC.
- L'hyperuricémie, très fréquente, asymptomatique chez la plupart des patients. Cette hyperuricémie ne doit pas être traitée.
- L'hyperlipidémie : une hypertriglycéridémie associée à une diminution du HDL-cholestérol ou une hypercholestérolémie.
- Les modifications des hormones sexuelles : une impuissance et une fertilité diminuée chez l'homme, tandis que chez la femme elle entraîne une aménorrhée, une fertilité diminuée, un risque maternel et fœtal important en cas de grossesse. Toutefois, la MRC ne contre-indique pas la grossesse.

### 3.7.5. Les conséquences hématologiques :

- Anémie normochrome normocytaire arégénérative par défaut de synthèse rénale d'érythropoïétine.
- Troubles de l'hémostase primaire du fait d'un défaut d'agrégation plaquettaire et d'une baisse de l'hématocrite.

### 3.7.6. Les troubles hydro-électrolytiques : à un stade tardif.

### 3.7.7. Les autres conséquences tardives de l'IRC évoluée :

- Les conséquences digestives : nausées voire vomissements, gastrite et ulcère.
- Les conséquences neurologiques : les crampes sont fréquentes, les troubles du sommeil altèrent la qualité de vie, les polynévrites urémique, l'encéphalopathie urémique survient en cas d'IRC majeure et l'encéphalopathie hypertensive [19].

## 4. Exploration de la fonction rénale:

Le diagnostic d'une insuffisance rénale chronique repose sur la mise en évidence d'une diminution permanente du DFG en dessous de 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Les moyens disponibles pour évaluer la fonction rénale sont nombreux:

- Les dosages sanguins des molécules éliminées par les reins (urée, créatinine, cystatine c, ou B2 micro globuline) ;
- La mesure de la clairance de la créatinine endogène (formule de Cockcroft) ou le DFG (formule MDRD) et (CKD-EPI) ;
- Les mesures de la clairance isotopique ou non isotopique (inuline).

Cependant, aucun de ces moyens n'est parfait. Il est difficile de déterminer avec précision le DFG en termes de précision, de facilité d'accès ou de rapport cout/utilité.

En pratique courante, les cliniciens se basent le plus souvent, sur le dosage de la créatinine sérique et les formules de Cockroft, MDRD, ou CKD-EPI qui permettent une meilleure évaluation du DFG à partir de la créatinine sérique [10].

La démarche diagnostique comprend 3 étapes [10]:

- affirmer la maladie rénale chronique ;
- préciser son stade et son rythme évolutif et éliminer une agression rénale aiguë surajoutée en particulier fonctionnelle ;
- faire le diagnostic étiologique.

#### 4.1. La première étape :

L'affirmation de la maladie rénale chronique repose sur [10] :

- Le dosage de la créatininémie (avec estimation du DFG) et de la protéinurie (ou une albuminurie) ;
- Une anomalie du sédiment urinaire (hématurie ou leucocyturie) ; ou d'une anomalie morphologique des reins ou des voies excrétrices.

Dans quelques cas très particuliers (certaines tubulopathies), le diagnostic de MRC repose sur l'existence d'anomalies ioniques sanguines.

Le DFG est estimé par la mesure de la clairance de traceurs exogènes (inuline, EDTA-Cr51, iothalamate ou iohexol) qui sont filtrés par le glomérule, mais qui ne sont ni réabsorbés, ni métabolisés, ni sécrétés dans le tubule rénal. Cependant, le DFG est le plus souvent estimé à partir de quelques paramètres simples qui sont la créatinine sérique, l'âge et éventuellement le poids et l'ethnie.

Différentes formules sont utilisées pour estimer le DFG:

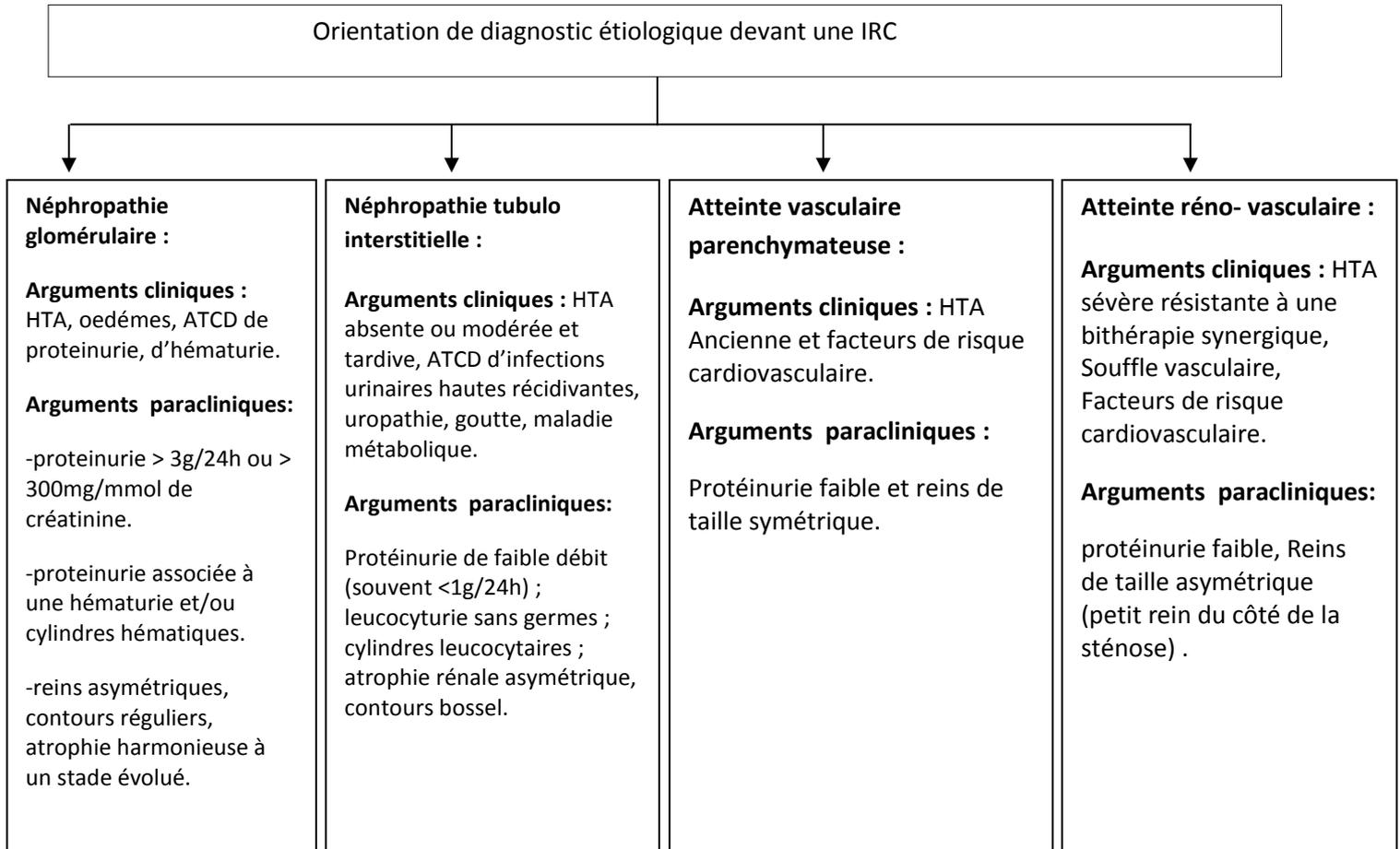
- la formule de Cockcroft et Gault sur laquelle sont basées les recommandations d'adaptation des posologies des médicaments (elle a l'avantage de pouvoir être calculée sans ordinateur, et donc d'être demandée aux examens dont l'Epreuve Classante Nationale...);
- la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) est nettement plus précise, elle donne le DFG directement indexé à la surface corporelle;
- la formule CKD-EPI, qui est une évolution de MDRD plus juste si le DFG est > 60.

**4.2. Deuxième étape : préciser le stade de la MRC** : voir tableau 2 (stades de l'IRC selon les KDOQI).

## 4.3. Faire le diagnostic étiologique :

L'Orientation de diagnostic étiologique devant une IRC est résumée dans le tableau suivant :

**Tableau 3** : Orientation de diagnostic étiologique devant une IRC [20].



# **Chapitre II :**

## **Infertilité masculine**

## 1. Tractus génital mâle :

### 1.1. Généralités :

L'appareil reproducteur mâle est constitué de :

- deux testicules : qui possèdent une fonction endocrine assurée par les cellules de Leydig et une fonction exocrine (spermatogenèse) assurée par les tubes séminifères.
- des voies excrétrices : canaux efférents, épidendymes et canaux déférents permettant la sécrétion des spermatozoïdes.
- des glandes annexes : vésicules séminales, prostate et glandes de Cowper, sécrétrices du liquide spermatique .
- du tractus uro-génital : formé par l'urètre prostatique, périnéal et pénien [21].

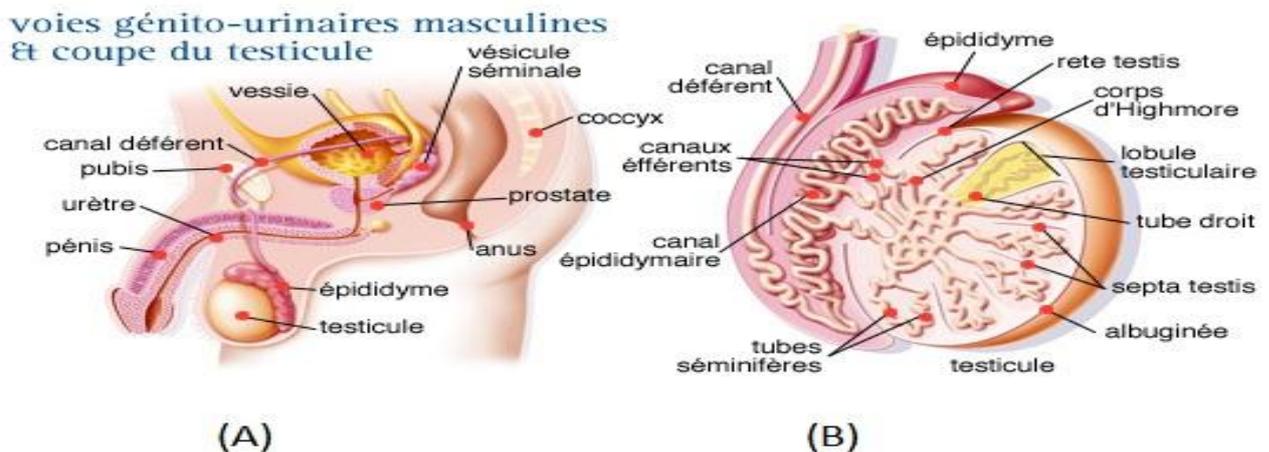


Figure 2 [32] : (A) Voies génito-urinaires masculines. (B) Coupe du testicule.

### 1.2. Synthèse stéroïdes sexuelles [23] :

Le précurseur des androgènes est le cholestérol. Les cellules de Leydig utilisent surtout le cholestérol extrait des lipoprotéines plasmatiques, et notamment de la fraction de faible densité (LDL).

Le cholestérol (C27) est transporté vers les mitochondries par un mécanisme dépendant de la LH et clivé en prégnénolone (C21) qui est biologiquement inactive. Cette dernière est éjectée dans le réticulum endoplasmique, convertie en une variété de stéroïdes C19. Deux voies sont possibles avant d'aboutir à la testostérone, désignées sous les termes de voie  $\Delta 4$  ou  $\Delta 5$  dont la voie préférentielle est la voie  $\Delta 5$ .

Le premier composé intermédiaire est la  $17\alpha$ -hydroxyprégnénolone. Le clivage de la chaîne latérale fait apparaître le premier stéroïde (C19), la déhydroépiandrostérone ou DHEA.

L'action du complexe 3 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase/  $\Delta^5$ - $\Delta^4$ -isomérase (3 $\beta$ HSD) la transforme en  $\Delta^4$ -androstènedione, puis celle de la 17- $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase aboutit à la formation de testostérone.

Le SDHEA, en raison de sa demi-vie longue (7-8h contre 15-30 minutes pour la DHEA) et de son interconversion continue avec la DHEA, constitue une réserve importante de DHEA.

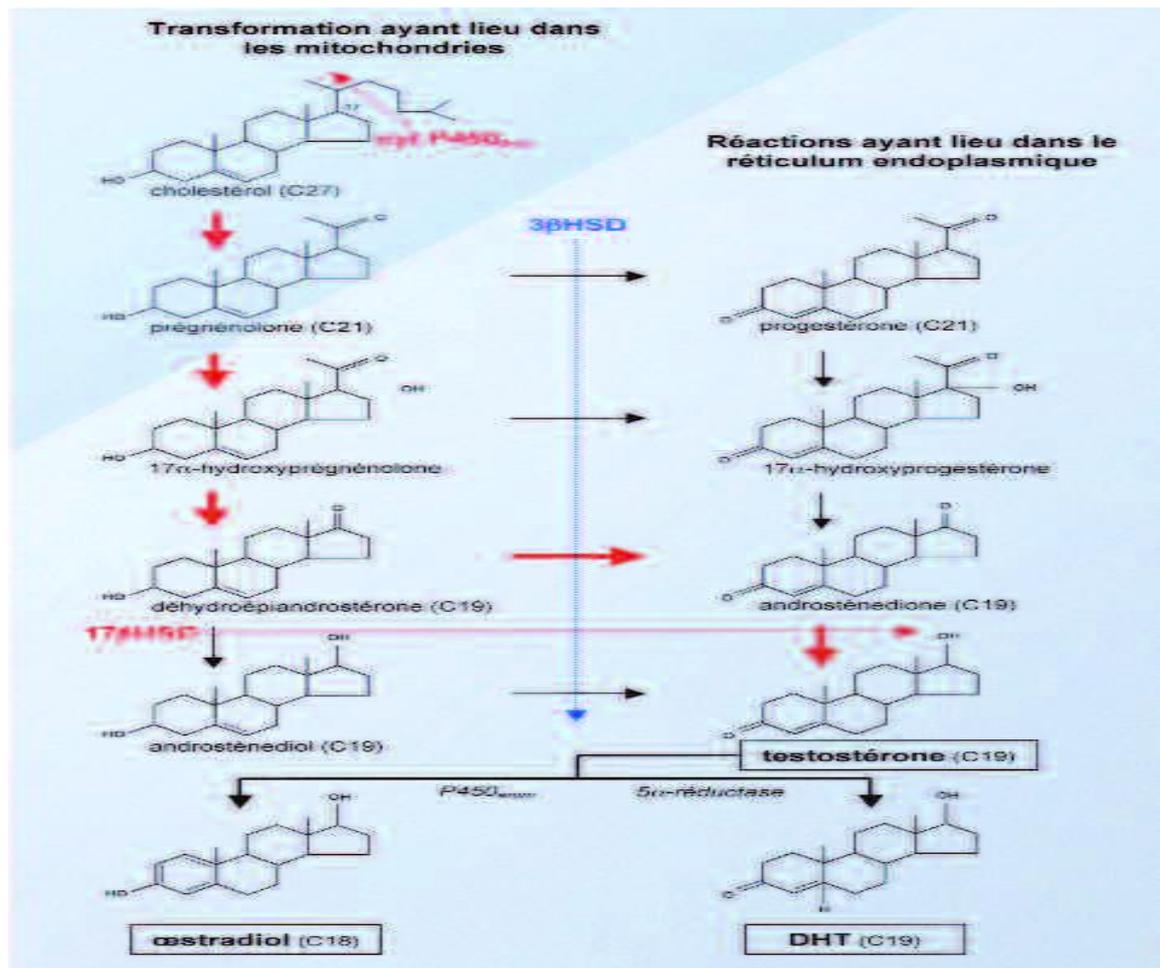


Figure 3: Biosynthèse des stéroïdes sexuels chez l'homme [23].

### 1.3. Spermatogenèse :

La spermatogenèse, ou formation des spermatozoïdes, se déroule au sein des tubules séminifères. Elle débute à la puberté et est permanente, prend environ 72 jours de transformation, à partir de spermatogonie en passant par les spermatocytes I, les spermatocytes II pour donner enfin naissance au spermatozoïde mature [24,25].

#### 1.4. Régulation :

L'axe hypothalamo-hypophysaire est l'interrupteur général de fonctionnement testiculaire [27].

- L'hypothalamus, secrète la GnRH (gonadotropin-releasing hormone ou gonadolibérine) qui stimule les cellules gonadotropes hypophysaires par l'intermédiaire d'un récepteur (GnRH-R) pour sécréter les gonadotrophines : la LH (hormone lutéinisante) et, à un moindre degré, la FSH (hormone folliculostimulante).
- La FSH favorise la spermatogenèse alors que la LH stimule la sécrétion d'androgènes par les cellules de Leydig.
- L'action frénatrice (feedback négatif) des stéroïdes sexuels sur la libération des gonadotrophines s'exerce au niveau hypothalamique et hypophysaire.
- La testostérone inhibe préférentiellement la sécrétion de LH, alors que les oestrogènes, dont l'action frénatrice globale est plus marquée que celle de la testostérone, inhibent de façon identique la LH et la FSH.
- L'inhibine, une protéine produite par les cellules de Sertoli, est aussi capable d'inhiber la production de FSH, mais n'a que peu ou pas d'effet sur la sécrétion de LH [23].

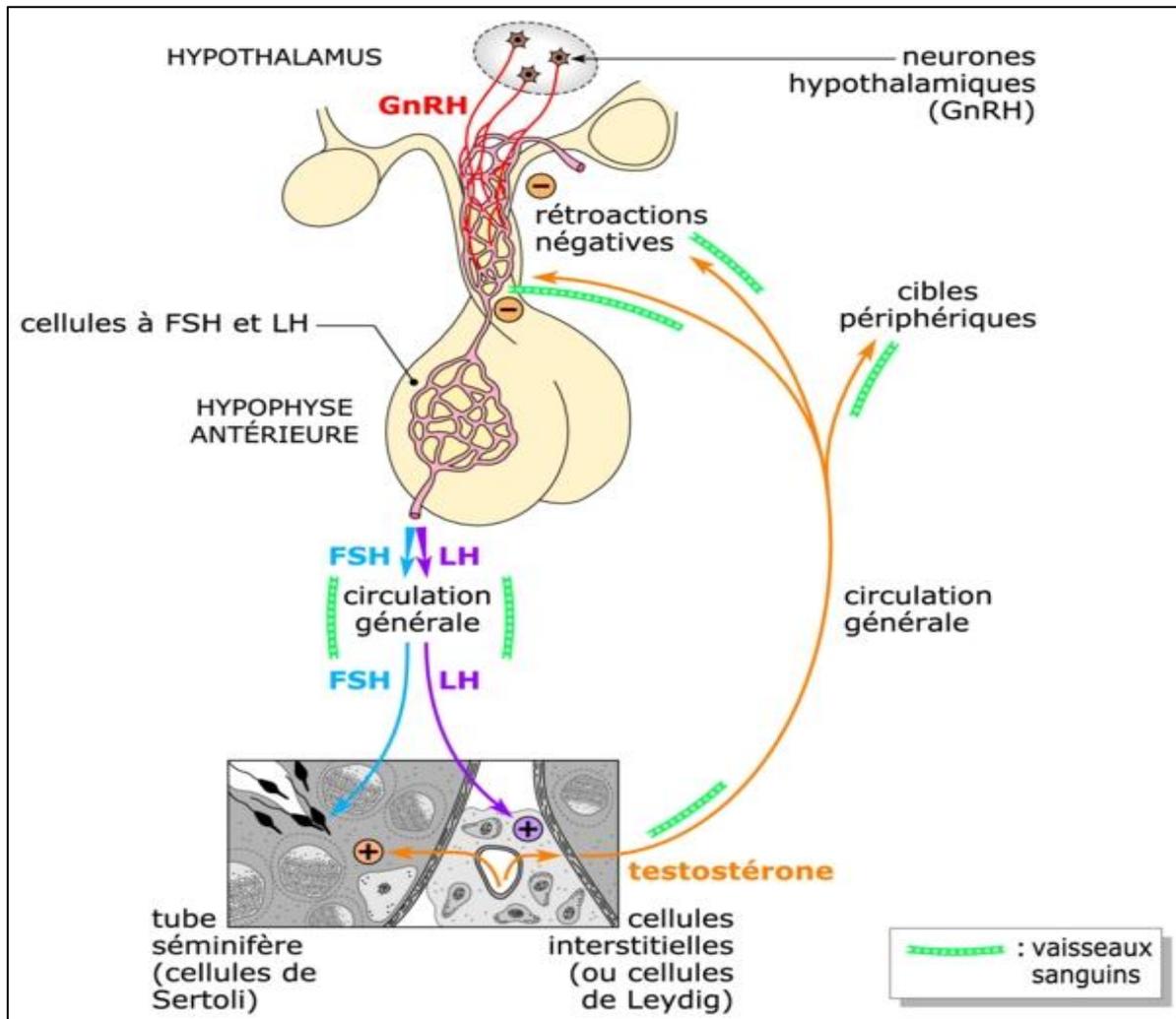


Figure 4 : Contrôle hormonal de spermatogenèse [28].

## 2. Physiopathologie de l'infertilité chez l'homme

### 2.1. Quelques définitions :

**La fertilité d'un couple** : se définit par la fécondabilité : probabilité de concevoir au cours d'un cycle [29].

**L'infertilité ou l'infécondité** : est définie par l'incapacité pour un couple d'obtenir une grossesse au terme d'un an de rapports sexuels sans moyen contraceptif. Elle peut être primaire ou secondaire [30].

- Infertilité primaire : s'il n'y a jamais eu de conception.
- Infertilité secondaire : s'il y'a déjà eu de fécondation avec ou sans issue de vie.

**L'hypofertilité** : c'est la difficulté à concevoir, se traduisant par un allongement du délai de conception [31].

**La stérilité** : c'est l'impossibilité pour un homme ou une femme de procréer suite à un trouble fonctionnel ou d'une lésion organique de l'appareil génital. On parle de stérilité si l'infertilité est définitive [31].

### 2.2. L'infertilité masculine : (hypogonadisme masculin) :

#### 2.2.1. Définition :

L'hypogonadisme chez l'homme est traditionnellement défini comme l'ensemble des signes fonctionnels et physiques en rapport avec une carence en androgènes testiculaires.

À cette définition clinique s'ajoute une définition hormonale qui est celle d'une baisse de la concentration plasmatique de testostérone totale en dessous de deux déviations standards par rapport à la moyenne de sujets normaux d'une tranche d'âge donnée [32].

#### 2.2.2. Les étiologies de l'infertilité masculine :

##### 2.2.2.1. Les causes pré-testiculaires ou hypogonadisme hypogonadotrope :

Défini par une synthèse insuffisante des hormones sexuelles due à une diminution de la sécrétion des gonadotrophines LH et FSH [32]. Elles sont responsables de 1 à 5 % des cas d'infertilité masculine [33].

Deux types existent : Déficit gonadotrope congénital ou HHC et déficit gonadotrope acquis ou HHA. (voir annexes)

##### 2.2.2.2. Hypogonadisme hypergonadotrophiques ou insuffisances testiculaires primitives :

Elles constituent 52% des cas d'infertilité masculine. Elles touchent directement les fonctions de reproduction des testicules [35]. (Voir annexes)

### 2.2.2.3. Les causes post testiculaire : par obstacle des voies excrétrices :

Elles constituent 40% des cas. L'infertilité est liée à un obstacle au niveau des voies génitales. Le pronostic est relativement bon [36]. (Voir annexes)

### 2.2.2.4. Les causes idiopathiques :

Elles seraient à l'origine de près de 50% des infertilités [34]. L'une des principales hypothèses actuelles concernant l'infertilité masculine idiopathique est une atteinte liée au stress oxydant (SO), car 30 à 40 % des hommes infertiles ont des niveaux élevés de ROS dans le liquide séminal [37].

Plusieurs facteurs peuvent influencer négativement la fertilité masculine et être responsables d'une hypofertilité de degré variable : Age, obésité, malnutrition et les habitudes toxiques, les antécédents d'infertilité dans la famille, l'exposition aux pesticides, les ondes et les radiations ionisantes et la température [31].

## 3. Exploration de l'infertilité masculine :

### 3.1. L'évaluation initiale :

#### 3.1.1. L'interrogatoire :

Les antécédents familiaux et personnels d'infertilité de l'homme seul et du couple, les facteurs de risque d'infertilité masculine, les habitudes sexuelles du couple (fréquence des rapports, lubrifiants, dysfonctions sexuelles) [38].

#### 3.1.2. Examen physique :

L'évaluation de l'imprégnation androgénique par la recherche des caractères sexuels secondaires est réalisée au cours de l'examen physique général : distribution de la pilosité, répartition géoïde ou androïde des graisses, gynécomastie [38].

#### 3.1.3. Spermogramme :

Examen indispensable de première indication, réalisé après 2 à 3 jours d'abstinence, au laboratoire, 30 minutes après éjaculation (liquéfaction) [38]. Il fournit des renseignements sur : Le volume, le Ph, l'odeur, l'aspect, la viscosité, la mobilité des spermatozoïdes, la vitalité, la numération des spermatozoïdes et de leucocytes [34].

#### 3.1.4. Le spermocytogramme :

Permet de connaître le pourcentage de spermatozoïdes de forme typique normale. Les gamètes peuvent présenter des anomalies morphologiques : des anomalies de tête, de flagelle et/ou de pièce intermédiaire [39].

### 3.2. Les examens complémentaires dans l'exploration de l'infertilité masculine :

#### 3.2.1. Test d'interaction des spermatozoïdes ou test post coïtal ou test de Huhner :

Le test post-coïtal de Huhner (TPC), sert à apprécier la qualité de la glaire, l'ouverture du col, et à identifier la présence des spermatozoïdes mobiles dans la glaire cervicale [38].

#### 3.2.2. Le bilan hormonal :

Il est prescrit systématiquement si on constate une hypotrophie testiculaire à l'examen clinique, des signes d'hypogonadisme et en cas d'anomalies importantes du spermogramme.

Il consiste à doser : la FSH, éventuellement l'inhibine B (pour évaluer le déroulement de la spermatogenèse), la testostérone totale pour évaluer la fonction endocrine et le dosage de la LH et de la prolactine si baisse de la testostéronémie [36].

Cette exploration hormonale est essentielle car elle permet de dépister un grand nombre d'atteintes primitivement testiculaires responsables d'azoospermie, d'oligospermie ou d'oligoasthénospermie (OAT) [34].

##### 3.2.2.1. Dosage de la testostérone sérique : [23 ,40]

La plus grande partie de la testostérone circulante est liée à des protéines de transport, SHBG (~45%) et CBG (corticostéroïd-binding globulin) (~12%), mais aussi à l'albumine (~50%). La testostérone a peu d'affinité pour l'albumine mais, en raison de sa très forte concentration, cette dernière représente une capacité de liaison quantitativement importante. Cette fraction de testostérone liée aux protéines n'est pas utilisable directement par les tissus mais, à l'inverse de la liaison avec la SHBG, la liaison avec l'albumine s'avère facilement et rapidement dissociable permettant d'enrichir rapidement la fraction libre (~2%).

Pour évaluer le taux de testostérone, plusieurs dosages sont disponibles :

- La testostérone totale : dosage facile et automatisé, représentant la somme de la testostérone libre et de la testostérone liée aux différentes protéines. Cependant, pour un niveau donné de testostérone totale, les variations du taux des protéines de liaison sont susceptibles de modifier de façon sensible le niveau de testostérone libre, seule biologiquement efficace.
- La testostérone libre (non liée aux protéines) : elle représente 2 à 3 pour cent de la testostérone totale. Elle est dosée par une technique de la dialyse à l'équilibre ou par calcul après mesure de la testostérone totale et liée. La fraction immédiatement bioactive est la testostérone libre qui peut diffuser aisément dans les cellules-cibles, comme le démontre le taux identique de testostérone libre dans tous les liquides corporels. Ce dosage serait sans discussion le « gold standard », s'il ne s'avérait consommateur de temps et très délicat.

- La testostérone biodisponible : elle correspond à la testostérone libre plus la testostérone faiblement liée à l'albumine. Son dosage est un dosage plus complexe, réalisé par des laboratoires de référence, utile dans les cas d'hypogonadisme modéré accompagné d'une augmentation de la SHBG et éventuellement d'une baisse de l'albumine.

**Tableau 4** : Valeurs de testostérone chez l'homme adulte jeune (Les valeurs de limite inférieure sont celles définies par Vermeulen [180]).

Forme de testostérone	Taux plasmatique pondéral (ng/ml)		Taux plasmatique molaire (nmol/l)	
	Fourchette	Limite inférieure [180]	Fourchette	Limite inférieure [180]
Totale	3-10	3.2	10.4-34.7	11
Biodisponible	0,7-3,4	1.5	2.4-11.8	5.2
Libre	0,07-0,42	0.065	0.24-1.46	0.225

### 3.2.2.2. Le dosage de la FSH :

Il permet de différencier les azoospermies excrétoires des sécrétoires :

- un taux normal de FSH oriente vers une azoospermie excrétoire (l'azoospermie sécrétoire n'est pas exclue). Dans ce cas, la spermatogenèse au niveau testiculaire est normale mais il existe un obstacle sur la voie génitale.

- un taux augmenté de FSH oriente vers une azoospermie sécrétoire d'origine périphérique : l'hypophyse augmente la sécrétion de FSH en réponse à la diminution de la spermatogenèse au niveau testiculaire.

- un taux effondré de FSH oriente vers une azoospermie sécrétoire d'origine centrale : la diminution de la spermatogenèse au niveau testiculaire est secondaire à une diminution de la sécrétion de FSH par l'hypophyse [41].

**3.2.2.3. Dosage sérique de prolactine :**

Réalisé par technique immunométrique à deux anticorps monoclonaux [42].

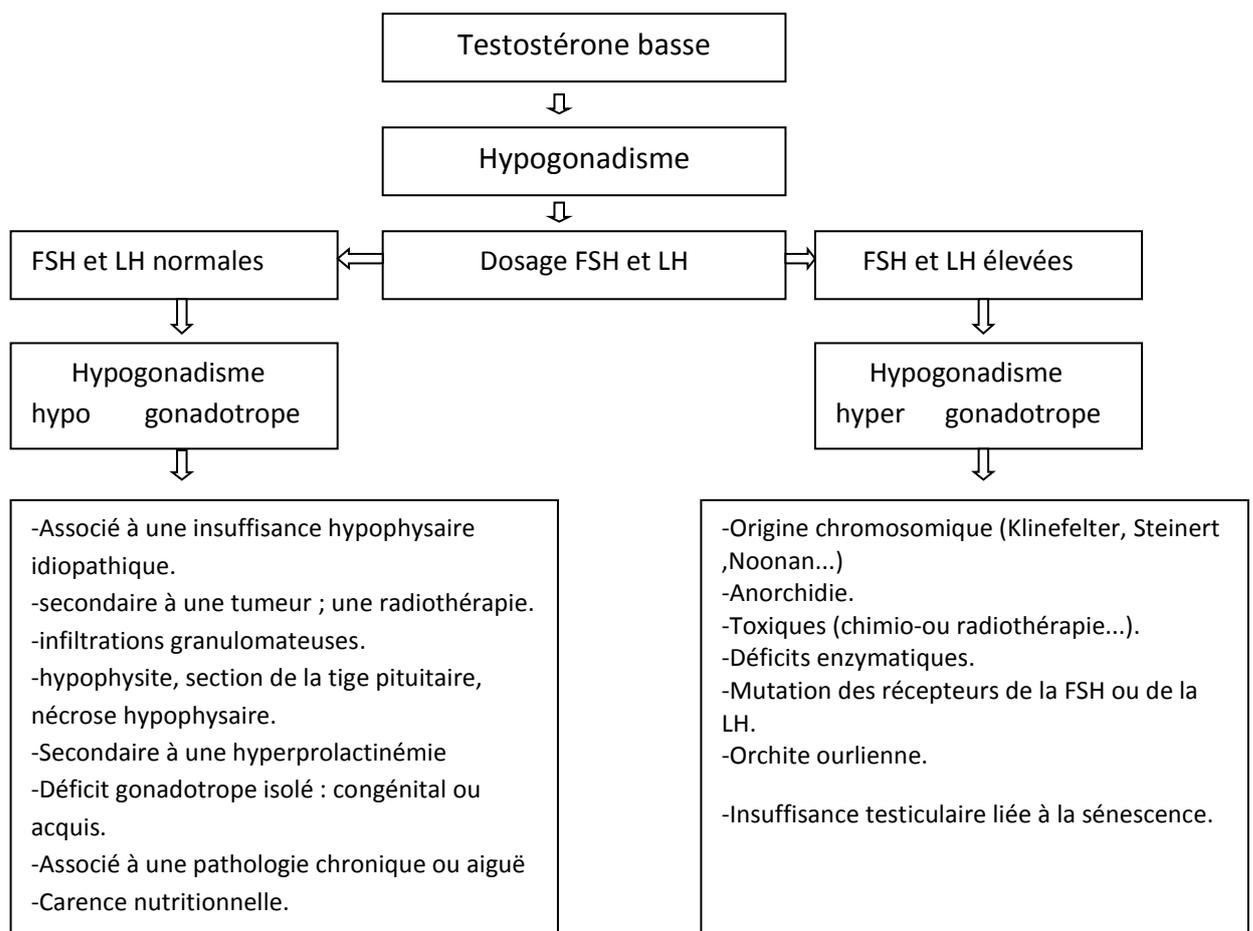
-Si le taux de PRL est faiblement élevé (< 100 µg/L), toutes les causes doivent être ici envisagées (exclure une macroprolactinémie, une hypothyroïdie périphérique, une insuffisance rénale ou hépatique et toute cause médicamenteuse).

-Si le taux de PRL est élevé, supérieur à 100 µg/l, un prolactinome est probable, et ce d'autant plus que la valeur hormonale est élevée [43].

**3.2.2.4. Dosage sérique de LH :**

La LH circule dans le plasma sous forme libre, sa demi-vie plasmatique est comprise entre 20 et 30 minutes. 5-20% de la production quotidienne est éliminée, sous forme libre, dans les urines [44].

**Tableau 5 :** types d'hypogonadisme selon les taux de LH.



### 3.2.3. La spermoculture :

Elle est demandée en cas d'antécédents infectieux génito-urinaires symptomatologie évocatrice et devant des anomalies du spermogramme, elle est systématique avant tout recours à l'AMP. Si on retrouve plus de  $10^5$  UFC d'un ou de plusieurs agents pathogènes bactériens la spermoculture est considérée comme pathologique [45].

### 3.2.4. La biochimie séminale :

La biochimie séminale peut constituer un complément du spermogramme dans le cadre de l'exploration de l'infertilité masculine.

Le dosage des marqueurs biochimiques peut informer positivement ou négativement, lorsqu'il existe une suspicion de phénomènes obstructifs, inflammatoires ou non, sur les voies excrétrices du tractus génital masculin.

Les marqueurs biochimiques recherchés sont :

- La L-carnitine, l'alpha 1-4 glucosidase et la glyceryl-phosphoryl-choline : pour la sécrétion épидидymaire ;
- Le fructose essentiellement, les prostaglandines, les bicarbonates et la lactoferrine : pour la sécrétion des vésicules séminales ;
- Le citrate, les phosphatases acides, le zinc, la glyceryl-phosphoryl-choline, l'antigène spécifique prostatique PSA : pour la sécrétion prostatique ;
- Les glandes de Cowper secrètent des facteurs qui permettent une lubrification de l'urètre et des facteurs de coagulation ;

La biochimie séminale a un intérêt : en cas d'hypo androgénie (tous les marqueurs sont abaissés), en cas d'obstruction (l'abaissement de la L-carnitine et de l'alphaglucosidase est en faveur d'une obstruction épидидymaire), en cas d'atteinte excrétoire diffuse, on observe un abaissement des marqueurs épидидymaires et du fructose (le citrate peut être abaissé ou paradoxalement élevé) [46].

### 3.2.5. Examens génétiques :

Les examens génétiques font partie des explorations réalisées en deuxième intention dans un but étiologique [41].

### 3.2.6. Echographie :

La plupart des pathologies scrotales sont palpables. Cependant, l'échographie scrotale doit être systématique chez l'homme infertile compte tenu de l'association fréquente de l'infertilité masculine et des tumeurs du testicule. Elle est particulièrement importante si l'examen scrotal est difficile, une masse testiculaire est palpée et s'il y a présence de facteurs de risque du cancer du testicule ou d'antécédents de cancer de testicule [41].

### 3.3. Le score IIEF-5 :

L'Index International de la Fonction Erectile (IIEF), né sous l'égide d'un panel d'experts a été validé en 1997.

Le questionnaire IIEF est un questionnaire auto administré concis, fiable et traduit dans plus de 30 langues. Depuis les recommandations de la 1ère consultation Internationale sur les dysfonctions Erectiles en 1999, il est considéré comme le 'gold standard des études cliniques pour la mesure de la fonction érectile. Il comprend 15 questions qui couvrent 5 domaines :

- la fonction érectile (score EF),
- la fonction orgasmique (score OF),
- le désir sexuel (score DS),
- la satisfaction lors des rapports et la satisfaction sexuelle (score OS).

Pour ne pas surcharger le questionnaire et risquer de décourager les sujets de l'étude nous avons préféré utiliser l'IIEF-5 la version courte à 5 items dérivée de l'IIEF, qui aborde uniquement la fonction érectile. Ce questionnaire est composé d'une sélection de questions de l'IIEF ayant démontré être la plus performante pour distinguer les hommes avec ou sans DE. Il a aussi été validé comme un outil utile et fiable pour évaluer la prévalence et la gravité de la DE [47].

**Chapitre III :**  
**Impact de l'insuffisance rénale**  
**chronique**  
**sur la fertilité chez l'homme**

### 1. Introduction :

L'insuffisance rénale chronique est responsable de nombreux désordres métaboliques qui peuvent avoir des conséquences sur la fonction reproductive. Chez l'homme, l'insuffisance rénale chronique entraîne un hypogonadisme, une hyperprolactinémie, des altérations spermatiques, une baisse de la libido et une dysfonction érectile. La greffe rénale permet d'améliorer les paramètres spermatiques et le fonctionnement hormonal dans les deux ans mais il peut persister des altérations spermatiques avec l'utilisation de certains immunosuppresseurs [48].

### 2. Impact de l'insuffisance rénale chronique sur la fonction reproductive chez l'homme :

Plusieurs aspects de la fonction reproductive masculine sont altérés en cas d'IRC. Ainsi, l'IRC est associée à une altération de la spermatogenèse et des fonctions endocrines du testicule. De plus, la moitié des hommes en IRC terminale souffrent de troubles sexuels avec une baisse de la libido.

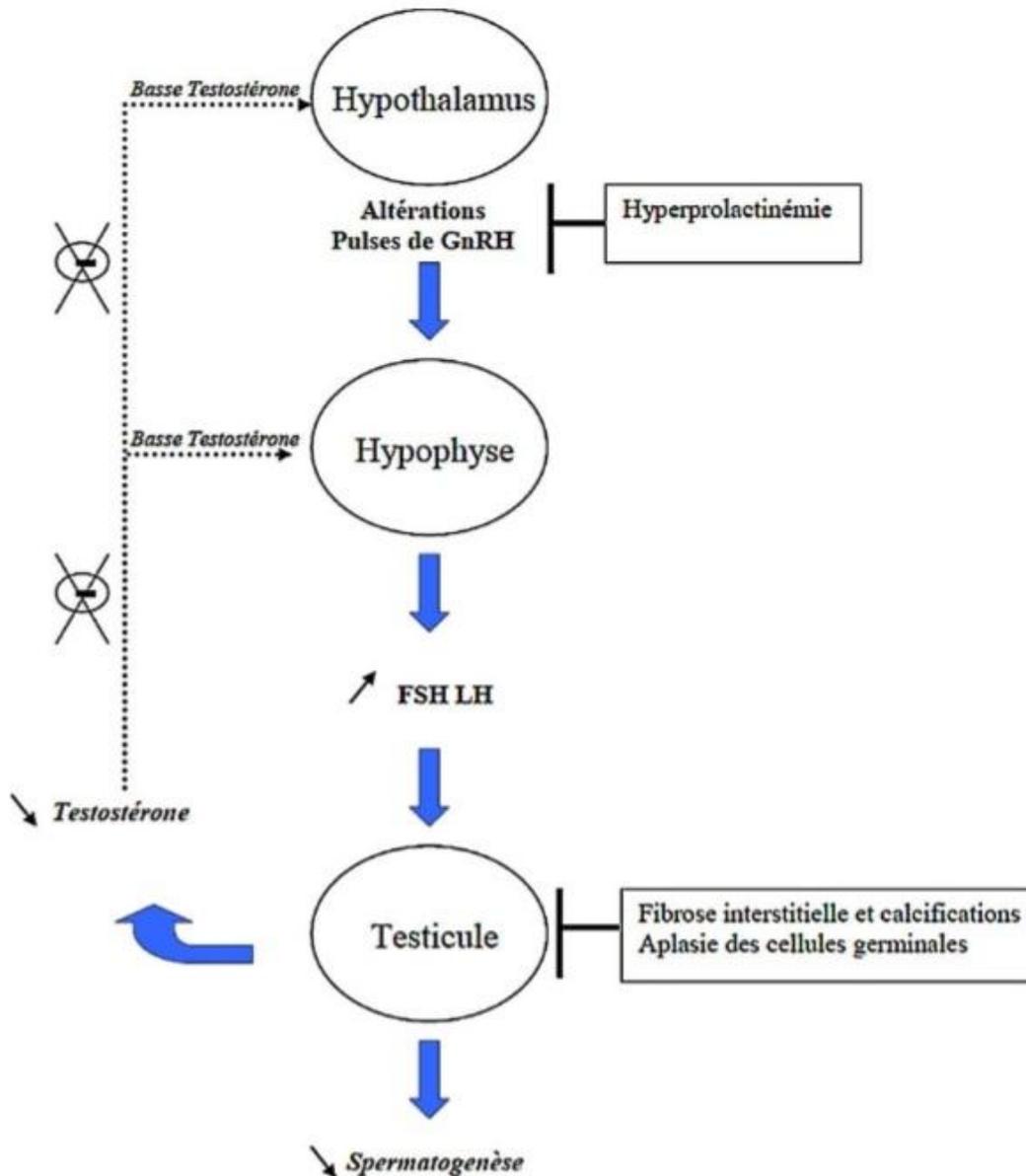
La prévalence de la dysfonction érectile au cours de l'IRC est d'environ 49 à 55 %. Celle-ci est multifactorielle (vasculaire, hormonale, psychogène) et peut participer à l'hypofertilité de ces patients.

L'IRC chez l'homme est associée à une atteinte mixte centrale et périphérique de l'axe gonadotrope. L'histologie testiculaire des patients hémodialysés retrouve des calcifications et de la fibrose interstitielle avec des lésions des tubes séminifères, ceci s'associant à une diminution du nombre de spermatoocytes matures, voire une aplasie des cellules de la lignée germinales. Ces perturbations histologiques entraînent à la fois un retentissement sur la fonction endocrine, s'observant par une diminution des taux de testostérone libre et totale avec une SHBG qui reste normale, et un retentissement sur la spermatogenèse.

En effet, l'analyse du spermogramme des patients en IRC hémodialysés chronique met en évidence 40 % d'hypospermies 50 % de teratospermies, 92 % d'asthénospermies, 56 % d'oligozoospermies sévère ou extrême et 16 % d'azoospermies selon les critères de l'OMS.

Sur le plan central, il a été observé des taux de gonadotrophines (FSH et LH) significativement augmentés chez ces patients. Ces modifications sont essentiellement dues à la levée du rétrocontrôle négatif des testicules sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et à la baisse de l'intensité des pics de GnRH. On estime qu'environ 66 % des patients hémodialysés souffrent d'hypogonadisme hyper gonadotrope, ainsi qu'une Hyperprolactinémie, entraînant alors une altération de la pulsatilité de la GnRH. Cette hyperprolactinémie s'explique à la fois par la diminution de sa clairance métabolique d'environ 33 %, mais aussi par l'augmentation de sa sécrétion par les cellules lactotropes qui sont moins sensibles à l'inhibition dopaminergique. Cette diminution de sensibilité s'explique soit par altération de la liaison du récepteur avec son ligand, soit par altération directe du récepteur membranaire lié à la maladie chronique.

L'IRC est donc responsable de troubles de la libido, de dysfonction érectile, d'hypogonadisme hypergonadotrope et d'altérations spermatiques. Tous ces éléments entraînent donc une baisse de la fertilité dans cette population [48].



**Figure 5:** Axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique de l'homme insuffisant rénal chronique. L'insuffisance rénale s'accompagne d'un hypogonadisme hypergonadotrope, des lésions histologiques du testicule entraînent une baisse de la testostérone plasmatique levant le rétrocontrôle négatif de celle-ci sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'hyperprolactinémie est un facteur aggravant qui se surajoute [48].

### 3. Physiopathologie de l'IR et de l'hypogonadisme :

Les mécanismes physiopathologiques par lesquels la MRC induit une dysfonction testiculaire sont multiples :

- un hypogonadisme primitif : Des études ont montré que les cellules de Leydig, productrices de testostérone, ont une perte de la sensibilité à l'hormone chorionique gonadotrope humaine (hCG) et une inhibition de leurs récepteurs à l'hormone lutéinisante (LH). Les cellules de Sertoli, dont l'activité est traduite par la concentration plasmatique d'hormone antimüllérienne, ont également une fonction altérée chez les patients insuffisants rénaux chroniques.
- Un hypergonadotropisme inefficace : La concentration plasmatique de LH augmente corrélativement à la détérioration de la fonction rénale. Cette augmentation a été expliquée par la diminution de la clairance de la LH et de la GnRH par le rein et une diminution du rétrocontrôle négatif exercé par la testostéronémie sur la synthèse de LH. En effet, l'IRC était associée à une diminution de la durée des sécrétions pulsatiles de LH sans modification de leur fréquence. L'hypothèse d'un rétrocontrôle négatif lié à l'augmentation de la testostérone biodisponible par une réduction de la concentration sanguine de sa protéine porteuse, la sex hormone binding globulin (SHBG) a été émise et infirmée. La physiopathologie de cet hypogonadisme hypergonadotrope est multifactorielle, imparfaitement expliquée, et principalement liée à la dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire par les perturbations métaboliques induites par la MRC, comme en témoignent d'autres perturbations kleiniennes telles la diminution de la sécrétion de TSH, un hypercorticisme et un hyperaldostéronisme. Des études ont montré que l'hémodialyse permettait de réduire les concentrations sériques anormalement élevées de GnRH mais n'améliorait pas la sensibilité de l'hypophyse au test à la GnRH.
- La réduction de la clairance de la prolactine, physiologiquement éliminée par le métabolisme rénal et une production accrue de prolactine en raison d'une augmentation de l'activité dopaminergique, induisent une hyperprolactinémie chez l'insuffisant rénal chronique terminal. La prolactinémie, dont la valeur normale se situe entre 15 et 25 ng/ml, est augmentée chez 25 à 75 % des patients insuffisants rénaux chroniques. Des travaux expérimentaux ont montré que l'Hyperprolactinémie inhibe la sécrétion pulsatile de GnRH par l'hypothalamus et réduit la sécrétion pulsatile de LH et de FSH par l'hypophyse, par une réduction de sa sensibilité à la GnRH.
- De nombreux traitements prescrits chez les patients insuffisants rénaux chroniques sont susceptibles d'interférer avec la production de testostérone. Il s'agit notamment des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, de la spironolactone, du kétoconazole, des glucocorticoïdes, des statines ou du cinacalcet.
- La dénutrition et l'inflammation chronique présentées par les patients insuffisants rénaux chroniques ont été également incriminées dans la dysfonction testiculaire. En sus de la dysfonction testiculaire, les surrénales sont également dysfonctionnelles chez les patients en IRC terminale. La concentration plasmatique en déhydroépiandrostérone (DHEA) et en sulfate de DHEA, sécrétée par la zone réticulée des glandes surrénales, a été rapportée comme étant inversement corrélée à la fonction rénale [49].

#### 4. Impact de la greffe :

La greffe rénale semble améliorer les paramètres spermatiques, les paramètres du bilan hormonal et la vie sexuelle de ces patients. Les taux de FSH, LH et prolactine s'améliorent après la transplantation, les taux de testostérone s'élèvent mais restent cependant diminués par rapport à la population témoin, ces taux étant directement dépendants du débit de filtration glomérulaire. Les paramètres spermatiques s'améliorent et une normalisation peut être observée à partir de 2 ans après la greffe.

En revanche, l'utilisation de certains immunosuppresseurs nécessaires à la tolérance de la greffe peut parfois altérer la fonction testiculaire selon les molécules utilisées. Ainsi, par exemple, l'utilisation de ciclosporine A peut diminuer la numération et la mobilité des spermatozoïdes et s'associe à des taux de testostérone plasmatique plus bas. De même, le sirolimus (inhibiteur de mTOR) peut entraîner une baisse de la testostérone plasmatique associée à une augmentation des gonadotrophines, et d'altérations spermatiques pouvant aller jusqu'à l'azoospermie, avec un effet dose dépendant [48].

#### 5. Epidémiologie :

La transplantation rénale (TR) est actuellement le traitement recommandé de l'insuffisance rénale terminale. Celle-ci permet la normalisation des désordres métaboliques et endocriniens de l'IRC.

La prévalence de la dysfonction érectile (DE) chez les patients transplantés rénaux reste controversés. Elle varie entre 25 et 55 % chez les patients transplantés rénaux avec une fonction rénale normale.

L'évolution de la DE après TR est très variable. Certaines études ont mis en évidence une amélioration de la DE avec meilleure rigidité pénienne et augmentation du temps d'érection. Dans une série de 65 patients transplantés, il a été retrouvé une amélioration de la DE (20 % des cas), une absence de modification (50 %) ou une aggravation d'une DE pré-existante ou l'apparition d'une DE secondaire à la transplantation rénale dans 30 % des cas.

L'évolution de la DE après TR a été analysée chez 251 transplantés rénaux et il a été retrouvé dans 20 % des cas une disparition de la DE, dans 10 % une amélioration et dans 5 % une aggravation de celle-ci.

Les résultats de Mirone et al. Contestent ces résultats en retrouvant une stabilité de la DE après TR notamment chez les patients de plus de 45 ans et parfois une aggravation de la DE après TR chez les receveurs de moins de 45 ans. Il est cependant admis que la TR améliore la qualité de vie et qu'à ce titre elle peut entraîner une amélioration de la qualité de la sexualité. L'amélioration de qualité de vie globale associée à une augmentation de la libido et à la correction des troubles endocriniens permet une amélioration de la qualité de la vie sexuelle chez les transplantés.

La correction de la DE par la TR est d'autant plus importante que celle-ci est précoce dans l'évolution de la MRC. Un délai court entre TR et MRC empêcherait le développement de lésions tissulaires endothéliales ou vasculaires, en partie responsable de la DE et non réversibles avec la TR [50].

#### 6. Physiopathologie de la dysfonction érectile du patient transplanté :

La physiopathologie de la DE du patient transplanté rénal et celle du dialysé sont différentes quoique toutes deux multifactorielles. Si certains facteurs de DE ont été améliorés par la TR d'autres sont apparus avec celle-ci.

- Perturbations endocriniennes : La TR permet une nette amélioration des déséquilibres hormonaux permettant ainsi la normalisation des taux de testostérone, de LH, de FSH et de PRL. Cette normalisation permet le réveil de la libido et une sensation de « mieux être » associée à une amélioration de la qualité de la sexualité.
- Neuropathie urémique : La transplantation rénale améliore la neuropathie urémique. Cette amélioration qui touche le système sympathique et para-sympathique est d'autant plus importante que la TR est précoce. Le rôle de la dysautonomie urémique dans la survenue d'une DE n'a pas été évalué mais la proximité physiopathologique avec la neuropathie diabétique laisse présager un rôle aggravant de cette neuropathie sur la DE. Son caractère plus ou moins réversible après TR peut faire supposer une amélioration de la DE.
- Artériopathie et causes vasculaires : L'artériopathie distal peut régresser avec la TR si celle-ci a lieu précocement dans le développement de l'insuffisance rénale et ainsi corriger un des facteurs vasculaires de la DE. Cependant, le type d'anastomose artérielle au moment de la transplantation pourrait avoir un impact dans la survenue d'une DE après TR.
- Causes médicamenteuses : L'impact de la ciclosporine (CsA), dans le développement de la DE a été rapporté. La CsA est un inhibiteur puissant de la relaxation musculaire liée au NO. La CsA perturbe aussi le métabolisme de la testostérone. Le rôle de la CsA sur la survenue de la dysfonction érectile a cependant été assez peu étudié.
- Troubles psychologiques : La TR améliore les troubles psychiques et psychologiques des patients atteints de MRC terminale. Alors qu'un quart des patients dialysés présentent des troubles anxio-dépressif, seuls 2,5 % de patients transplantés en sont atteints [50].

L'ensemble des causes et des mécanismes impactant la fonction reproductive de l'homme insuffisant rénal ou transplanté sont résumés dans le Tableau suivant:

**Tableau 6:** Impact de l'insuffisance rénale sur la fonction reproductive avant et après la greffe [48].

Avant greffe	Après greffe
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Altération de la spermatogenèse (Oligozoospermie).</li> <li>-Diminution de la mobilité (Hypospermie).</li> <li>-Lésions testiculaires.</li> <li>-Aplasie des cellules germinales</li> <li>- Diminution des spermatoocytes matures</li> <li>- Fibrose interstitielle et calcification</li> <li>- Altération de la fonction endocrine : diminution de la testostérone plasmatique.</li> <li>-Perturbation de l'axe gonadotrope : taux de LH et FSH augmentés et Hyperprolactinémie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-normalisation de la spermatogenèse a partir de 2 ans après la greffe.</li> <li>-amélioration de la fonction endocrine mais persistance de taux de testostérone plasmatique abaissés selon la qualité de la fonction du greffon.</li> <li>-normalisation de la LH, de la FSH et de la prolactine.</li> <li>-impact de certains immunosuppresseurs.</li> </ul>

# **Partie pratique**

# **Chapitre I :**

## **Matériel et méthodes**

**1. Type de l'étude :**

Il s'agit d'une étude analytique comparative entre deux groupes de patients : patients dialysés au service de néphrologie et malades ayant bénéficiés d'une greffe rénale.

**2. Lieu de l'étude :**

L'étude a été menée au niveau du laboratoire de biochimie du CHU Tizi-Ouzou en collaboration avec le service de néphrologie.

**3. Période de l'étude :**

Cette étude s'est étalée sur une période de quatre mois allant du mois d'avril 2022 jusqu'au mois de juillet 2022.

**4. Population :**

Notre étude a visé les patients de sexe masculin souffrant d'une IRCT et bénéficiant d'une épuration extra rénale périodique au niveau de l'unité d'hémodialyse ainsi que les patients ayant bénéficiés d'une greffe rénale au niveau de l'unité de néphro-tri.

**❖ Critères d'inclusion :**

Patients hémodialysés chroniques du CHU Tizi-Ouzou.

Patients greffés du CHU du Tizi-Ouzou.

**❖ Critères d'exclusion :**

On a exclu de notre étude tout patient:

- présentant une autre cause d'hypogonadisme, hyperprolactinémie (adénome à prolactine etc.), dysthyroïdie.
- transféré dans un autre centre ou clinique d'hémodialyse.
- ayant refusé de répondre au questionnaire.

**❖ Echantillonnage :**

Notre étude a été menée sur tous les malades du service néphrologie durant la période allant du mois d'avril 2022 jusqu'au mois de juillet 2022.

Les patients hémodialysés au niveau de l'unité d'hémodialyse du service de néphrologie étaient en nombre de 45 patients.

Les patients greffés au niveau de l'unité de néphro-tri du service de néphrologie étaient en nombre de 43 patients.

## 5. Déroulement de l'étude :

### 5.1. Phase préparatoire :

Après avoir fait le choix de notre thème de mémoire et avoir fixé les objectifs et les intérêts de notre étude. Une demande d'autorisation d'accès au service a été faite oralement par la promotrice, à l'intention du chef de service de néphrologie.

Un avis favorable nous a été accordé par le chef de service et à cet effet, une rencontre entre le groupe de mémoire, les médecins et les infirmiers du service néphrologie a été organisée pour leur expliquer l'intérêt, les objectifs et les modalités de déroulement de la pratique de notre mémoire.

Par la suite, une fiche d'enquête individuelle a été établie à partir des objectifs fixés concernant les patients hémodialysés et les patients greffés afin de recueillir les données nécessaires au travail par interrogatoire et consultation de leurs dossiers médicaux.

### 5.2. Phase de réalisation sur le terrain :

L'enquête a été entamée au niveau du service néphrologie du CHU de Tizi-Ouzou où les patients hémodialysés et greffés ont été prélevés par les infirmiers des deux unités hémodialyse et néphro-tri. Les prélèvements ont été acheminés au laboratoire de biochimie. Pour les patients hémodialysés, les prélèvements ont été effectués juste avant d'entamer la dialyse et pour les greffés les prélèvements ont été réalisés le jour de la consultation.

Pour la majorité des patients (greffés et hémodialysés), le questionnaire a été dûment rempli au moment du prélèvement.

Les dossiers médicaux de tous les patients questionnés du service ont été consultés au niveau de la salle de colloque afin de relever toutes les données nécessaires à l'étude et de les mentionner sur la fiche de renseignement.

## 6. Moyen humain et Matériel :

### 6.1. Moyens humains :

- ✓ Cinq internes en pharmacie encadrés par une pharmacienne maitre assistante et co-encadrés par un médecin résident en épidémiologie.
- ✓ Techniciens du laboratoire biochimie.
- ✓ Infirmiers du service néphrologie.

### 6.2. Moyens matériels :

- ✓ Prélèvements sanguins.
- ✓ Centrifugeuse.
- ✓ Micropipettes, embouts, tubes, bouchons.
- ✓ Congélateur.
- ✓ Gants.
- ✓ Imprimantes.
- ✓ Etiquettes.
- ✓ Papier.

- ✓ Micro-ordinateur.
- ✓ Logiciels :
  - Logiciels zotero.
  - Logiciel IKOLAB.
  - Les logiciels WORD et EXCEL version 2016.
  - Logiciel Statistical Package of Social Sciences version 22 (SPSS).
- ✓ Automate Cobas e411 et Architect Ci 4100SR.

#### ❖Automate COBAS® e 411

##### Principe de fonctionnement :

Le système d'immunodosage Cobas e411 de Roche Diagnostic est un système entièrement automatisé, à accès aléatoire, contrôlé par logiciel pour l'analyse par immunodosage.

Le Cobas e411 utilise le principe de l'électro chimiluminescence (ECL). ECL est un processus dans lequel des espèces hautement réactives sont générées à partir de précurseurs stables à la surface d'une électrode. Ces espèces hautement réactives réagissent entre elles, produisant de la lumière. Le développement des immunodosages ECL est basé sur l'utilisation d'un complexe de ruthénium (II) -tris (bipyridyl) [Ru (bpy)] et de tripropylamine (TPA).

Le produit chimiluminescent final est formé pendant l'étape de détection. Les réactions chimiluminescentes qui conduisent à l'émission de lumière à partir du complexe de ruthénium sont initiées électriquement en appliquant une tension aux complexes immunologiques qui sont attachés aux microparticules enrobées de Streptavidine.

Trois principes de test sont disponibles sur le système : principe de compétition pour les analytes extrêmement petits, principe sandwich (une ou deux étapes) pour les plus grands analytes et principe de pontage pour détecter les anticorps dans l'échantillon.

- ✓ Principe sandwich : le mieux adapté pour analyser des échantillons complexes, l'échantillon expérimental est "sandwiché" entre un anticorps de capture non conjugué et un anticorps de détection conjugué, qui sont tous deux spécifiques à la même protéine, mais à des épitopes différents.
- ✓ Principe **compétitif** : est le plus souvent utilisé lorsqu'il n'y a qu'un seul anticorps disponible pour détecter l'antigène d'intérêt. Il est également utile pour détecter un petit antigène avec seulement un seul épitope d'anticorps.

Méthode dans laquelle l'antigène à doser est mis en compétition, pour la formation d'un complexe antigène-anticorps avec une concentration connue du même antigène marqué (enzyme, radio-isotope) vis-à-vis de l'anticorps spécifique additionné en quantité connue, fixe et limitée. Repose sur la réversibilité de la liaison épitope-paratope déplacement de la liaison jusqu'à l'équilibre.



**Figure 6 :** Automate de biologie médicale cobas e411 de roche diagnostics.

#### ❖ Automate ARCHITECT Ci4100

##### **Principe de fonctionnement :**

Le système ARCHITECT Ci4100 est un analyseur de chimie clinique à chargement continu et aléatoire destiné à la réalisation d'analyses biochimiques à partir de plasma ou sérum, il permet également le dosage des électrolytes ainsi que la recherche de protéine spécifique. Il est la combinaison des instruments ARCHITECT c4000 et ARCHITECT i1000SR.



**Figure 7 :** Le système d'analyse de chimie clinique ARCHITECT C/4100.

## 7. Modalités de recueil des données et analyse :

### 7.1. Fiche d'enquête individuelle : (voir annexe)

Cette étude a été menée à l'aide d'une fiche d'enquête individuelle préétablie à partir des objectifs fixés concernant les patients hémodialysés chroniques et les patients greffés. Les données ont été recueillies à partir des dossiers des patients et complétées par un entretien individuel pour chaque patient. Cette fiche comporte 2 parties :

**Partie 1** : données sociodémographiques. Ces données concernent l'identification du patient : l'âge, le sexe, le poids, la taille et le groupe sanguin.

**Partie 2** : données cliniques

- ✓ Volet concernant les antécédents personnels et familiaux:
  - Problèmes de stérilité.
  - Problèmes et/ou opération au niveau des organes génitaux externes.
  - Traitements en cours.
- ✓ Volet concernant l'IRC :
  - La néphropathie initiale.
  - Date de début de la dialyse.
  - Fréquence de dialyse (nombre de séances par semaine).
- ✓ Volet concernant le dysfonctionnement érectile

La fonction érectile a été appréciée à l'aide d'un auto-questionnaire incluant l'indice international de la fonction érectile simplifié (IIEF-5). Le diagnostic de dysfonction érectile a été retenu chez tout patient ayant un score IIEF-5 compris entre 5 et 20.

### 7.2. Dosages biologiques :

Le dosage de la testostérone, de la prolactine, des gonadotrophines hypophysaires (FSH et LH) et de la SHBG a été réalisé à l'aide d'un analyseur COBAS® e 411 (ROCHE).

Formules de calcul utilisées :

- ✓ Le débit de filtration glomérulaire (DFG) a été calculé par l'équation MDRD

$$\text{DFG} = 186 \times \text{créa}^{-1.154} (\text{mg/dl}) \times \text{âge}^{-0.203} (\text{années}) (\times 0.742 \text{ si sexe féminin})$$

- ✓ La testostérone libre et la testostérone biodisponible ont été calculées grâce à un logiciel free and BIOAVAILABLE testostérone calculator qui utilise la loi d'action de masse à deux protéines liantes (SHBG et albumine) et un ligand selon Kaufmann.

**8. Démarche analytique :****8.1. Prélèvement :**

Il s'agit d'un prélèvement sanguin réalisé par un infirmier du service de néphrologie par ponction veineuse franche en général au pli du coude. Le sang prélevé est recueilli dans des tubes secs ou héparines, préalablement étiquetés pour chaque patient.

**8.2. Transport :**

- Les prélèvements sont acheminés au laboratoire en vue d'analyse le plus tôt possible.

**8.3. Centrifugation :**

Dès la réception au laboratoire, les tubes des prélèvements ont été centrifugés en respectant la durée et la vitesse recommandées ; 5 min à 3500 tours/min.

**8.4. Conservation :**

Le sérum a été conservé à une température de -8°C pour un éventuel dosage de la SHBG.

**Tableau 7 :** Technique de dosage des différents paramètres hormonaux et biochimiques utilisés pour l'étude.

	Analyseur	Principe du dosage	Valeurs de référence	Domaine de mesure	Sensibilité analytique	Conservation et Stabilité
Testostérone	Automate COBAS® e 411	Principe de compétition	2,8-8,0 ng/ml	0,069-52,00 nmol/l	0,069 nmol/l (0,02 ng/ml)	2 et 8°C.
Prolactine	Automate COBAS® e 411	Méthode « sandwich »	4,6-21,4 ng/ml	10-10 000 UI/ml ou 0,470-470 ng/ml	10 µUI/ml (0,47 ng/ml)	2 et 8°C.
SHBG	Automate COBAS® e 411	Méthode « sandwich »	14,5-48,4(nmol/l)	0,350-200 nmol/l	0,35 nmol/l	Entre 2 et 8°C.
TSH	Automate COBAS® e 411	Méthode « sandwich »	0.27-4.2mUI/ml	0.005-100.0mUI/ml	0.05mUI/ml	Entre 2 et 8°C.
FSH	Automate COBAS® e 411	Méthode « sandwich »	1,5- 12,4 (mUI/ml)	0,100-200,0 mUI/ml	< 0,10 mUI/ml	2 et 8°C.
LH	Automate COBAS® e 411	Méthode « sandwich »	1,7- 8,6 mUI/ml	0,100-200 mUI/ml	0,10 mUI/ml	2 et 8°C.
Créatinine	ARCHITECT ci4100	Colorimétrie	0.72mg/dl 1.25mg/dl	0.05mg/dl	0.05mg/dl	15 à 30°C.
Albumine	ARCHITECT ci 4100	Colorimétrie au PBC	3.4g/dl 8g/dl	0.3g/dl	0.3g/dl	15 à 30 °C.

### 9. Analyse statistique :

La saisie des données, l'analyse descriptive et le traçage de graphes ont été réalisés aux moyens de logiciels : Excel et SPSS 22.0.

Selon la nature des variables, les paramètres statistiques ont été calculés : moyennes et écarts types pour les variables quantitatives (testostéronémie,...), pourcentages pour les variables qualitatives (maladies associées...)

L'analyse avait pour but la recherche d'éventuelles relations statistiques entre les différentes variables.

Les relations entre les variables quantitatives ont été établies en utilisant le test de student.  
Le seuil de signification a été fixé a  $\alpha=5\%$  ( $p<0.05$ ).

# **Chapitre II :**

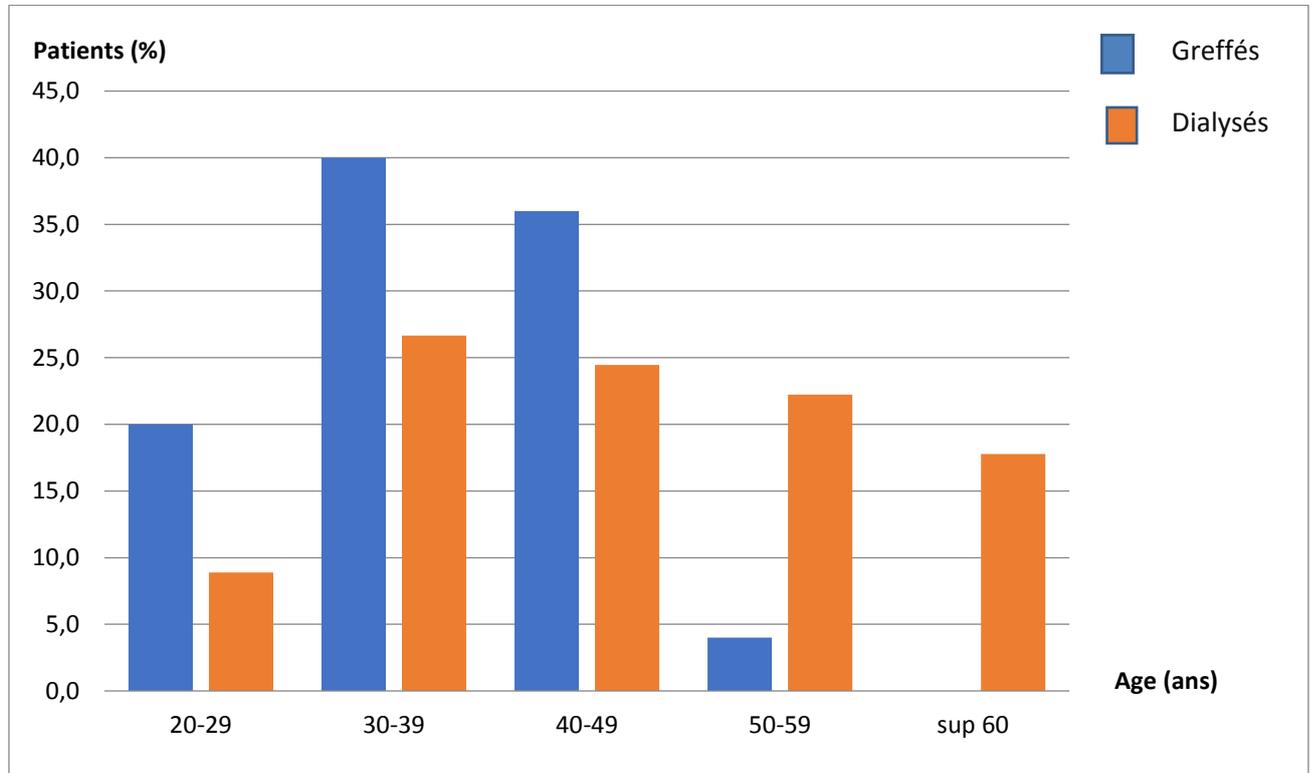
## **Résultat**

## 1. Description de la population d'étude :

Dans notre étude, nous avons inclus 88 patients.

Il s'agit de patients hémodialysés chroniques et des patients greffés du CHU de Tizi-Ouzou.

### 1.1. Âge et sexe :



**Figure 8:** Répartition des patients dialysés et greffés selon l'âge, (CHU Tizi-Ouzou 2022).

L'âge moyen des greffés est de  $37 \pm 8$  (MIN : 21 ans ; MAX : 53 ans).

- 76 % des patients sont des adultes dont l'âge est compris entre 30 et 49 ans.

L'âge moyen des dialysés est de  $46 \pm 14$  (MIN : 21 ans ; MAX : 80 ans).

- 51.1 % des patients sont des adultes dont l'âge est compris entre 30 et 49 ans.

La totalité de la population d'étude étaient de sexe masculin.

1.2. Lieu de résidence :

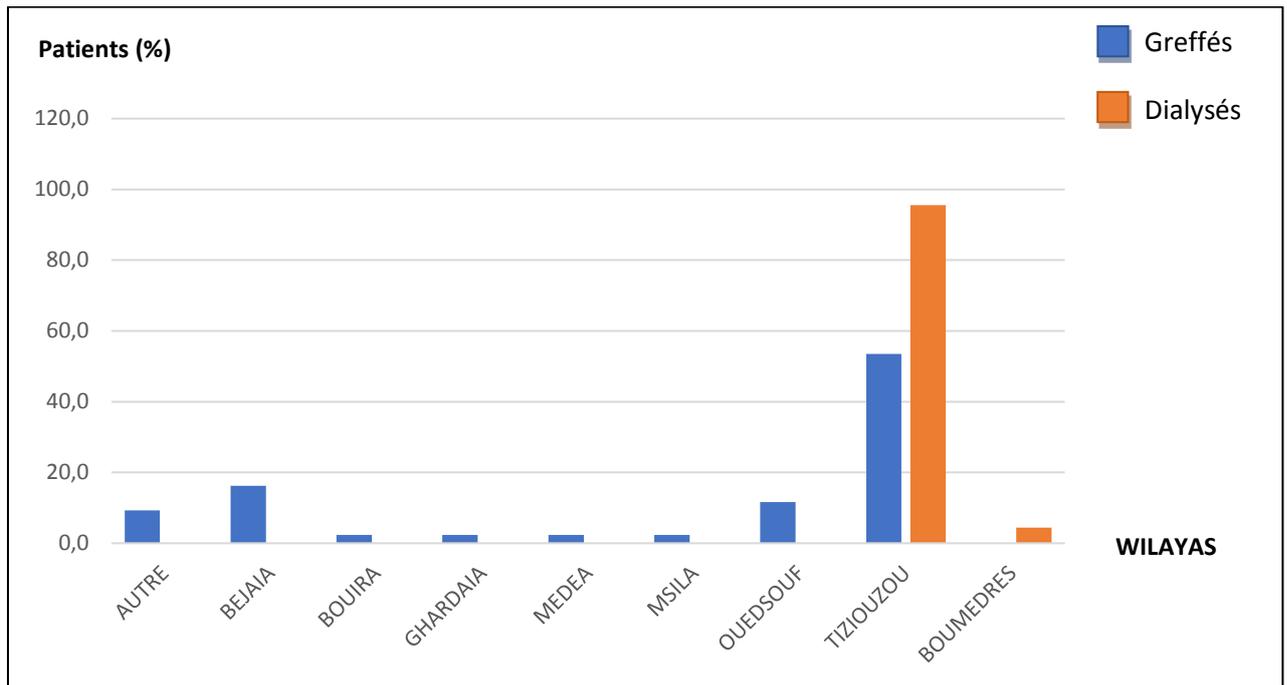


Figure 9 : Répartition des patients greffés et dialysés selon le lieu de résidence, (CHU Tizi-Ouzou 2022).

Plus de la moitié des greffés (53.6%) résidaient à la wilaya de Tizi-Ouzou, suivi par Bejaia (16.3%), puis Oued-Souf (11.6%).

1.3. Le groupage :

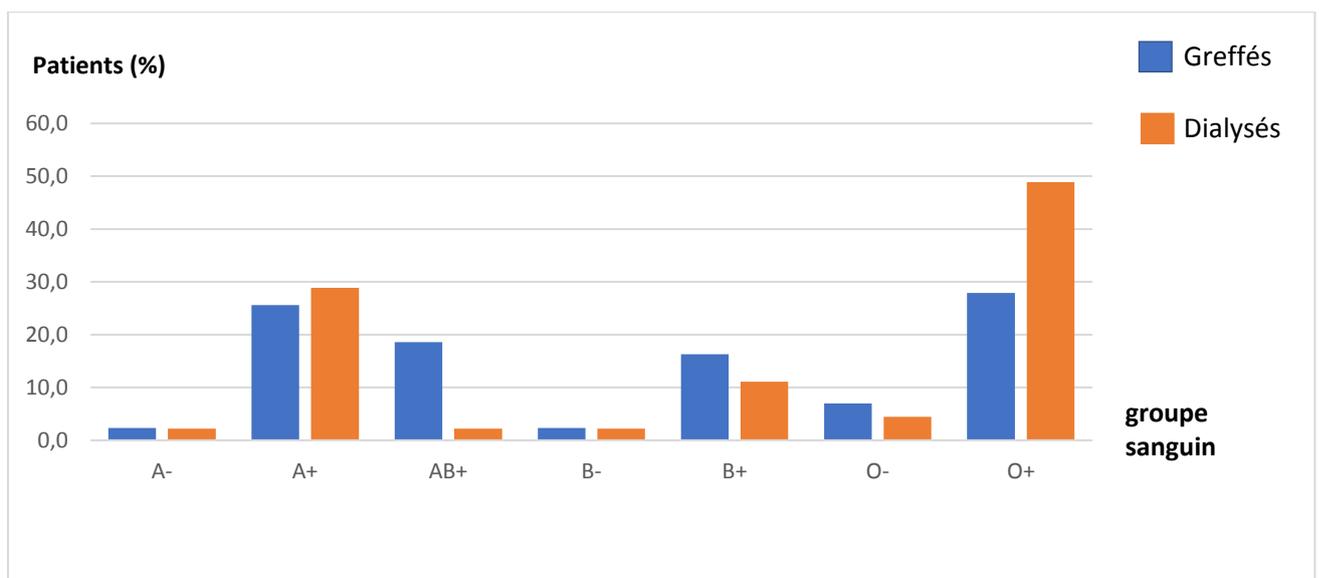
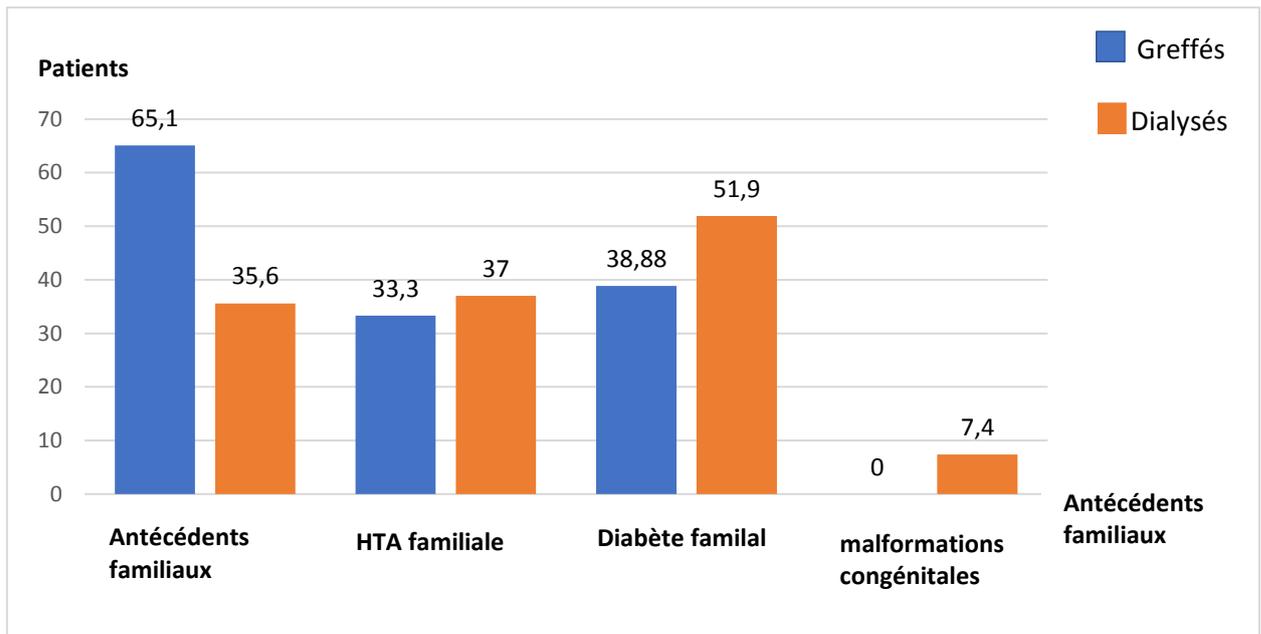


Figure 10 : Répartition des patients dialysés et greffés selon le groupe sanguin, (CHU Tizi-Ouzou 2022).

Près de la moitié des dialysés (48.9%) étaient de groupe O+, et 28.9 % présentait le groupe A+, alors que plus d'un quart (27.9%) des greffés étaient de groupe O+, et un quart (25.6%) présentait le groupe A+.

Plus d'un dixième (11.1%) des dialysés avaient pour groupe sanguin B+. Contre 16.3% des greffés avec un groupe sanguin B+.

#### 1.4. Antécédents Familiaux :



**Figure 11:** Représentation des antécédents familiaux chez les patients dialysés et greffés, (CHU Tizi-Ouzou 2022).

Plus d'un tiers des patients dialysés (35.6%) ont présenté des antécédents familiaux alors que près de deux tiers des patients greffés (65.1%) ont présenté des antécédents familiaux.

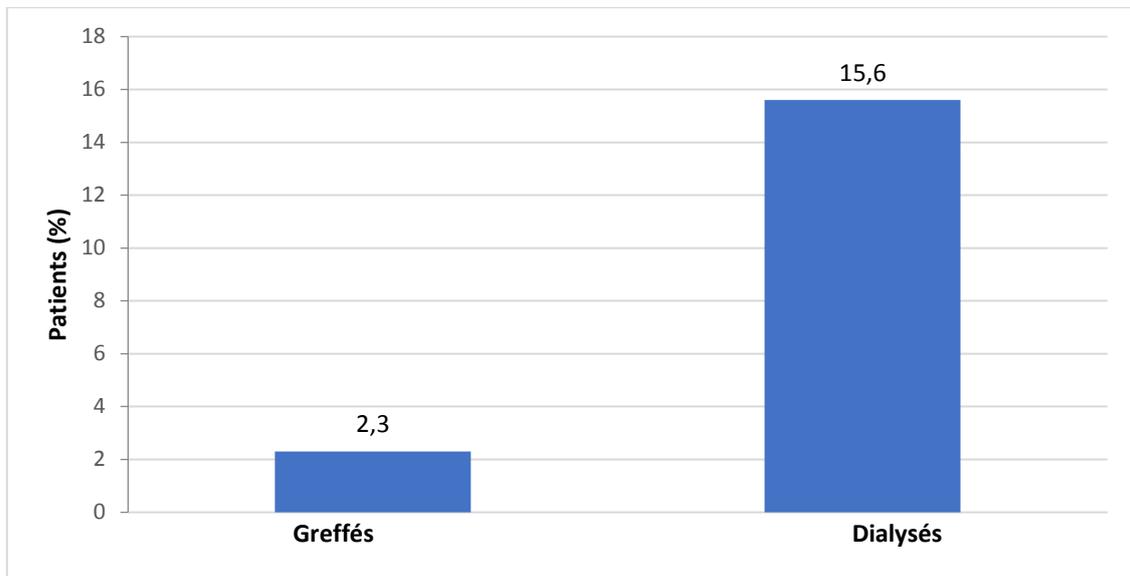
Plus de la moitié des patients dialysés (51.9%) ont présenté des antécédents familiaux de diabète et plus d'un tiers (37%) ont présenté des antécédents familiaux d'hypertension artérielle. 7.4% des patients dialysés ont présentés des antécédents familiaux de malformation congénitale.

Trente-neuf pour cent des patients greffés (16) ont présenté des antécédents familiaux de diabète et un tiers (33.3 %) ont présenté des antécédents familiaux d'hypertension artérielle.

Aucun patient greffé ne présente des antécédents familiaux de malformation congénitale.

## 1.5. Les antécédents personnels :

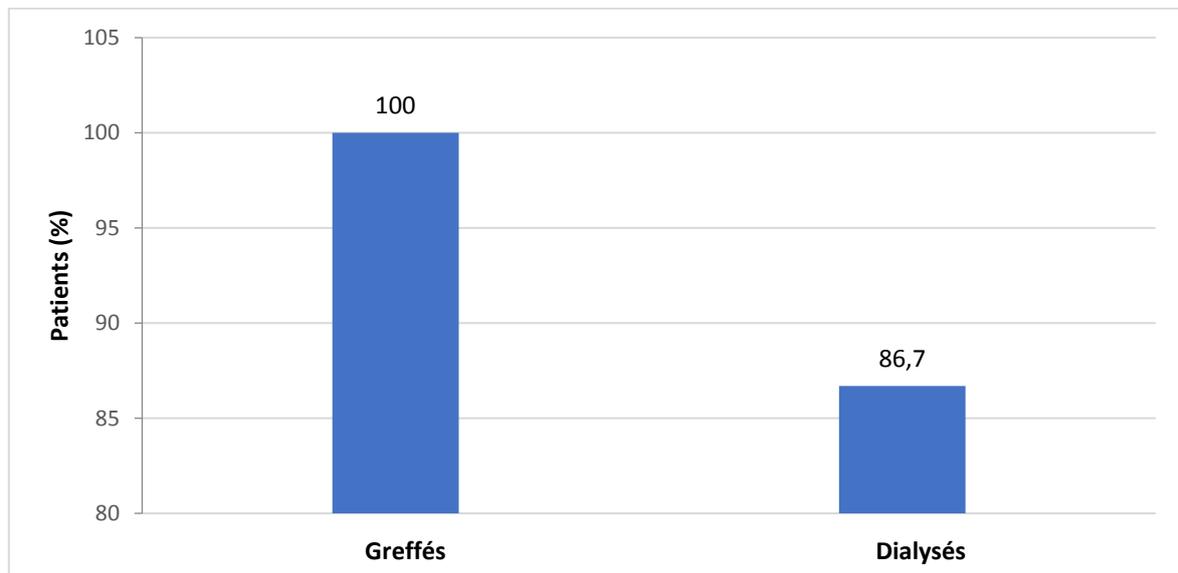
### 1.5.1. Hypertension artérielle personnelle :



**Figure 12** : Répartition des patients dialysés et greffés selon la présence d’hypertension artérielle, (CHU Tizi-Ouzou 2022).

Un quart des patients dialysés (15.6%) étaient atteints d’hypertension artérielle tandis que 2.3% des patients greffés étaient atteints d’hypertension artérielle.

### 1.5.2. Antécédents médicamenteux :



**Figure 13** : Représentation des antécédents médicamenteux chez les patients dialysés et greffés, (CHU Tizi-Ouzou 2022).

La majorité des patients dialysés (86.7%) ont présenté des antécédents médicamenteux tandis que la totalité des greffés (100%) ont présenté des antécédents médicamenteux.

1.5.3. Consommation du tabac :

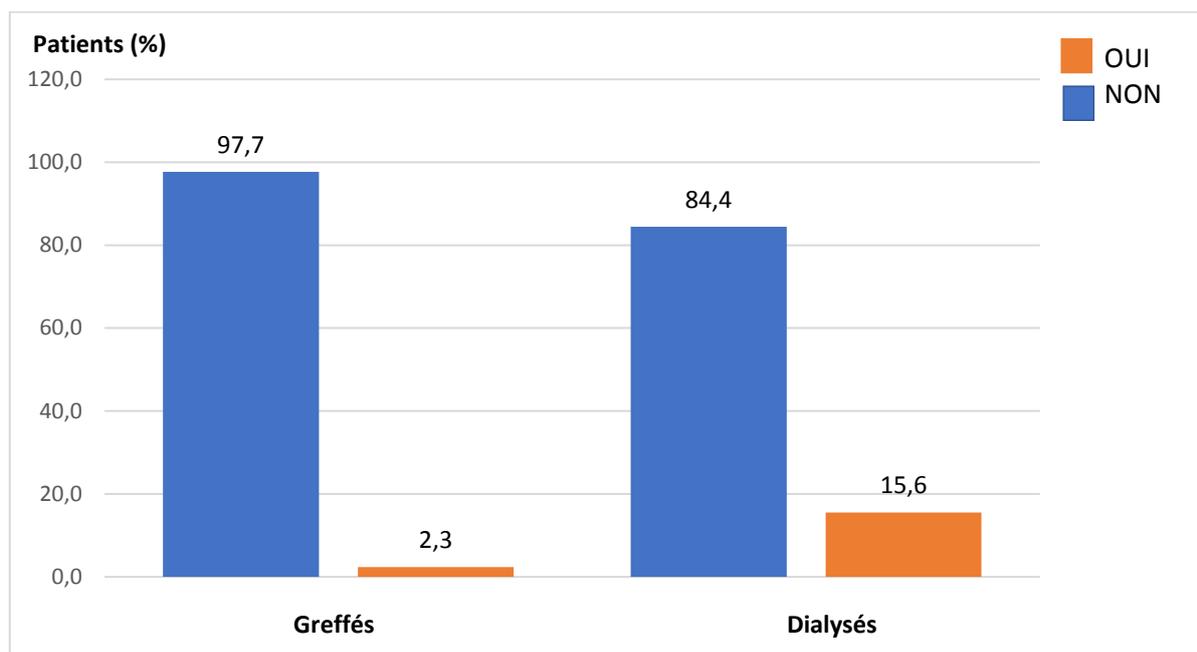


Figure 14 : Répartition des patients dialysés et greffés selon la consommation du tabac, (CHU Tizi-Ouzou 2022).

On note que 15.6 % (7) des patients dialysés consomme du tabac alors que 2.3% (1) des patients greffés consomme du tabac.

1.6. Pour les dialysés :

1.6.1. Néphropathie initiale :

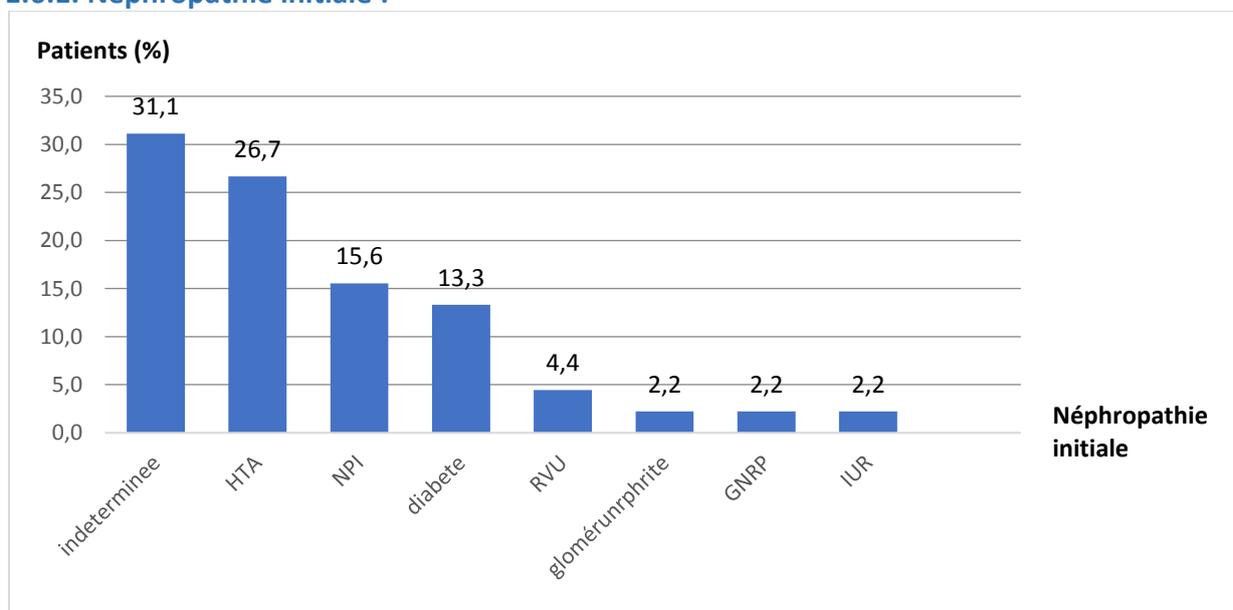
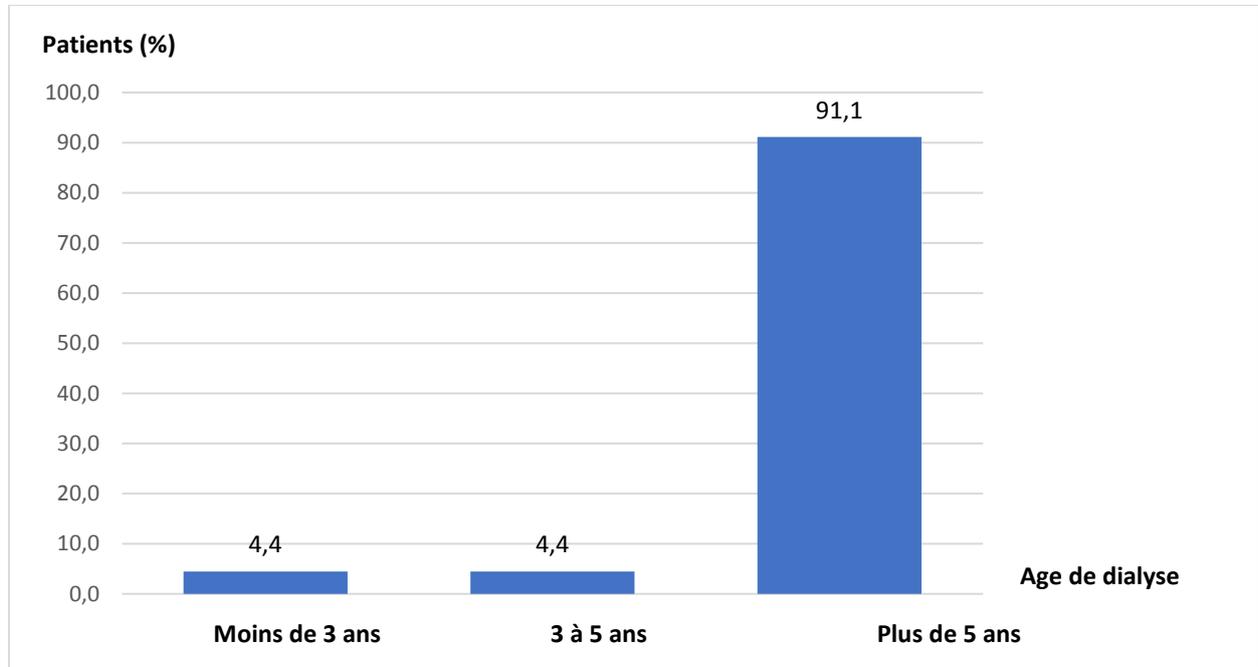


Figure 15: Répartition des patients dialysés selon la néphropathie initiale, (CHU Tizi-Ouzou 2022).

Dans notre étude, la répartition des patients dialysés selon l'étiologie de l'IRCT a montré que la majorité des étiologies étaient indéterminées, parmi les étiologies connues ; l'hypertension artérielle, la NPI et la néphropathie diabétique étaient les plus fréquentes (26.7 %, 15.6 % et 14% respectivement).

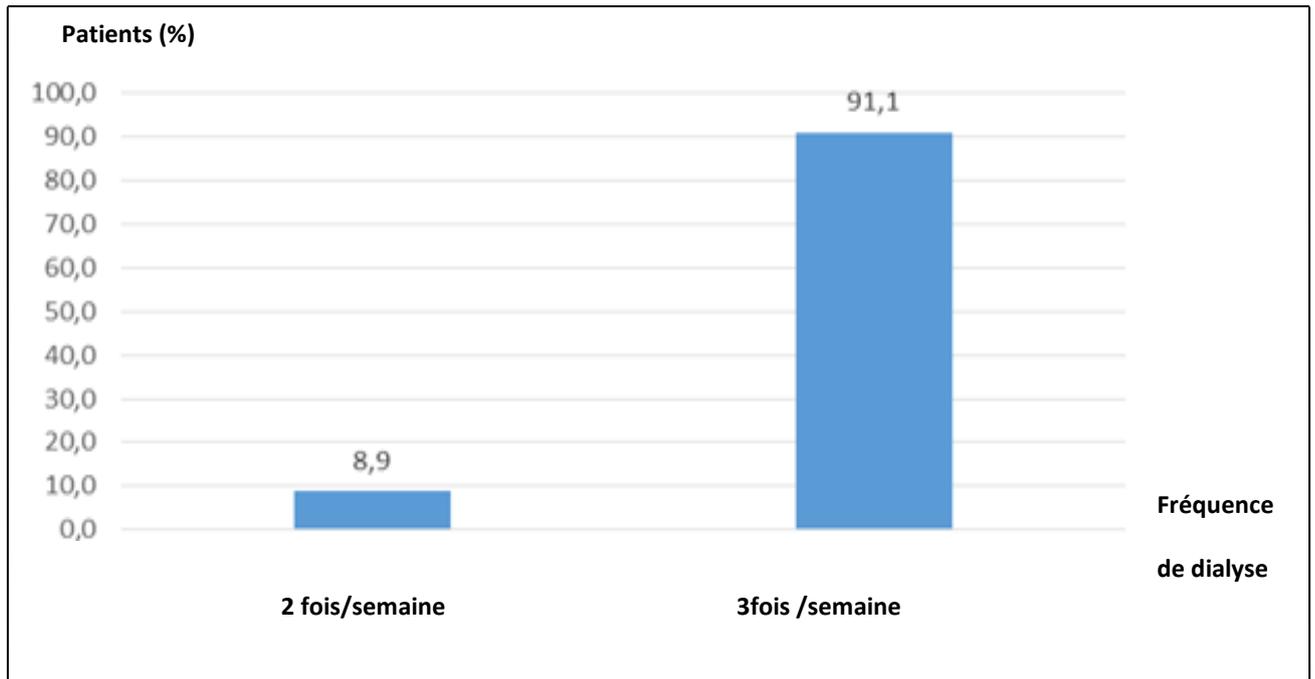
### 1.6.2. L'âge de dialyse :



**Figure 16 :** Répartition des patients dialysés selon la durée de dialyse, (CHU Tizi-Ouzou 2022).

On note que la majorité des patients dialysés (91.1%) ont une durée de dialyse supérieure à 5 ans.

### 1.6.3. Fréquence de dialyse :

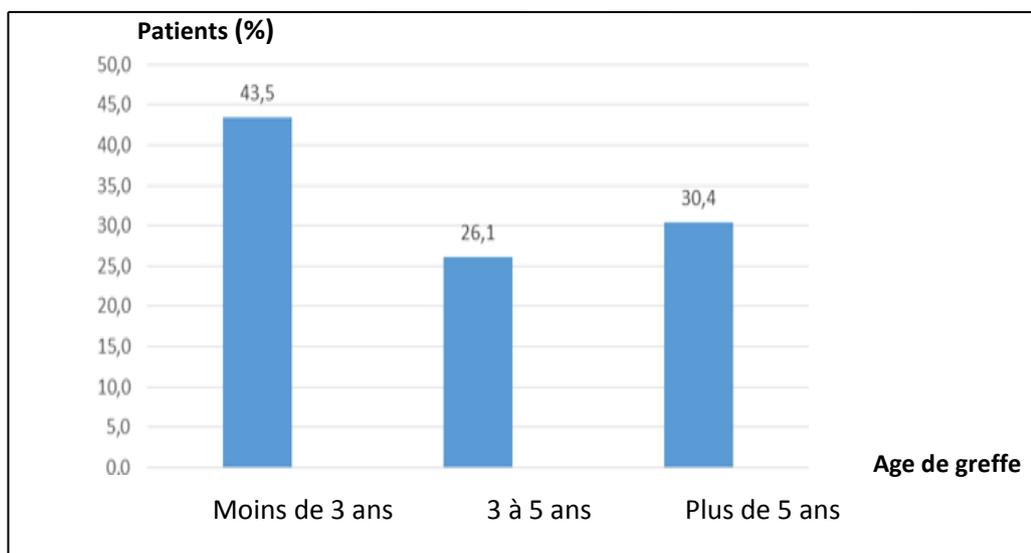


**Figure 17** : Répartition des patients selon le nombre de séances de dialyse par semaine, (CHU Tizi-Ouzou 2022).

Dans notre population, la majorité des patients dialysés (91.1%) subissent une dialyse périodique de 3 séances/semaine et uniquement 8.9%(4 patients) subissent une dialyse à 2 séances/semaine

### 1.7. Pour les greffés :

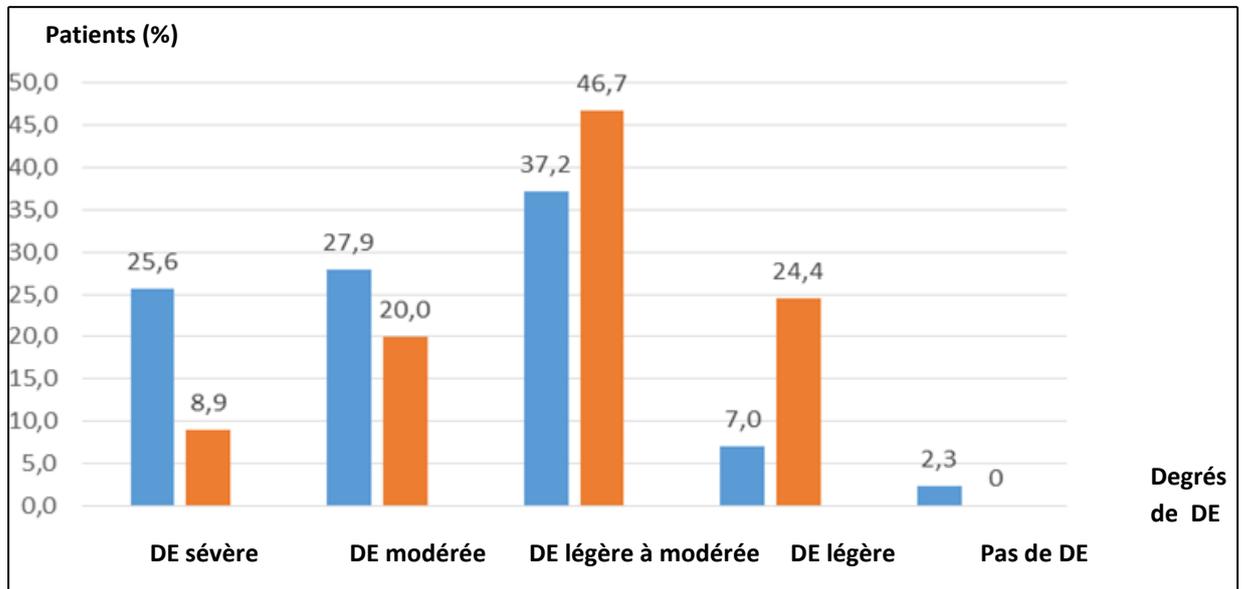
#### 1.7.1. L'âge de la greffe :



**Figure 18** : Répartition des patients greffés selon l'âge de la greffe, (CHU Tizi-Ouzou 2022).

Quarante-trois pour cent (18) des patients greffés ont un âge de greffe moins de 3 ans et 30.4 % (13) ont un âge de greffe plus de 5 ans alors que 26.1%(11) ont un âge de greffe de 3 à 5 ans.

### 1.8. LE SCORE IIEF-5 :



**Figure 19** : Répartition des patients dialysés et greffés selon le score IIFE-5, (CHU Tizi-Ouzou 2022)

Près de la moitié des patients dialysés (46.7%) ont une difficulté érectile légère à modérée et près d'un quart (24.4%) ont une difficulté érectile légère alors que plus d'un tiers (37.2%) des patients greffés qui ont une difficulté érectile légère à modérée et 7% (3) qui ont une difficulté érectile légère.

Vingt pour cent (9) des patients dialysés ont une difficulté érectile modérée et près d'un dixième (8.9 %) ont une difficulté érectile sévère alors que plus d'un quart des patients greffés (27.9%) ont une difficulté érectile sévère et un quart (7%) ont une difficulté érectile légère.

## 2. ANALYTIQUE :

**Tableau 8** : représentation tabulaire des différentes associations entre les patients greffés et dialysés, CHU Tizi-Ouzou 2022.

Paramètre		Incidence%			
		Dialysés	Greffés	p	Signification
Age moyen		46±13	37±8	<b>0,008</b>	<b>DS</b>
Antécédents	Familiaux	35,6	65,1	<b>0,005</b>	<b>DS</b>
	Médicamenteux	86,7	100	<b>0,03</b>	<b>DS</b>
HTA	Familiale	37	33,3	0,6	DNS
	Personnelle	51,9	66,66	0,11	DNS
Diabète	Familial	51,9	38,88	0,21	DNS
Malformation congénitale		7,4	0	0	DNS
Tabac		15,6	2,3	0,07	DNS

-La différence entre les patients dialysés et greffés était significative pour l'âge moyen ( $p < 0.008$ ), les antécédents familiaux ( $p < 0.005$ ) et les antécédents médicamenteux ( $p < 0.03$ ).

-La différence entre (l'hypertension artérielle familiale et personnelle, Diabète familial, Malformation congénitale et le Tabac) chez les patients dialysés et greffés était non significative.

**Tableau 9** : Relation entre le score IIEF-5 chez les patients dialysés et greffés, CHU Tizi-Ouzou 2022.

		Incidence%			
		Dialysés	Greffés	p	Signification
<b>SCORE IIEF-5</b>	Sévérité				
	DE Sévère	8,9	25,6	<b>0,03</b>	<b>DS</b>
	DE Modérée	20	27,9	0,71	DNS
	DE Légère à modérée	46,7	37,2	0,32	DNS
	DE Légère	24,4	7	<b>0,024</b>	<b>DS</b>
	Pas de DE	0	2,3	0	DNS

-La différence entre les patients dialysés et greffés qui ont une difficulté érectile sévère était significative, ( $p < 0.03$ ).

-La différence entre les patients dialysés et greffés qui ont une difficulté érectile légère était significative, ( $p < 0.024$ ).

-La différence entre les patients dialysés et greffés qui ont une difficulté érectile modérée ou légère à modérée était non significative.

-La différence entre les patients dialysés et greffés qui n'ont pas une difficulté érectile était non significative.

**Tableau 10** : Relation entre les différents paramètres quantitatifs chez les patients dialysés et greffés, CHU Tizi-Ouzou 2022.

Paramètres	Moyenne		P	Signification
	Greffés	Dialysés		
Urée	0,54 ± 0.43	1,2± 1.20	0,064	DNS
<b>Créatinine</b>	<b>19,64±17.03</b>	<b>101,32±48.70</b>	<b>0,001</b>	<b>DS</b>
DFG	59,61	13,3	0,958	DNS
Taux de protides	75.06± 5.20	73,22± 8.98	0,053	DNS
Albumine	42,34± 3.56	38,86± 5.17	0,3	DNS
<b>FSH</b>	<b>4,91± 2.29</b>	<b>13,96±20.55</b>	<b>0.000</b>	<b>DS</b>
<b>LH</b>	<b>8,06±4.63</b>	<b>17,94±17.42</b>	<b>0.000</b>	<b>DS</b>
<b>TSH</b>	<b>1,9±1.14</b>	<b>2,7±1.94</b>	<b>0,022</b>	<b>DS</b>
<b>Progestérone</b>	<b>0,23±0.15</b>	<b>0,62±1.66</b>	<b>0,001</b>	<b>DS</b>
Œstradiol	25,05±14.66	23,18±13.69	0,127	DNS
<b>SHBG</b>	<b>34,88±13.72</b>	<b>44±25.06</b>	<b>0,01</b>	<b>DS</b>

-La différence chez les patients dialysés et greffés était significative pour la moyenne de la Créatinine ( $p < 0.001$ ), FSH ( $p < 0.000$ ), LH ( $p < 0.000$ ), TSH ( $p < 0.022$ ) et Progestérone ( $p < 0.001$ ).

-La différence chez les patients dialysés et greffés était non significative pour la moyenne de l'Urée ( $p < 0.064$ ), le DFG ( $p < 0.958$ ), Taux de protides ( $p < 0.053$ ), Albumine ( $p < 0.3$ ), Œstradiol ( $p < 0.127$ ) et SHBG ( $p < 0.01$ ).

### 2.1. Testostérone biodisponible:

**Tableau 11** : Relation entre la testostérone biodisponible chez les patients dialysés et greffés, CHU Tizi-Ouzou 2022.

Classification		N	Moyenne	P	Signification
Testostérone Biodisponible	Greffés	43	2,3774 $\pm$ 0.08	0,000	DS
	Dialysés	45	1,1450 $\pm$ 0.61		

-La différence entre la moyenne de la testostérone biodisponible chez les patients dialysés et greffés était significative ( $p < 0.000$ ).

### 2.2. Testostérone totale :

**Tableau 12** : Relation entre la testostérone totale chez les patients dialysés et greffés, CHU Tizi-Ouzou 2022.

Classification		N	Moyenne	P	Signification
Testostérone Totale	Greffés	43	4,99488 $\pm$ 1.95	0,000	DS
	Dialysés	45	2,99647 $\pm$ 1.60		

Dans notre population, la différence entre la moyenne de la testostérone totale chez les patients dialysés et greffés était significative ( $p < 0.000$ ).

## 2.3. IFA :

**Tableau 13** : Relation entre l'index chez les patients dialysés et greffés, CHU Tizi-Ouzou 2022

classification		N	Moyenne	Sig. (bilatérale)	Signification
IFA	Greffés	43	52,0748 ±18.81	0.000	DS
	Dialysés	45	26,7734 ±13.72		

Dans notre population, la différence entre la moyenne de l'index chez les patients dialysés et greffés était significative ( $p < 0.000$ ).

## 2.4. Testostérone libre :

**Tableau 14** : Relation entre la testostérone libre chez les patients dialysés et greffés, CHU Tizi-Ouzou 2022.

Classification		N	Moyenne	P	Signification
Testostérone Libre	Greffés	43	0,102005 ±0.035	0,867	DNS
	Dialysés	45	0,105207 ±0.12		

Dans notre population, la différence entre la moyenne de la testostérone libre chez les patients dialysés et greffés était non significative ( $p < 0.867$ ).

## 2.5. Prolactine :

**Tableau 15** : Relation entre la prolactine chez les patients dialysés et greffés, CHU Tizi-Ouzou 2022.

Classification		N	Moyenne	P	Signification
PROLACTINE	Greffés	43	387,8800 ±478.15	0,013	DS
	Dialysés	45	667,6833 ±551.23		

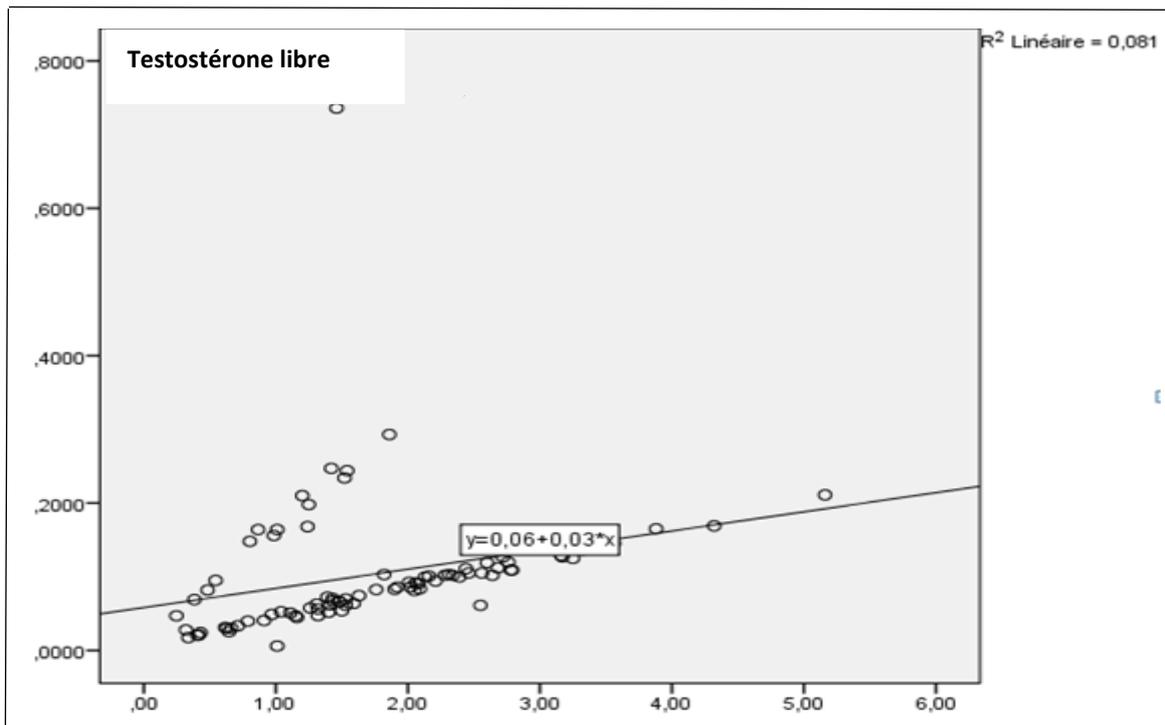
Dans notre population, la différence entre la moyenne de la prolactine chez les patients dialysés et greffés était significative ( $p < 0.013$ ).

**2.6. Corrélation entre la testostérone libre et la testostérone biodisponible :**

**Tableau 16 :** Représentation tabulaire de corrélation entre la testostérone libre et la testostérone biodisponible.

Corrélation			
		Testostérone biodisponible	Testostérone libre
Testostérone biodisponible	Corrélation de Pearson	1	0,284
	P		0,007
	N	89	88
Testostérone libre	Corrélation de Pearson	0,284	1
	P	0,007	
	N	88	88

Le test de corrélation de Pearson a montré une faible corrélation positive entre la testostérone libre et la testostérone biodisponible, coefficient de régression ( $r = 0.28$ ).



**Figure 20 :** Corrélation entre la testostérone biodisponible et la testostérone libre.

2.7. Corrélation entre la testostérone totale et la testostérone biodisponible :

Tableau 17 : Représentation tabulaire de corrélation entre la testostérone totale et la testostérone biodisponible.

Corrélation			
		Testostérone biodisponible	Testostérone Totale
Testostérone biodisponible	Corrélation de Pearson	1	0,869
	Sig. (Bilatérale)		0,000
	N	88	88
Testostérone totale	Corrélation de Pearson	0,869	1
	Sig. (bilatérale)	0,000	
	N	88	88

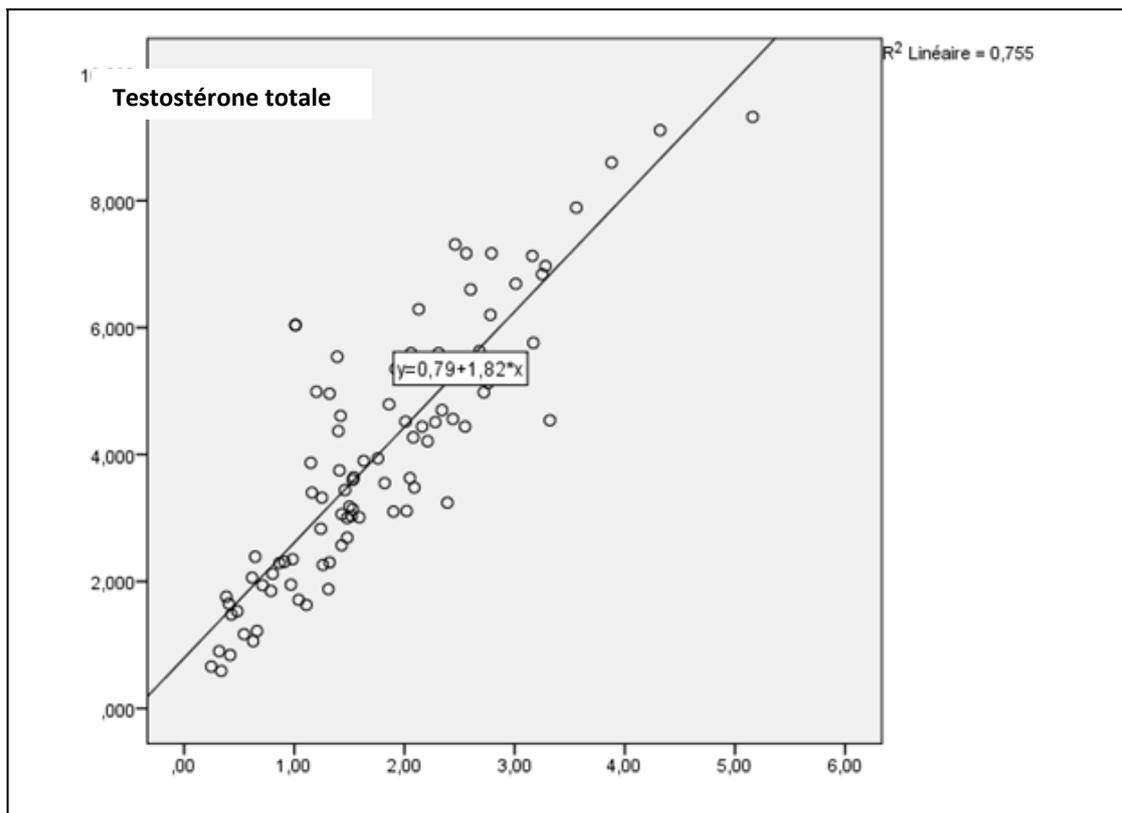


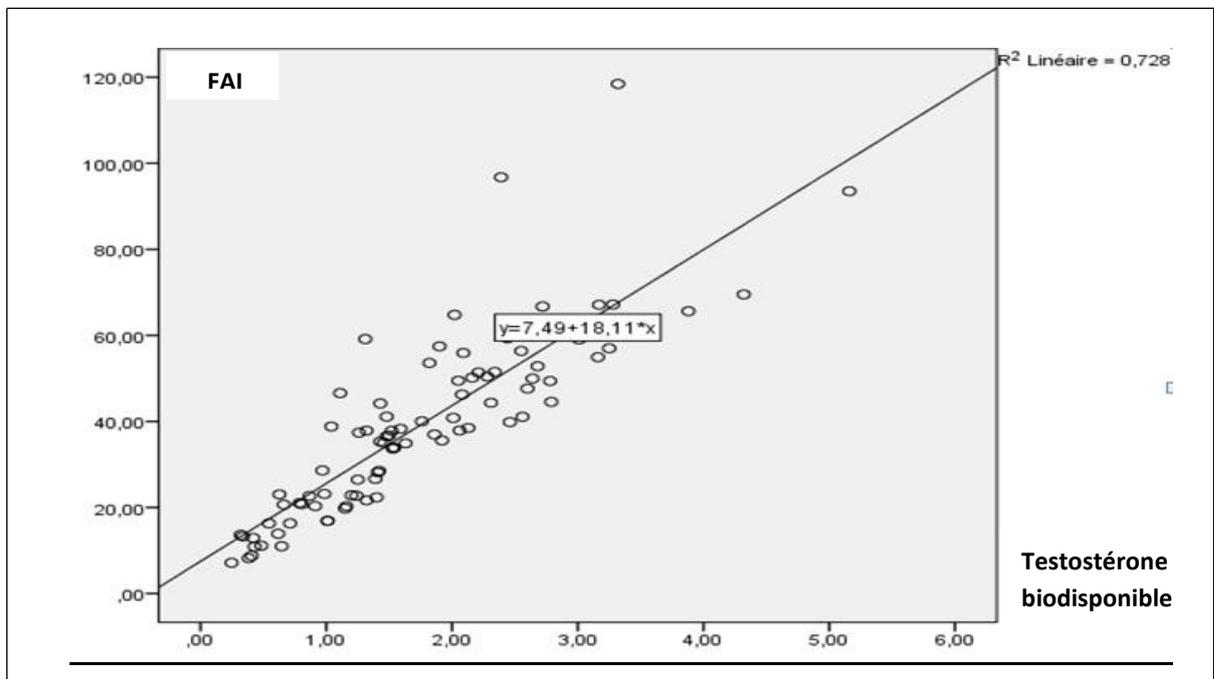
Figure 21 : Corrélation entre la testostérone biodisponible et la testostérone totale.

Le test de corrélation de Pearson a montré une forte corrélation positive entre la testostérone totale et la testostérone biodisponible,  $r=0.87$ .

**2.8. Corrélation entre IFA et la testostérone biodisponible :**

**Tableau 18 :** Représentation tabulaire de corrélation entre la testostérone biodisponible et l'IFA.

Corrélation			
		Testostérone biodisponible	IFA
Testostérone biodisponible	Corrélation de Pearson	1	0,853
	P		0,000
	N	89	88
IFA	Corrélation de Pearson	0,853	1
	P	0,000	
	N	88	88



**Figure 22 :** Corrélation entre la testostérone biodisponible et l'IFA.

Le test de corrélation de Pearson a montré une forte corrélation positive entre l'index et la testostérone biodisponible,  $r=0.85$ .

# **Chapitre III :**

## **Discussion**

## 1. Contraintes et biais :

Nous avons mené une étude analytique comparative à la recherche de l'impact de l'IRC sur la fertilité chez une série de 45 patients hémodialysés et 43 patients greffés au niveau du service néphrologie du CHU de Tizi-Ouzou durant la période allant du mois d'avril jusqu'au mois de juillet de l'année 2022.

### 1.1. Contraintes :

Lors de la réalisation de cette étude, nous avons été confrontés à plusieurs difficultés, nous citons notamment :

- Le nombre réduit de patients qui étaient hémodialysés et greffés au niveau du service de néphrologie, a fait que nous n'avons pas pu obtenir un nombre assez important de patients.
- La lourdeur de ce type de pathologie, a rendu difficile la communication avec le patient et le personnel durant la période de collecte des données.
- La difficulté de convaincre les patients de répondre au questionnaire, nous a mené à une réorientation du travail vers une consultation des dossiers médicaux des patients ce qui a retardé l'étude.
- Le manque d'informations recueillies lors de la consultation des dossiers médicaux des patients au niveau du service néphrologie.
- L'incapacité de doser la testostérone biodisponible par manque de moyens, les valeurs ont été estimées par un calculateur.

### 1.2. Biais :

- **Biais d'information** : Biais de mémorisation, au moment de la collecte des données, les malades ne se souviennent pas des antécédents ou bien des expositions en postériori.
- **Biais de subjectivité** : La collecte des données a été basée sur la réponse des malades donc on ne peut pas les mesurer.

## 2. Discussion :

Dans cette étude, nous avons inclus 88 patients. Il s'agit de patients hémodialysés chroniques et des patients greffés au niveau du CHU de Tizi-Ouzou.

L'âge moyen des dialysés était de  $46 \pm 14$  ; 51.1 % des patients avaient un âge compris entre 30 et 49 ans.

Dans notre échantillon, une hypotestostéronémie a été constatée avec une différence statistiquement significative entre les moyennes des deux groupes ( $P < 0,000$ ). Avec une baisse de taux de testostérone chez les dialysés.

Selon la littérature, La baisse de la testostéronémie chez les insuffisants rénaux chroniques est le plus souvent secondaire à une augmentation de son élimination et à une résistance des

cellules de Leydig à l'action stimulatrice de la LH avec une élévation des gonadotrophines. Ceci est à l'origine d'une diminution des taux de testostérone libre et totale avec une augmentation des gonadotrophines [51].

Dans cette étude, l'hémodialyse fait élever les concentrations de la LH par rapport aux patients transplantés rénaux ( $p < 0,000$ ). La relation statistique pour la LH était significative. Plusieurs publications montrent que l'urémie fait augmenter l'hormone lutéinisante (LH) suite à la levée du rétrocontrôle négatif des testicules sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, l'excès de la sécrétion de la LH résulte de la diminution de la production de la testostérone par les cellules de Leydig au niveau testiculaire, cette diminution est justifiée par les lésions testiculaires résultant de l'urémie d'une part, et d'autre part par la résistance des récepteurs de la LH au niveau des cellules de Leydig [52].

Les moyennes de progestérone ont une différence statistiquement significative entre les deux populations ( $P < 0,001$ ) avec une élévation de la concentration de la progestérone chez les hémodialysés (moyenne=0.62...) par rapport aux patients transplantés rénaux (moyenne = 0.23...) ce qui concorde avec l'étude réalisée au département de pharmacie de Batna où une élévation des concentrations de la progestérone chez les hémodialysés par rapport aux patients transplantés rénaux à été significative ( $p < 0,001$ ) [52].

Une hyperprolactinémie a été constatée avec une différence statistiquement significative entre les moyennes des deux populations ( $P \leq 0,000$ ). Avec une augmentation de taux de prolactine chez les dialysés. Nos résultats étaient concordants avec ceux de la littérature où l'hyperprolactinémie est largement observée chez les hémodialysés avec une prévalence de 15 à 50% [53].

L'étude de Reinhardt et al confirme l'impact positif de la transplantation rénale sur la correction des troubles hormonaux. En effet, une étude cohorte longitudinale sur une population de 97 patients de sexe masculin (âge médian : 51,5 ans) a évalué de manière prospective l'évolution des hormones sexuelles le jour de la transplantation rénale, le 1er, le 3ème, le 6ème et le 12ème mois après transplantation. Cette étude démontre une diminution immédiate des concentrations sériques de la prolactine après transplantation [49].

La testostérone libre était faiblement corrélée positive avec la testostérone biodisponible avec un coefficient de corrélation ( $r=0.28$ ).

La testostérone totale était fortement corrélée positive avec la testostérone biodisponible avec un coefficient de corrélation ( $r=0.87$ ).

Le score IFA était faiblement corrélé positif avec la testostérone biodisponible avec un coefficient de corrélation ( $r=0.85$ ). Ce résultat concorde avec celui de l'étude faite en 2005 par

J.C. Meunier au Laboratoire de biologie clinique, CHU de Charleroi, hôpital civil, Boulevard P.-Janson, 6000 Charleroi, Belgique où le coefficient de corrélation ( $r=0.697$  et  $p \leq 0.01$ ) [54].

Pour ce qui est des facteurs de risque cardiovasculaires : plus de la moitié des patients dialysés (51.9%) étaient atteints d'hypertension artérielle, le tabagisme était rencontré chez 15.6 % (7) des patients dialysés et le facteur âge chez (17.8%).

Par contre une étude réalisée dans une Unité de Médecine Interne et Néphrologie, Hôpital, Madagascar a montré que 66,95% de patients avaient au moins deux facteurs de risque cardiovasculaire : l'hypertension artérielle était rencontrée chez 143 patients (59,83%), le tabagisme chez 92 patients (38,49%), le facteur âge chez 58 patients (24,26%), le diabète sucré chez 30 patients (12,55%) [55].

Dans cette étude, la répartition des patients dialysés selon l'étiologie de l'IRCT a montré que la majorité des étiologies étaient indéterminées, parmi les étiologies connues ; l'hypertension artérielle, la NPI et la néphropathie diabétique étaient les plus fréquentes (26.7 %, 15.6 % et 14% respectivement). Par contre l'étude qui a été menée dans *le service de médecine interne du CHU de Treichville. Néphrol Thér en 2008* a montré que les causes étaient dominées par néphro-angio-sclérose avec 25.3%, suivie par néphropathie associée au VIH avec 17% et néphrite interstitielle chronique avec 10.3% [55].

La recherche étiologique de l'insuffisance rénale chronique constitue une étape difficile de la prise en charge dans notre région, la biopsie rénale est rarement réalisée ainsi que les bilans immunologiques ou des troubles auto-immuns ce qui explique ce taux élevé de causes indéterminées de l'insuffisance rénale chronique rapporté dans notre étude.

# **CONCLUSION**

## Conclusion

---

Nos résultats ont montré un hypogonadisme chez les hommes en insuffisance rénale chronique, Avec une baisse des taux de testostérone et une augmentation des taux de LH, FSH avec une hyperprolactinémie.

La Testostérone totale est bien corrélée avec la testostérone biodisponible, fiable et d'exécution aisée pour estimer le taux de testostérone biodisponible au niveau des sites actives. Par contre la testostérone libre est imprécise, peu sensible et moins corrélée à la testostérone Biodisponible.

Dans notre étude la greffe rénale améliore la fonction gonadique liée à l'insuffisance rénale en faisant baisser la prolactinémie et la progesteronémie et augmentant la testostéronémie.

Les troubles gonadiques occupent une place primordiale et doivent être considérés comme des facteurs majeurs agissant sur la qualité de vie des patients insuffisants rénaux dont la prise en charge doit être incluse dans les stratégies thérapeutiques. La transplantation rénale chez les hommes corrige les perturbations de l'axe hypothalamo-hypophysogonadique qui se produisent au cours de l'insuffisance rénale.

## **Références bibliographiques**

## Références bibliographiques

---

- [1]. Robert Atkins C. The epidemiology of chronic kidney disease. *Kidney int.* 2005; 67(suppl 94): s14-s18.
- [2]. « Sci-Hub | Épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique terminale à la daïra de Batna, Algérie. *Néphrologie & Thérapeutique*, 11(5), 435 | 10.1016/j.nephro.2015.07.212 ». <https://sci-hub.se/10.1016/j.nephro.2015.07.212>.
- [3]. « Prévalence de maladie rénale et insuffisance rénale chronique dans la région El-Meniaa et mise en évidence la prise en char ». Consulté le 17 octobre 2022. <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:C3Rxf7-Fi4MJ:e-biblio.univ-mosta.dz/bitstream/handle/123456789/2470/Mimoi%2520OULEDALI%2520Amira.pdf%3Fsequence%3D1%26isAllowed%3Dy&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=dz&client=firefox-b-d>.
- [4]. Meuwese CL, Carrero JJ. Chronic kidney disease and hypothalamic-pituitary axis dysfunction: the chicken or the egg? *Arch Med Res* 2013;44:591—600.
- [5]. Haute Autorité de santé. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide parours de soins mrc web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parours_de_soins_mrc_web.pdf).
- [6]. Sexual adjustment to maintenance hemodialysis and renal transplantation; National survey by questionnaire; Preliminary report *Trans Am Soc Artif Internal Organs*, 19 (1973), pp. 138-143
- [7]. LUCIEN. « guide\_hemodialyse\_complet.pdf - Page 10/157 ». Fichier PDF.. <https://www.fichier-pdf.fr/2013/10/13/guide-hemodialyse-complet/preview/page/10/>.
- [8]. Collège Universitaire des Enseignants en Néphrologie .Insuffisance rénale aiguë. *Néphrologie* 6e édition. Chapitre 14, item 343 . Sept 2014.
- [9]. Jacob, Laurent. L'insuffisance rénale aiguë. Le point sur. Paris Berlin Heidelberg [etc.]: Springer, 2007. <https://fr.b-ok.africa/book/989020/5d7826>
- [10]. « 15-INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE ET MALADIES RÉNALES CHRONIQUES - [Manuel de NÉPHROLOGIE 8 e édition] ». <http://cuen.fr/manuel/spip.php?article16>.
- [11]. « Préparation suppléance ». [https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:d0Vd24NYJckJ:https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2794774/fr/maladie-renale-chronique-preparation-a-la-supplance-informations-pour-les-professionnels-de-sante-et-les-equipes-de-soins+&cd=13&hl=fr&ct=clnk&gl=dz](https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:d0Vd24NYJckJ:https://www.has-sante.fr/jcms/c_2794774/fr/maladie-renale-chronique-preparation-a-la-supplance-informations-pour-les-professionnels-de-sante-et-les-equipes-de-soins+&cd=13&hl=fr&ct=clnk&gl=dz).
- [12]. « CREATININE\_Document de cadrage\_ Vpostcollege\_ReNUM\_sb\_dv\_Relecture\_VDE ». [https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:OjDowwWtn94J:https://www.ha-s-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-06/creatinine\\_document\\_de\\_cadrage\\_2011-06-23\\_11-42-53\\_469.pdf+&cd=2&hl=fr&ct=clnk&gl=dz](https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:OjDowwWtn94J:https://www.ha-s-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-06/creatinine_document_de_cadrage_2011-06-23_11-42-53_469.pdf+&cd=2&hl=fr&ct=clnk&gl=dz).

## Références bibliographiques

---

- [13]. « La prise en charge des insuffisants rénaux chroniques au stade terminal État des lieux ». [http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:lyCqxuNycSoJ:www.santemaghreb.com/algerie/pdf/poivue\\_84.pdf+&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=dz&client=firefox-b-d](http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:lyCqxuNycSoJ:www.santemaghreb.com/algerie/pdf/poivue_84.pdf+&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=dz&client=firefox-b-d).
- [14]. « L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE TERMINALE EN ALGERIE: ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES ET ECONOMIQUE. » [https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:F7c\\_1sUYaIJ:https://www.ajol.info/index.php/cread/article/view/133102/122729+&cd=2&hl=fr&ct=clnk&gl=dz&client=firefox-b-d](https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:F7c_1sUYaIJ:https://www.ajol.info/index.php/cread/article/view/133102/122729+&cd=2&hl=fr&ct=clnk&gl=dz&client=firefox-b-d).
- [15]. LIVRE INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE : prévention et traitement  
P.JUNGER/N.K.MAN/C.LEGENDRE. 3<sup>ème</sup> édition
- [16]. Revue Medicale Suisse. « Insuffisance rénale chronique : attitudes et pratiques de dépistages en l'absence d'études randomisées ». <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2010/revue-medicale-suisse-256/insuffisance-renale-chronique-attitudes-et-pratiques-de-depistages-en-l-absence-d-etudes-randomisees>.
- [17]. VIDAL. « Les causes et la prévention de l'insuffisance rénale chronique ». <https://www.vidal.fr/maladies/reins-voies-urinaires/insuffisance-renale-chronique/causes-prevention.html>.
- [18]. Birkui, Pierre J., Paul Janiaud, Hélène Carteron, et Anne Chabanel. « Insuffisance rénale chronique : étiologies, moyens de diagnostic précoce, prévention ? » Report, Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), 1998. <https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01570641>.
- [19]. VIDAL. « Les symptômes et les complications de l'IRC ». <https://www.vidal.fr/maladies/reins-voies-urinaires/insuffisance-renale-chronique/symptomes-complications-diagnostic.html>.
- [20]. ml.turlet. « Fichier PDF irc\_chez\_ladulte\_2002\_-\_synth\_350se.pdf ». Fichier PDF. <https://www.fichier-pdf.fr/2017/01/07/irc-chez-ladulte-2002-synth-350se/>.
- [21]. Soler, C., C. H. Yeung, et T. G. Cooper. « Development of Sperm Motility Patterns in the Murine Epididymis ». International Journal of Andrology 17, n° 5 (octobre 1994): 271-78.
- [22]. Taoufik, Dr. « Testicules et voies spermatiques ». Medicinus (blog), 23 août 2018. <https://www.medicinus.net/testicules-voies-spermatiques/>.

## Références bibliographiques

---

- [23]. Tostain, J, D Rossi, et P M Martin. « Physiologie des androgènes chez l'homme adulte », s. d., 50. <https://www.urofrance.org/fileadmin/documents2/data/PU/2004/PU-2004-00140639/TEXF-PU-2004-00140639.PDF>
- [24]. Martini FH, Timmons MJ, Tallitsch RB. Human Anatomy. 7th ed. San Francisco: Pearson Benjamin Cummings; 2012.
- [25]. <http://embryologie.chez-alice.fr/gametoge.html>.
- [26]. « Cellules souches et spermatogenèse | Le monde en images ». <https://monde.ccdmd.qc.ca/ressource/?id=121368&demande=desc>.
- [27]. McLachlan RI, O'Donnell L, Meachem SJ, et al. Identification of specific sites of hormonal regulation in spermatogenesis in rats, monkeys, and man. Recent Prog Horm Res 2002 ; 57 : 149-79.
- [28]. « La régulation physiologique de l'axe hypothalamo-hypophysaire - Ressources pour les enseignants - Ressources lycée ». [https://www.assistancescolaire.com/enseignant/lycee/ressources/base-documentaire-en-svt/la-regulation-physiologique-de-l-axe-hypothalamo-hypophysaire-t\\_204i04](https://www.assistancescolaire.com/enseignant/lycee/ressources/base-documentaire-en-svt/la-regulation-physiologique-de-l-axe-hypothalamo-hypophysaire-t_204i04).
- [29]. Livre urologie la référence Pr Morgon Roupret , Dr Thomas Seisen . Edition 2017.
- [30]. Livre urologie, les référentiels des collèges 3<sup>ème</sup> édition.
- [31]. « Titre : PLACE DES MARQUEURS BIOCHIMIQUES DANS L'INFERTILITE MASCULINE ». <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:0xeV9XSxfA0J:www.keneya.net/fmpos/theses/2007/med/pdf/07M221.pdf+&cd=2&hl=fr&ct=clnk&gl=dz>.
- [32]. Young, J. « Hypogonadisme masculin ». EMC - Traité de médecine AKOS 2, n° 1 (janvier 2007): 1-8. [https://doi.org/10.1016/S1634-6939\(06\)41290-4](https://doi.org/10.1016/S1634-6939(06)41290-4).
- [33]. Id, HAL. « Causes de l'infertilité masculine et intérêt des FIV ICSI / IMSI », s. d., 58. P15. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02454560/document>
- [34]. Young, Jacques. « Infertilité masculine: mécanismes, causes et exploration » 80 (2016): 8. [https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/JNDES/2016/16\\_inde\\_infertilit\\_masculine\\_%20j\\_young.pdf](https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/JNDES/2016/16_inde_infertilit_masculine_%20j_young.pdf)
- [35]. Id, HAL. « Causes de l'infertilité masculine et intérêt des FIV ICSI / IMSI », s. d., 58. P16 <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02454560/document>

## Références bibliographiques

---

- [36]. Id, HAL. « Causes de l'infertilité masculine et intérêt des FIV ICSI / IMSI », s. d., 58. P20  
<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02454560/document>
- [37]. Methorst, C, et E Huyghe. « Stress oxydant et infertilité masculine : physiopathologie et intérêt thérapeutique des antioxydants », s. d., 7.  
<https://www.urofrance.org/fileadmin/documents2/data/PU/2014/00240HS3/4/index.pdf>
- [38]. « Z-Library ». Livre urologie edition 2013.  
<https://b-ok.africa/ireader/5347875>.
- [39]. Auger, Jacques, Florence Eustache, et G. David. « Standardisation de la classification morphologique des spermatozoïdes humains selon la méthode de David modifiée ». *Andrologie* 10 (29 avril 2012): 358-73. <https://doi.org/10.1007/BF03034491>.
- [40]. Bourcigaux, N., et S. Christin-Maître. « Dosages hormonaux chez l'homme infertile ». *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 36, n° 5 (mai 2008): 551-56.  
<https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2008.03.006>.
- [41] Campus d'Urologie - Collège Français des Urologues.  
Item 37 (Item 29) – Stérilité du couple : conduite de la première consultation  
[http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/urologie/enseignement/urologie\\_2/site/html/5.html#5](http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/urologie/enseignement/urologie_2/site/html/5.html#5).
- [42]. <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/PROLACTINE.pdf>
- [43]. « Hyperprolactinémie en pratique courante. ce n'est pas si souvent un prolactinome ! ». [https://www.louvainmedical.be/sites/default/files/content/article/pdf/lmed-03-2018-02-endocrino\\_n2.pdf](https://www.louvainmedical.be/sites/default/files/content/article/pdf/lmed-03-2018-02-endocrino_n2.pdf)
- [44].  
<https://www.eurofinsbiomnis.com/referentiel/liendoc/precis/LH.pdf?fbclid=IwAR2Kt15tHxe4df6dSKcfPBLA4S3s78GORaTJYK7HriZA-iTc7WndGvs206w>
- [45]. Marcelli, F., G. Robin, et J.-M. Rigot. « Prise en charge de l'infertilité masculine ». *Progrès en Urologie* 19, n° 4 (avril 2009): 260-64. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2008.10.027>.
- [46]. Rollet, J. « Biochimie du liquide séminal : Intérêt pour le clinicien », s. d., 4.  
<https://bacandrology.biomedcentral.com/track/pdf/10.1007/BF03034663.pdf>
- [47]. «Les troubles de l'érection Dysfonction érectile du diabétique et attitudes des médecins généralistes et endocrinologues». <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:BVrtu7TFOVIJ:www.urologie->

## Références bibliographiques

---

mondor.fr/\_infos\_pat/urologie%2520fonctionnelle/les%2520troubles%2520de%2520l%27%25C3%25A9rection.pdf&cd=4&hl=fr&ct=clnk&gl=dz&client=firefox-b-d.

[48]. Delesalle, A.-S., G. Robin, F. Provôt, D. Dewailly, M. Leroy-Billiard, et M. Peigné. « Impact de l'insuffisance rénale chronique et de la greffe rénale sur la fonction reproductive ». *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 43, n° 1 (janvier 2015): 33-40. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2014.11.013>.

[49]. Neuzillet, Y., R. Thuret, F. Kleinclauss, et M.-O. Timsit. « Conséquences andrologiques de l'insuffisance rénale chronique : état de l'art pour le rapport annuel de l'Association française d'urologie ». *Progrès en Urologie* 26, n° 15 (novembre 2016): 1088-93. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2016.08.013>.

[50]. Kleinclauss, F., M.-O. Timsit, et R. Thuret. « Sexualité, fertilité et grossesse après transplantation rénale ». *Progrès en Urologie* 26, n° 15 (novembre 2016): 1122-31. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2016.08.014>.

[51]. « (PDF) TROUBLES GONADIQUES CHEZ L'HEMODIALYSE CHRONIQUE DE SEXE MASCULIN ». [https://www.researchgate.net/publication/306079459\\_TROUBLES\\_GONADIQUES\\_CHEZ\\_L%27HEMODIALYSE\\_CHRONIQUE\\_DE\\_SEXE\\_MASCULIN](https://www.researchgate.net/publication/306079459_TROUBLES_GONADIQUES_CHEZ_L%27HEMODIALYSE_CHRONIQUE_DE_SEXE_MASCULIN).

[52]. Benghezal, H, F Tebbane, M Raguez, M Sahra, M Sadelaoud, W Toumi, N Alloui, et H Boukrous. « IMPACT POSITIF DE LA GREFFE RENALE SUR L'ALTERATION DE LA FONCTION GONADIQUE LIEE A L'INSUFFISANCE RENALE : ETUDE PROSPECTIVE DESCRIPTIVE COMPARATIVE ENTRE DEUX POPULATIONS MASCULINES (HEMODIALYSEES VERSUS GREFFEES) », 2021,6. <https://www.asjp.cerist.dz/en/downArticle/815/1/1/182789>

[53]. Eckersten, Dag, Aleksander Giwercman, Mats Pihlgård, Laila Bruun, et Anders Christensson. « Impact of Kidney Transplantation on Reproductive Hormone Levels in Males: A Longitudinal Study ». *Nephron* 138, n° 3 (2018): 192-201. <https://doi.org/10.1159/000484992>.

[54]. Meunier, J.-C., et M.-L. Van Helden. « Détermination de la testostérone biodisponible chez la femme adulte par chromatographie en phase gazeuse–spectrométrie de masse avec dilution isotopique (ID-GCMS). Comparaison avec la méthode de routine à la testostérone tritiée ». *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 22, n° 3 (juin 2007): 181-89. <https://doi.org/10.1016/j.immbio.2007.03.003>.

[55]. Ramilitiana, Benja, Eliane Mikkelsen Ranivoharisoa, Mihary Dodo, Evanirina Razafimandimby, et Willy Franck Randriamarotia. « Une étude rétrospective sur l'incidence de l'insuffisance rénale chronique dans le service de Médecine Interne et Néphrologie du Centre Hospitalier Universitaire d'Antananarivo ». *The Pan African Medical Journal* 23 (28 mars 2016): 141. <https://doi.org/10.11604/pamj.2016.23.141.8874>.

# **ANNEXES**

## Annexes 1

### QUESTIONNAIRE FERTILITÉ

#### RENSEIGNEMENTS PERSONNELS

Nom : .....  
Prénom : .....  
Date de naissance : .....  
Adresse : .....  
Code postal : .....  
Commune : .....  
Pays : .....  
Langue : .....  
Tél. : .....  
GSM : .....  
E-mail : .....  
Profession : .....

#### RENSEIGNEMENTS

Groupe sanguin..... (Votre carte de groupe sanguin vous sera demandée lors de la consultation)

##### ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX

Y a-t-il dans votre famille des personnes atteintes de :	Non	Oui	Si oui, précisez :
Malformations congénitales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....
Maladies héréditaires connues	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....
Problèmes de fertilité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....
Problèmes psychologiques (dépression, schizophrénie,...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....
Autres problèmes non cités	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	.....

##### ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX

Avez-vous déjà été gravement malade ?  Non  Oui

Si oui, veuillez mentionner le nom de la maladie et indiquer si vous faites toujours l'objet d'un suivi médical pour cette maladie :

.....

Avez-vous déjà eu une dépression ou pris des antidépresseurs ?  Non  Oui

Si oui, veuillez préciser quand et indiquer si vous faites encore l'objet, pour cela, d'un suivi médical :

.....

Êtes-vous allergique à certains médicaments (antibiotiques,...), au latex ou aux désinfectants ?

Non  Oui, précisez :.....

**Avez-vous déjà eu des problèmes au niveau des testicules ou du pénis ?**

Non  Oui, précisez : .....

**Avez-vous déjà eu des difficultés à obtenir ou maintenir une érection ?**  Non  Oui

**Avez-vous déjà eu des problèmes d'éjaculation ?**  Non  Oui

**Avez-vous déjà été opéré ?**  Non  Oui

Si oui, veuillez mentionner l'année et le nom de l'opération : .....

**Avez-vous déjà subi une opération au niveau des testicules ou du pénis ?**  Non  Oui

Si oui, veuillez mentionner l'année, le nom de l'opération et le nom du médecin qui vous a opéré : .....

**Prenez-vous des médicaments ?**  Non  Oui

Si oui, veuillez mentionner les médicaments que vous prenez et la dose : .....

**Avez-vous des enfants dans votre relation actuelle ?**  Non  Oui

Si oui, veuillez indiquer leur nombre : .....

**Avez-vous des enfants issus d'une relation antérieure ?**  Non  Oui

Si oui, veuillez indiquer leur nombre : .....

#### MODE DE VIE

**Êtes-vous un fumeur actif ?**  Non  Oui

Si oui, combien fumez-vous par jour ? .....

**Buvez-vous de l'alcool ?**  Non  Occasionnellement  Oui

Si oui, combien de verres par jour ? .....

**Prenez-vous ou avez-vous déjà pris des drogues douces ou dures ?**  Non  Oui

Si oui, précisez : .....

**Prenez-vous ou avez-vous pris récemment des suppléments alimentaires obtenus par internet ou via des centres de fitness/magasins ?**

Non  Oui, précisez : .....

**Êtes-vous en contact avec des produits toxiques ?**  Non  Oui

Si oui, précisez : .....

**Travaillez-vous dans des conditions de travail spéciales ?**  Non  Oui

## Annexe 2

## Le questionnaire IIEF-5 (SHIM)

Veillez entourer la réponse qui vous décrit le mieux pour les cinq questions suivantes:

Au cours des 6 derniers mois:					
1. Comment évaluez-vous votre confiance que vous pouvaiez avoir et maintenir une érection ?	Très lent 1	Meugler 2	Modérer 3	Haut 4	Très haut 5
2. Lorsque vous avez eu des érections avec stimulation sexuelle, à quelle fréquence des érections assez dures pour la pénétration ?	Presque jamais ou jamais 1	Parfois  (beaucoup moins de la moitié du temps) 2	Parfois La plupart du temps  (environ la moitié le temps) que la moitié le temps) 3	Presque toujours ou toujours  (beaucoup plus le temps) 4	5
3. Pendant les rapports sexuels, à quelle fréquence avez-vous pu maintenir votre érection après avoir pénétré votre partenaire ?	Presque jamais de jamais 1	Parfois  (beaucoup moins de la moitié du temps) 2	Parfois La plupart du temps  (environ la moitié le temps) que la moitié le temps) 3	Presque toujours ou toujours  (beaucoup plus le temps) 4	5
4. Pendant les rapports sexuels, à quel point a-t-il été difficile de maintenir votre érection jusqu'à l'achèvement de rapports?	Extrêmement difficile 1	Très difficile 2	Difficile 3	Un peu difficile 4	Pas difficile 5
5. Lorsque vous avez tenté des rapports sexuels, à quelle fréquence cela a-t-il été satisfaisant pour toi?	Presque jamais ou jamais 1	Parfois  (beaucoup moins de la moitié du temps) 2	Parfois La plupart du temps  (environ la moitié le temps) que la moitié le temps) 3	Presque toujours ou toujours  (beaucoup plus le temps) 4	5

Score total: \_\_\_\_\_

1-7 : Sévère ED 8-11 : Modéré ED 12-16 : Léger-modéré ED 17-21 : Léger ED 22-25 : Pas d'ED

**Annexe 3****Etiologies des hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux (HHC) responsables d'infertilité par atteinte pré-testiculaire.**

Isolés	<ul style="list-style-type: none"><li>-Syndrome de Kallmann</li><li>-Mutations inactivatrices du récepteur de GnRH</li><li>-mutation avec perte de fonction du récepteur GPR 54</li><li>-mutation de la sous unité B de FSH</li><li>-mutation de la sous unité B de LH</li><li>-idiopathiques (gènes non encore identifiés)</li></ul>
Associés à d'autres endocrinopathies	<ul style="list-style-type: none"><li>-Avec hypoplasie congénitale des surrénales</li><li>-avec obésité morbide par mutation du gène de la leptine ou de son récepteur avec insuffisance antéhypophysaire</li></ul>
Associés à des atteintes neurologiques	<ul style="list-style-type: none"><li>-Syndrome de Willi-Prader</li><li>-Syndrome de Laurence- Moon</li><li>-Syndrome de Bardet-Bield</li><li>-Syndrome de Gorden Holmes</li></ul>

## Etiologies des hypogonadismes hypogonadotrophiques acquis (HHA) responsables d'infertilité par atteinte pré-testiculaire.

Tumeurs de la région hypothalamo-hypophysaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Craniopharyngiome</li> <li>-Adénome hypophysaires</li> <li>-Dysgerminomes, gliomes</li> <li>-Métastase hypophysaire</li> </ul>
Processus infiltratifs hypothalamo-hypophysaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Hémochromatose</li> <li>-Sarcoïdose</li> <li>-Hypophysite ou infundibulite</li> <li>-Histiocytose</li> </ul>
Iatrogéniques et traumatiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Chirurgie de la région hypothalamo-hypophysaire</li> <li>-Radiothérapie hypophysaire ou encéphalique</li> <li>-Traumatisme crânien</li> </ul>
Fonctionnelles	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Hyperprolactinémie</li> <li>-Carence nutritionnelle</li> <li>-Hypercorticisme.</li> <li>-Tumeurs testiculaires ou surrenaliens sécrétant des estrogènes (gynécomastie associée)</li> <li>-Médicamenteuse (androgènes, oestroprogestatifs, agonistes de la GnRH, corticoïdes)</li> </ul>

## Etiologies d'hypogonadisme hypergonadotrophique.

### ▪ **Les causes congénitales :**

- Syndrome de Klinefelter.
- Anorchidie.
- Micro délétion du bras long du chromosome Y.
- Déficit enzymatique de la stéroïdogénèse surrénalienne et testiculaire.
- Mutation inactivatrice des récepteurs des gonadotrophines.
- Syndrome de résistance aux androgènes.

### ▪ **Les causes acquises :**

- Atteintes toxiques.
- Insuffisance testiculaire liée à la sénescence.
- Varicocèle.

### ▪ **Les causes iatrogènes :** les médicaments par :

- Suppression de la spermatogenèse : Agents cytostatiques, Hormones et stéroïdes, Psychotropes, Antiépileptiques, Antiémétiques, Analgésiques, Antihelminthiques, Certains antibiotiques, chimiothérapie...
- Altération de la fonction des spermatozoïdes : Antiépileptiques, Sulphazalazine, Antibiotiques, colchicine, Psychotropes, Béta-bloquants...
- Inhibition du transport des spermatozoïdes : Antihypertenseurs, Psychotropes ...

### ▪ **Les causes immunologiques :**

- Les anticorps anti-sperme : responsable d'une altération de la capacité du spermatozoïde à franchir le mucus cervical et à interagir avec l'ovocyte. (Réduction de la capacité fécondante).

## Infertilités masculines par anomalie post-testiculaire.

### Génétiques

- Agénésie bilatérale des canaux déférents par mutation du gène *CFTR*, aussi responsable de la mucoviscidose (sans malformation rénale)
- Agénésie des déférents avec agénésie rénale unilatérale
- Syndrome de Young (sinusites, infections pulmonaires, et azoospermie, *CFTR* normal)

### Acquises

- Compression du rete-testis :
  - inclusions surrénaliennes intra-testiculaires (Bloc 21-hydroxylase).
  - infectieuses.
- Obstruction idiopathique de l'épididyme
- Obstruction des canaux déférents :
  - Post vasectomie volontaire.
  - Cure chirurgicale d'hernie inguinale avec ligature des déférents.
- Obstruction des canaux éjaculateurs (infectieuse).
- Anomalies fonctionnelles de l'éjaculation :
  - Neuropathie diabétique.
  - Traumatisme de la moelle épinière.
  - Sclérose en plaques.
  - lésions neurologiques chirurgicales par curage ganglionnaire retro-péritonéal.

## Annexes 4

1180557001 V9

**Testosterone**

Testostérone

cobas®

11776061 122

100 tests

R2 Peptide-testostérone-Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>, 1 flacon contenant 8 mL (bouchon noir) : dérivé de testostérone marqué au ruthénium 3 ng/mL ; ANS/Norgestrel ; tampon phosphate 40 mmol/L ; pH 7,0 ; conservateur.

**Français****Domaine d'utilisation**

Test immunologique pour la détermination quantitative *in vitro* de la testostérone dans le sérum et le plasma humains. Ce test par électrochimiluminescence « ECLIA » s'utilise sur les analyseurs Elecsys 1010/2010 et MODULAR ANALYTICS E170 (module Elecsys) de Roche.

**Caractéristiques<sup>1,2,3,4</sup>**

La testostérone (17β-hydroxyandrosténone) est un androgène d'un poids moléculaire de 288 daltons. Elle est, chez l'homme, essentiellement synthétisée dans les cellules interstitielles de Leydig. La régulation de la sécrétion de la testostérone est stimulée par l'hormone lutéinisante hypophysaire (LH) et soumise à une rétroaction négative au niveau des sites hypothalamiques et hypophysaires.

La testostérone est responsable du développement des caractères sexuels secondaires mâles, et maintient les fonctions de la prostate et des vésicules séminales.

La plus grande partie de la testostérone circulante est liée dans le sang à une protéine (SHBG = Sex hormone binding globulin).

Chez la femme, de faibles quantités de testostérone sont formées dans l'ovaire. Aux concentrations physiologiques, les androgènes n'ont aucune influence spécifique. En revanche, une surproduction de testostérone peut entraîner une virilisation.

Chez la femme, le dosage de la testostérone est utile pour le diagnostic du syndrome androgénique, d'ovaires polykystiques (syndrome de Stein-Leventhal) de même qu'en cas de présomption de tumeur ovarienne, de tumeur ou d'hyperplasie des glandes surrénales ou en cas d'insuffisance ovarienne.

Chez l'homme, le dosage de la testostérone est pratiqué en cas de présomption d'une diminution de production (hypogonadisme, par ex.), de traitement aux œstrogènes, d'aberration chromosomique (syndrome de B. Klinefelter, par ex.) et de cirrhose du foie.

Le test Elecsys Testosterone fait appel à un principe de compétition utilisant un anticorps monoclonal spécifique dirigé contre la testostérone. La testostérone endogène, libérée par l'action de l'acide 8-anilino-1-naphthalène sulfonique (ANS) et du norgestrel, entre en compétition avec la testostérone exogène marquée au ruthénium<sup>a</sup> pour les sites de liaison des anticorps anti-testostérone biotinylés.

a) (Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>) : Tris(2,2'-bipyridyl)ruthénium(II)

**Principe**

Principe de compétition. Durée totale du cycle analytique : 18 minutes.

- 1<sup>ère</sup> incubation : une prise d'essai de 50 µL est incubée avec un anticorps anti-testostérone biotinylé et un dérivé de testostérone marqué au ruthénium. Les sites de liaison de l'anticorps biotinylé sont occupés en partie par l'analyte de l'échantillon (en fonction de sa concentration) et en partie par les haptènes marqués au ruthénium pour former des immun-complexes.
- 2<sup>e</sup> incubation : les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunologique est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.
- Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.
- Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans le code-barres du réactif.

**Réactifs - composition et concentrations**

- M Microparticules tapissées de streptavidine, 1 flacon contenant 6,5 mL (bouchon transparent) : microparticules tapissées de streptavidine 0,72 mg/mL ; conservateur
- R1 Ac anti-testostérone-biotine, 1 flacon contenant 8 mL (bouchon gris) : anticorps monoclonal de souris anti-testostérone marqué à la biotine 55 ng/mL ; tampon phosphate 40 mmol/L ; pH 7,0 ; conservateur.

**Précautions d'emploi et mises en garde**

Pour diagnostic *in vitro*  
Observer les précautions habituelles de manipulation en laboratoire. L'élimination de tous les déchets doit être effectuée conformément aux dispositions légales.

Fiche de sécurité disponible sur demande pour les professionnels. Éviter la formation de mousse dans les réactifs et les échantillons de tous types (échantillons de patients, calibrateurs et contrôles).

**Préparation des réactifs**

Les réactifs contenus dans le coffret sont prêts à l'emploi et ne peuvent être utilisés séparément. Toutes les informations nécessaires au déroulement du test sont mémorisées sur le code-barres des flacons de réactifs et doivent être saisies.

**Conservation et stabilité**

Conservation entre 2 et 8°C.  
Ranger le coffret Elecsys Testosterone **en position verticale**, de manière à ce que toutes les microparticules soient rassemblées lors de l'homogénéisation qui précède l'analyse.

**Stabilité :**

Avant ouverture, entre 2 et 8°C :	jusqu'à la date de péremption indiquée
Après ouverture, entre 2 et 8°C :	12 semaines
Sur MODULAR ANALYTICS E170 :	8 semaines
Sur Elecsys 2010 :	8 semaines
Sur Elecsys 1010 :	4 semaines (conservation alternée au réfrigérateur et dans l'appareil entre 20 et 25°C, flacons ouverts au maximum 20 heures).

**Prélèvement et préparation des échantillons**

Seuls les types d'échantillons suivants ont été testés et peuvent être utilisés : Sérum recueilli sur tubes 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 < ± 2 x limite de détection + coefficient de corrélation > 0,95.

Stabilité : 1 semaine entre 2 et 8°C, 6 mois à -20°C. Ne congeler qu'une fois.<sup>5</sup> Stabilité du sérum recueilli sur tube à gel séparateur :

48 heures entre 2 et 8°C (voir les indications données par le fabricant des tubes). Les différents types d'échantillons indiqués ci-dessus ont été testés à l'aide d'une sélection de tubes de prélèvement disponibles dans le commerce au moment du test : les tubes de prélèvement des différents fabricants n'ont pas tous été testés. Les systèmes de prélèvement du sang de divers fabricants peuvent contenir différents matériaux pouvant, dans certains cas, influencer le résultat du test. En cas d'utilisation de tubes primaires (systèmes de prélèvement du sang), suivre les instructions données par le fabricant. Les échantillons qui contiennent un précipité doivent être centrifugés avant l'analyse. Ne pas utiliser d'échantillons inactivés par la chaleur. Les échantillons ou contrôles stabilisés par de l'azide ne doivent pas être utilisés. S'assurer avant l'analyse que la température des échantillons, des calibrateurs et des contrôles se situe entre 20 et 25°C. En raison des risques d'évaporation, il est recommandé de doser les échantillons, les contrôles et les calibrateurs dans les 2 heures qui suivent leur mise en place sur les analyseurs.

**Matériel fourni**

Voir paragraphe « Réactifs - composition et concentrations ».

2006-10, V 9 Français

1 / 3

Elecsys 1010/2010 et MODULAR ANALYTICS E170



# Testosterone

Testostérone

cobas®

## Matériel auxiliaire nécessaire

- Réf. 03005658, Testosterone CalSet II, pour 4 x 1 mL
- Réf. 11731416, PreciControl Universal : PreciControl Universal 1 pour 2 x 3 mL et PreciControl Universal 2 pour 2 x 3 mL
- Equipement habituel de laboratoire
- Analyseur Elecsys 1010/2010 ou MODULAR ANALYTICS E170

Matériel auxiliaire pour les analyseurs Elecsys 1010 et Elecsys 2010 :

- Réf. 11662988, ProCell, 6 x 380 mL, tampon système
- Réf. 11662970, CleanCell, 6 x 380 mL, solution de lavage pour la cellule de mesure
- Réf. 11930346, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL, additif à la solution de lavage
- Réf. 11933159, Adaptateur pour SysClean
- Réf. 11706829, Elecsys 1010 AssayCup, 12 x 32 cuvettes réactionnelles
- Réf. 11706802, Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 cuvettes réactionnelles
- Réf. 11706799, Elecsys 2010 AssayTip, 30 x 120 embouts de pipette

Matériel auxiliaire pour l'analyseur MODULAR ANALYTICS E170 :

- Réf. 12135019, ProCell M, 1 x 2 L, solution tampon
- Réf. 12135027, CleanCell M, 1 x 2 L, solution de lavage pour la cellule de mesure
- Réf. 03023141, PC/CC-Cups, 12 godets pour la thermorégulation de ProCell M et CleanCell M
- Réf. 03005712, ProbeWash M, 12 x 70 mL, solution de lavage de l'aiguille en fin de série et entre les changements de réactifs
- Réf. 03004899, PreClean M, 5 x 600 mL, solution de lavage avant la détection
- Réf. 12102137, AssayTip/AssayCup Combimagazine M, 48 blocs de 84 tubes à essai/embouts de pipettes, sacs pour déchets
- Réf. 03023150, WasteLiner (sacs pour déchets)
- Réf. 03027651, SysClean Adapter M, adaptateur pour SysClean

Pour les trois analyseurs :

- Réf. 11298500, Elecsys SysClean, 5 x 100 mL, solution de lavage du système

Disponible uniquement aux Etats-Unis :

- Réf. 11776860, Elecsys Testosterone CalCheck à trois niveaux de concentration

## Réalisation du test

Pour garantir le bon fonctionnement du test, se conformer aux instructions relatives à l'analyseur utilisé indiquées dans la présente notice. Pour les instructions spécifiques de l'analyseur, se référer au manuel d'utilisation approprié.

L'analyseur effectue automatiquement l'homogénéisation des microparticules. Les informations spécifiques du test mémorisées dans le code-barres doivent être saisies. Si, exceptionnellement, le code-barres ne peut être lu par l'appareil, saisir manuellement la série des 15 chiffres inscrits sur l'étiquette. **Analyseurs MODULAR ANALYTICS E170 et Elecsys 2010** : amener les réactifs réfrigérés à env. 20°C avant le chargement et les placer dans le plateau réactifs de l'appareil thermostaté à 20°C. Eviter la formation de mousse. L'analyseur gère le contrôle de la température, l'ouverture et la fermeture des flacons. **Analyseur Elecsys 1010** : amener les réactifs réfrigérés à env. 20-25°C et les placer dans le plateau réactifs/échantillons de l'analyseur (thermostaté entre 20 et 25°C). Eviter la formation de mousse. **Ouvrir** les flacons avant la mise en route de l'analyseur, puis les **refermer**. Les replacer au réfrigérateur après la série de dosages.

## Calibration

Traçabilité : la méthode a été standardisée par rapport à la DI/CG-SM (dilution isotopique couplée à la chromatographie en phase gazeuse et révélée en spectrométrie de masse).<sup>6</sup> Le code-barres des réactifs Elecsys Testosterone contient toutes les informations nécessaires à la calibration du lot. La courbe de référence est adaptée à l'analyseur à l'aide des calibrateurs Elecsys Testosterone CalSet II.

**Fréquence des calibrations** : effectuer une calibration par lot en utilisant du réactif frais (ayant été enregistré depuis au maximum 24 heures sur l'analyseur). Une nouvelle calibration est recommandée pour :

**Analyseurs MODULAR ANALYTICS E170 et Elecsys 2010** :

- après 1 mois (28 jours) pour un même lot de réactif
- après 7 jours pour un même flacon de réactif resté sur l'analyseur

**Analyseur Elecsys 1010** :

- à chaque nouveau coffret
- après 7 jours entre 20 et 25°C
- après 3 jours entre 25 et 32°C

**Pour les trois analyseurs** :

- quand elle s'avère nécessaire : par ex. si les résultats du contrôle de qualité se situent en dehors des limites de confiance.

## Contrôle de qualité

Utiliser Elecsys PreciControl Universal 1 et 2.

D'autres contrôles appropriés peuvent également être utilisés.

Il est recommandé de doser les sérums de contrôle en simple au moins une fois toutes les 24 heures pendant une routine, pour chaque nouveau coffret et lors d'une calibration. La fréquence des contrôles et les limites de confiance doivent être adaptées aux exigences du laboratoire. Les résultats doivent se situer dans les limites de confiance définies.

Chaque laboratoire devra établir la procédure à suivre si les résultats se situent en dehors de ces limites.

## Calcul des résultats

L'analyseur calcule automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon. Les résultats sont exprimés au choix en nmol/L, ng/mL ou ng/dL.

Facteurs de conversion : nmol/L x 0,288 = ng/mL  
ng/mL x 3,47 = nmol/L  
ng/mL x 100 = ng/dL

## Limites d'utilisation - interférences

Le test n'est pas influencé par l'ictère (bilirubine < 513 µmol/L ou < 30 mg/dL), l'hémolyse (Hb < 1,1 mmol/L ou < 1,8 g/dL), la lipémie (triglycérides < 22,8 mmol/L ou < 2000 mg/dL) et la biotine (< 123 nmol/L ou < 30 ng/mL). Critère d'acceptabilité : recouvrement ± 10% par rapport à la valeur initiale. Chez les patients traités par de fortes doses de biotine (> 5 mg/jour), il est recommandé d'effectuer le prélèvement de l'échantillon au moins 8 heures après la dernière administration.

L'influence de 17 médicaments fréquemment administrés a été recherchée *in vitro* : aucune interférence n'a été observée.

Dans des cas isolés, des taux de testostérone élevés ont été observés chez des patientes dialysées.

Les risques d'interactions immunologiques entre les composants du réactif et les constituants de certains sérums sont rares et sont minimisés par l'utilisation d'additifs appropriés.

Dans de rares cas, des titres très élevés d'anticorps anti-ruthénium peuvent conduire à des interférences.

Le test contient des additifs permettant de minimiser ces effets.

Dans des cas isolés, des titres très élevés d'anticorps anti-streptavidine peuvent conduire à des interférences.

Pour le diagnostic, les résultats doivent toujours être confrontés aux données de l'anamnèse du patient, au tableau clinique et aux résultats d'autres examens.

## Domaine de mesure

0,069-52,00 nmol/L ou 0,020-15,00 ng/mL (défini par la limite de détection et le maximum de la courbe de référence). Les taux situés au-dessous de la limite de détection sont exprimés de la manière suivante : < 0,069 nmol/L (< 0,020 ng/mL), les taux situés au-dessus de la limite de détection de la manière suivante : > 52,00 nmol/L (> 15,00 ng/mL).

## Dilution des échantillons

Etant donné l'étendue du domaine de mesure, une dilution des échantillons n'est pas nécessaire.

Le cas échéant, les échantillons dont la concentration est supérieure au domaine de mesure peuvent être dilués avec du sérum humain contenant une faible concentration d'analyte. Rapport de dilution recommandé : 1/5<sup>6</sup>. La concentration des échantillons dilués doit être > 10 nmol/L (> 3 ng/mL).



1186587001 V9

# Testosterone

Testostérone

cobas®

## Valeurs de référence

Le tableau suivant montre les résultats obtenus avec le test Elecsys Testosterone lors d'une étude multicentrique (« Fertility Hormones », mars 1997).

Populations	n	Percentiles			
		50 <sup>e</sup>		5-95 <sup>e</sup>	
		nmol/L		ng/mL	
Hommes	132	17,5	9,9-27,8	5,0	2,8-8,0
Femmes	956	1,2	0,22-2,9	0,35	0,06-0,82
Garçons					
• < 1 an	22	0,42	0,42-0,72	0,12	0,12-0,21
• 1 à 6 ans	29	0,42	0,10-1,12	0,12	0,03-0,32
• 7 à 12 ans	31	0,63	0,10-2,37	0,18	0,03-0,68
• 13 à 17 ans	16	12,6	0,98-38,5	3,6	0,28-11,1

Chaque laboratoire devra vérifier la validité de ces valeurs et établir au besoin ses propres domaines de référence selon la population examinée.

## Performances analytiques

Les performances analytiques indiquées ci-dessous sont représentatives. Les résultats obtenus au laboratoire peuvent différer de ceux-ci.

## Précision

La reproductibilité a été déterminée à l'aide de réactifs Elecsys, de pools de sérums humains et de contrôles, selon un protocole modifié (EP5-A) du N.C.C.L.S. (National Committee for Clinical Laboratory Standards). Chaque échantillon a été analysé 6 fois par jour pendant 10 jours (n = 60) ; précision intra-série sur l'analyseur MODULAR ANALYTICS E170, n = 21. Les résultats suivants ont été obtenus :

Echant.	Moyenne		Précision intra-série			Précision totale		
	nmol/L	ng/mL	DS	CV	%	DS	CV	%
SH <sup>b</sup> 1	0,85	0,24	0,038	0,011	4,6	0,062	0,018	7,4
SH 2	9,55	2,75	0,132	0,038	1,4	0,212	0,061	2,2
SH 3	24,3	7,01	0,267	0,077	1,1	0,409	0,118	1,7
PC U <sup>c</sup> 1	21,5	6,20	0,201	0,058	0,9	0,337	0,097	1,6
PC U2	6,75	1,95	0,115	0,033	1,7	0,174	0,050	2,6

b) SH = Sérum humain

c) PC U = PreciControl Universal

## MODULAR ANALYTICS E170

Echant.	Précision intra-série				Précision totale					
	Moyenne	DS	CV	%	Moyenne	DS	CV	%		
SH 1	1,91	0,55	0,05	0,01	2,7	1,67	0,48	0,03	5,6	
SH 2	20,4	5,89	0,42	0,12	2,1	18,8	5,43	0,48	2,5	
SH 3	30,6	8,81	0,54	0,16	1,8	28,2	8,14	0,79	2,8	
PC U1	23,3	6,72	0,31	0,09	1,3	21,6	6,22	0,92	0,26	4,3
PC U2	12,0	3,45	0,17	0,05	1,5	10,6	3,06	0,62	0,18	6,0

## Sensibilité analytique (limite inférieure de détection)

0,069 nmol/L (0,02 ng/mL)

La limite de détection correspond au plus faible taux d'analyte mesurable pouvant être distingué de zéro. Elle est obtenue par le calcul et représente la concentration du standard le plus faible de la courbe de référence + 2 écarts-type (calibrateur de référence, standard 1 + 2DS, précision intra-série, n = 21).

## Comparaison de méthodes

Une comparaison entre le test Elecsys Testosterone (y) et un test de comparaison RIA Testostérone (x), effectuée à partir d'échantillons de patients hospitalisés, a permis d'établir les corrélations suivantes (en ng/mL) : Nombre d'échantillons analysés : 71

Passing/Bablok<sup>7</sup>

y = 1,02x - 0,11

r = 0,859

Régression linéaire

y = 0,96x + 0,05

r = 0,963

Les concentrations des échantillons analysés se situaient entre env. 0,7 et 44 nmol/L (env. 0,2 et 12,7 ng/mL).

## Spécificité analytique

Le dérivé d'anticorps utilisé dans le test présente les réactions croisées suivantes (en %) :

Androstendione	0,91
Danazol	n.d. <sup>d</sup>
DHEA-S	0,01
D-5-Androstène-3β,17β-diol	0,30
Estradiol	n,d
Ethistérone	0,02
Norgestrel	n.d.
Propionates de testostérone	0,30
5-α-Androstane-3β,17β-diol	0,51
5-α-Dihydrotestostérone	1,89
11-β-Hydroxytestostérone	8,34
11-Céto-testostérone	10,4

d) n.d. = non détectable

## Sensibilité fonctionnelle

0,42 nmol/L (0,12 ng/mL)

La sensibilité fonctionnelle est définie comme étant la concentration en analyte la plus basse donnant un coefficient de variation inter-série ≤ 20%.

## Bibliographie

- Runnebaum B, Rabe T. Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin Springer Verlag 1994; Band 1:36-38,70,116 Band 1:39-40, 520-521, 593-594, 422-423. ISBN 3-540-57345-3, ISBN 3-540-57347-x.
- Nieschling E, Behre HM. Testosteron Action, Deficiency, Substitution. Springer Verlag 1990. ISBN 3-540-52763-x, ISBN 3-387-52760-x.
- Juhl UM, Rippegather G, Weller J, Zawta B. Important Facts on Reproduction Medicine/Fertility Diagnosis, Questions and Answers. 1994; Boehringer Mannheim, Réf. 1322958.
- Wheeler MJ. The determination of bio-available testosterone. Ann Clin Biochem 1995;32:345-357.
- Tietz NW. Clinical Guide To Laboratory Tests. 3<sup>e</sup> édition. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co 1995:578.
- Thienpont L, Verhseghe PG, Van Brussel KA, De Leenheer AP. Estradiol-17-β Quantified in Serum by Isotope Dilution-Gas Chromatography-Mass Spectrometry. ClinChem 1988(34);10:2066-2069.
- Bablok W et al. A General Regression Procedure for Method Transformation. J Clin Chem Clin Biochem 1988;26:783-790.

## NOTIFICATION À L'ACHETEUR : LIMITED LICENSE

L'acquisition de ce réactif autorise l'acheteur à l'utiliser uniquement pour le diagnostic *in vitro* de produits d'origine humaine par technologie ECL. L'achat de ce réactif n'accorde aucun brevet général ou licence autre que le droit d'utilisation spécifié ci-dessus. Ce réactif ne doit pas être utilisé par l'acheteur à des fins de recherche et/ou de développement dans le domaine des sciences du vivant, pour des tests d'auto-surveillance par les patients, pour la recherche et/ou le développement de médicaments ni pour des analyses vétérinaires, alimentaires, environnementales et de l'eau.

Pour de plus amples informations, se référer au manuel de l'opérateur de l'analyseur utilisé, aux fiches techniques respectives, au dossier « Product Information » et aux notices d'utilisation de tous les réactifs nécessaires.

Les modifications importantes par rapport à la version précédente sont signalées par une barre verticale dans la marge. Les modifications concernant les données contenues dans le code-barres doivent être entrées manuellement.  
©2006 Roche Diagnostics.

CE

Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim



## Annexe 5

196402001V9

# Prolactine

Prolactine

11775952

100 tests



## Français

### Domaine d'utilisation

Test immunologique pour la détermination quantitative *in vitro* de la prolactine de la prostate dans le sérum et le plasma humains.

Ce test par électrochimiluminescence « ECLIA » s'utilise sur les analyseurs Elecsys 1010/2010 et MODULAR ANALYTICS E170 (module Elecsys) de Roche.

### Généralités

La prolactine est une hormone synthétisée dans l'antéhypophyse. Sa sécrétion se fait de façon pulsatile. La prolactine est formée de 198 acides aminés. Son poids moléculaire est d'env. 22 à 23 kD. La prolactine est présente dans le sérum sous trois formes différentes : la forme monomère (« little »), biologiquement active (env. 80%), la forme dimère (« big ») biologiquement inactive (5 à 20%) et la forme tétramère (« big-big ») faiblement active (0,5 à 5%).<sup>1</sup> L'organe cible de la prolactine est la glande mammaire dont elle influence la nature et le développement. Des concentrations élevées en prolactine ont un effet inhibiteur sur la genèse stéroïdienne des ovaires, la production de gonadotrophine hypophysaire et sa sécrétion.

Influencé, pendant la grossesse, par l'augmentation de la production d'estrogènes et de progestérone, le taux de prolactine augmente et induit, par son effet stimulant sur les glandes mammaires, la lactation *post partum*. L'hyperprolactinémie (chez l'homme et la femme) est la cause principale de l'hypofertilité. Le dosage de la prolactine s'utilise dans le diagnostic de l'anovulation, de l'aménorrhée-galactorrhée, de la gynécomastie et de l'azoospermie. Il est également utile dans les cas de présomption de cancer du sein ou de tumeur hypophysaire.<sup>2,3</sup>

Le test Elecsys Prolactin utilise deux anticorps monoclonaux spécifiques de la prolactine. L'anticorps biotinylé du réactif 1 reconnaît l'extrémité N-terminale de la molécule. L'anticorps du réactif 2 marqué au ruthénium<sup>4</sup> réagit probablement avec la partie médiane de la molécule.<sup>4</sup>

a) Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> : Tris(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II)

### Principe

Méthode « sandwich ». Durée totale du cycle analytique : 18 minutes.

- 1<sup>ère</sup> incubation : une prise d'essai de 10 µl d'échantillon est mise en présence d'anticorps monoclonaux anti-prolactine spécifiques marqués à la biotine et d'anticorps monoclonaux anti-prolactine spécifiques marqués au ruthénium. Il se forme un « sandwich ».
- 2<sup>e</sup> incubation : les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunologique est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.
- Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.
- Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Une courbe de référence est mémorisée dans le code-barres du réactif et est réajustée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en deux points.

### Réactifs - composition et concentrations

Coffret Elecsys Prolactin, Réf. 11775952 pour 100 tests

- |    |   |
|----|---|
| M  | Microparticules tapissées de streptavidine, 1 flacon contenant 6,5 ml (bouchon transparent) : microparticules tapissées de streptavidine, 0,72 mg/ml, capacité de liaison : 470 ng de biotine/mg de microparticules ; conservateur.           |
| R1 | Anticorps anti-prolactine-biotine, 1 flacon contenant 10 ml (bouchon gris) : anticorps (monoclonaux de souris) anti-prolactine marqués à la biotine, 1,6 mg/l ; tampon phosphate 50 mmol/l, pH 7,0 ; conservateur.                            |
| R2 | Anticorps anti-prolactine-Ru(bpy) <sub>3</sub> <sup>2+</sup> , 1 flacon contenant 10 ml (bouchon noir) : anticorps (monoclonaux de souris) anti-prolactine marqués au ruthénium 0,3 mg/l ; tampon phosphate 50 mmol/l, pH 7,0 ; conservateur. |

### Précautions d'emploi et mises en garde

Pour diagnostic *in vitro*.

Observer les précautions habituelles de manipulation en laboratoire. L'élimination de tous les déchets doit être effectuée conformément aux dispositions légales.

Fiche de donnée de sécurité disponible sur demande pour les professionnels.

### Préparation des réactifs

Les réactifs contenus dans le coffret sont prêts à l'emploi et ne peuvent être utilisés séparément.

Toutes les informations nécessaires au déroulement du test sont mémorisées sur le code-barres des flacons de réactifs et doivent être saisies.

### Conservation et stabilité

Conservation entre 2 et 8°C.

Ranger le coffret Elecsys Prolactin en position verticale, de manière à ce que toutes les microparticules soient rassemblées lors de l'homogénéisation qui précède l'analyse.

Stabilité :

Avant ouverture, entre 2 et 8°C : jusqu'à la date de péremption indiquée

Après ouverture, entre 2 et 8°C : 12 semaines

Sur E170/Elecsys 2010 : 8 semaines

Sur Elecsys 1010 : 4 semaines (conservation alternée au réfrigérateur et dans l'appareil entre 20 et 25°C, flacons ouverts au maximum 20 heures).

### Prélèvement et préparation des échantillons

Seuls les échantillons suivants ont été testés et peuvent être utilisés.

Sérum recueilli sur tubes standard ou contenant un gel séparateur.

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

Critère d'acceptabilité : recouvrement 90-110% de la valeur du sérum ou pente 0,9-1,1 + ordonnée à l'origine  $\pm 2 \times$  limite de détection + coefficient de corrélation  $> 0,95$ .

Les échantillons de plasma recueillis sur citrate de sodium et fluorure de sodium/oxalate de potassium ne conviennent pas pour le test de précipitation au polyéthylène glycol.

Stabilité : 14 jours entre 2 et 8°C, 6 mois à -20°C. Ne congeler qu'une fois.<sup>5</sup>

Stabilité du sérum recueilli sur tube à gel séparateur : 48 heures entre 2 et 8°C (voir également la stabilité indiquée par le fabricant des tubes).<sup>4</sup>

En cas d'utilisation de tubes primaires, suivre les instructions données par le fabricant.

Les échantillons qui contiennent un précipité doivent être centrifugés avant l'analyse. Ne pas utiliser d'échantillons inactivés par la chaleur. Les échantillons ou contrôles stabilisés par de l'azide ne peuvent pas être utilisés.

S'assurer avant l'analyse que la température des échantillons, des calibrateurs et des contrôles se situe entre 20 et 25°C.

En raison des risques d'évaporation, il est recommandé de doser les échantillons, les contrôles et les calibrateurs dans les 2 heures qui suivent leur mise en place sur les analyseurs.

### Matériel fourni

Voir paragraphe « Réactifs - composition et concentrations »

### Matériel auxiliaire nécessaire

- Réf. 11775987, Elecsys Prolactin CalSet pour 4 x 1 ml
- Réf. 11731416, Elecsys PreciControl Universal : PreciControl Universal 1 pour 2 x 3 ml et PreciControl Universal 2 pour 2 x 3 ml
- Réf. Réf. 11732277 Elecsys Diluent Universal, 2 x 18 ml, milieu de dilution de l'échantillon ou Réf. 03183971 Elecsys Diluent Universal, 2 x 40 ml, milieu de dilution de l'échantillon
- Équipement habituel de laboratoire
- Elecsys 1010/2010 ou MODULAR ANALYTICS E170





# Prolactine

## Prolactine

Matériel auxiliaire pour Elecsys 1010 et Elecsys 2010 :

- Réf. 11662988, Elecsys ProCell, 6 x 380 ml, tampon système
- Réf. 11662970, Elecsys CleanCell, 6 x 380 ml, solution de lavage pour la cellule de mesure
- Réf. 11930346, Elecsys SysWash, 1 x 500 ml, additif à la solution de lavage
- Réf. 11933159, Adaptateur pour SysClean
- Réf. 11706829, Elecsys 1010 Assay Cup, 12 x 32 cuvettes réactionnelles ou
- Réf. 11706802, Elecsys 2010 Assay Cup, 60 x 60 cuvettes réactionnelles
- Réf. 11706799, Elecsys 2010 Assay Tip, 30 x 120 embouts de pipette

Matériel auxiliaire pour MODULAR ANALYTICS E170 :

- Réf. 12135019, Elecsys ProCell M, 1 x 2 l, solution tampon
- Réf. 12135027, Elecsys CleanCell M, 1 x 2 l, solution de lavage pour la cellule de mesure
- Réf. 03023141, PC/CC-Cups, 50 godets pour la thermorégulation de ProCell M et CleanCell M
- Réf. 03005712, ProbeWash M, 12 x 70 ml, solution de lavage de l'aiguille en fin de série et entre les changements de réactifs
- Réf. 12102137, AssayCups/AssayTips Combimagazine M, 48 blocs de 84 tubes à essai/embouts de pipettes, sacs pour déchets
- Réf. 03023150, WasteLiner (sacs pour déchets)
- Réf. 03027651, SysClean Adapter M, adaptateur pour SysClean

Pour les trois analyseurs :

- Réf. 11298500, Elecsys SysClean, 5 x 100 ml, solution de lavage du système

Disponible uniquement aux Etats-Unis :

- Réf. 11776851, Elecsys Prolactin CalCheck à trois niveaux de concentration

### Mode opératoire

Pour garantir le bon fonctionnement du test, se conformer aux instructions relatives à l'analyseur utilisés indiquées dans la présente notice. Pour les instructions spécifiques à l'analyseur, se référer au manuel d'utilisation approprié.

L'analyseur effectue automatiquement l'homogénéisation des microparticules. Les informations spécifiques du test mémorisées dans le code-barres doivent être saisies. Si, exceptionnellement, le code-barres ne peut être lu par l'appareil, saisir manuellement la série des 15 chiffres inscrits sur l'étiquette.

**E170/Elecsys 2010** : amener les réactifs réfrigérés à env. 20°C avant le chargement et les placer dans le plateau réactifs de l'appareil thermostaté à 20°C. Eviter la formation de mousse. L'analyseur **gère** le contrôle de la température, l'ouverture et la fermeture des flacons.

**Elecsys 1010** : amener les réactifs réfrigérés à env. 20–25°C et les placer dans le plateau réactifs/échantillons de l'appareil (température ambiante entre 20 et 25°C). Eviter la formation de mousse. **Ouvrir** les flacons avant la mise en route de l'analyseur, puis les **refermer** et les replacer au réfrigérateur après la série de dosages.

### Calibration

Traçabilité : la méthode a été standardisée par rapport à la préparation internationale : 3rd IRP WHO référence 84/500.<sup>4</sup>

Le code-barres des réactifs contient toutes les informations nécessaires à la calibration du lot. La courbe de référence est adaptée à l'appareil lors de l'utilisation de Elecsys Prolactin CalSet.

**Fréquence des calibrations** : effectuer une calibration par lot en utilisant du réactif frais (ayant été enregistré depuis au maximum 24 heures par l'appareil). Une nouvelle calibration est recommandée pour :

**E170/Elecsys 2010** :

- après 1 mois (28 jours) pour un même lot de réactif
- après 7 jours pour un même flacon de réactif resté sur l'appareil

**Elecsys 1010** :

- à chaque nouveau coffret
- après 7 jours entre 20 et 25°C
- après 3 jours entre 25 et 32°C

Pour les trois analyseurs :

- quand elle s'avère nécessaire : par ex. si les résultats du contrôle de qualité se situent en dehors des limites de confiance.

**Vérification de la calibration** : une vérification de la calibration n'est pas nécessaire. Le logiciel de l'appareil vérifie la validité de la courbe et affiche les anomalies.

### Contrôle de qualité

Utiliser Elecsys PreciControl Universal 1 et 2.

D'autres contrôles appropriés peuvent également être utilisés.

Il est recommandé de doser les sérums de contrôle en simple au moins une fois toutes les 24 heures pendant une routine, pour chaque nouveau coffret et lors d'une calibration. La fréquence des contrôles et les limites de confiance doivent être adaptées aux exigences du laboratoire. Les résultats doivent se situer dans les limites de confiance.

Chaque laboratoire devra établir la procédure à suivre si les résultats se situent en dehors de ces limites.

### Calcul des résultats

L'analyseur calcule automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon. Les résultats sont exprimés au choix en µU/ml, en ng/ml ou en mU/l.

Facteurs de conversion : µU/ml (mU/l) x 0,047 = ng/ml  
ng/ml x 21,2 = µU/ml (mU/l)

### Limites d'utilisation - interférences<sup>4</sup>

Le test n'est pas influencé par l'ictère (bilirubine < 479 µmol/l ou < 28 mg/dl), l'hémolyse (Hb < 0,621 mmol/l ou < 1 g/dl), la lipémie (Intralipid < 2 000 mg/dl) et la biotine (< 100 ng/ml).

Critère d'acceptabilité : recouvrement ± 10% par rapport à la valeur initiale. Chez les patients traités par de fortes doses de biotine (> 5 mg/jour), il est recommandé d'effectuer le prélèvement de l'échantillon au moins 8 heures après la dernière administration.

Le résultat n'est pas influencé par le facteur rhumatoïde jusqu'à env. 1700 U/ml. Le dosage peut être réalisé sur des sérums de patients dialysés. On n'a pas observé d'effet crochet pour des concentrations jusqu'à 200 000 µU/ml.

L'influence de 17 médicaments fréquemment administrés a été recherchée *in vitro* : aucune interférence n'a été observée.

Comme tous les tests contenant des anticorps monoclonaux de souris, les échantillons de patients qui ont été soignés avec des anticorps monoclonaux de souris ou auxquels ils ont été administrés peuvent présenter des résultats erronés.

Dans de rares cas, des titres très élevés d'anticorps anti-ruthénium peuvent conduire à des interférences.

Dans le test Elecsys Prolactine, ces effets sont minimisés par l'utilisation d'additifs.

Dans des cas isolés, des titres très élevés d'anticorps anti-streptavidine peuvent conduire à des interférences.

Le taux de prolactine dépend de l'heure de la prise de sang, la sécrétion de prolactine étant pulsatile et variable au cours du nyctémère.

La libération de prolactine est activée physiologiquement par la tétée et le stress. De plus, certains médicaments tels que la dibenzodiazépine, la phénothiazine, de même que la thyroestimuline et les estrogènes conduisent à une élévation des concentrations en prolactine dans le sérum.<sup>6,7,8</sup>

La sécrétion de prolactine est inhibée par la dopamine, le L-Dopa et les dérivés de l'ergotamine.

Plusieurs publications font état de la présence de macroprolactine dans le sérum de patientes atteintes de certaines maladies endocriniennes ainsi qu'au cours de la grossesse.<sup>1,9,10</sup> Des divergences inter-laboratoires de détection des formes macroprolactine (« ultrabig » > 160 kD) et prolactine monomère (22-23 kD) dans le sérum ont également été décrites. La détection d'une hyperprolactinémie pourrait donc dépendre du test utilisé.<sup>10</sup>

Le test Elecsys Prolactin reconnaît également la macroprolactine. De ce fait, les taux de récupération obtenus dans les échantillons de patients présentant des concentrations situées au-dessus du domaine de référence peuvent être plus élevés qu'avec d'autres méthodes (cf. Prétraitement de l'échantillon pour le test de précipitation au PEG).

Pour le diagnostic, les résultats doivent toujours être confrontés aux données de l'anamnèse du patient, au tableau clinique et aux résultats d'autres examens.







# Prolactine

## Prolactine

### Prétraitement de l'échantillon pour le test de précipitation au polyéthylène glycol (PEG)

#### Domaine d'utilisation

Différenciation des différentes formes de prolactine dans le sérum et le plasma humains quand les concentrations obtenues avec le test Elecsys Prolactin se situent au-dessus des valeurs de référence.

#### Généralités

Les échantillons présentant des concentrations en prolactine situées au-dessus du domaine de référence peuvent contenir de la macroprolactine (complexe prolactine-IgG) et des formes de prolactine oligomères. Selon la littérature, jusqu'à 25% des échantillons de sérum présentant des concentrations élevées en prolactine contiennent de la macroprolactine ou des complexes oligomériques.<sup>12,13,14</sup> Elecsys Prolactin reconnaît ces différentes formes de la molécule.<sup>13,15,16</sup>

Jusqu'à présent, la signification clinique des variants de la prolactine reste inconnue.

La macroprolactine ou les complexes oligomères de la prolactine peuvent être déterminés en prétraitant l'échantillon à analyser à l'aide d'une solution aqueuse de 25% de polyéthylène glycol 6000 et en dosant la prolactinémie dans le surnageant.<sup>12,13,14</sup>

#### Principe

Dans les échantillons présentant des concentrations situées au-dessus du domaine de référence, la macroprolactine et les oligomères sont précipités à l'aide d'une solution aqueuse de 25% de PEG (dans le rapport 1 + 1). Après centrifugation, le surnageant contenant la prolactine monomère est dosé avec le test Elecsys Prolactin de la même manière que l'échantillon d'origine. L'effet de dilution résultant du prétraitement de l'échantillon doit être pris en considération. Le rapport entre les concentrations en prolactine de l'échantillon d'origine et l'échantillon prétraité indique la présence ou non de macroprolactine et/ou d'oligomères (taux de récupération (en %) après précipitation au PEG).

#### Matériel auxiliaire nécessaire

- Polyéthylène glycol 6000 (par ex. : Serva, Réf. 33137)
- Eau distillée ou désionisée

#### Précautions d'emploi et mises en garde

Se référer aux instructions données par le fabricant du PEG 6000.

Pour diagnostic *in vitro*.

Observer les précautions habituelles de manipulation en laboratoire.

L'élimination de tous les déchets doit être effectuée conformément aux dispositions légales.

#### Préparation des réactifs

Pour préparer la solution de polyéthylène glycol à 25%, dissoudre 25 g de PEG 6000 dans env. 60 ml d'eau distillée ou désionisée à 18-25°C (mélangeur magnétique, 15 minutes) et remplir pour obtenir 100 ml.

#### Conservation et stabilité

Conserver le PEG 6000 selon les instructions du fabricant.

Conserver la solution de PEG 25% à 20-25°C.

Stabilité de la solution : 7 jours

#### Matériel fourni

Coffret Elecsys Prolactin, Réf. 11775952 pour 100 tests.

La liste de matériel nécessaire pour la réalisation du test Elecsys Prolactin figure dans la notice correspondante.

#### Matériel auxiliaire nécessaire

- Polyéthylène glycol 6000
- Eau distillée ou désionisée
- Agitateur magnétique
- Agitateur rotatif (vortex)
- Centrifugeuse (1500 à 10 000 g)

#### Mode opératoire

Prétraitement de l'échantillon (entre 18 et 25°C) :

- Mélanger le volume d'échantillon approprié (au moins 180 µl) avec la solution de PEG dans le rapport 1 + 1.
- Bien homogénéiser pendant env. 10 secondes dans un agitateur de type vortex.
- Centrifuger pendant 5 minutes à 1500-10 000 g dans un délai de 30 minutes.

Analyser le surnageant de la même manière que l'échantillon d'origine.

#### Test Elecsys Prolactin :

Placer les surnageants sur le plateau échantillon et saisir les données d'identification. Le test Elecsys Prolactin s'effectue conformément aux instructions indiquées dans la notice contenue dans le coffret de réactifs.

#### Contrôle de qualité

Se conformer aux recommandations indiquées dans la notice du test Elecsys Prolactine.

#### Calcul des résultats

L'analyseur calcule automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon. Les résultats sont exprimés au choix en µU/ml, en ng/ml ou en mU/l (cf. test Elecsys Prolactin).

Pour le calcul de la prolactinémie avec le test de précipitation au PEG, le facteur de dilution (F2) doit être pris en considération.

La macroprolactine et les oligomères de la prolactine sont déterminés à l'aide du taux de récupération de la prolactine après précipitation par le PEG.

% de récupération après test au PEG =

$$100 \times \frac{\text{Conc. en prolactine (PRL) après PEG} \times 2}{\text{Conc. en PRL dans l'échantillon d'origine (avant PEG)}}$$

#### Evaluation et interprétation des résultats

- Taux de récupération > 60% : les échantillons contiennent essentiellement de la prolactine monomère.
- Taux de récupération entre 40 et 60% (zone de doute) : outre la prolactine monomère, l'échantillon présente de la macroprolactine et/ou des complexes oligomères de la prolactine. Ces résultats doivent être mentionnés dans le compte-rendu du laboratoire. Le recours à des examens complémentaires (chromatographie gel-filtration, par ex.) est nécessaire.
- Taux de récupération < 40% : l'échantillon contient essentiellement de la macroprolactine et/ou des oligomères de la prolactine. Les résultats doivent être en corrélation avec le tableau clinique.

#### Limites d'utilisation - interférences

Se référer aux instructions indiquées dans le paragraphe « Limites d'utilisation - interférences » de la notice du test Elecsys Prolactine.



1964020001V9

# Prolactine

Prolactine

## Performances analytiques

Les résultats du test après prétraitement manuel de l'échantillon indiqués ci-dessous ont été obtenus sur des analyseurs Elecsys. Les résultats obtenus au laboratoire peuvent différer de ceux-ci.

## Précision

10 précipitations au PEG indépendantes ont été analysées en une série :

	Laboratoire 1						Résultats
	Avant prétraitement		Après prétraitement			CV (récup.)	
			Médiane		% récup.		
	μUI/ml	ng/ml	μUI/ml	ng/ml		%	
Echant. 1	2190	103	2093	98,4	96	1,6	normaux
Echant. 2	2759	130	246	11,6	9,0	1,4	macroprolactine
Echant. 3	3882	182	3316	156	85	1,7	normaux

	Laboratoire 2						Résultats
	Avant prétraitement		Après prétraitement			CV (récup.)	
			Médiane		% récup.		
	μUI/ml	ng/ml	μUI/ml	ng/ml		%	
Echant. 1	1417	66,6	106	4,98	7,5	2,0	macroprolactine
Echant. 2	3591	169	1925	90,5	54	4,6	douteux
Echant. 3	7532	354	6508	306	86	0,9	normaux

10 précipitations au PEG indépendantes ont été analysées en 10 séries indépendantes :

	Laboratoire 1						Résultats
	Avant prétraitement		Après prétraitement			CV (récup.)	
			Médiane		% récup.		
	μUI/ml	ng/ml	μUI/ml	ng/ml		%	
Echant. 1	2172	102	2000	94	94	3,3	normaux
Echant. 2	2848	134	230	10,8	8,0	8,4	macroprolactine
Echant. 3	3750	176	3152	149	84	3,1	normaux

	Laboratoire 2						Résultats
	Avant prétraitement		Après prétraitement			CV (récup.)	
			Médiane		% récup.		
	μUI/ml	ng/ml	μUI/ml	ng/ml		%	
Echant. 1	1191	56,0	339	15,9	28	4,2	macroprolactine
Echant. 2	866	40,7	532	25,0	61	4,1	normaux
Echant. 3	1442	67,8	1312	61,7	92	3,2	normaux

## Comparaison des résultats du test au PEG avec des résultats obtenus par la chromatographie de gel-filtration.<sup>4</sup>

La méthode de référence pour la détection de la macroprolactine utilisée consiste à séparer par chromatographie de gel-filtration les composants de l'échantillon pour déterminer ensuite par immunodosage les différentes fractions de prolactine.<sup>12,13</sup>

Le tableau montre les résultats obtenus pour des échantillons présentant des concentrations élevées en prolactine avant et après précipitation au PEG (μUI/ml, ng/ml ou % de récupération) avec le test Elecsys Prolactine, et les résultats obtenus après séparation des différentes formes de prolactine par chromatographie de gel-filtration (déterminées avec Elecsys Prolactine).

Echant.	Elecsys Prolactin			Chromatographie de gel-filtration			
	μUI/ml	ng/ml	Récup. %	Fractions monomères	Fractions lourdes		
					Macro-prolact.	Oligo-mères	Présumées dimères
Taux de récupération après précipitation au PEG > 60%							
1	1660	78,0	90	100	n.d.	n.d.	n.d.
2	2050	96,4	90	94	n.d.	n.d.	+
3	8642	406	80	86	n.d.	n.d.	+
4	1471	69,1	87	85	n.d.	n.d.	+
5	4869	229	81	84	+	n.d.	+
6	2156	101	79	82	n.d.	n.d.	+
7	5590	263	78	95	+	n.d.	+
8	1937	91,0	75	95	+	n.d.	+
9	2412	113	75	89	n.d.	n.d.	+
10	1926	90,5	69	86	n.d.	+	+
Taux de récupération après précipitation au PEG entre 40 et 60% (douteux)							
11	1985	93,3	51	68	+	n.d.	+
12	1301	61,1	57	76	++	n.d.	+
13	2220	104	44	62	++	n.d.	+
14	1816	85,4	44	60	++	n.d.	+
15	1459	68,6	47	46	+	+	+
16	1421	66,8	42	34	+	+	+
Taux de récupération après précipitation au PEG < 40% : macroprolactine							
17	1497	70,4	38	51	++	+	+
18	2999	141	30	19	+++	+	+
19	1875	88,1	28	45	++	n.d.	+
20	2019	94,9	27	36	++	++	+
21	1948	91,6	27	34	+++	+	+
22	2554	120	18	26	+++	+	+
23	2771	130	11	16	+++	+	+
24	3413	160	11	35	+++	n.d.	+
25	2122	99,7	9	7	+++	n.d.	n.d.
26	2293	108	9	7	+++	n.d.	n.d.
27	2078	97,7	8	10	+++	+	n.d.
28	562	26,4	6	8	+++	n.d.	n.d.
29	4047	190	3	6	+++	n.d.	n.d.

n.d. : non détectable, + : détectable, ++ : pourcentage élevé, +++ : pourcentage très élevé

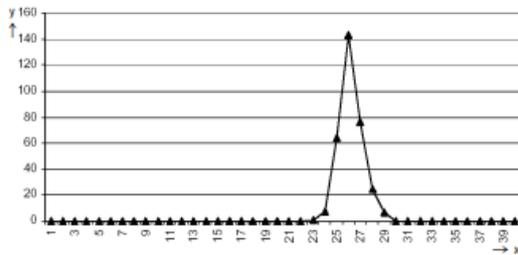


# Prolactine

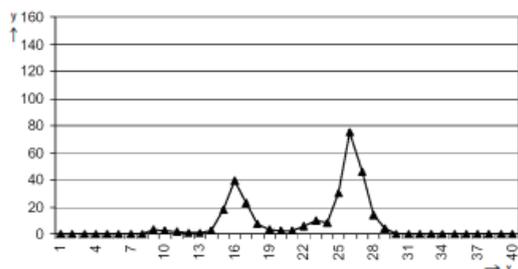
## Prolactine

Les diagrammes suivants montrent les éluions types trouvées dans le surnageant d'échantillons traités au PEG avec des taux de récupération > 60% (échantillon 1), entre 40 et 60% (échantillon 14) et < 40% (échantillon 26).<sup>4</sup>  
x : Fractions ; y : Prolactine (µU/ml)

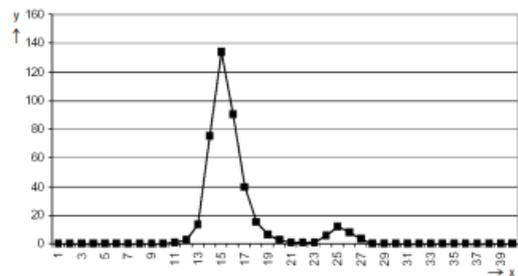
**Sérum 1 contenant de la prolactine monomère  
(90% de prolactine dans le surnageant après précipitation au PEG)**



**Sérum 14, situé dans la zone de doute et contenant de la  
macroprolactine et de la prolactine monomère et dimère  
(44% de prolactine dans le surnageant après précipitation au PEG)**



**Sérum 26 contenant essentiellement de la macroprolactine  
(9% de prolactine dans le surnageant après précipitation au PEG)**



## Bibliographie

- Smith CR, Norman MR. Prolactin and growth hormone: molecular heterogeneity and measurement in serum. *Ann Clin Biochem* 1990;27:542-550.
- Runnebaum B, Rabe T. *Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin* Springer Verlag 1994. Band 1:21,124-126,179-181,613, Band 2:412-417,436. ISBN 3-540-57345-3, ISBN 3-540-57347-X.
- Juhl UM, Rippegather G, Weller J, Zawta B. *Important Facts on Reproduction Medicine/Fertility Diagnosis, Questions and Answers*. 1994. Boehringer Mannheim, Réf. 1322958.
- Documentation de Roche Diagnostics
- Tietz NW. *Clinical Guide To Laboratory Tests*. 3e édition. Philadelphie, Pa: WB Saunders Co 1995:512.
- Frantz AG. Prolactin. *New Engl J Med* 1978;298:201-207.
- Müller EE, et al. Prolactin-Lowering and -Releasing Drugs, Mechanism of Action and Therapeutic Applications. *Drugs* 1983;25:399-432.
- Pontiroli AE, et al. Clinical, Endocrine, Roentgenographic and Immune Characterization of Hyperprolactinemic Women. *Int J Fert* 1987;32:81-85.
- Dericks-Tan JSE, Siedentopf HG, Taubert HD. Discordant Prolactin Values obtained with Different Immunoassays in an infertile Patient. *J Lab Med* 1997;21(9):465-470.
- Leite V, Cosby H, Sobrinho LG, Fresnoza A, Santos MA, Friesen HG. Characterization of big-big prolactin in patients with hyperprolactinoma. *Clin Endocrinol* 1992;37:365-372.
- Bablok W, et al. A General Regression Procedure for Method Transformation. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988;26:783-790.
- Fahie-Wilson MN, Soule SG. Macroprolactinaemia: contribution to hyperprolactinaemia in a district general hospital and evaluation of a screening test based on precipitation with polyethylene glycol. *Ann Clin Biochem* 1997;34:252-258.
- Fahie-Wilson M, et al. Macroprolactin and the Roche Elecsys Prolactin Assay: Characteristics of the Reaction and Detection by Precipitation with Polyethylene Glycol. *Clin Chem* 2000;46:1993-1995.
- Leslie H, et al. Laboratory and Clinical Experience in 55 Patients with Macroprolactinemia Identified by a Simple Polyethylene Glycol Precipitation Method. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2743-2746.
- Gilson, et al. Prolactin Results for Samples Containing Macroprolactin Are Method and Sample Dependent. *Clin Chem* 2000;47:331-333.
- Schneider W, et al. Reactivity of macroprolactin in common automated immunoassays. *Clin Biochem* 2001; 34:469-473.

Pour de plus amples informations, se référer au manuel de l'opérateur de l'analyseur utilisé, aux fiches techniques respectives, au dossier « Product Information » et aux notices d'utilisation de tous les réactifs nécessaires.

Les modifications importantes par rapport à la version précédente sont signalées par une barre verticale dans la marge. Les modifications concernant les données contenues dans le code-barres doivent être entrées manuellement.

Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim



## Annexe 6

12142236001V9

## Progesterone II

cobas®

Progesterone

12145383 122

100 tests

Français

## Domaine d'utilisation

Test immunologique pour la détermination quantitative *in vitro* de la progesterone dans le sérum et le plasma humains.

Ce test par électrochimiluminescence « ECLIA » s'utilise sur les analyseurs Elecsys 1010/2010 et MODULAR ANALYTICS E170 (module Elecsys) de Roche.

## Caractéristiques

La progesterone est une hormone stéroïdienne d'un poids moléculaire d'env. 314,5 daltons. La progesterone est synthétisée essentiellement dans le corps jaune et le placenta.

Le taux de progesterone est en corrélation avec le développement et la dégradation du corps jaune. A peine détectable dans la phase folliculaire du cycle menstruel, le taux de progesterone augmente le jour qui précède l'ovulation pour voir sa synthèse s'accroître pendant la phase lutéale. Au cours de la deuxième partie du cycle, le prégnandiol, produit principal de sa dégradation, est excrété dans l'urine.<sup>1</sup>

La progesterone provoque une transformation glandulaire dans la muqueuse utérine (phase de sécrétion) et prépare ainsi la nidation intra-utérine éventuelle d'un œuf fécondé. Lors de la grossesse, la progesterone empêche la contraction du muscle utérin. Elle stimule, conjointement avec les œstrogènes, le développement des seins et la capacité de sécrétion des alvéoles mammaires.<sup>1,2,3</sup>

Le dosage de la progesterone est utilisé comme paramètre "fertilité" pour déterminer la période de l'ovulation et la phase lutéale.<sup>2,4</sup>

## Principe

Principe de compétition. Durée totale du cycle analytique : 18 minutes.

- 1<sup>ère</sup> incubation : une prise d'essai de 30 µl est mise en présence d'un anticorps monoclonal anti-progesterone spécifique marqué à la biotine et d'un peptide-progesterone marqué au ruthénium<sup>a</sup>, et incubée avec le danazol pour libérer la progesterone sérique. La progesterone endogène et la progesterone exogène entrent en compétition vis à vis des sites de liaison de l'anticorps.
- 2<sup>e</sup> incubation : les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunologique est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine. La quantité de progesterone fixée à la phase solide est inversement proportionnelle à la concentration en progesterone dans l'échantillon.
- Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.
- Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Une courbe de référence est mémorisée dans le code-barres du réactif et est réajustée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en deux points.

a)  $\text{Tris}[(2,2\text{-bipyridyl})\text{ruthenium(II)}\text{-complex (Ru(bpy)}_3^{2+})$

## Réactifs - composition et concentrations

M	Microparticules tapissées de streptavidine, 1 flacon contenant 6,5 ml (bouchon transparent) : microparticules tapissées de streptavidine 0,72 mg/ml ; conservateur.
R1	Anticorps anti-progesterone-biotine, 1 flacon contenant 10 ml (bouchon gris) : anticorps anti-progesterone monoclonal de souris marqué à la biotine 0,15 mg/l ; tampon phosphate 25 mmol/l, pH 7,0 ; conservateur.
R2	Peptide progesterone-Ru(bpy) <sub>3</sub> <sup>2+</sup> , 1 flacon contenant 8 ml (bouchon noir) : peptide-progesterone synthétique marqué au ruthénium et couplé à de la progesterone végétale, 10 ng/ml ; tampon phosphate 25 mmol/l, pH 7,0 ; conservateur.

## Précautions d'emploi et mises en garde

Pour diagnostic *in vitro*

Observer les précautions habituelles de manipulation en laboratoire.

L'élimination de tous les déchets doit être effectuée conformément aux dispositions légales.

Fiche de données de sécurité disponible sur demande pour les professionnels. Éviter la formation de mousse dans les réactifs et les échantillons de tous types (échantillons de patients, calibrateurs et contrôles).

## Préparation des réactifs

Les réactifs contenus dans le coffret sont prêts à l'emploi et ne peuvent être utilisés séparément.

Toutes les informations nécessaires au déroulement du test sont mémorisées sur le code-barres des flacons de réactifs et doivent être saisies.

## Conservation et stabilité

Conservation entre 2 et 8°C.

Ranger le coffret Elecsys Progesterone II en position verticale, de manière à ce que toutes les microparticules soient rassemblées lors de l'homogénéisation qui précède l'analyse.

Stabilité :

Avant ouverture, entre 2 et 8°C :	jusqu'à la date de péremption indiquée
Après ouverture, entre 2 et 8°C :	12 semaines
Sur MODULAR ANALYTICS E170 :	8 semaines
Sur Elecsys 2010 :	8 semaines
Sur Elecsys 1010 :	4 semaines (conservation alternée au réfrigérateur et dans l'appareil entre 20 et 25°C, flacons ouverts au maximum 20 heures).

## Prélèvement et préparation des échantillons

Seuls les échantillons suivants ont été testés et peuvent être utilisés.

Sérum recueilli sur tubes 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%.

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 < ± 2 x limite de détection + coefficient de corrélation > 0,95.

Stabilité : 5 jours entre 2 et 8°C, 6 mois à -20°C. Ne congeler qu'une fois.

Stabilité du sérum recueilli sur tube à gel séparateur : 48 heures entre 2 et 8°C (voir les indications données par le fabricant des tubes).

Les différents types d'échantillons indiqués ci-dessus ont été testés à l'aide

d'une sélection de tubes de prélèvement disponibles dans le commerce au

moment du test : les tubes de prélèvement de tous les fabricants n'ont pas

tous été testés. Les systèmes de prélèvement du sang de divers fabricants

peuvent contenir différents matériaux pouvant, dans certains cas, affecter

le résultat du test. En cas d'utilisation de tubes primaires (systèmes de

prélèvement du sang), suivre les instructions données par le fabricant.

Les échantillons qui contiennent un précipité doivent être centrifugés

avant l'analyse. Ne pas utiliser d'échantillons inactivés par la chaleur. Les

échantillons ou contrôles stabilisés par de l'azide ne doivent pas être utilisés.

S'assurer avant l'analyse que la température des échantillons, des

calibrateurs et des contrôles se situe entre 20 et 25°C.

En raison des risques d'évaporation, il est recommandé de doser les

échantillons, les contrôles et les calibrateurs dans les 2 heures qui

suivent leur mise en place sur les analyseurs.

## Matériel fourni

Voir paragraphe « Réactifs - composition et concentrations »

## Matériel auxiliaire nécessaire

- Réf. 12145391, Progesterone II CalSet pour 4 x 1 ml
- Réf. 11731416, PreciControl Universel : PreciControl Universel 1 pour 2 x 3 ml et PreciControl Universel 2 pour 2 x 3 ml
- Équipement habituel de laboratoire
- Analyseur Elecsys 1010/2010 ou MODULAR ANALYTICS E170

Matériel auxiliaire pour les analyseurs Elecsys 1010 et Elecsys 2010 :

- Réf. 11662988, ProCell, 6 x 380 ml, tampon système
- Réf. 11662970, CleanCell, 6 x 380 ml, solution de lavage pour la cellule de mesure



# Progesterone II



## Progesterone

- Réf. 11930346, Elecsys SysWash, 1 x 500 ml, additif à la solution de lavage
- Réf. 11933159, Adaptateur pour SysClean
- Réf. 11706829, Elecsys 1010 AssayCup, 12 x 32 cuvettes réactionnelles
- Réf. 11706802, Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 cuvettes réactionnelles
- Réf. 11706799, Elecsys 2010 AssayTip, 30 x 120 embouts de pipette

Matériel auxiliaire pour l'analyseur MODULAR ANALYTICS E170 :

- Réf. 12135019, Elecsys ProCell M, 1 x 2 l, solution tampon
- Réf. 12135027, Elecsys CleanCell M, 1 x 2 l, solution de lavage pour la cellule de mesure
- Réf. 03023141, PC/CC-Cups, 12 godets pour la thermorégulation de ProCell M et CleanCell M
- Réf. 03005712, ProbeWash M, 12 x 70 ml, solution de lavage de l'aiguille en fin de série et entre les changements de réactifs
- Réf. 12102137, AssayCups/AssayTips Combimagazine M, 48 blocs de 84 tubes à essai/embouts de pipettes, sacs pour déchets
- Réf. 03023150, WasteLiner (sacs pour déchets)
- Réf. 03027651, SysClean Adapter M, adaptateur pour SysClean

Pour les trois analyseurs :

- Réf. 11298500, Elecsys SysClean, 5 x 100 ml, solution de lavage du système

Disponible uniquement aux Etats-Unis :

- Réf. 12145413, Progesterone II CalCheck Elecsys à trois niveaux de concentration

### Mode opératoire

Pour garantir le bon fonctionnement du test, se conformer aux instructions relatives à l'analyseur utilisés indiquées dans la présente notice. Pour les instructions spécifiques de l'analyseur, se référer au manuel d'utilisation approprié.

L'analyseur effectue automatiquement l'homogénéisation des microparticules. Les informations spécifiques du test mémorisées dans le code-barres doivent être saisies. Si, exceptionnellement, le code-barres ne peut être lu par l'appareil, saisir manuellement la série des 15 chiffres inscrits sur l'étiquette.

**Analyseurs MODULAR ANALYTICS E170 et Elecsys 2010 :** amener les réactifs réfrigérés à env. 20°C avant le chargement et les placer dans le plateau réactifs de l'appareil thermostaté à 20°C. Eviter la formation de mousse. L'analyseur gère le contrôle de la température, l'ouverture et la fermeture des flacons.

**Analyseur Elecsys 1010 :** amener les réactifs réfrigérés à env. 20-25°C et les placer dans le plateau réactifs/échantillons de l'analyseur (thermostaté entre 20 et 25°C). Eviter la formation de mousse. **Ouvrir** les flacons avant la mise en route de l'analyseur, puis les **refermer**. Les replacer au réfrigérateur après la série de dosages.

### Calibration

Tracabilité : la méthode a été standardisée par rapport à la DI/CG-SM (dilution isotopique couplée à la chromatographie en phase gazeuse et révélée en spectrométrie de masse).<sup>5</sup>

Le code-barres des réactifs contient toutes les informations nécessaires à la calibration du lot. La courbe de référence est adaptée à l'analyseur à l'aide des calibrateurs Elecsys Progesterone II CalSet.

**Fréquence des calibrations :** effectuer une calibration par lot en utilisant du réactif frais (ayant été enregistré depuis au maximum 24 heures sur l'analyseur). Une nouvelle calibration est recommandée pour :

**Analyseurs MODULAR ANALYTICS E170 et Elecsys 2010 :**

- après 1 mois (28 jours) pour un même lot de réactif
- après 7 jours pour un même flacon de réactif resté sur l'analyseur

**Analyseur Elecsys 1010 :**

- à chaque nouveau coffret
- après 7 jours entre 20 et 25°C
- après 3 jours entre 25 et 32°C

**Pour les trois analyseurs :**

- quand elle s'avère nécessaire : par ex. si les résultats du contrôle de qualité se situent en dehors des limites de confiance.

### Contrôle de qualité

Utiliser Elecsys PreciControl Universal 1 et 2.

D'autres contrôles appropriés peuvent également être utilisés.

Il est recommandé de doser les sérums de contrôle en simple au moins une fois toutes les 24 heures pendant une routine, pour chaque nouveau coffret et lors d'une calibration. La fréquence des contrôles et les limites de confiance doivent être adaptées aux exigences du laboratoire. Les résultats doivent se situer dans les limites de confiance définies.

Chaque laboratoire devra établir la procédure à suivre si les résultats se situent en dehors de ces limites.

### Calcul des résultats

L'analyseur calcule automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon. Les résultats sont exprimés au choix en nmol/l, en ng/ml ou en µg/l.

Facteurs de conversion : nmol/l x 0,314 = ng/ml (µg/l)  
ng/ml x 3,18 = nmol/l

### Limites d'utilisation - interférences

Le test n'est pas influencé par l'ictère (ditaure de bilirubine < 54 mg/dl ou < 923 µmol/l), l'hémolyse (Hb < 1,0 g/dl ou < 0,621 mmol/l), la lipémie (Intralipid < 720 mg/dl) et la biotine (< 82 nmol/l ou < 20 ng/ml).

Critère d'acceptabilité : recouvrement ± 10% par rapport à la valeur initiale. Chez les patients traités par de fortes doses de biotine (> 5 mg/jour), il est recommandé d'effectuer le prélèvement de l'échantillon au moins 8 heures après la dernière administration.

Le résultat n'est pas influencé par le facteur rhumatoïde jusqu'à 2000 UI/ml. L'influence de 18 médicaments fréquemment administrés a été recherchée *in vitro* : seul le phénylbutazone conduit, aux doses thérapeutiques journalières, à des taux de progesterone par défaut.

Comme dans tous les tests contenant des anticorps monoclonaux de souris, les échantillons de patients ayant reçu des préparations d'anticorps monoclonaux de souris à des fins thérapeutiques ou diagnostiques peuvent donner des résultats erronés.

Dans de rares cas, des titres très élevés d'anticorps anti-ruthénium peuvent conduire à des interférences.

Le test contient des additifs permettant de minimiser ces effets.

Dans des cas isolés, des titres très élevés d'anticorps anti-streptavidine peuvent conduire à des interférences.

Pour le diagnostic, les résultats doivent toujours être confrontés aux données de l'anamnèse du patient, au tableau clinique et aux résultats d'autres examens.

### Domaine de mesure

0,095-191 nmol/l ou 0,030-60,00 ng/ml (défini par la limite de détection et le maximum de la courbe de référence). Les taux situés au-dessous de la limite de détection sont exprimés de la manière suivante : < 0,095 nmol/l ou < 0,030 ng/ml et les taux situés au-dessus du domaine de mesure de la manière suivante : > 191 nmol/l ou > 60,00 ng/ml (ou jusqu'à 1910 nmol/l ou 600 ng/ml pour les échantillons dilués au 1/10).

### Dilution des échantillons

Le cas échéant, les échantillons dont la concentration est supérieure au domaine de mesure peuvent être dilués avec du sérum humain contenant une faible concentration d'analyte. (facteur de dilution recommandé : 1/10<sup>6</sup>). La concentration obtenue avec l'échantillon dilué doit être > 6 nmol/l (> 2 ng/ml). Si la dilution est effectuée, multiplier le résultat obtenu par le facteur de dilution.

### Valeurs de référence

Des études réalisées avec le test Elecsys Progesterone II ont permis d'établir les résultats suivants :

Populations	n	Percentiles			
		50 <sup>e</sup>		5-95 <sup>e</sup>	
		nmol/l		ng/ml	
Hommes	33	1,8	0,7-4,3	0,6	0,2-1,4
Femmes					
• Phase folliculaire	192	2,1	0,6-4,7	0,7	0,2-1,5
• Phase ovulatoire	13	3,9	2,4-9,4	1,2	0,8-3,0
• Phase lutéale	158	36	5,3-86	11	1,7-27
• Postménopause	89	1,0	0,3-2,5	0,3	0,1-0,8

Evaluation multicentrique Elecsys Progesterone II, mai 1999.

Chaque laboratoire devra vérifier la validité de ces valeurs et établir au besoin ses propres domaines de référence selon la population examinée.



1214223001V9

# Progesterone II

## Progestérol

### Performances analytiques

Les performances analytiques indiquées ci-dessous sont représentatives. Les résultats obtenus au laboratoire peuvent différer de ceux-ci.

### Précision

La reproductibilité a été déterminée à l'aide de réactifs Elecsys, de pools de sérums humains et de contrôles, selon un protocole modifié (EP5-A) du N.C.C.L.S. (National Committee for Clinical Laboratory Standards). Chaque échantillon a été analysé 6 fois par jour pendant 10 jours (n = 60) ; précision intra-série sur l'analyseur MODULAR ANALYTICS E170, n = 21. Les résultats suivants ont été obtenus :

Echantillon	Elecsys 1010/2010			Précision intra-série			Précision totale		
	Moyenne		s	s		CV	s		CV
	nmol/l	ng/ml	nmol/l	ng/ml	%	nmol/l	ng/ml	%	
SH <sup>b</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>c</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) SH = Sérum humain  
c) PC U = PreciControl Universal

### MODULAR ANALYTICS E170

Echantillon	Précision intra-série			Précision totale			
	Moyenne		s	Moyenne		s	
	nmol/l	ng/ml	nmol/l	ng/ml	nmol/l	ng/ml	
SH 1	2,31	0,73	0,07	0,02	2,9	0,92	0,04
SH 2	9,57	3,01	0,13	0,04	1,4	10,0	0,28
SH 3	103	32,4	0,96	0,30	0,9	112	2,23
PC U1	15,6	4,89	0,17	0,05	1,1	16,7	0,55
PC U2	61,5	19,3	0,45	0,14	0,7	64,7	1,19

### Sensibilité analytique (limite inférieure de détection)

0,095 nmol/l (0,03 ng/ml)

La limite de détection correspond au plus faible taux d'analyte mesurable pouvant être distingué de zéro. Elle est obtenue par le calcul et représente la concentration du standard le plus faible de la courbe de référence + 2 écarts-type (calibrateur de référence, standard 1 + 2s, précision intra-série, n = 21).

### Comparaison de méthodes

Une comparaison entre le test Elecsys Progesterone II (y) et le test Elecsys Progesterone (x), effectuée sur des sérums de patients hospitalisés, a permis d'établir les corrélations suivantes (ng/ml) :

Nombre d'échantillons analysés : 88

Passing/Bablok<sup>6</sup> Régression linéaire  
 $y = 0,91x + 0,29$   $y = 0,90x + 0,50$   
 $r = 0,933$   $r = 0,998$

Les concentrations des échantillons étaient situées entre env. 0,6 et 140 nmol/l (0,2 et 44 ng/ml).

### Spécificité analytique

Le dérivé d'anticorps utilisé dans le test présente les réactions croisées suivantes (en %) :

Androstendiol	0,002
Androstendione	0,136
Corticostérone	0,687
Cortisol	0,005
Danazol	0,002
DHEA-S	0,009
D-(-)-Norgestrel	0,008
Estradiol	0,009
Ethinisterone	0,002
Diacétate d'éthinoldiol	n.d. <sup>d</sup>
Médoroxyprogesterone	0,812

Noréthindrone	0,010
Acétate de norethindrone	n.d.
Testostérone	0,020
4-prégnène-11β-17α-diol-3,20-dione	0,338
11-désoxycorticostérone	0,296
11-désoxycortisol	0,392
5-α-dihydrotestostérone	0,040
5-β-dihydroprogesterone	20,7
5α-prégnène-3β-ol-20-one	0,858
5β-prégnane-3α-ol-20-one	0,211
6α-méthyl-17α-hydroxy-acétate de progesterone	0,257
6α-méthylprednisolone	n.d.
17α-hydroxyprogesterone	0,018
17α-hydroxyprogesterone	1,30
20α-hydroxy-4-prégnène-3-one	0,016

d) n.d. = non détectable

### Sensibilité fonctionnelle

0,48 nmol/l (0,15 ng/ml)

La sensibilité fonctionnelle est définie comme étant la concentration en analyte la plus basse donnant un coefficient de variation inter-série de < 20%.

### Bibliographie

1. Johnson MR, Carter G, Grint C, Lightman SL. Relationship between ovarian steroids, gonadotrophins and relaxin during the menstrual cycle. *Acta Endocrinol* 1993;129:121-125.
2. Runnebaum B, Rabe T. *Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin* Springer Verlag 1994; Band 1:36-38,70,116 Band 2:137,360,398-399,408-409,422-423. ISBN 3-540-57345-3, ISBN 3-540-57347-x.
3. Juhl UM, Rippegather G, Weller J, Zawta B. *Important Facts on Reproduction Medicine/Fertility Diagnosis, Questions and Answers*, 1994. Boehringer Mannheim, Réf. 1322958.
4. Guillaume J, Benjamin F, Sicuranza B, Wang CF, Garcia A, Friberg J. Maternal serum levels of estradiol, progesterone and h-Choriongonadotropin in ectopic pregnancy and their correlation with endometrial histologic findings. *Surg Gynecol Obstet* 1987;165:9-12.
5. Thienpont LM, Verhseghe PG, Van Brussel KA, De Leenheer AP. Efforts by industry toward standardization of serum estradiol-17β measurements. *Clin Chem* 1998;44(3):671-674.
6. Bablok W, et al. A General Regression Procedure for Method Transformation. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988;26:783-790.

### NOTIFICATION À L'ACHETEUR : LIMITED LICENSE

L'acquisition de ce réactif autorise l'acheteur à l'utiliser uniquement pour le diagnostic *in vitro* de produits d'origine humaine par technologie ECL. L'achat de ce réactif n'accorde aucun brevet général ou licence autre que le droit d'utilisation spécifié ci-dessus. Ce réactif ne doit pas être utilisé par l'acheteur à des fins de recherche et/ou de développement dans le domaine des sciences du vivant, pour des tests d'auto-surveillance par les patients, pour la recherche et/ou le développement de médicaments ni pour des analyses vétérinaires, alimentaires, environnementales et de l'eau.

Pour de plus amples informations, se référer au manuel de l'opérateur de l'analyseur utilisé, aux fiches techniques respectives, au dossier « Product Information » et aux notices d'utilisation de tous les réactifs nécessaires.

Les modifications importantes par rapport à la version précédente sont signalées par une barre verticale dans la marge. Les modifications concernant les données contenues dans le code-barres doivent être entrées manuellement.

©2006 Roche Diagnostics  
 CE  
 Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim



## Annexe 7

12177374001V4

**SHBG**

Human sex hormone-binding globulin

03052001 190

Français

100 tests

cobas

**Domaine d'utilisation**

Test immunologique pour la détermination quantitative *in vitro* de la SHBG (Sex hormone-binding globulin, protéine de transport des hormones stéroïdes sexuelles) dans le sérum et le plasma humains. Ce test par électrochimiluminescence « ECLIA » s'utilise sur les analyseurs Elecsys 1010/2010 et MODULAR ANALYTICS E170 (module Elecsys) de Roche.

**Généralités**

La SHBG est la protéine de transport de la testostérone et de l'estradiol dans le sang. Il s'agit d'une glycoprotéine de grande taille, d'un poids moléculaire d'env. 95 kD, qui est présente sous forme d'homodimère (association de deux sous-unités identiques). Chacune des sous-unités comprend deux ponts disulfures.<sup>1</sup>

Les stéroïdes de structure plane C<sup>18</sup> et C<sup>19</sup> avec un groupement 17 $\alpha$ -hydroxyl se lient particulièrement bien<sup>2,3</sup> tandis que les 17-kétostéroïdes C<sup>19</sup> tels que la déhydroépiandrostérone (DHEA) et l'androsténone ont une capacité de liaison plus faible. La SHBG possède une forte affinité pour la dihydrotestostérone (DHT), une affinité moyenne pour la testostérone et l'estradiol et une faible affinité pour l'estrone, la DHEA, l'androsténone et l'estrilol.

La SHBG se lie de façon réversible aux hormones stéroïdes sexuelles. L'albumine, qui existe en concentrations beaucoup plus élevées que la SHBG, se lie également aux stéroïdes sexuels avec néanmoins une affinité de liaison nettement plus faible (100 fois moins élevée pour la testostérone, par ex.). La SHBG a une demi-vie d'env. 7 jours et est principalement synthétisée dans le foie. La synthèse et la sécrétion de la SHBG sont régulées par les œstrogènes.<sup>4,5</sup> La concentration en SHBG dans le sérum dépend de l'extension, de la longévité et la nature des œstrogènes ainsi que de la manière dont se fait la régulation. Les androgènes et les gestagènes à action androgénique résiduelle ont l'effet opposé.

Dans le sérum, la SHBG assure le transport des stéroïdes et la réduction/régulation de l'effet de l'androgène.<sup>6,7</sup> Une diminution des taux sériques de SHBG est associée à des taux d'androgènes élevés ou à une action excessive de l'androgène sur l'organe cible. Ceci explique les différences sexuelles entre l'homme et la femme, surtout pendant la puberté. Les taux de SHBG peuvent être un indicateur important d'activité androgénique excessive/chronique quand les taux d'androgènes sont normaux mais que les symptômes cliniques suggèrent un excès d'androgènes. La SHBG est un paramètre complémentaire utile dans la détermination des androgènes lorsqu'on soupçonne une concentration élevée en androgènes (testostérone, par ex.).<sup>8</sup>

En calculant l'Index d'Androgène Libre (IAL), également appelé Index de Testostérone Libre (ITL), à partir du ratio Testostérone Totale (TT) / SHBG [% IAL ou ITL = (TT/SHBG) \* 100], il est possible de déterminer le taux approximatif de testostérone libre (cTL) en raison de la corrélation directe entre IAL et TL. De plus, en tenant compte de la testostérone non liée spécifiquement à l'albumine, il est possible de calculer la testostérone biodisponible (cTB) qui est la somme de la testostérone libre et de la fraction liée à l'albumine, calculée en association constante à l'albumine. Seule la testostérone libre est biologiquement active et constitue le meilleur reflet de l'état clinique du patient. La testostérone libre et biodisponible est également intéressante comme testostérone non liée à la SHBG et peut être obtenue en éliminant la testostérone liée à la SHBG par précipitation au sulfate d'ammonium et déterminer par dialyse à l'équilibre.<sup>9,10</sup>

Les taux de SHBG peuvent être élevés chez les personnes âgées et se rencontrent souvent chez les patients présentant un hyperthyroïdisme ou une cirrhose hépatique. Les contraceptifs oraux et les médicaments anti-épileptiques conduisent à une élévation des taux de SHBG. Les femmes enceintes présentent des taux de SHBG nettement plus élevés en raison de l'augmentation de la production d'œstrogènes. Les taux de SHBG sont souvent diminués en cas d'hypothyroïdisme, de syndrome polykystique ovarien, d'obésité, d'hirsutisme, de taux de d'androgène élevés, d'alopécie androgénique et d'acromégalie.

Le test Elecsys SHBG utilise deux anticorps monoclonaux spécifiques de la SHBG humaine.

Les réactions croisées avec l' $\alpha_1$ -foetoprotéine (AFP), la CBG (corticostéroïd binding globulin), la DHT (dihydrotestostérone), l'estradiol, le fibrinogène,

les immunoglobulines A humaines (IgA), les IgG, le plasminogène, la TBG (thyroxine binding globulin), la testostérone, la thyroglobuline (Tg), la transferrine et la thyrotropine (TSH) sont négligeables.

**Principe**

Méthode « sandwich ». Durée totale du cycle analytique : 18 minutes.

- 1<sup>ère</sup> incubation : une prise d'essai de 10  $\mu$ l est mise en présence d'un anticorps monoclonal anti-SHBG spécifique biotinylé et d'un anticorps monoclonal anti-SHBG spécifique marqué au ruthénium.<sup>a</sup> Il se forme un « sandwich ».
- 2<sup>e</sup> incubation : les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunologique est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.
- Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.
- Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans le code-barres du réactif.

a) Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> : Tris(2,2'-bipyridyl)ruthénium(II)

**Réactifs - composition et concentrations**

Coffret Elecsys SHBG, Réf. 03052001 pour 100 tests

M	Microparticules tapissées de streptavidine, 1 flacon contenant 6,5 ml (bouchon transparent) : microparticules tapissées de streptavidine 0,72 mg/ml ; capacité de liaison : 470 ng de biotine/mg de microparticules, conservateur.
R1	Anticorps anti-SHBG-biotine (bouchon gris), 1 flacon contenant 10 ml : anticorps monoclonaux de souris anti-SHBG biotinylés 1,25 mg/l ; tampon phosphate 100 mmol/l, pH 7,2 ; conservateur.
R2	Anticorps anti-SHBG-Ru(bpy) <sub>3</sub> <sup>2+</sup> , 1 flacon contenant 10 ml (bouchon noir) : anticorps (monoclonaux de souris) anti-SHBG marqués au ruthénium 1,25 mg/l ; tampon phosphate 100 mmol/l, pH 7,2 ; conservateur.

**Précautions d'emploi et mises en garde**

Pour diagnostic *in vitro*

Observer les précautions habituelles de manipulation en laboratoire.

L'élimination de tous les déchets doit être effectuée conformément aux dispositions légales.

Fiche de données de sécurité disponible sur demande pour les professionnels.

**Éviter la formation de mousse dans les réactifs et les échantillons de tous types (échantillons de patients, calibrateurs et contrôles).**

**Préparation des réactifs**

Les réactifs contenus dans le coffret sont prêts à l'emploi et ne peuvent être utilisés séparément.

Toutes les informations nécessaires au déroulement du test sont mémorisées sur le code-barres des flacons de réactifs et doivent être saisies.

**Conservation et stabilité**

Conservation entre 2 et 8°C.

Ranger le coffret Elecsys SHBG en position verticale, de manière à ce que toutes les microparticules soient rassemblées lors de l'homogénéisation qui précède l'analyse.

Stabilité :

Avant ouverture, entre 2 et 8°C :	jusqu'à la date de péremption indiquée
Après ouverture, entre 2 et 8°C :	12 semaines
Sur MODULAR ANALYTICS E170 :	7 semaines
Sur Elecsys 2010 :	7 semaines
Sur Elecsys 1010 :	4 semaines (conservation alternée au réfrigérateur et dans l'appareil entre 20 et 25°C, flacons ouverts au maximum 20 heures).

**Prélèvement et préparation des échantillons**

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

Sérum recueilli sur tubes standard ou contenant un gel séparateur.

Plasma recueilli sur héparinate de lithium.



# SHBG

## Human sex hormone-binding globulin

Ne pas utiliser de plasma recueilli sur EDTA.

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  $> 0,95$ .

Stabilité : 3 jours entre 2 et 8°C, 1 mois à -20°C. Ne congeler qu'une fois. Les différents types d'échantillons indiqués ci-dessus ont été testés à l'aide d'une sélection de tubes de prélèvement disponibles dans le commerce au moment du test : les tubes de prélèvement de tous les fabricants n'ont pas tous été testés. Les systèmes de prélèvement de sang de divers fabricants peuvent contenir différents matériaux pouvant, dans certains cas, affecter le résultat du test. En cas d'utilisation de tubes primaires (systèmes de prélèvement du sang), suivre les instructions données par le fabricant. Les échantillons qui contiennent un précipité doivent être centrifugés avant l'analyse. Ne pas utiliser d'échantillons inactivés par la chaleur. Les échantillons ou contrôles stabilisés par de l'azide ne doivent pas être utilisés. S'assurer avant l'analyse que la température des échantillons, des calibrateurs et des contrôles se situe entre 20 et 25°C. En raison des risques d'évaporation, il est recommandé de doser les échantillons, les contrôles et les calibrateurs dans les 2 heures qui suivent leur mise en place sur les analyseurs.

### Matériel fourni

Voir paragraphe « Réactifs - composition et concentrations »

### Matériel auxiliaire nécessaire

- Réf. 03052028, Elecsys SHBG CalSet, pour 4 x 1 ml
  - Réf. 11731416, Elecsys PreciControl Universal : PreciControl Universal 1 pour 2 x 3 ml et PreciControl Universal 2 pour 2 x 3 ml
  - Réf. 03609987, Elecsys Diluent MultiAssay, 2 x 18 ml, milieu de dilution de l'échantillon
  - Equipement habituel de laboratoire
  - Analyseur Elecsys 1010/2010 ou MODULAR ANALYTICS E170
- Matériel auxiliaire pour les analyseurs Elecsys 1010 et Elecsys 2010 :
- Réf. 11662988, Elecsys ProCell, 6 x 380 ml, tampon système
  - Réf. 11662970, Elecsys CleanCell, 6 x 380 ml, solution de lavage pour la cellule de mesure
  - Réf. 11930346, Elecsys SysWash, 1 x 500 ml, additif à la solution de lavage
  - Réf. 11933159, Adaptateur pour SysClean
  - Réf. 11706829, Elecsys 1010 AssayCup, 12 x 32 cuvettes réactionnelles
  - Réf. 11706802, Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 cuvettes réactionnelles
  - Réf. 11706799, Elecsys 2010 AssayTip, 30 x 120 embouts de pipette

Matériel auxiliaire pour l'analyseur MODULAR ANALYTICS E170 :

- Réf. 12135019, Elecsys ProCell M, 1 x 2 l, solution tampon
- Réf. 12135027, Elecsys CleanCell M, 1 x 2 l, solution de lavage pour la cellule de mesure
- Réf. 03023141, PC/CC-Cups, 50 godets pour la thermorégulation de ProCell M et CleanCell M
- Réf. 03005712, ProbeWash M, 12 x 70 ml, solution de lavage de l'aiguille en fin de série et entre les changements de réactifs
- Réf. 12102137, AssayCups/AssayTips Combimagazine M, 48 blocs de 84 tubes à essai/embouts de pipettes, sacs pour déchets
- Réf. 03023150, WasteLiner (sacs pour déchets)
- Réf. 03027651, SysClean Adapter M, adaptateur pour SysClean

Pour les trois analyseurs :

- Réf. 11298500, Elecsys SysClean, 5 x 100 ml, solution de lavage du système

Disponible uniquement aux Etats-Unis :

- Réf. 03562131, Elecsys SHBG CalCheck à trois niveaux de concentration

### Mode opératoire

Pour garantir le bon fonctionnement du test, se conformer aux instructions relatives à l'analyseur utilisé indiquées dans la présente notice. Pour les instructions spécifiques de l'analyseur, se référer au manuel d'utilisation approprié.

L'analyseur effectue automatiquement l'homogénéisation des microparticules. Les informations spécifiques du test mémorisées dans le code-barres doivent être saisies. Si, exceptionnellement, le code-barres ne peut être lu par l'appareil, saisir manuellement la série des 15 chiffres inscrits sur l'étiquette.

**Analyseurs MODULAR ANALYTICS E170 et Elecsys 2010** : amener les réactifs réfrigérés à env. 20°C avant le chargement et les placer dans le plateau réactifs de l'appareil thermostaté à 20°C. Eviter la formation de mousse. L'analyseur gère le contrôle de la température, l'ouverture et la fermeture des flacons. **Analyseur Elecsys 1010** : amener les réactifs réfrigérés à env. 20-25°C et les placer dans le plateau réactifs/échantillons de l'analyseur (thermostaté entre 20 et 25°C). Eviter la formation de mousse. **Ouvrir** les flacons avant la mise en route de l'analyseur, puis les **refermer**. Les replacer au réfrigérateur après la série de dosages.

### Calibration

Traçabilité : la méthode a été standardisée par rapport au premier standard international SHBG, code 95/560, du NIBSC (National Institute for Biological Standards and Control).

Le code-barres des réactifs Elecsys SHBG contient toutes les informations nécessaires à la calibration du lot. La courbe de référence est adaptée à l'analyseur à l'aide des calibrateurs Elecsys SHBG CalSet.

**Fréquence des calibrations** : effectuer une calibration par lot en utilisant du réactif frais (ayant été enregistré depuis au maximum 24 heures sur l'analyseur). Une nouvelle calibration est recommandée pour :

**Analyseurs MODULAR ANALYTICS E170 et Elecsys 2010** :

- après 1 mois (28 jours) pour un même lot de réactif
- après 7 jours pour un même flacon de réactif resté sur l'analyseur

**Analyseur Elecsys 1010** :

- à chaque nouveau coffret
- après 7 jours entre 20 et 25°C
- après 3 jours entre 25 et 32°C

**Pour les trois analyseurs** :

- quand elle s'avère nécessaire : par ex. si les résultats du contrôle de qualité se situent en dehors des limites de confiance.

### Contrôle de qualité

Utiliser Elecsys PreciControl Universal 1 et 2.

D'autres contrôles appropriés peuvent également être utilisés.

Il est recommandé de doser les sérums de contrôle en simple au moins une fois toutes les 24 heures pendant une routine, pour chaque nouveau coffret et lors d'une calibration. La fréquence des contrôles et les limites de confiance doivent être adaptées aux exigences du laboratoire. Les résultats doivent se situer dans les limites de confiance définies.

Chaque laboratoire devra établir la procédure à suivre si les résultats se situent en dehors de ces limites.

### Calcul des résultats

L'analyseur calcule automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon. Les résultats sont exprimés au choix en nmol/l, en µg/ml ou en mg/l.

Facteurs de conversion : nmol/l x 0,095 = µg/ml (mg/l)  
µg/ml (mg/l) x 10,53 = nmol/l

### Limites d'utilisation - interférences

Le test n'est pas influencé par l'ictère (bilirubine  $< 1026$  µmol/l ou  $< 60$  mg/dl), l'hémolyse (Hb  $< 1,8$  mmol/l ou  $< 2,9$  g/dl), la lipémie (Intralipid  $< 2700$  mg/dl) et la biotine ( $< 246$  nmol/l ou  $< 60$  ng/ml).

Critère d'acceptabilité : recouvrement  $\pm 10\%$  par rapport à la valeur initiale.

Chez les patients traités par de fortes doses de biotine ( $> 5$  mg/jour), il est recommandé d'effectuer le prélèvement de l'échantillon au moins 8 heures après la dernière administration.

Le résultat n'est pas influencé par le facteur rhumatoïde jusqu'à 1160 UI/ml. On n'a pas observé d'effet crochet jusqu'à 1000 nmol de SHBG/l.

L'influence de 16 médicaments fréquemment administrés a été recherchée *in vitro* : aucune interférence n'a été observée.

Comme dans tous les tests contenant des anticorps monoclonaux de souris, les échantillons de patients ayant reçu des préparations d'anticorps monoclonaux de souris à des fins thérapeutiques ou diagnostiques peuvent donner des résultats erronés.

Dans de rares cas, des titres très élevés d'anticorps anti-ruthénium peuvent conduire à des interférences.

Le test contient des additifs permettant de minimiser ces effets.

Dans des cas isolés, des titres très élevés d'anticorps anti-streptavidine peuvent conduire à des interférences.



12177374001V4

# SHBG

Human sex hormone-binding globulin

Pour le diagnostic, les résultats doivent toujours être confrontés aux données de l'anamnèse du patient, au tableau clinique et aux résultats d'autres examens.

**Domaine de mesure**

0,350-200 nmol/l (défini par la limite de détection et le maximum de la courbe de référence). Les taux situés au-dessous de la limite de détection sont exprimés de la manière suivante : < 0,350 nmol/l, et les taux situés au-dessus du domaine de mesure de la manière suivante : > 200 nmol/l ou jusqu'à 2000 nmol/l pour les échantillons dilués (au 1/10).

**Dilution des échantillons**

Les échantillons présentant une concentration en SHBG située au-dessus du domaine de mesure peuvent être dilués à l'aide du diluant Elecsys Diluent MultiAssay. Rapport de dilution recommandé : 1/10 (dilution manuelle ou automatique sur les analyseurs MODULAR ANALYTICS E170 et Elecsys 1010/2010). La concentration obtenue avec l'échantillon dilué doit être > 20 nmol/l. Si la dilution est effectuée manuellement, le résultat obtenu doit être multiplié par le facteur de dilution. Si la dilution est effectuée par l'analyseur, les logiciels des analyseurs MODULAR ANALYTICS E170 et Elecsys 1010/2010 tiennent compte de la dilution lors du calcul du résultat.

**Valeurs de référence**

Des études avec le test Elecsys SHBG ont été effectuées dans 6 centres hospitaliers (Belgique, Espagne et Allemagne) à partir d'échantillons d'hommes et de femmes apparemment sains. Les études cliniques, focalisées sur la détermination de la SHBG, ont inclus des dosages avec le test Elecsys Testostérone en parallèle.

Les résultats ont été évalués pour la SHBG, la testostérone et des paramètres (dont l'albumine) utilisés communément et dérivés de différents modes de calcul.<sup>9</sup>

- L'Index de Testostérone Libre (% ITL) ou Index d'Androgène Libre (% IAL), calculé sur une base m/m : ITL (%) = (testostérone en nmol/l / SHBG en nmol/l) x 100
- Testostérone libre (cTL) calculée en nmol/l et en %
- Testostérone biodisponible (cTB) calculée en nmol/l et en %

La TL et la TB ont été calculées à partir de TT et SHBG, et en association constante à l'albumine par rapport à la testostérone et une concentration moyenne d'albumine estimée à 4,3 g/dl.\*

N.B. : cette méthode est acceptable en routine mais n'est pas applicable pour les échantillons de patients présentant d'importantes anomalies des protéines plasmatiques. Pour ces patients, la concentration réelle en albumine doit être prise en considération.<sup>9</sup>

\* Une description détaillée sur la méthode de calcul est disponible sur demande. Se référer également au site [www.issam.ch/freetesto.htm](http://www.issam.ch/freetesto.htm).

Les résultats suivants ont été obtenus :

	SHBG (nmol/l)				Testostérone (nmol/l)		
	n	Médiane	5 <sup>e</sup> perc.	95 <sup>e</sup> perc.	Médiane	5 <sup>e</sup> perc.	95 <sup>e</sup> perc.
Hommes sains (17 à 65 ans)	143	29,9	14,5	48,4	13,7	4,51	26,3
Femmes saines (17 à 50 ans)	148	58,6	26,1	110	0,98	0,24	2,53
Femmes postménopausées, sans traitement	16	36,3	14,1	68,9	0,53	0,13	2,38

**Index de Testostérone Libre ou Index d'Androgène Libre**

	ITL ou IAL (%)			
	n	Médiane	5 <sup>e</sup> percentile	95 <sup>e</sup> percentile
Hommes sains (17 à 65 ans)	143	47,2	15,5	102
Femmes saines (17 à 50 ans)	148	1,58	0,38	5,91
Femmes postménopausées, sans traitement	16	1,68	0,39	7,44

cobas

**Testostérone libre calculée (voir ci-dessus)**

	n	cTL (nmol/L)			cTL (%)		
		Médiane	5 <sup>e</sup> perc.	95 <sup>e</sup> perc.	Médiane	5 <sup>e</sup> perc.	95 <sup>e</sup> perc.
Hommes sains (17 à 65 ans)	143	0,303	0,091	0,579	2,17	1,59	2,95
Femmes saines (17 à 50 ans)	148	0,012	0,003	0,037	1,23	0,76	2,06
Femmes postménopausées, sans traitement	16	0,010	0,002	0,037	1,68	1,09	2,67

**Testostérone biodisponible calculée (voir ci-dessus)**

	n	cTB (nmol/l)			cTB (%)		
		Médiane	5 <sup>e</sup> perc.	95 <sup>e</sup> perc.	Médiane	5 <sup>e</sup> perc.	95 <sup>e</sup> perc.
Hommes sains (17 à 65 ans)	143	7,10	2,14	13,6	50,9	37,3	69,1
Femmes saines (17 à 50 ans)	148	0,27	0,07	0,86	28,9	17,8	48,3
Femmes postménopausées, sans traitement	16	0,22	0,06	0,88	39,4	25,5	62,7

Chaque laboratoire devra vérifier la validité de ces valeurs et établir au besoin ses propres domaines de référence selon la population examinée.

**Performances analytiques**

Les performances analytiques indiquées ci-dessous sont représentatives. Les résultats obtenus au laboratoire peuvent différer de ceux-ci.

**Précision**

La reproductibilité a été déterminée à l'aide de réactifs Elecsys, de pools de sérums humains et de contrôles, selon un protocole modifié (EP5-A) du N.C.C.L.S. (National Committee for Clinical Laboratory Standards).

Chaque échantillon a été analysé 6 fois par jour pendant 10 jours (n = 60) ; précision intra-série sur l'analyseur MODULAR ANALYTICS E170, n = 21. Les résultats suivants ont été obtenus :

Elecsys 1010/2010	Echantillon	Précision intra-série			Précision totale	
		Moyenne nmol/l	s nmol/l	CV %	s nmol/l	CV %
	Sérum humain 1	14,1	0,30	2,1	0,39	2,7
	Sérum humain 2	44,2	1,05	2,4	1,24	2,8
	Sérum humain 3	204	5,61	2,7	11,4	5,6
	PreciControl U <sup>a</sup> 1	34,9	0,76	2,2	0,92	2,6
	PreciControl U2	19,0	0,41	2,2	0,52	2,7

b) U = Universal

MODULAR ANALYTICS E170	Echantillon	Précision intra-série			Précision totale		
		Moyenne nmol/l	s nmol/l	CV %	Moyenne nmol/l	s nmol/l	CV %
	Sérum humain 1	14,9	0,17	1,1	13,7	0,24	1,8
	Sérum humain 2	45,7	0,60	1,3	42,0	0,89	2,1
	Sérum humain 3	219	3,76	1,7	189	7,58	4,0
	PreciControl U1	35,3	0,46	1,3	33,1	0,63	1,9
	PreciControl U2	19,2	0,21	1,1	18,1	0,42	2,3

**Sensibilité analytique (limite inférieure de détection)**

0,35 nmol/l

La limite de détection correspond au plus faible taux d'analyte mesurable pouvant être distingué de zéro. Elle est obtenue par le calcul et représente la concentration du standard le plus faible de la courbe de référence + 2 écarts-type (calibrateur de référence, standard 1 + 2s, précision intra-série, n = 21).



# SHBG

Human sex hormone-binding globulin

## Comparaison de méthodes

Une comparaison du test Elecsys SHBG (y) avec un test SHBG du commerce (x), effectuée sur des échantillons de patients hospitalisés, a permis d'établir les corrélations suivantes :

Nombre d'échantillons analysés : 109

Passing/Bablok <sup>11</sup>	Régression linéaire
$y = 1,17x - 3,26$	$y = 1,15x - 1,82$
$\tau = 0,909$	$r = 0,981$
$s(\text{md68}) = 3,24$	$Sy,x = 4,15$

Les concentrations des échantillons étaient situées entre env. 11,2 et 155 nmol/l.

## Spécificité analytique

Les anticorps monoclonaux utilisés ne montrent pas de réactions croisées avec les substances suivantes :

AFP, CBG, DHT, estradiol, fibrinogène, IgA humaines, IgG humaines, plasminogène, TBG, testostérone, Tg, transferrine et TSH.

## Bibliographie

- Petra PH. The plasma sex steroid binding protein (SBP or SHBG). A critical review of recent developments on the structure, molecular biology and function. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1991;40:735-753.
- Avvakumov GV, Grishkovskaya I, Muller IA, Hammond GL. Resolution of the human sex hormone-binding globulin dimer interface and evidence for two steroid-binding sites per homodimer. *J Biol Chem* 2001;276:34453-34457.
- Hammond GL, Bochinifuso WP. Sex hormone-binding globulin/androgen-binding protein: steroid-binding and dimerization domains. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1995;53:543-552.
- Burger HG. Androgen production in women. *Fertil Steril* 2002;77:3-5.
- Davis S. Testosterone deficiency in women. *J Reprod Med* 2001;46:291-306.
- Rosner W, Hryb DJ, Saeed Khan M, Nakhla AM, Romas NA. Sex hormone-binding globulin mediates steroid hormone signal transduction at the plasma membrane. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1999;69:481-485.
- Burger HG, Davis SR. The role of androgen therapy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002;16:383-393.
- Pugeat M, Crave JC, Tournaire J, Forest MG. Clinical utility of sex hormone-binding globulin measurement. *Horm Res* 1996;45:148-155.
- Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3666-3672.
- Morley JE, Patrick P, Perry III HM. Evaluation of assays available to measure free testosterone. *Metabolism* 2002;51:554-609.
- Bablok W, et al. A General Regression Procedure for Method Transformation. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988;26:783-790.

## NOTIFICATION À L'ACHETEUR : LIMITED LICENSE

L'acquisition de ce réactif autorise l'acheteur à l'utiliser uniquement pour le diagnostic *in vitro* de produits d'origine humaine par technologie ECL. L'achat de ce réactif n'accorde aucun brevet général ou licence autre que le droit d'utilisation spécifié ci-dessus. Ce réactif ne doit pas être utilisé par l'acheteur à des fins de recherche et/ou de développement dans le domaine des sciences du vivant, pour des tests d'auto-surveillance par les patients, pour la recherche et/ou le développement de médicaments ni pour des analyses vétérinaires, alimentaires, environnementales et de l'eau.

Pour de plus amples informations, se référer au manuel de l'opérateur de l'analyseur utilisé, aux fiches techniques respectives, au dossier « Product Information » et aux notices d'utilisation de tous les réactifs nécessaires.

cobas

Les modifications importantes par rapport à la version précédente sont signalées par une barre verticale dans la marge. Les modifications concernant les données contenues dans le code-barres doivent être entrées manuellement.

©2005 Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim



## Annexe 8

11854593001V13

**FSH**

Hormone folliculo-stimulante

11775863 122

100 tests

• Réactifs utilisables sur les analyseurs suivants :

Elecsys 1010	Elecsys 2010	MODULAR ANALYTICS E170	cobas e 411	cobas e 601
•	•	•	•	•

**Français****Domaine d'utilisation**

Test immunologique pour la détermination quantitative *in vitro* de la FSH (follicle-stimulating hormone ou hormone folliculo-stimulante) dans le sérum et le plasma humains.

Ce test par électrochimiluminescence « ECLIA » s'utilise sur les analyseurs Elecsys et cobas e.

**Caractéristiques**

La FSH (hormone folliculo-stimulante), comme la LH (hormone lutéinisante) appartient à la famille des gonadotrophines. Ces deux hormones agissent conjointement sur les fonctions gonadiques (ovaires et testicules) et sur la croissance.<sup>1</sup>

Comme la LH, la TSH et l'hCG, la FSH est une glycoprotéine constituée de deux sous-unités (les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$ ). Son poids moléculaire est d'environ 32 000 D. Chez la femme, les gonadotrophines agissent au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire et des ovaires sur la régulation et le contrôle du cycle menstruel.<sup>2,3,4</sup>

La FSH et la LH sont relarguées des cellules gonadotropes de l'anté-hypophyse de façon pulsatile. Les niveaux de concentration des hormones circulantes sont sous le rétrocontrôle de l'hypothalamus. Dans les ovaires, la FSH et la LH stimulent la croissance et la maturation des follicules qui sont le lieu de synthèse des estrogènes.

La concentration en FSH atteint un pic au milieu du cycle, bien que moins marqué que pour la LH. Au cours de la ménopause, des concentrations élevées en FSH sont dues à la modification de la fonction ovarienne et à la diminution de la sécrétion des estrogènes.<sup>3,4</sup>

Chez l'homme, la FSH induit la spermatogénèse.

La détermination de la FSH est utilisée pour déterminer les causes de dysfonctionnements de l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonades.

Le dosage associé de la FSH et de la LH est indiqué dans les cas suivants : les maladies congénitales à aberrations chromosomiques, les aménorrhées, les ovaires polykystiques et le suivi des ménopauses. Une diminution des taux de gonadotrophines chez l'homme provoque une azoospermie.<sup>1,3,5,6</sup> Le test Elecsys FSH fait intervenir deux anticorps monoclonaux spécifiques de la FSH ; les réactions croisées avec LH, TSH, hCG, hGH et hPL (lactogène placentaire humain) sont négligeables.

**Principe**

Méthode « sandwich ». Durée totale du cycle analytique : 18 minutes

- 1<sup>ère</sup> incubation : une prise d'essai de 40  $\mu$ L est mise en présence d'un anticorps monoclonal anti-FSH spécifique biotinylé et d'un anticorps monoclonal anti-FSH spécifique marqué au ruthénium.<sup>a</sup>. Il se forme un « sandwich ».
- 2<sup>e</sup> incubation : les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunologique est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.
- Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.
- Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans le code-barres du réactif.

a)  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  : Tris(2,2'-bipyridyl)ruthénium(II)

cobas®

**Réactifs - composition et concentrations**

- M Microparticules tapissées de streptavidine, 1 flacon contenant 6,5 mL (bouchon transparent) : microparticules tapissées de streptavidine 0,72 mg/mL ; conservateur
- R1 Ac anti-FSH-biotine (bouchon gris), 1 flacon contenant 10 mL : anticorps monoclonal de souris anti-FSH biotinylé 0,5 mg/L ; tampon MES 50 mmol/L, pH 6,0 ; conservateur
- R2 Ac anti-FSH-Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> (bouchon noir), 1 flacon contenant 10 mL : anticorps monoclonal de souris anti-FSH marqué au ruthénium 0,8 mg/L ; tampon MES 50 mmol/L, pH 6,0 ; conservateur

**Précautions d'emploi et mises en garde**

Pour diagnostic *in vitro*

Observer les précautions habituelles de manipulation en laboratoire.

L'élimination de tous les déchets doit être effectuée conformément aux dispositions légales.

Fiche de sécurité disponible sur demande pour les professionnels.

Éviter la formation de mousse dans les réactifs et les échantillons de tous types (échantillons de patients, calibrateurs et contrôles).

**Préparation des réactifs**

Les réactifs contenus dans le coffret sont prêts à l'emploi et ne peuvent être utilisés séparément.

Toutes les informations nécessaires au déroulement du test sont mémorisées sur le code-barres des flacons de réactifs et doivent être saisies.

**Conservation et stabilité**

Conservation entre 2 et 8°C.

Ranger le coffret Elecsys FSH en position verticale, de manière à ce que toutes les microparticules soient rassemblées lors de l'homogénéisation qui précède l'analyse.

Stabilité :

Avant ouverture, entre 2 et 8°C :	jusqu'à la date de péremption indiquée
Après ouverture, entre 2 et 8°C :	12 semaines
Sur MODULAR ANALYTICS E170 et cobas e 601 :	8 semaines
Sur Elecsys 2010 et cobas e 411 :	8 semaines
Sur Elecsys 1010 :	4 semaines (conservation alternée au réfrigérateur et dans l'appareil entre 20 et 25°C, flacons ouverts au maximum 20 heures).

**Prélèvement et préparation des échantillons**

Seuls les types d'échantillons suivants ont été testés :

Sérum recueilli sur tubes standard ou contenant un gel séparateur.

Plasma recueilli sur héparinate de lithium, de sodium, d'ammonium ou 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 ou 14% inférieurs aux concentrations obtenues dans le sérum. 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  $> 0,95$ .

Stabilité : 14 jours entre 2 et 8°C, 6 mois à -20°C.<sup>7</sup> Une seule congélation possible.

Stabilité du sérum recueilli sur tube à gel séparateur : 48 heures entre 2 et 8°C (voir les indications données par le fabricant des tubes).

Les différents types d'échantillons indiqués ci-dessus ont été testés à l'aide d'une sélection de tubes de prélèvement disponibles dans le commerce au moment du test : les tubes de prélèvement des différents fabricants n'ont pas tous été testés. Les systèmes de prélèvement du sang de divers fabricants peuvent contenir différents matériaux pouvant, dans certains cas, influencer le résultat du test. En cas d'utilisation de tubes primaires (systèmes de prélèvement du sang), suivre les instructions données par le fabricant.

Les échantillons qui contiennent un précipité doivent être centrifugés avant l'analyse. Ne pas utiliser d'échantillons inactivés par la chaleur. Les échantillons ou contrôles stabilisés par de l'azide ne doivent pas être utilisés.



# FSH

## Hormone folliculo-stimulante

S'assurer avant l'analyse que la température des échantillons, des calibrateurs et des contrôles se situe entre 20 et 25°C.

En raison des risques d'évaporation, il est recommandé de doser les échantillons, les contrôles et les calibrateurs dans les 2 heures qui suivent leur mise en place sur les analyseurs.

### Matériel fourni

Voir paragraphe « Réactifs - composition et concentrations ».

### Matériel auxiliaire nécessaire

- Réf. 03032680, FSH CalSet II pour 4 x 1 mL
- Réf. 11731416, PreciControl Universel : PreciControl Universel 1 pour 2 x 3 mL et PreciControl Universel 2 pour 2 x 3 mL
- Equipement habituel de laboratoire
- Analyseur Elecsys 1010/2010, MODULAR ANALYTICS E170 ou **cobas e**

Matériel auxiliaire pour les analyseurs Elecsys 1010/2010 et **cobas e 411** :

- Réf. 11662988, ProCell, 6 x 380 mL, tampon système
- Réf. 11662970, CleanCell, 6 x 380 mL, solution de lavage pour la cellule de mesure
- Réf. 11930346, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL, additif à la solution de lavage
- Réf. 11933159, Adaptateur pour SysClean
- Réf. 11706829, Elecsys 1010 AssayCup, 12 x 32 cuvettes réactionnelles
- Réf. 11706802, Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 cuvettes réactionnelles
- Réf. 11706799, Elecsys 2010 AssayTip, 30 x 120 embouts de pipette

Matériel auxiliaire pour les analyseurs MODULAR ANALYTICS E170 et **cobas e 601** :

- Réf. 12135019, ProCell M, 1 x 2 L, solution tampon
- Réf. 12135027, CleanCell M, 1 x 2 L, solution de lavage pour la cellule de mesure
- Réf. 03023141, PC/CC-Cups, 12 godets pour la thermorégulation de ProCell M et CleanCell M
- Réf. 03005712, ProbeWash M, 12 x 70 mL, solution de lavage de l'aiguille en fin de série et entre les changements de réactifs
- Réf. 03004899, PreClean M, 5 x 600 mL, solution de lavage avant la détection
- Réf. 12102137, AssayTip/AssayCup Combimagazine M, 48 blocs de 84 tubes à essai/embouts de pipettes, sacs pour déchets
- Réf. 03023150, WasteLiner (sacs pour déchets)
- Réf. 03027651, SysClean Adapter M, adaptateur pour SysClean

Pour tous les analyseurs :

- Réf. 11298500, Elecsys SysClean, 5 x 100 mL, solution de lavage du système

Disponible uniquement aux Etats-Unis :

- Réf. 11776827, Elecsys FSH CalCheck à trois niveaux de concentration

### Réalisation du test

Pour garantir le bon fonctionnement du test, se conformer aux instructions relatives à l'analyseur utilisé indiquées dans la présente notice. Pour les instructions spécifiques de l'analyseur, se référer au manuel d'utilisation approprié.

L'analyseur effectue automatiquement l'homogénéisation des microparticules.

Les informations spécifiques du test mémorisées dans le code-barres doivent être saisies. Si, exceptionnellement, le code-barres ne peut être lu par l'appareil, saisir manuellement la série des 15 chiffres inscrits sur l'étiquette.

Analyseurs MODULAR ANALYTICS E170, Elecsys 2010 ou **cobas e** : amener les réactifs réfrigérés à env. 20°C avant le chargement et les placer dans le plateau réactifs de l'appareil thermostaté à 20°C. Eviter la formation de mousse. L'analyseur **gère** le contrôle de la température, l'ouverture et la fermeture des flacons.

Analyseur Elecsys 1010 : amener les réactifs réfrigérés à env. 20-25°C et les placer dans le plateau réactifs/échantillons de l'analyseur (thermostaté entre 20 et 25°C). Eviter la formation de mousse. **Ouvrir** les flacons avant la mise en route de l'analyseur, puis les **refermer**. Les replacer au réfrigérateur après la série de dosages.

### Calibration

Tracabilité : la méthode a été standardisée par rapport au test Enzymun-Test FSH, lui-même standardisé par rapport à la deuxième préparation internationale : 2nd IRP WHO reference standard 78/549.

Le code-barres des réactifs Elecsys FSH contient toutes les informations nécessaires à la calibration du lot. La courbe de référence est adaptée à l'analyseur à l'aide des calibrateurs Elecsys FSH CalSet II.

*Fréquence des calibrations* : effectuer une calibration par lot en utilisant du réactif frais (ayant été enregistré depuis au maximum 24 heures sur l'analyseur). Une nouvelle calibration est recommandée pour :

- Analyseurs MODULAR ANALYTICS E170, Elecsys 2010 ou **cobas e** :
- après 1 mois (28 jours) pour un même lot de réactif
- après 7 jours pour un même flacon de réactif resté sur l'analyseur

Analyseur Elecsys 1010 :

- à chaque nouveau coffret
- après 7 jours entre 20 et 25°C
- après 3 jours entre 25 et 32°C

Pour les trois analyseurs :

- quand elle s'avère nécessaire : par ex. si les résultats du contrôle de qualité se situent en dehors des limites de confiance.

### Contrôle de qualité

Utiliser Elecsys PreciControl Universel 1 et 2.

D'autres contrôles appropriés peuvent également être utilisés.

Il est recommandé de doser les sérums de contrôle en simple au moins une fois toutes les 24 heures pendant une routine, pour chaque nouveau coffret et lors d'une calibration. La fréquence des contrôles et les limites de confiance doivent être adaptées aux exigences du laboratoire. Les résultats doivent se situer dans les limites de confiance définies.

Chaque laboratoire devra établir la procédure à suivre si les résultats se situent en dehors de ces limites.

### Calcul des résultats

L'analyseur calcule automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon. Les résultats sont exprimés au choix en mUI/mL ou en UI/L.

### Limites d'utilisation - interférences

Le test n'est pas influencé par l'ictère (bilirubine < 64 mg/dL ou < 1094 µmol/L), l'hémolyse (Hb < 1,0 g/dL ou < 0,621 mmol/L), la lipémie (Intralipid < 1900 mg/dL) et la biotine (< 246 nmol/L ou < 60 ng/mL).

Critère d'acceptabilité : recouvrement ± 10% par rapport à la valeur initiale.

Chez les patients traités par de fortes doses de biotine (> 5 mg/jour), il est recommandé d'effectuer le prélèvement de l'échantillon au moins 8 heures après la dernière administration.

Le résultat n'est pas influencé par le facteur rhumatoïde jusqu'à 2250 UI/mL.

On n'a pas observé d'effet crochet jusqu'à 2000 mUI de FSH/mL.

L'influence de 17 médicaments fréquemment administrés a été recherchée *in vitro* : aucune interférence n'a été observée.

Comme dans tous les tests contenant des anticorps monoclonaux de souris, les échantillons de patients ayant reçu des préparations d'anticorps monoclonaux de souris à des fins thérapeutiques ou diagnostiques peuvent donner des résultats erronés.

Dans de rares cas, des titres très élevés d'anticorps anti-ruthénium peuvent conduire à des interférences.

Le test contient des additifs permettant de minimiser ces effets.

Dans des cas isolés, des titres très élevés d'anticorps anti-streptavidine peuvent conduire à des interférences.

Pour le diagnostic, les résultats doivent toujours être confrontés aux données de l'anamnèse du patient, au tableau clinique et aux résultats d'autres examens.

### Domaine de mesure

0,100-200,0 mUI/mL (défini par la limite de détection et le maximum de la courbe de référence). Les taux situés au-dessous de la limite de détection sont exprimés de la manière suivante : < 0,100 mUI/mL, et les taux situés au-dessus de la limite de détection de la manière suivante : > 200,0 mUI/mL.

### Dilution des échantillons

Etant donné l'étendue du domaine de mesure, une dilution des échantillons n'est pas nécessaire.



11854593001V13

**FSH**

Hormone folliculo-stimulante

**Valeurs de référence**

Résultats d'études effectuées avec le test Elecsys FSH :

Population <sup>b</sup>	n	FSH (mUI/mL)		
		Percentile		
		50 <sup>e</sup>	5 <sup>e</sup>	95 <sup>e</sup>
Hommes	319	4,6	1,5	12,4
Femmes				
• Phase folliculaire	376	6,9	3,5	12,5
• Phase ovulatoire	56	12,3	4,7	21,5
• Phase lutéale	349	3,6	1,7	7,7
• Postménopause	181	67,0	25,8	134,8

b) les valeurs de référence concernant les enfants sont à disposition sur demande et figurent dans le dossier Product information Elecsys FSH.

**Quotient LH/FSH :** Différents quotients LH/FSH ont été calculés à partir de résultats de dosages effectués sur des échantillons de femmes en âge de procréer avec le test Elecsys LH et le test Elecsys FSH.

Les médianes suivantes ont été obtenues :

Phase folliculaire : 0,82 (n = 315)

Phase lutéale : 1,12 (n = 279)

Chaque laboratoire devra vérifier la validité de ces valeurs et établir au besoin ses propres domaines de référence selon la population examinée.

**Performances analytiques**

Les performances analytiques indiquées ci-dessous sont représentatives. Les résultats obtenus au laboratoire peuvent différer de ceux-ci.

**Précision**

La reproductibilité a été déterminée à l'aide de réactifs Elecsys, de pools de sérums humains et de contrôles, selon un protocole modifié (EP5-A) du N.C.C.L.S. (National Committee for Clinical Laboratory Standards). Chaque échantillon a été analysé 6 fois par jour pendant 10 jours (n = 60) ; précision intra-série sur l'analyseur MODULAR ANALYTICS E170, n = 21. Les résultats suivants ont été obtenus :

Analyseurs Elecsys 1010/2010 et cobas e 411					
Echantillon	Moyenne mUI/mL	Précision intra-série		Précision totale	
		DS mUI/mL	CV %	DS 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
PreciControl Universal 1	11,1	0,22	2,0	0,41	3,7
PreciControl Universal 2	28,9	0,40	1,4	0,85	2,9

Analyseurs MODULAR ANALYTICS E170 et cobas e 601						
Echantillon	Précision intra-série			Précision totale		
	Moyenne mUI/mL	DS mUI/mL	CV %	Moyenne mUI/mL	DS mUI/mL	CV %
Sérum humain 1	5,97	0,15	2,6	5,33	0,19	3,6
Sérum humain 2	54,4	1,55	2,8	45,9	1,70	3,7
Sérum humain 3	178	4,54	2,5	229	10,3	4,5
PreciControl Universal 1	9,53	0,14	1,5	8,29	0,33	4,0
PreciControl Universal 2	24,6	0,31	1,3	21,6	0,84	3,9

**Sensibilité analytique (limite inférieure de détection)**

< 0,10 mUI/mL

La limite de détection correspond à la plus faible concentration en analyte mesurable pouvant être distinguée de zéro. Elle est obtenue par le calcul et représente la concentration du standard le plus faible de la courbe de référence + 2 écarts-type (calibrateur de référence, standard 1 + 2DS, précision intra-série, n = 21).

cobas<sup>®</sup>**Comparaison de méthodes**

Une comparaison entre le test Elecsys FSH (y) et le test Enzymun-Test FSH (x), effectuée sur des échantillons de patients hospitalisés, a permis d'établir les corrélations suivantes (mUI/mL) :

Nombre d'échantillons analysés : 160

Passing/Bablok<sup>9</sup>

y = 1,093x + 0,213

τ = 0,944

Régression linéaire

y = 1,098x + 0,114

r = 0,998

Les concentrations des échantillons étaient situées entre env. 0,65 et 152 mUI/mL.

**Spécificité analytique**

Les anticorps monoclonaux utilisés présentent les réactions croisées suivantes : LH, TSH, hCG, hGH et hPL < 0,1%

**Bibliographie**

- Johnson MR, Carter G, Grint C, Lightman SL. Relationship between ovarian steroids, gonadotropin and relaxin during the menstrual cycle. *Acta Endocrinol* 1983;129/2:121-125.
- Beastall GH, Ferguson KM, O'Reilly DSJ, Seth J, Sheridan B. Assays for follicle stimulating hormone and luteinizing hormone: Guidelines for the provision of a clinical biochemistry service. *Ann Clin Biochem* 1987;24:246-262.
- Runnebaum B, Rabe T. *Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin* Springer Verlag 1994. Volume 1:17253-255, Volume 2:152-154 360 348. ISBN 3-540-57345-3, ISBN 3-540-57347-X.
- Juhl UM, Rippegather G, Weller J, Zawta B. *Important Facts on Reproduction Medicine/Fertility Diagnosis, Questions and Answers*. 1994; Boehringer Mannheim, Réf. 1322958.
- Schmidt-Mathiesen H. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Schattauer Verlag 1992.
- Scott MG, Ladenson JH, Green ED, Gast MJ. Hormonal evaluation of female infertility and reproductive disorders. *Clin Chem* 1989;35:620-630.
- DG Klinische Chemie Mitteilungen 1995;26(5):210.
- Bablok W, et al. A General Regression Procedure for Method Transformation. *J Clin Chem Biochem* 1988;26:783-790.

**NOTIFICATION À L'ACHETEUR : LIMITED LICENSE**

L'acquisition de ce réactif autorise l'acheteur à l'utiliser uniquement pour le diagnostic *in vitro* de produits d'origine humaine par technologie ECL. L'achat de ce réactif n'accorde aucun brevet général ou licence autre que le droit d'utilisation spécifié ci-dessus. Ce réactif ne doit pas être utilisé par l'acheteur à des fins de recherche et/ou de développement dans le domaine des sciences du vivant, pour des tests d'auto-surveillance par les patients, pour la recherche et/ou le développement de médicaments ni pour des analyses vétérinaires, alimentaires, environnementales et de l'eau.

Pour de plus amples informations, se référer au manuel de l'opérateur de l'analyseur utilisé, aux fiches techniques respectives, au dossier « Product Information » et aux notices d'utilisation de tous les réactifs nécessaires.

Les modifications importantes par rapport à la version précédente sont signalées par une barre verticale dans la marge. Les modifications concernant les données contenues dans le code-barres doivent être entrées manuellement.  
©2006 Roche Diagnostics.

CE

Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim

Roche



## Annexe 9

11818252001V13

**LH**

Hormone lutéinisante

11732234 122

100 tests

## Français

## Domaine d'utilisation

Test immunologique pour la détermination quantitative in vitro de l'hormone lutéinisante dans le sérum et le plasma humains.

Ce test par électrochimiluminescence « ECLIA » s'utilise sur les analyseurs Elecsys 1010/2010 et MODULAR ANALYTICS E170 (module Elecsys) de Roche.

## Généralités

Comme la FSH (hormone folliculostimulante), la LH (hormone lutéinisante) appartient à la famille des gonadotrophines. Ces deux hormones agissent conjointement sur les fonctions gonadiques (ovaires et testicules) et sur la croissance.<sup>1,2,3</sup>

Comme la FSH, la TSH et l'hCG, la LH est une glycoprotéine constituée de deux sous-unités (les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$ ). Cette hormone protéique, constituée de 121 acides aminés<sup>2</sup> et de trois chaînes glucidiques, a un poids moléculaire d'environ 29 500 daltons.<sup>3</sup>

Chez la femme, les gonadotrophines agissent au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire et des ovaires sur la régulation et le contrôle du cycle menstruel.<sup>4,5</sup>

La LH et la FSH sont relarguées des cellules gonadotropes de l'anté-hypophyse de façon pulsatile et atteignent les ovaires par le sang. Dans les ovaires, les gonadotrophines stimulent la croissance et la maturation des follicules ainsi que la synthèse des œstrogènes et de la progestérone. Le taux de LH atteint un pic au milieu du cycle et induit l'ovulation et la formation du corps jaune, dont le principal produit de sécrétion est la progestérone. La LH stimule la production de testostérone dans les cellules de Leydig.<sup>6</sup>

La détermination de la LH est utilisée pour déterminer les causes de dysfonctionnements de l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonades. Le dosage associé de la LH et de la FSH est indiqué dans les cas suivants : maladies congénitales à aberrations chromosomiques, ovaires polykystiques, aménorrhées, suivi des ménopauses et présomption de déficience des cellules de Leydig.<sup>1,4,5</sup>

Le test Elecsys LH utilise deux anticorps monoclonaux spécifiques de la LH humaine. Les deux anticorps spécifiques utilisés reconnaissent des sites particuliers : les anticorps biotinylés reconnaissent un épitope constitué des deux sous-unités, les anticorps marqués au ruthénium<sup>8</sup> reconnaissent un épitope de la chaîne  $\beta$ . De ce fait, les réactions croisées que présente le test Elecsys LH avec la FSH, la TSH, l'hCG, l'hGH et l'hPL (lactogène placentaire humain) sont négligeables.

a) Tris(2,2'-bipyridyl)ruthénium(II)-complex Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>

## Principe

Méthode « sandwich ». Durée totale du cycle analytique : 18 minutes.

- 1<sup>ère</sup> incubation : une prise d'essai de 20  $\mu$ l d'échantillon est mise en présence d'un anticorps monoclonal anti-LH spécifique biotinylé et d'un anticorps monoclonal anti-LH spécifique marqué au ruthénium. Il se forme un « sandwich ».
- 2<sup>e</sup> incubation : les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunologique est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.
- Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.
- Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Une courbe de référence est mémorisée dans le code-barres du réactif et est réajustée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en deux points.

## Réactifs - composition et concentrations

Coffret Elecsys LH, Réf. 11732234 pour 100 tests

- M Microparticules tapissées de streptavidine, 1 flacon contenant 6,5 ml (bouchon transparent) : microparticules tapissées de streptavidine 0,72 mg/ml ; capacité de liaison : 470 ng de biotine/mg de microparticules, conservateur.

cobas

- R1 Anticorps anti-LH-biotine (bouchon gris), 1 flacon contenant 10 ml : anticorps monoclonal (de souris) anti-LH marqué à la biotine 2,0 mg/l ; tampon TRIS 50 mmol/l, pH 8,0 ; conservateur.
- R2 Anticorps anti-LH-Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> (bouchon noir), 1 flacon contenant 10 ml : anticorps monoclonal (de souris) anti-LH marqué au ruthénium 0,3 mg/l ; tampon TRIS 50 mmol/l, pH 8,0 ; conservateur.

## Précautions d'emploi et mises en garde

Pour diagnostic *in vitro*

Observer les précautions habituelles de manipulation en laboratoire. L'élimination de tous les déchets doit être effectuée conformément aux dispositions légales.

Fiche de données de sécurité disponible sur demande pour les professionnels. **Éviter la formation de mousse dans les réactifs et les échantillons de tous types (échantillons de patients, calibrateurs et contrôles).**

## Préparation des réactifs

Les réactifs contenus dans le coffret sont prêts à l'emploi et ne peuvent être utilisés séparément.

Toutes les informations nécessaires au déroulement du test sont mémorisées sur le code-barres des flacons de réactifs et doivent être saisies.

## Conservation et stabilité

Conservation entre 2 et 8°C.

Ranger le coffret Elecsys LH en position verticale, de manière à ce que toutes les microparticules soient rassemblées lors de l'homogénéisation qui précède l'analyse.

Stabilité :

- |                                   |  |
|-----------------------------------|--|
| Avant ouverture, entre 2 et 8°C : | jusqu'à la date de péremption indiquée   |
| Après ouverture, entre 2 et 8°C : | 12 semaines  |
| Sur MODULAR ANALYTICS E170 :      | 8 semaines   |
| Sur Elecsys 2010 :                | 8 semaines   |
| Sur Elecsys 1010 :                | 4 semaines (conservation alternée au réfrigérateur et dans l'appareil entre 20 et 25°C, flacons ouverts au maximum 20 heures). |

## Prélèvement et préparation des échantillons

Seuls les échantillons suivants ont été testés et peuvent être utilisés.

Sérum recueilli sur tubes 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.

Stabilité : 14 jours entre 2 et 8°C, 6 mois à -20°C. Ne congeler qu'une fois.<sup>7</sup>

Les différents types d'échantillons indiqués ci-dessus ont été testés à l'aide d'une sélection de tubes de prélèvement disponibles dans le commerce au moment du test : les tubes de prélèvement de tous les fabricants n'ont pas tous été testés. Les systèmes de prélèvement du sang de divers fabricants peuvent contenir différents matériaux pouvant, dans certains cas, affecter le résultat du test. En cas d'utilisation de tubes primaires (systèmes de prélèvement du sang), suivre les instructions données par le fabricant. Les échantillons qui contiennent un précipité doivent être centrifugés avant l'analyse. Ne pas utiliser d'échantillons inactivés par la chaleur. Les échantillons ou contrôles stabilisés par de l'azide ne doivent pas être utilisés. S'assurer avant l'analyse que la température des échantillons, des calibrateurs et des contrôles se situe entre 20 et 25°C.

En raison des risques d'évaporation, il est recommandé de doser les échantillons, les contrôles et les calibrateurs dans les 2 heures qui suivent leur mise en place sur les analyseurs.

## Matériel fourni

Voir paragraphe « Réactifs - composition et concentrations »



**LH**

Hormone lutéinisante

**Matériel auxiliaire nécessaire**

- Réf. 03561097, Elecsys LH CalSet II, pour 4 x 1 ml
- Réf. 11731416, Elecsys PreciControl Universel : PreciControl Universel 1 pour 2 x 3 ml et PreciControl Universel 2 pour 2 x 3 ml
- Equipement habituel de laboratoire
- Analyseur Elecsys 1010/2010 ou MODULAR ANALYTICS E170

Matériel auxiliaire pour les analyseurs Elecsys 1010 et Elecsys 2010 :

- Réf. 11662988, Elecsys ProCell, 6 x 380 ml, tampon système
- Réf. 11662970, Elecsys CleanCell, 6 x 380 ml, solution de lavage pour la cellule de mesure
- Réf. 11930346, Elecsys SysWash, 1 x 500 ml, additif à la solution de lavage
- Réf. 11933159, Adaptateur pour SysClean
- Réf. 11706829, Elecsys 1010 AssayCup, 12 x 32 cuvettes réactionnelles ou Réf. 11706802, Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 cuvettes réactionnelles
- Réf. 11706799, Elecsys 2010 AssayTip, 30 x 120 embouts de pipette

Matériel auxiliaire pour l'analyseur MODULAR ANALYTICS E170 :

- Réf. 12135019, Elecsys ProCell M, 1 x 2 l, solution tampon
- Réf. 12135027, Elecsys CleanCell M, 1 x 2 l, solution de lavage pour la cellule de mesure
- Réf. 03023141, PC/CC-Cups, 50 godets pour la thermorégulation de ProCell M et CleanCell M
- Réf. 03005712, ProbeWash M, 12 x 70 ml, solution de lavage de l'aiguille en fin de série et entre les changements de réactifs
- Réf. 12102137, AssayCups/AssayTips Combimagazine M, 48 blocs de 84 tubes à essai/embouts de pipettes, sacs pour déchets
- Réf. 03023150, WasteLiner (sacs pour déchets)
- Réf. 03027651, SysClean Adapter M, adaptateur pour SysClean

Pour les trois analyseurs :

- Réf. 11298500, Elecsys SysClean, 5 x 100 ml, solution de lavage du système

Disponible uniquement aux Etats-Unis :

- Réf. 11776819, Elecsys LH CalCheck à trois niveaux de concentration

**Mode opératoire**

Pour garantir le bon fonctionnement du test, se conformer aux instructions relatives à l'analyseur utilisé indiquées dans la présente notice. Pour les instructions spécifiques de l'analyseur, se référer au manuel d'utilisation approprié.

L'analyseur effectue automatiquement l'homogénéisation des microparticules. Les informations spécifiques du test mémorisées dans le code-barres doivent être saisies. Si, exceptionnellement, le code-barres ne peut être lu par l'appareil, saisir manuellement la série des 15 chiffres inscrits sur l'étiquette. **Analyseurs MODULAR ANALYTICS E170 et Elecsys 2010** : amener les réactifs réfrigérés à env. 20°C avant le chargement et les placer dans le plateau réactifs de l'appareil thermostaté à 20°C. Eviter la formation de mousse. L'analyseur **gère** le contrôle de la température, l'ouverture et la fermeture des flacons. **Analyseur Elecsys 1010** : amener les réactifs réfrigérés à env. 20-25°C et les placer dans le plateau réactifs/échantillons de l'analyseur (thermostaté entre 20 et 25°C). Eviter la formation de mousse. **Ouvrir** les flacons avant la mise en route de l'analyseur, puis les **refermer**. Les replacer au réfrigérateur après la série de dosages.

**Calibration**

Traçabilité : la méthode a été standardisée par rapport à la deuxième préparation internationale (N.I.B.S.C.) 80/552. Le code-barres des réactifs Elecsys LH contient toutes les informations nécessaires à la calibration du lot. La courbe de référence est adaptée à l'analyseur à l'aide des calibrateurs Elecsys LH CalSet II.

**Fréquence des calibrations** : effectuer une calibration par lot en utilisant du réactif frais (ayant été enregistré depuis au maximum 24 heures sur l'analyseur). Une nouvelle calibration est recommandée pour :

**Analyseurs MODULAR ANALYTICS E170 et Elecsys 2010** :

- après 1 mois (28 jours) pour un même lot de réactif
- après 7 jours pour un même flacon de réactif resté sur l'analyseur

**Analyseur Elecsys 1010 :**

- à chaque nouveau coffret
- après 7 jours entre 20 et 25°C
- après 3 jours entre 25 et 32°C

Pour les trois analyseurs :

- quand elle s'avère nécessaire : par ex. si les résultats du contrôle de qualité se situent en dehors des limites de confiance.

Le logiciel de l'appareil vérifie la validité de la courbe et affiche les anomalies.

**Contrôle de qualité**

Utiliser Elecsys PreciControl Universel 1 et 2.

D'autres contrôles appropriés peuvent également être utilisés.

Il est recommandé de doser les sérums de contrôle en simple au moins une fois toutes les 24 heures pendant une routine, pour chaque nouveau coffret et lors d'une calibration. La fréquence des contrôles et les limites de confiance doivent être adaptées aux exigences du laboratoire. Les résultats doivent se situer dans les limites de confiance définies.

Chaque laboratoire devra établir la procédure à suivre si les résultats se situent en dehors de ces limites.

**Calcul des résultats**

L'analyseur calcule automatiquement la concentration en analyte de **chaque** échantillon. Les résultats sont exprimés au choix en mUI/ml ou en UI/l.

**Limites d'utilisation - interférences**

Le test n'est pas influencé par l'ictère (bilirubine < 1129 µmol/l ou < 66 mg/dl), l'hémolyse (Hb < 0,621 mmol/l ou < 1 g/dl), la lipémie (Intralipid < 1900 mg/dl) et la biotine < 205 nmol/l ou < 50 ng/ml.

Critère d'acceptabilité : recouvrement ± 10% par rapport à la valeur initiale. Chez les patients traités par de fortes doses de biotine (> 5 mg/jour), il est recommandé d'effectuer le prélèvement de l'échantillon au moins 8 heures après la dernière administration.

Le résultat n'est pas influencé par le facteur rhumatoïde jusqu'à 1500 UI/ml.

On n'a pas observé d'effet crochet jusqu'à 1150 mUI de LH/ml.

L'influence de 17 médicaments fréquemment administrés a été recherchée *in vitro* : aucune interférence n'a été observée.

Le test Elecsys LH n'a pas été testé sur des sérums de nouveau-nés.

Comme dans tous les tests contenant des anticorps monoclonaux de souris, les échantillons de patients ayant reçu des préparations d'anticorps monoclonaux de souris à des fins thérapeutiques ou diagnostiques peuvent donner des résultats erronés.

Dans de rares cas, des titres très élevés d'anticorps anti-streptavidine ou anti-ruthénium peuvent conduire à des interférences.

Le test contient des additifs permettant de minimiser ces effets.

Pour le diagnostic, les résultats doivent toujours être confrontés aux données de l'anamnèse du patient, au tableau clinique et aux résultats d'autres examens.

**Domaine de mesure**

0,100-200 mUI/ml (défini par la limite de détection et le maximum de la courbe de référence). Les taux situés au-dessous de la limite de détection sont exprimés de la manière suivante : < 0,100 mUI/ml, et les taux situés au-dessus de la limite de détection de la manière suivante : > 200 mUI/ml.

**Dilution des échantillons**

Etant donné l'étendue du domaine de mesure, une dilution des échantillons n'est pas nécessaire.

**Valeurs de référence**

Résultats d'études effectuées avec le test Elecsys LH :

Population <sup>b</sup>	n	LH mUI/ml		
		Percentile		
		50 <sup>e</sup>	5 <sup>e</sup>	95 <sup>e</sup>
Hommes	322	4,0	1,7	8,6
Femmes				
• Phase folliculaire	316	5,9	2,4	12,6
• Phase ovulatoire	56	30,8	14,0	95,6
• Phase lutéale	280	4,3	1,0	11,4
• Postménopause	132	29,1	7,7	58,5

<sup>b</sup> les valeurs de référence concernant les enfants sont à disposition sur demande et figurent dans le dossier Product information Elecsys LH.



11818252001V13

**LH****Hormone lutéinisante**

**Quotient LH/FSH :** Différents quotients LH/FSH ont été calculés à partir de résultats de dosages effectués sur des échantillons de femmes en âge de procréer avec le test Elecsys LH et le test Elecsys FSH.

Les médianes suivantes ont été obtenues :

Phase folliculaire : 0,82 (n = 315)

Phase lutéale : 1,12 (n = 279)

Chaque laboratoire devra vérifier la validité de ces valeurs et établir au besoin ses propres domaines de référence selon la population examinée.

**Performances analytiques**

Les performances analytiques indiquées ci-dessous sont représentatives. Les résultats obtenus au laboratoire peuvent différer de ceux-ci.

**Précision**

La reproductibilité a été déterminée à l'aide de réactifs Elecsys, de pools de sérums humains et de contrôles, selon un protocole modifié (EP5-A) du N.C.C.L.S. (National Committee for Clinical Laboratory Standards). Chaque échantillon a été analysé 6 fois par jour pendant 10 jours (n = 60) ; précision intra-série sur l'analyseur MODULAR ANALYTICS E170, n = 21. Les résultats suivants ont été obtenus :

Elecsys 1010/2010	Précision intra-série			Précision totale	
	Moyenne mUI/ml	s mUI/ml	CV %	s mUI/ml	CV %
Sérum humain 1	0,54	0,01	1,8	0,03	5,2
Sérum humain 2	27,19	0,21	0,8	0,54	2,0
Sérum humain 3	50,72	0,41	0,8	1,01	2,0
PreciControl Universal 1	9,38	0,11	1,1	0,19	2,0
PreciControl Universal 2	44,82	0,42	0,9	0,83	1,9

MODULAR ANALYTICS E170	Précision intra-série			Précision totale		
	Moyenne mUI/ml	s mUI/ml	CV %	Moyenne mUI/ml	s mUI/ml	CV %
Sérum humain 1	6,15	0,08	1,2	5,81	0,12	2,0
Sérum humain 2	92,2	0,68	0,7	89,1	1,47	1,6
Sérum humain 3	164	1,41	0,9	159	3,47	2,2
PreciControl Universal 1	6,67	0,05	0,8	6,63	0,14	2,1
PreciControl Universal 2	54,6	0,35	0,6	54,2	1,13	2,1

**Sensibilité analytique (limite inférieure de détection)**

0,10 mUI/ml

La limite de détection correspond au plus faible taux d'analyte mesurable pouvant être distingué de zéro. Elle est obtenue par le calcul et représente la concentration du standard le plus faible de la courbe de référence + 2s (standard 1 + 2s, précision intra-série, n = 21).

**Comparaison de méthodes**

Une comparaison du test Elecsys LH (y) avec le test Enzymun-Test LH (x), effectuée à partir d'échantillons de patients hospitalisés, a permis d'établir les corrélations suivantes :

Nombre d'échantillons analysés : 166

Passing/Bablok <sup>a</sup>	Régression linéaire
$y = 1,09x - 0,46$	$y = 1,14x - 0,80$
$r = 0,929$	$r = 0,993$
$s(md68) = 1,073$	$Sy,x = 1,718$

Les concentrations des échantillons se situaient entre env. 1,3 et 123 mUI/ml.

**Spécificité analytique**

Les anticorps monoclonaux utilisés présentent les réactions croisées suivantes : FSH, TSH, hCG, hGH et hPL < 0,1%

**cobas****Bibliographie**

1. Beastall GH, Ferguson KM, O'Reilly DSJ, Seth J, Sheridan B. Assays for follicle stimulating hormone and luteinizing hormone: Guidelines for the provision of a clinical biochemistry service. *Ann Clin Biochem* 1987;24:246-262.
2. Collip JB. William Henry Welch lectures: Some recent advances in physiology of anterior pituitary. *MA Sinai Hosp* 1934;1:28-71.
3. Johnson MR, Carter G, Grint C, Lightman SL. Relationship between ovarian steroids, gonadotropin and relating during the menstrual cycle. *Acta Endocrinol* 1993;129/2:121-125.
4. Runnebaum B, Rabe T. *Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin* Springer Verlag 1994. Band 1:17,202-205,252-253, Band 2:350,360-362. ISBN 3-540-57345-3, ISBN 3-540-57347-x.
5. Scott MG, Ladenson JH, Green ED, Gast MJ. Hormonal evaluation of female infertility and reproductive disorders. *Clin Chem* 1989;35:620-630.
6. Juhl UM, Rippegather G, Weller J, Zawta B. Important Facts on Reproduction Medicine/Fertility Diagnosis, Questions and Answers. 1994. Boehringer Mannheim, Réf. 1322958.
7. Tietz NW. *Clinical Guide To Laboratory Tests*. 3<sup>e</sup> édition. Philadelphie, Pa: WB Saunders Co 1995:410.
8. Bablok W, et al. A General Regression Procedure for Method Transformation. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988;26:783-790.

**NOTIFICATION À L'ACHETEUR : LIMITED LICENSE**

L'acquisition de ce réactif autorise l'acheteur à utiliser uniquement pour le diagnostic *in vitro* de produits d'origine humaine par technologie ECL. L'achat de ce réactif n'accorde aucun brevet général ou licence autre que le droit d'utilisation spécifié ci-dessus. Ce réactif ne doit pas être utilisé par l'acheteur à des fins de recherche et/ou de développement dans le domaine des sciences du vivant, pour des tests d'auto-surveillance par les patients, pour la recherche et/ou le développement de médicaments ni pour des analyses vétérinaires, alimentaires, environnementales et de l'eau.

Pour de plus amples informations, se référer au manuel de l'opérateur de l'analyseur utilisé, aux fiches techniques respectives, au dossier « Product Information » et aux notices d'utilisation de tous les réactifs nécessaires.

Les modifications importantes par rapport à la version précédente sont signalées par une barre verticale dans la marge. Les modifications concernant les données contenues dans le code-barres doivent être entrées manuellement.  
©2005 Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim



## Résumé

L'insuffisance rénale chronique est responsable de nombreux désordres métaboliques qui peuvent avoir des conséquences sur la fonction reproductive. Chez l'homme, l'insuffisance rénale chronique entraîne un hypogonadisme hypergonadotrope, une hyperprolactinémie, des altérations spermatiques, une baisse de la libido et une dysfonction érectile. La greffe rénale permet d'améliorer les paramètres spermatiques et le fonctionnement hormonal dans les 2 ans mais il peut persister des altérations spermatiques avec l'utilisation de certains immunosuppresseurs.

Notre objectif était d'étudier l'impact de l'IRC sur le bilan hormonal de fertilité chez les patients hémodialysés puis étudier la correction du bilan hormonal chez les patients ayant bénéficié d'une greffe rénale.

Nous avons réalisé une étude analytique de type cas témoin sur 88 patients dont 45 patients dialysés (45 cas) et 43 patients ayant bénéficié d'une greffe rénale (43 témoins).

Tous ces patients ont bénéficié du dosage plasmatique de la testostérone totale, de la prolactine, des gonadotrophines (FSH et LH), de la SHBG et de la progestérone.

L'âge moyen de nos malades hémodialysés et greffés était de  $46 \pm 16$  ans et de  $37 \pm 8$  ans respectivement.

Nos résultats ont montré un hypogonadisme chez les hommes en insuffisance rénale chronique. Avec une baisse des taux de testostérone, une augmentation des taux de LH et de FSH avec une hyperprolactinémie. Après la transplantation, les taux de LH, FSH, et prolactine s'améliorent. Les taux de testostérone s'élèvent mais restent cependant diminués par rapport à la population normale.

Chez les insuffisants rénaux, l'hypogonadisme qui se manifeste principalement par une diminution des taux de testostérone libre et totale avec une augmentation des gonadotrophines est due à une augmentation de l'élimination de la testostérone et à une résistance de cellules de Leydig à l'action stimulatrice de LH.

**Mots clés :** insuffisance rénale chronique, la fonction reproductive, hémodialyse, la greffe rénale.

### Abstract:

Chronic renal failure is responsible for many metabolic disorders that can have consequences on reproductive function. In men, chronic renal failure causes hypergonadotropic hypogonadism, hyperprolactinemia, sperm alterations, decreased libido and erectile dysfunction. Kidney transplantation improves sperm parameters and hormonal functioning within 2 years, but sperm alterations may persist with the use of certain immunosuppressants.

Our objective was to study the impact of IRC on the hormonal balance of fertility in hemodialysis patients and then to study the correction of the hormonal balance in patients who received a kidney transplant.

We conducted an analytical case-control study on 88 patients, including 45 dialysis patients (45 cases) and 43 patients who underwent a kidney transplant (43 controls).

All these patients benefited from the plasma dosage of total testosterone, prolactin, gonadotrophins (FSH and LH), SHBG and progesterone.

The average age of our hemodialysis and transplant patients was 46.16 and 37.8 years respectively.

In our study, high blood pressure was the most frequent cause of CKD (26.7%)

Our results showed hypogonadism in men with chronic renal failure. With a drop in testosterone levels, an increase in LH and FSH levels with hyperprolactinemia. After transplantation, LH, FSH, and prolactin levels improve. Testosterone levels rise but remain lower than in the normal population.

The drop in testosterone in patients with chronic renal failure is secondary to an increase in its elimination and to a resistance of Leydig cells to the stimulatory action of LH with an elevation of gonadotropins. This causes a decrease in free and total testosterone levels with an increase in gonadotropins

**Keywords:** chronic renal failure, reproductive function, hemodialysis, kidney transplantation.