



Université Pierre et Marie Curie

Sorbonne Universités

**MÉMOIRE  
POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME UNIVERSITAIRE  
« ASSURANCE QUALITÉ AU LABORATOIRE  
DE BIOLOGIE MÉDICALE »**

**Mise en place du dosage de la  
Thyroglobuline**

Nassima BENKADOUM BENSALD

2016/2017

## **Note au lecteur**

« Les mémoires des stagiaires du Diplôme Universitaire  
\*Assurance Qualité au laboratoire de biologie médicale\*  
sont des travaux réalisés pendant l'année de formation.

Les opinions exprimées n'engagent que les auteurs.

Les travaux ne peuvent faire l'objet d'une publication en tout, ou  
partie, sans l'accord de l'auteur et du responsable du DU  
concerné. »



## **Auteur :**

Nassima Benkadoum Bensaid

Praticien attaché

Laboratoire de Biochimie, Toxicologie, Hormonologie

et Génétique Moléculaire

Hôpital Ambroise Paré

9 Avenue Charles de Gaulle

92100 Boulogne

## REMERCIEMENTS

En préambule à ce mémoire, je souhaite adresser mes remerciements aux personnes m'ayant apporté leur aide tout au long de ce travail. Je tiens à remercier tout particulièrement le Professeur Philippe de Mazancourt, en tant que chef du service pour m'avoir permis de suivre les enseignements de ce diplôme universitaire, ainsi qu'aux Docteur Jeanne-Armelle Alexandre et Docteur Sandrine Ngo, pour m'avoir transmis de nombreuses connaissances et accordées tout le temps nécessaire à la bonne conduite de ce travail.

Je tiens également à remercier le Docteur Yasmin Alibay, le cadre du service Jean Marie Godet et les techniciens en particuliers, Stéphanie Urbain, Sophie Tocqueville et Sébastien Faina pour leur disponibilité, leur aide et leur implication. Un grand merci à l'ensemble du personnel du laboratoire qui s'implique de plus en plus dans la démarche qualité.

Pour finir, je remercie le Professeur Michel Vaubourdolle, le Docteur Pascal Pernet et le Docteur Anne Vassault ainsi que l'ensemble des intervenants pour la qualité de leurs enseignements.

# SOMMAIRE

I. INTRODUCTION .....	7
II. DOSAGE DE LA THYROGLOBULINE .....	9
1. Objectifs de la mise en place .....	9
2. La thyroglobuline .....	10
2.1. Définition et rôle de la thyroglobuline.....	10
2.2. Indications du dosage de la thyroglobuline .....	10
2.3. Méthode de dosage.....	11
III. MATERIELS ET METHODES.....	13
1. Démarches de la vérification de la méthode du dosage de la thyroglobuline .....	13
2. Dossier de vérification de méthode quantitative .....	15
2.1. Description de la méthode.....	15
2.2. Mise en œuvre .....	16
2.3. Maîtrise des risques .....	16
2.4. Identification des performances à évaluer .....	16
IV. RESULTATS ET INTERPRETATION .....	18
1. Evaluation des performances et interprétation .....	18
1.1. Répétabilité .....	18
1.2. Fidélité intermédiaire .....	18
1.3. Justesse :.....	19
1.4. Exactitude .....	20
1.5. Incertitude de mesure.....	21
1.6. Comparaison des deux méthodes / techniques .....	22
1.7. Variabilité inter-opérateurs : .....	25
1.8. Contamination inter-échantillons .....	25
2. Vérification bibliographique.....	26
2.1. Stabilité des réactifs .....	26
2.2. Sensibilité fonctionnelle et le seuil de quantification .....	26
2.3. Spécificité analytique.....	26
2.4. Limite de détection (sensibilité analytique) .....	27
2.5. Intervalles de mesure .....	27
2.6. Interférences : .....	27
V. CONCLUSION.....	28
VI. BIBLIOGRAPHIE.....	30
VII. ANNEXES .....	33

## LISTE DES ABREVIATIONS

**APR** : Ambroise Parée

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**APHP** : Assistance Public des Hôpitaux de Paris

**GH** : Groupe Hospitalier

**HUFIPO** : Hôpitaux Universitaire Paris Ile de France Ouest

**RPC** : Raymond Poincaré

**SPR** : Sainte Périne

**LBM** : Laboratoire de Biologie Médicale

**SMQ** : Système de Management de la Qualité

**COFRAC** : Comité FRançais d'Accréditation

**P** : page

**Tg** : Thyroglobuline

**[Tg]** : Concentration sérique de la Thyroglobuline

**AC anti-Tg**: AntiCorps anti-thyroglobuline

**TSH**: *Thyroid-Stimulating Hormone*

**CV** : Coefficient de Variation

**TRACE**: *Time-Resolved Amplified Cryptate Emission*

**CDT** : Cancer Différencié de la Thyroïde

**Ref** : Référence

**anti-TPO** : anticorps anti-ThyroPerOxydase

**TRAK** : *TSH Receptor Antibody*

## I. INTRODUCTION

Situé aux portes de Paris, à l'orée du Bois de Boulogne, l'hôpital Ambroise Paré, un des hôpitaux de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP), est le premier Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'urgences adultes et pédiatriques des Hauts-de-Seine (92) avec 56000 passages annuels. Il est composé de 2 services de réanimation (médical et chirurgical), de nombreux services de spécialité et donne accès à plus de 40 consultations spécialisées. L'hôpital exerce une triple mission : soins, enseignement et recherche (1, 2).



Figure 1 : Hôpital Ambroise Paré.

L'hôpital Ambroise Paré (APR) fait partie du Groupe Hospitalier (GH) Hôpitaux Universitaires Paris Ile de France Ouest (**GH HUPIFO**) qui regroupe en plus : **l'hôpital Raymond Poincaré (RPC)**, **l'hôpital Sainte Péline (SPR)**, **l'hôpital maritime de Berck**. L'activité du GH HUPIFO s'organise autour de sept grands pôles de compétence : **Pôle I** [Handicap-Rééducation], **Pôle II** [Biologie-Pathologie-pharmacie à Usage Intérieur (PUI)-Médecine Légale-Santé Publique], **Pôle III** [Neuro - Locomoteur], **Pôle IV** [Médecine Spécialisée-Infection-Inflammation], **Pôle V** [Thorax-Vaisseaux-Digestif-Métabolisme (Site APR)], **Pôle VI** [Pédiatrie] et **Pôle VII** [Médecine Gériatrique Spécialisée (Site SPR)] (1, 2).

Le laboratoire de biologie médicale (LBM) du GH HUPIFO, faisant partie du pôle II, est l'un des 12 LBM de l'APHP. Il assure des prestations médicales pour les trois sites hospitaliers : l'hôpital APR (Boulogne-Billancourt, 92), l'hôpital RPC (Garches, 92), l'hôpital SPR (Paris 16<sup>ème</sup>). Le site hospitalier de Berck (62) fait appel à la sous-traitance locale de ses examens de biologie médicale en raison de la distance géographique (3).

Le LBM du GH HUPIFO comprend 7 entités et 2 centres de régulation des prélèvements biologiques (CRPB), l'un sur le site APR et l'autre sur le site RPC. Trois des 7 entités sont bi-sites (APR-RPC) : Hématologie-Immunologie ; Microbiologie-Hygiène ; Biochimie-Hormonologie-Génétique. Les 4 autres entités sont monosites : Pharmaco-Toxicologie (RPC), Hémostase associée au dépôt de produits sanguins labiles (DPSL) d'APR, Anatomie et Cytologie Pathologiques d'APR, Anatomie et Cytologie Pathologiques-Médecine légale de RPC, réalisant au total 74,5 millions de B (données 2016). Les structures administratives (services, unités fonctionnelles, unités de gestion) composant le LBM sont présentées en annexes p34 (3).

Depuis le 29 décembre 2015, le LBM site APR a intégré l'activité de biologie médicale de l'**INSTITUT CURIE** (Site René HUGUENIN, Saint Cloud 92), ce qui a permis la récupération de 6,45 millions de B (données 2016) dont plus de 70% pour le laboratoire de Biochimie, Toxicologie, Hormonologie et Génétique Moléculaire. Cet institut est un centre spécialisé dans la prise en charge de pathologies cancéreuses en particulier les cancers médullaires de la thyroïde (3).

Le laboratoire de Biochimie, Toxicologie, Hormonologie et Génétique Moléculaire de l'hôpital APR dans lequel j'exerce en tant que biologiste depuis novembre 2016, est composé de deux unités : l'unité de Biochimie comprenant 4 secteurs (**Biochimie Générale; Toxicologie-Pharmacologie; Hormonologie-Marqueurs Tumoraux-Vitamines** et **Protéines**) et l'unité de Génétique Moléculaire (4).

Notre laboratoire est ouvert 24h sur 24h et fonctionne 7 jours sur 7. Sa mission première est de réaliser les analyses biologiques de manière fiable et reproductible dans les plus brefs délais afin d'assurer la meilleure prise en charge possible du patient. A celle-ci, s'ajoutent une mission de recherche et de mise au point de techniques nouvelles ; et une mission d'enseignement hospitalier et universitaire (4).

Dans le cadre de la réforme de la biologie médicale, en application de l'ordonnance n°2010-49 du 13 janvier 2010 et de la loi n°2013-442 du 30 mai 2013 portant l'accréditation obligatoire des laboratoires d'analyses de biologie médicale (LABM) selon la norme NF EN ISO 15189 (5, 6, 7), le LBM du GH HUPIFO a mis en place un Système de Management de la Qualité (SMQ) afin de répondre aux

exigences de cette norme NF EN ISO 15189 décembre 2012 complétée par la norme NF EN ISO 22870 pour les examens de biologie délocalisée (3, 8). Ce système qualité conçu par le LBM est également applicable pour les composantes qui réalisent des essais selon la norme NF EN ISO 17025 ainsi qu'au centre de ressources biologiques (CRB) pour la partie organisationnelle de la norme NF S96-900 (3).

Le SMQ du LBM du GH HUPIFO est basé sur une approche par processus (voir annexes p35). L'efficacité de chaque processus est évaluée grâce à des indicateurs qualité. Le bilan du SMQ et des activités du LBM est réalisé chaque année au cours de la revue de direction : elle permet de contrôler l'efficacité du SMQ et du système documentaire et de suivre les non-conformités et les actions associées (3, 8).

La première visite du COFRAC pour notre LBM a eu lieu en 2014. En Mai 2017, à la suite de la visite S3, notre laboratoire a été accrédité à 77 % de son activité.

## II. DOSAGE DE LA THYROGLOBULINE

### 1. Objectifs de la mise en place

Dans le cadre de la prise en charge des cancers médullaires de la thyroïde, nous recevons de nombreuses prescriptions de dosage de thyroglobuline (Tg) associé au dosage des anticorps anti-thyroglobuline (Ac anti-Tg) par l'institut Curie. Préalablement à mon projet, les Ac anti-Tg étaient réalisés par le laboratoire d'Immunologie sur le site APR et la Tg était externalisée au laboratoire de biologie hormonale et métabolique de l'hôpital Cochin. Ce dosage de la Tg, réalisé sur le COBAS ROCHE doit être couplé au dosage des Ac anti-Tg, suite aux recommandations du fournisseur.

Cette sous-traitance à l'hôpital Cochin engendrait un double inconvénient : délai de rendu des résultats retardé (parfois > 10 jours) lié aux difficultés de l'externalisation, ayant un impact sur la prise en charge des patients ainsi qu'une double facturation due au double dosage de l'Ac anti-Tg.

Afin de répondre à cette forte demande et pour une meilleure prise en charge des patients, notre laboratoire de biochimie s'est engagé, après concertation avec

les cliniciens, à mettre en place le dosage de la Tg sur l'automate «B.R.A.H.M.S KRYPTOR COMPACT PLUS» utilisé, actuellement, uniquement pour le dosage de la Procalcitonine (PCT).

Notre laboratoire étant déjà accrédité pour le dosage de la PCT (code de la ligne de portée BB1), le test de thyroglobuline pourra donc être déposé et ajouté à la prochaine portée flexible d'accréditation prévue pour l'année 2018.

## 2. La thyroglobuline

### 2.1. Définition et rôle de la thyroglobuline

Thyroglobuline (Tg) est un dimère glycoprotéique de haut poids moléculaire (660kDa) synthétisée par les thyrocytes et stockée dans la lumière folliculaire où elle constitue la majorité des protéines du colloïde. Son rôle est de fournir le substrat pour la synthèse de la thyroxine (T4) et de la tri-iodothyronine (T3) (9, 10). Le gène de la thyroglobuline est régulé par la TSH, celle-ci stimule le taux sérique de la Tg ( $\uparrow$ [Tg]) tandis que l'administration d'hormones thyroïdiennes réduit généralement le taux de la Tg ( $\downarrow$ [Tg]) (10, 11).

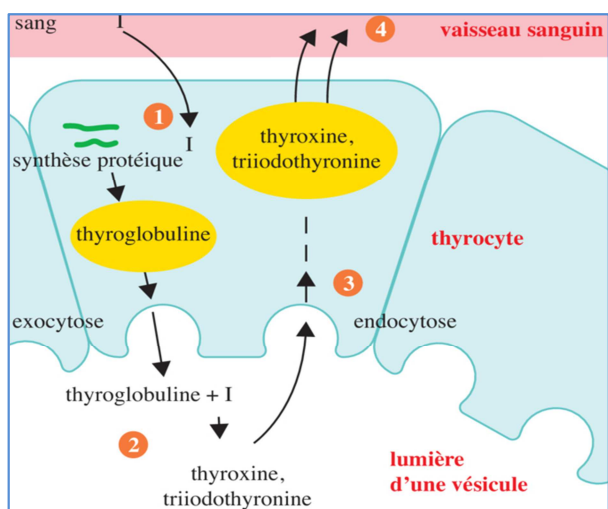


Figure 2 : synthèse et produits de la thyroglobuline.

La concentration sérique de Tg ([Tg]) est le reflet de **3 composantes** : la masse de tissu thyroïdien, le degré de stimulation par la TSH et les phénomènes inflammatoires (9, 12). Cette [Tg] n'a pas de valeur diagnostic, c'est-à-dire qu'elle ne permet pas de différencier un nodule thyroïdien bénin d'un nodule malin. Par contre elle est le principal biomarqueur proposé dans le suivi des cancers différenciés de la thyroïde (CDT) de souche folliculaire. Elle est proportionnelle au volume tumoral (12).

### 2.2. Indications du dosage de la thyroglobuline

- **Indication principale** : c'est le marqueur tumoral de suivi des cancers différenciés de la thyroïde (CDT) de souche folliculaire (9, 11, 12).

- ☞ *Avant traitement des CDT* : il permet de connaître la capacité de la tumeur à sécréter de la thyroglobuline;
  - ☞ *Après traitement des CDT (thyroïdectomie partielle ou totale avec/sans radiothérapie-Irathérapie à l'iode 131-)* : dans les jours qui suivent ce traitement, le déclin de [Tg] permet d'évaluer l'étendue de l'exérèse tandis que dans les mois et années qui suivent ce traitement, le dosage de Tg est utile pour dépister les récurrences et les métastases.
- La [Tg] doit être interprété en fonction des taux sérique de la TSH et de la présence ou non des Ac anti-Tg (9, 11, 12).

➤ **Indications secondaires :**

- ☞ Diagnostic d'une thyroïdite chez les patients traités par Cordarone (Amiodarone), anti-arythmique contenant de l'iode, utilisé dans la prévention et le traitement de certains troubles du rythme cardiaque.
- ☞ Suspicion de thyrotoxicose factice suite à une prise masquée d'hormones thyroïdiennes.
- ☞ Devant la découverte d'une hypothyroïdie chez le nouveau-né, à la recherche d'une athyréose (absence de développement du tissu thyroïdien) (9, 11, 12).

### 2.3.Méthode de dosage

Compte tenu de l'hétérogénéité moléculaire de la Tg et de l'importance des dosages de Tg dans le suivi des CDT de souche folliculaire, des consensus nationaux (13, 14, 15, 17) et internationaux (17, 18) ont été rédigés et publiés. Ces consensus précisent les modalités de suivi des patients ainsi les performances des dosages de Tg requises : ils doivent être immunométriques, standardisés sur le standard européen CRM 457 et d'une sensibilité fonctionnelle inférieure à 1ng/ml pour les techniques de première génération et proche de 0,1ng/ml pour les techniques de deuxième génération. Une recherche d'interférences par dosage d'Ac anti-Tg doit systématiquement être associée au dosage de Tg (13).

L'automate B.R.A.H.M.S KRYPTOR COMPACT PLUS (figure 3) est adapté au dosage de la Tg humaine (hTg) dans le sérum humain par une technique d'immunofluorescence type sandwich de seconde génération offrant une meilleure précision et sensibilité de détection des résidus ou récurrences des CDT (19). Le

principe de cet automate repose sur la technologie TRACE (*Time-Resolved Amplified Cryptate Emission*). Il est basé sur un transfert d'énergie non radiatif entre un donneur, le cryptate d'europium, à un accepteur proche, le Fluorophore XL665

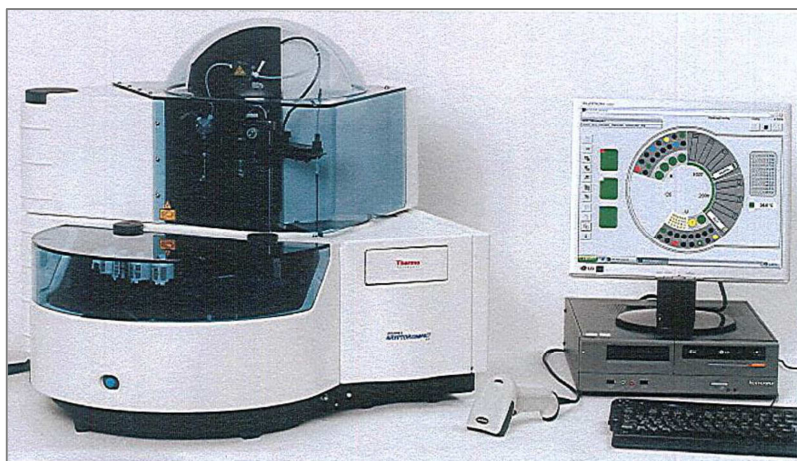


Figure 3 : KRYPTOR COMPACT PLUS.

(Allophycocyanine, algue rouge), suivie d'une mesure retardée dans le temps de la fluorescence à durée de vie longue émise par le complexe Cryptate-Ag-XL665 de

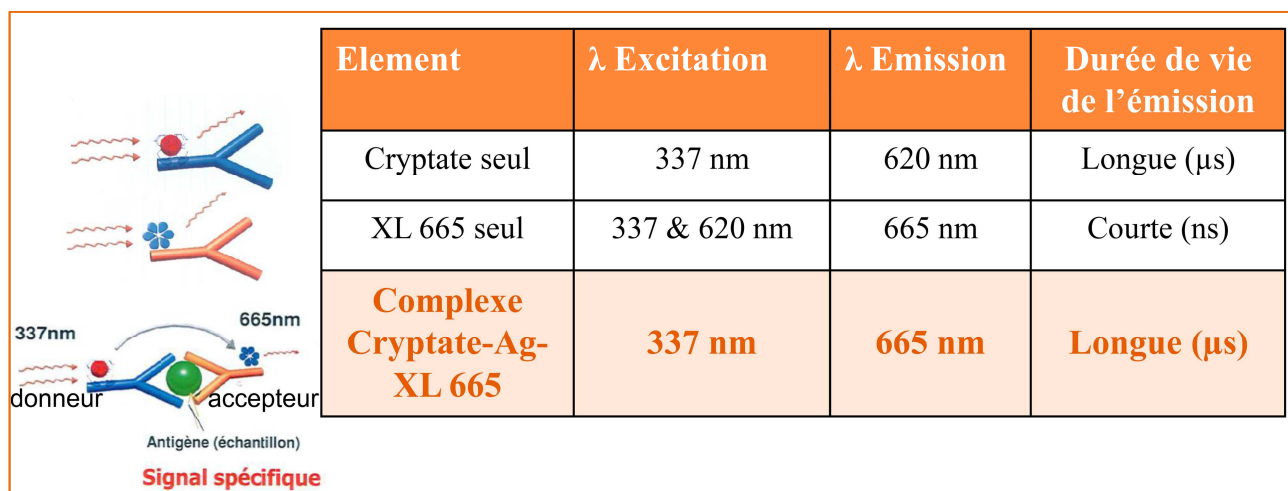


Figure 4 : Technologie TRACE du KRYPTOR COMPACT PLUS.

manière à s'affranchir des fluorescences parasites à durée de vie courte (voir fiche technique en annexes p36-41).

Le dosage de la Tg sérique peut être faussé par la présence d'auto-anticorps anti-Tg. Le test B.R.A.H.M.S hTg sensitive KRYPTOR propose d'effectuer une recherche d'interférences sériques au moyen d'un test reflexe dit « de récupération » (ou surcharge). Celui-ci est réalisé en additionnant de la Tg étalon (quantité connue de Tg) à l'échantillon à tester puis en calculant le pourcentage de thyroglobuline retrouvée. Le fournisseur considère que le test de récupération est valide lorsqu'il est compris entre 80 % et 120 % (voir fiche technique en annexes p36-41).

Ce test de récupération manque de sensibilité. En effet, il n'existe aucune corrélation entre le titre des anticorps anti-thyroglobuline et un test de récupération en dehors des limites attendues. Ce test est donc actuellement déconseillé seul et les différents consensus recommandent la recherche des AC anti-Tg par dosage (10, 13, 20).

Suite à cela, nous avons choisi de réaliser ce test de récupération uniquement à la demande du prescripteur, en fonction du contexte clinique & biologique et en accord avec le biologiste mais en maintenant systématiquement le dosage des AC anti-Tg par le laboratoire d'immunologie site APR.

### III. MATERIELS ET METHODES

#### 1. Démarches de la vérification de la méthode du dosage de la thyroglobuline

La technique du dosage de Tg est une méthode validée (marquage CE), adoptée sans modification par notre laboratoire et qui a fait l'objet d'une vérification sur site. Cette vérification des performances de ce système analytique correspond à une vérification de méthode (portée flexible standard A) de type quantitative (21) compte tenu de l'utilisation des automates et réactifs selon les recommandations du fournisseur (tableau 1) (7, 22, 23).

<b>Examen de biologie médicale</b>	La thyroglobuline humaine dans le sérum humain.
<b>Processus analytique</b>	Simple
<b>Méthode</b>	Quantitative
<b>Technique automatisée</b>	Immunofluorescence (TRACE™) sur le B.R.A.H.M.S KRYPTOR COMPACT PLUS
<b>Domaine</b>	Biologie Médicale
<b>Famille</b>	Biochimie- Génétique
<b>Sous domaine</b>	Biochimie
<b>Sous Famille</b>	Biochimie générale et spécialisée

Tableau 1 : processus analytique du dosage de Tg et sa portée d'accréditation.

Notre laboratoire utilise des méthodes/équipements/réactifs «Fournisseurs», qui correspondent à l'utilisation de DM-DIV marqués CE au titre de la directive 98/97/CE (21).

L'accréditation selon ce type de portée se justifie pleinement, puisque ces méthodes commercialisées sont considérées comme des méthodes reconnues. Ce qui permet à notre laboratoire de changer d'équipement ou de trousse réactifs en fonction de l'évolution technologique (cadence, performances analytiques, informatique logiciel, ergonomie,...) et de continuer à mettre en œuvre, sous accréditation les méthodes, pourvu que le principe de la méthode reste semblable. Cela correspond à l'adoption d'une méthode considérée comme équivalente en termes de compétences (23).

Le projet de mise en place du dosage de la Tg s'est déroulé en 4 phases avec un planning prévisionnel respecté, de Février à Aout 2017 (voir annexes p42). Afin de faciliter sa réalisation, j'ai utilisé Kalilab comme logiciel de gestion de la qualité particulièrement pour la création du projet, la gestion documentaire et la rédaction du SH FORM 43 v2015.

Une fois le groupe de travail constitué et les réactifs commandés (phase1), une revue de la littérature s'est imposée. Mon travail a donc nécessité de décrire les méthodes pour chaque analyse, d'identifier et d'intégrer les référentiels (documents émanant de sociétés savantes, publications scientifiques, documents règlementaires, données fournisseurs...) pour déterminer les critères d'acceptation pour chaque performance évaluée (phase 2).

Ensuite une analyse de risque a été réalisée afin d'identifier les points critiques du processus dans toutes les étapes qu'il comporte (de la réception du prélèvement au rendu du résultat) dans le but de mettre en œuvre des mesures adaptées à leur maîtrise (phase 2).

Lors de la phase 3, les modalités de réalisation des vérifications expérimentales ont été fixées. Les tests de vérification sur site ont été réalisés. Puis le recueil, l'analyse des données et la conclusion de leur aptitude a été clairement établie et détaillée ci-après permettant la mise en route du dosage de la Tg à partir de mois

d'Aout 2017. Tout au long de l'utilisation de notre méthode s'effectuera son suivi (phase 4).

## 2. Dossier de vérification de méthode quantitative

### 2.4. Description de la méthode

Le tableau 2 résume les différents éléments descriptifs de la méthode (23, 24).

<b>Nom de l'analyse</b>	hTg sensitive
<b>Analyte /Mesurande</b>	Thyroglobuline
<b>Principe de la Mesure</b>	Technologie TRACE
<b>Méthode de mesure</b>	Immunofluorescence
<b>Type de récipient, Additifs</b>	tube sec en plastique stérile sous vide avec gel séparateur (tube SST™II Becton Dickinson).
<b>Type d'échantillon primaire</b>	Sang
<b>Matrice à analyser (Plasma, sérum, urine)</b>	sérum
<b>Prétraitement de l'échantillon</b>	Centrifugation selon les recommandations du fournisseur de tubes : 2000g pendant 10 mn à température ambiante 18-25°C (voir annexes p43-44).
<b>Unités</b>	ng/mL (µg/L)
<b>Critères d'interprétation (Intervalles de référence)</b>	(1.6 - 61.3) ng/mL
<b>Marquage CE (Oui/Non)</b>	Oui
<b>Codage C.N.Q. (s'il existe)</b>	SN (code technique) UCM (code automate)
<b>Equipement (instrument, analyseur, etc.)</b>	B.R.A.H.M.S KRYPTOR COMPACT PLUS, THERMO SCIENTIFIC, K1000. Fiche signalétique : [IOBO-AUT-0021] KRYPTOR COMPACT PLUS-21631/100723572
<b>Référence du réactif (référence fournisseur, version notice)</b>	Ref : 832.075 Version de la notice : 01.06.2017, R03fr
<b>Matériau d'étalonnage (références) / Raccordement métrologique</b>	B.R.A.H.M.S hTg sensitive CAL, Ref : 83291 CRM 457
<b>Type d'étalonnage, nombre de niveaux et valeurs</b>	Etalonnage en 2 points en double (blanc réactif + Calibrant), 1 niveau avec réajustement de la courbe d'étalonnage standard mémorisée dans l'automate valeur : 70.1 ng/mL

Tableau 2 : description du dosage de la thyroglobuline.

## 2.1. Mise en œuvre

Les différents éléments de la mise en œuvre de cette vérification de méthode sont résumés dans le tableau 3 (23, 24).

<b>Opérateur(s) habilité(s) ayant réalisé la Vérification/validation de méthode</b>	3 techniciennes : TOCQUEVILLE Sophie, URBAIN Stéphanie, FOUQUET Adeline
<b>Procédure de gestion de la portée flexible</b>	[IO-LAB-VAL-PRO-005] Procédure de gestion de la portée flexible section santé humaine
<b>Procédure de validation</b>	[IO-LAB-VAL-PRO-001] Procédure de validation des méthodes analytiques
<b>Période d'étude</b>	Du 01/03/2017 au 30/07/2017
<b>Date de 1<sup>ère</sup> utilisation</b>	07/08/2017
<b>Autorisation de mise en service par</b>	BENSAID Nassima

Tableau 3 : mise en œuvre du dosage de la thyroglobuline.

## 2.2. Maîtrise des risques

L'identification des étapes critiques pour le dosage de la Tg ainsi que la maîtrise des risques a été réalisée selon la méthode des 5M (Matière, Matériels, Méthodes, Milieu et Main d'œuvre) et la méthode AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité). Celle-ci a été représentée sur un diagramme d'Ishikawa (voir annexes p45) et détaillée en suivant le modèle de SH FORM 43 dans l'annexe p46-49.

## 2.3. Identification des performances à évaluer

Pour répondre aux exigences de la norme NF EN ISO15189 v2012, dans le cadre d'une vérification de portée A d'une méthode quantitative, il convient de faire pour la majorité des critères uniquement une vérification bibliographique (documents fournisseur, publications,..) par contre d'autres critères nécessitent une évaluation sur site (essai) afin de démontrer que la méthode fonctionne correctement dans les conditions opératoires du laboratoire et qu'elle fournit des résultats fiables pour les patients (tableau 4).



CRITERES A EVALUER	Vérification (portée A)		Validation (portée B)	
	Méthode quantitative	Méthode qualitative	Méthode quantitative	Méthode qualitative
<b>Fidélité</b> (répétabilité et fidélité intermédiaire)	Essai	Essai	Essai	Essai
<b>Justesse/exactitude</b> (approche)	Essai	Essai	Essai	Essai
<b>Incertitudes/facteurs de variabilité</b> et évaluation	Essai	Maîtrise des facteurs de variabilité	Essai	Maîtrise des facteurs de variabilité
<b>Comparaison</b> avec méthode déjà utilisée au laboratoire ou autre méthode du laboratoire (appareil en miroir <sup>9</sup> , EBMD) et analyse des discordances <sup>10</sup>	Essai	Essai	Essai	Essai
Intervalle de mesure ( <b>Limite de quantification et limites de linéarité</b> )	Bibliographie	/	Essai	/
<b>Interférences</b> (lipémie, hémoglobine plasmatique, bilirubine, médicaments, ...)	Bibliographie	Bibliographie	Essai	Essai
<b>Contamination</b> entre échantillons (s'il y a lieu)	Bibliographie	Bibliographie	Essai	Essai
<b>Robustesse</b>	Bibliographie	Bibliographie	Essai	Essai
<b>Stabilité réactifs</b> (après ouverture, embarqués)	Bibliographie	Bibliographie	Essai	Essai
<b>Intervalle de référence</b> (valeurs usuelles)	Bibliographie (fournisseur ou autre, s'assurer de la cohérence avec l'état de l'art)	Bibliographie	Essai	Essai
<b>Limite de détection</b>	/	Bibliographie	/	Essai
<b>Spécificité/sensibilité analytique</b>	/	Bibliographie	/	Essai

Tableau 4 : résumé des performances à évaluer lors d'une vérification/validation de méthode quantitative/qualitative (23).

## IV. RESULTATS ET INTERPRETATION

### 1. Evaluation des performances et interprétation

#### 1.1. Répétabilité

Elle permet d'évaluer la qualité de l'accord entre des mesures répétées du même spécimen dans une même série : même lot de réactif, même opérateur, même automate, même calibration dans un délai < 24h (reproductibilité intra-série) (23).

En pratique, Il est recommandé d'utiliser au minimum 2 niveaux de concentration avec, si possible, un niveau proche de la zone décisionnelle ou de pertinence clinique. Notre essai de répétabilité a été réalisé sur 20 mesures à partir de deux niveaux de contrôle : Un contrôle bas (B.R.A.H.M.S hTg sensitive CQ CONTROL1) et un contrôle moyen (B.R.A.H.M.S hTg sensitive CQ CONTROL 2).

Le tableau 5 résume les résultats obtenus pour ces essais de répétabilité. Les résultats bruts sont visibles en annexes p50.

Echantillons	Nombre	Moyenne	Ecart-type	CV(%)	CV(%) fournisseur	CV(%) limites acceptables	Conclusion
CONTROL 1	20	1.147	0.030	2.64	<7%	5.25	Conforme
CONTROL 2	20	54.643	0.936	1.71	<3%	5.25	Conforme

Tableau 5 : Résultats des essais de répétabilité.

Le CV limite retenu par le laboratoire est de 5.25% calculé par l'application de la formule «CV Répétabilité = 0.75XCV Reproductibilité» (25), qui est valable pour notre automate de chimie liquide et en utilisant l'imprécision désirable (*desirable I*) Ricos 2014 qui est de 7% (26).

**Conclusion** : Les données de répétabilité sont conformes aux spécifications RICOS 2014 et fournisseur pour les 2 niveaux testés.

#### 1.2. Fidélité intermédiaire

Contrairement à la répétabilité, « l'essai de la fidélité intermédiaire (reproductibilité intra-laboratoire) consiste à analyser un même échantillon dans des conditions différentes en faisant varier au moins un des facteurs : l'opérateur, les lots

de réactif, le temps,...il permet de paramétrer les critères d'acceptation des antériorités en combinaison avec les variations biologiques. » extrait du SH GTA 04 § 9.6.1.2.

Afin d'établir la robustesse de l'automate, Il est également recommandé de tester les mêmes niveaux de contrôles utilisés en répétabilité pour évaluer la fidélité intermédiaire. La fidélité intermédiaire a été évaluée en passant les deux niveaux de contrôle 1 et 2 une fois par jour pendant 1 mois durant la période du 16/03/17 au 25/04/17. Les résultats obtenus pour ces essais sont résumés dans le tableau 6. Les résultats bruts sont visibles en annexes p51-52.

Echantillons	Nombre	Moyenne	Ecart-type	CV(%)	CV(%) fournisseur	CV(%) limites acceptables	Conclusion
CONTROL1	20	1.171	0.047	4.06	<10%	7%	Conforme
CONTROL2	20	55.401	1.819	3.28	<6%	7%	Conforme

Tableau 6 : Résultats des essais de fidélité.

**Conclusion** : Les données de reproductibilité intra-laboratoire sont conformes aux spécifications RICOS 2014 et fournisseur pour les 2 niveaux testés.

### 1.3. Justesse :

La justesse correspond à la qualité de l'accord entre **la moyenne d'une série** de mesures et la valeur de référence, assimilée à la « valeur vraie ». Elle permet d'évaluer l'erreur systématique (23, 27, 28). L'approche de la justesse peut être déterminée en comparant la moyenne de plusieurs dosages d'un même contrôle interne de qualité à une valeur cible « moyenne de groupes de pairs ». L'écart observé correspond au biais, ce dernier peut être évalué à partir des valeurs observées dans des programmes de contrôle interne réalisé dans notre laboratoire couplés à une comparaison inter-laboratoire (externalisation des CIQ) (28).

Afin d'analyser les données des contrôles internes de qualité (CIQ), notre laboratoire utilise **URT (Unity Real Time)** de la société Biorad. Ce logiciel permet de traiter en temps réel les résultats des CIQ et leur suivi quotidien. En utilisant des CIQ Biorad, **URT** permet également une comparaison inter-laboratoire en comparant la moyenne de nos CIQ Biorad à la moyenne de groupe de pairs.

En l'absence de groupe de pairs (hTg sensitive sur le Kryptor Compact Plus) utilisant le CIQ Thyroglobuline-Biorad, il ne m'a malheureusement pas été possible d'évaluer la justesse du dosage de la Tg avec **URT**. Elle sera évaluée dès que l'on disposera d'un groupe de pairs satisfaisant pour le CIQ externalisé Tg-Biorad.

Pour se substituer à ce manque, l'utilisation des données obtenues sur plusieurs échantillons de contrôle distribués au cours de plusieurs opérations d'EEQ ProBioQual, permettra d'évaluer le biais de justesse de notre technique de dosage par la méthode LT Biais (biais à long terme) qui sera effective courant 2018 (29).

#### 1.4. Exactitude

L'exactitude correspond à la qualité de l'accord entre la valeur observée et la valeur vraie. Les laboratoires évaluent l'exactitude à partir des résultats des Evaluations Externes de la Qualité (EEQ). La comparaison du résultat **d'un seul dosage** d'un EEQ (échantillon inconnu) à une valeur cible consensuelle correspond à l'étude de l'exactitude. L'écart observé correspond à l'inexactitude (erreur d'exactitude) (23, 27, 28).

Notre laboratoire participe au programme d'Evaluation Externe de la Qualité (EEQ) de ProBioQual (centre Lyonnais pour la **Promotion de la Biologie** et du contrôle de **Qualité**) : EEQ-Immundosages avec marqueur, sous-programme : CIMF.

Suite au démarrage du dosage en AOUT 2017, nous avons pu participer à la confrontation de Septembre 2017 avec les contrôles 17MF07/17MF08 (retour de résultats TB pour les deux niveaux, voir annexes p53-56). Nous avons également dosé à posteriori les 6 premiers échantillons d'EEQ. Les résultats obtenus sont conformes au groupe de pairs mais nous n'avons pas de notation de ProBioQual (tableau 7).

Exactitude à partir des EEQ ponctuels Contrôle Quantitatif							
Echantillons	Valeur Labo	Cible (groupe de pairs)	Cible (toutes techniques)	Biais (%) /groupe de pairs	Biais (%) /toute technique	Biais (%) Limite*	Conclusion
17MF01	2,379	2,3	3,9	3.435	-39.000	21,9	Conforme <sup>+</sup>
17MF02	175,9	173,0	174,4	1.329	0.516	21,9	Conforme
17MF03	190,1	189,0	232,0	0.582	-18.060	21,9	Conforme

Tableau 7 : Résultats des 8 échantillons d'EEQ (1/2).

\*RICOS 2014      + conforme au groupe de pairs

Exactitude à partir des EEQ ponctuels Contrôle Quantitatif							
Echantillons	Valeur Labo	Cible (groupe de pairs)	Cible (toutes techniques)	Biais (%) /groupe de pairs	Biais (%) /toute technique	Biais (%) Limite*	Conclusion
17MF04	32,82	32,47	42,89	1.078	-23.479	21,9	Conforme <sup>+</sup>
17MF05	47,46	51,36	48,70	-7.593	-2.546	21,9	Conforme
17MF06	3.675	3,70	5,91	-0.676	-37.817	21,9	Conforme <sup>+</sup>
17MF07	33.71	33.77	41.10	-0.178	-18.575	21,9	Conforme
17MF08	171,9	165.2	172.2	4.056	-0.174	21,9	Conforme

Tableau 7 : Résultats des 8 échantillons d'EEQ (2/2).

\*RICOS 2014      <sup>+</sup> conforme au groupe de pairs

**Conclusion :** Les données d'exactitude sont conformes aux spécifications RICOS et au groupe de pairs.

### 1.5. Incertitude de mesure

L'incertitude de mesure est un paramètre non négatif qui caractérise la dispersion des valeurs associées à un mesurande, à partir des informations utilisées. (23, 27). Elle peut être déterminée par différentes méthodes de calculs, les plus utilisées sont la méthode « CIQ + Etalon fournisseur » et la méthode « CIQ + EEQ ».

Nous avons calculé notre incertitude de mesure à partir de la méthode « CIQ + EEQ » et les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

INCERTITUDE DE MESURE (niveaux, choix du mode de calcul, interprétation) Méthodologie choisie : analyse des risques (absence d'interférence résiduelle) <input type="checkbox"/> ; calcul <input checked="" type="checkbox"/>		
	Incertitudes calculées	Exigence de performance
<b>Mode de calcul (cf. SH GTA 14) :</b>	Méthode CIQ + EEQ $\sqrt{u^2(CIQ) + u^2(EEQ)}$	< Erreur totale Ricos 2014
<b>Quantification de l'incertitude (niveau 1)</b>	1.171 ± 0.18 ng/mL (k=2) soit 15.19 %	21.9 %.
<b>Quantification de l'incertitude (niveau 2)</b>	55.401 ± 6,09 ng/mL (k=2) soit 11 %	21.9 %.

Tableau 8 : Résultats de calcul de l'incertitude de mesure.

**Conclusion :** Nos incertitudes de mesure pour le niveau bas (niveau 1) et moyen (niveau 2) sont inférieures aux limites d'acceptabilité Ricos 2014 de 21.9 %. Après 6 mois d'activité (voir en Janvier 2018), nous disposerons de données CIQ et EEQ suffisantes pour réévaluer l'incertitude de mesure de manière plus pertinente.

### 1.6. Comparaison des deux méthodes / techniques

La comparaison de méthode nous permet de vérifier la corrélation entre deux méthodes ou deux analyseurs qui rendent des résultats pour un même mesurande (miroir, changement d'automate,...) (23, 28).

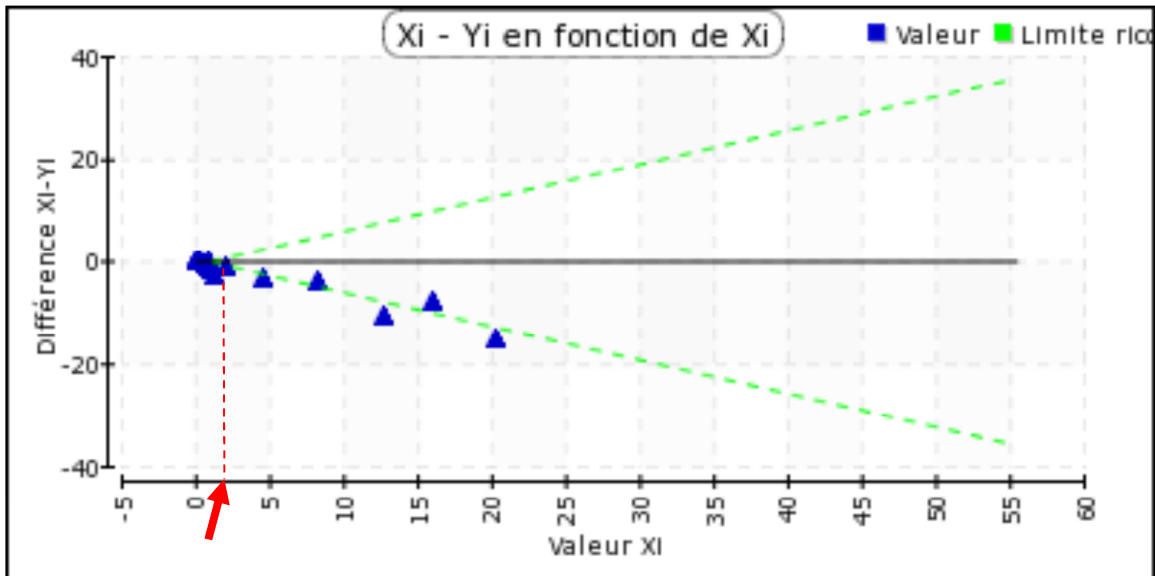
Précédemment la Tg était dosée par électrochimie-luminescence « ECLIA » sur le Cobas e602 sur tube sec avec gel par le laboratoire de biologie hormonale et métabolique de l'hôpital Cochin.

Pour chaque envoi à Cochin un aliquot de sérum a été conservé par notre laboratoire en vue d'un dosage sur B.R.A.H.M.S KRYPTOR COMPACT PLUS.

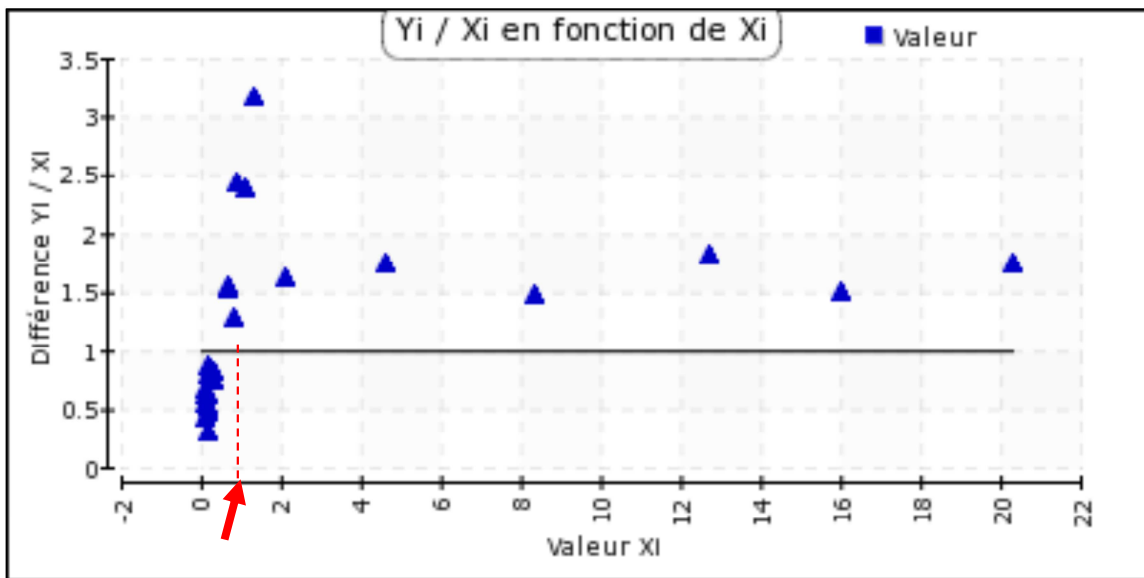
De ce fait, nous avons comparés une trentaine d'échantillons sur chaque automate. Les échantillons testés couvrent en particulier les valeurs basses car la majorité des demandes reçues correspondent à des suivis après traitement d'un cancer différencié de la thyroïde.

Les résultats obtenus ont été analysés par une étude du test de concordance entre les deux automates représentés par le graphe des différences ( $\Delta = y_i - x_i$ ) et le graphe des rapports ( $y_i / x_i$ ) (23, 28) et interprétés par rapport aux limites acceptables de Ricos 2014 (Graphes 1 et 2). Nous avons exclu de notre comparaison les points supérieurs à 40 ng/mL afin de nous concentrer sur la zone décisionnelle dans le cadre d'un suivi d'un cancer différencié de la thyroïde.

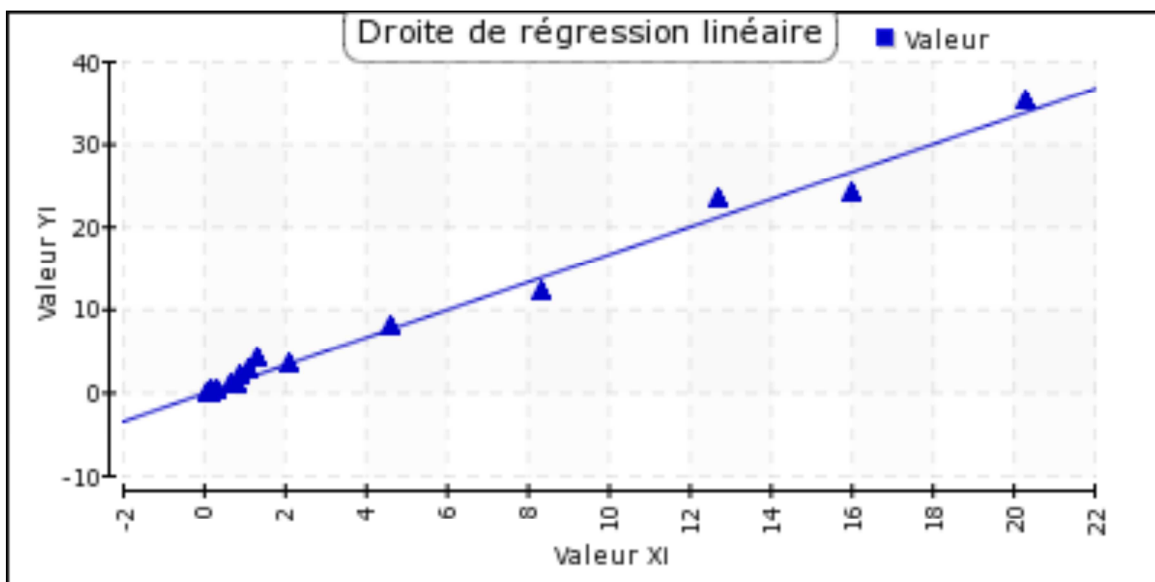
Pour rechercher s'il existe ou pas une relation linéaire entre les deux méthodes de mesure, une droite de régression linéaire est tracée et représentée dans le graphe 3. L'équation de la droite de régression est la suivante :  $Y = 1.671X - 0.016$  et le facteur de corrélation  $r = 0.995$  proche de 1.



Graph 1 : diagramme des différences ( $\Delta = y_i - x_i$ ).  
*y<sub>i</sub>* : méthode précédente Cobas e602. *x<sub>i</sub>* : méthode testée KRYPTOR COMPACT PLUS.



Graph 2 : diagramme des rapports ( $y_i / x_i$ )



Graph 3 : droite de régression linéaire.  
 Equation :  $Y = 1.671X - 0.016$  et  $r = 0.995$

D'après les deux graphes 1, 2 et 3 nous observons que, bien que la corrélation soit bonne et positive ( $r=0.9950$ ), nos résultats ne sont pas parfaitement comparables : les résultats KRYPTOR sont plus élevés par rapport à la méthode de Cochin pour les valeurs  $< 1\text{ng/mL}$  et plus basses pour les valeurs  $>1\text{ng/mL}$ .

Les résultats des deux techniques sont résumés dans le tableau présenté en annexes p56.

Vu que les différences entre les deux techniques peuvent influencer l'interprétation des résultats des valeurs basses, une réunion de consensus a été mise en place avec les prescripteurs.

En pratique clinique le suivi dans le temps d'un patient atteint d'un CDT par des mesures successives de Tg se fait de préférence avec le même réactif de dosage (même technique) conduisant à des variations individuelle faibles. Il a été convenu avec eux de classer les demandes de Tg en trois catégories :

- ☞ Les demandes pour les nouveaux patients de l'institut Curie, précisées sur la feuille de demande (aucune antériorité de dosage de Tg), pour lesquelles un seul dosage réalisé par le KRYPTOR COMPACT PLUS sera suffisant.
- ☞ Les demandes pour les patients de l'institut Curie en suivi (déjà traités pour un CDT), pour lesquelles pendant **un an** de la date du démarrage de notre dosage (temps nécessaire pour couvrir tous les patients), pour toute valeur  $\geq 0.2\text{ ng/ml}$  (seuil de décision clinique) trouvée par la technique ultrasensible KRYPTOR, un deuxième dosage sera effectué par le laboratoire d'hormonologie de Cochin. En finalité ces patients auront deux résultats, le résultat KRYPTOR afin de créer une antériorité et le résultat de Cobas pour leur suivi.

Les feuilles de demande pour Curie ont été modifiées de manière à permettre la classification informatique de ces deux catégories de demandes (voir annexes p57).

- ☞ Enfin pour les patients APR, SPR et RPC un seul dosage sur KRYPTOR COMPACT PLUS sera réalisé par notre laboratoire (voir la feuille de demande en annexes p58).

## 1.7. Variabilité inter-opérateurs :

La fidélité intermédiaire a été étudiée sur une période de 1 mois pendant laquelle différents opérateurs sont intervenus alternativement au poste de travail. Cela était sans impact sur les résultats du CV.

## 1.8. Contamination inter-échantillons

Afin d'évaluer les éventuelles contaminations inter-échantillons et la capacité de décontamination de l'automate, une étude des contaminations inter-échantillons a été réalisée après rinçage de l'automate.

Dans une même série de mesure (23), un échantillon à valeur élevée est analysé 3 fois (E1, E2, E3, de moyenne mE) puis un échantillon à valeur basse est également analysé 3 fois (B1, B2, B3). Cette séquence a été répétée 3 fois :

- ☞ E1, E2, E3, B1, B2, B3, E1, E2, E3, B1, B2, B3, E1, E2, E3, B1, B2, B3.
- ☞ La moyenne des B1 (mB1) et la moyenne des B3 (mB3) sont calculées.
- ☞ Un test de student est pratiqué entre les moyennes mB1 et mB3 afin d'évaluer la différence statistiquement.
- ☞ Un pourcentage de contamination a été calculé en fonction de la formule :  

$$\text{contamination\%} = ((mB1 - mB3)) / ((mE - mB3)) \times 100$$
- ☞ les résultats obtenus pour cette étude sont résumés dans la figure 4 extraite du document SHFORM 43 Kalilab. Les résultats bruts sont visibles en annexes p59.

		Echantillon Haut	Echantillon Bas		
Essai 1	1	154.1	0.2213	Moyenne B1 :	0.257
	2	155	0.2502	Ecart Type B1 :	0.032
	3	153.1	0.2324	Moyenne B3 :	0.249
				Ecart Type B3 :	0.015
				Moyenne H :	154.633
Essai 2	1	157.1	0.2822	Test de Normalité :	4.386
	2	154.3	0.2619	Nombre de valeurs :	3
	3	154.1	0.2513	DDL :	2
				F de Snedecor :	19.00
				<b>Le test de normalité de la distribution est vérifié, le test t de Student peut s'appliquer.</b>	
Essai 3	1	157.9	0.268	Test t de Student	
	2	152.7	0.2268	Moyenne des différences :	0.005
	3	153.4	0.2625	Ecart-type des différences :	0.0157
				DDL :	2
Essai 4	1			Valeur critique du test t :	0.46
	2			t de Student :	4.303
	3			<b>Les moyennes ne sont pas statistiquement différentes. La contamination doit être évaluée en fonction de la bibliographie.</b>	
				Contamination :	0.01%

Figure 4 : calculs et résultats des essais de contamination inter-échantillon.

**Conclusion :** Le % de contamination trouvé est très faible (proche de zéro), cela permet de conclure à l'absence de risque de contamination inter-échantillon.

## 2. Vérification bibliographique

### 2.1. Stabilité des réactifs

Les informations précisées par le fournisseur sur la fiche technique indiquent que les réactifs non ouverts peuvent être conservés jusqu'à la date de péremption entre 2 et 8°C, de préférence en position verticale et de toujours manipuler la cassette de réactif avec précaution pour éviter la génération de mousse ou de bulles. Ces dernières peuvent nuire à la détection du réactif mais également à la distribution des réactifs. Pour éviter leur présence, laisser le coffret reposer 5-10 min à bord de l'automate B·R·A·H·M·S KRYPTOR COMPACT PLUS avant utilisation. Les flacons peuvent être conservés 29 jours à bord de l'automate à la température du système. Si les réactifs sont retirés de l'analyseur, ils doivent être conservés entre 2 et 8°C. Les pratiques du laboratoire respectent ces recommandations.

### 2.2. Sensibilité fonctionnelle et le seuil de quantification

La Sensibilité fonctionnelle du dosage (SFD) détectée par une précision inter-dosage (CV) de 20 %, est estimée par le fournisseur conformément aux directives du CLSI EP5-A2 (*Évaluation de la performance de précision des méthodes de mesure quantitative*). Elle a été évaluée à 0,15 ng/mL.

Le seuil de quantification (SQ) est le niveau de concentration le plus bas rapporté avec l'erreur totale à 40 %. Le SQ est estimé par fournisseur à 0,17 ng/mL conformément aux directives du CLSI EP17-A (*Protocoles pour la détermination des seuils de détection et des seuils de quantification*) (voir fiche technique en annexes p36-41).

### 2.3. Spécificité analytique

Le fournisseur a déterminé la spécificité conformément aux directives du CLSI EP7-A2 (Test des interférences en chimie clinique) (voir fiche technique en annexes p36-41).

Les anticorps utilisés dans ce dosage n'entraînent aucune réaction croisée avec :

- ☞ le facteur rhumatoïde (jusqu'à 1198 IU/mL),
- ☞ l'IgM humaine (jusqu'à 45 µg/mL),
- ☞ l'anti-Tg (jusqu'à 20 000 IU/mL),
- ☞ l'anti-TPO (jusqu'à 2 000 IU/mL),
- ☞ les TRAK (anticorps anti-récepteur de la TSH) (jusqu'à 29,7 IU/L),
- ☞ la TSH (jusqu'à 1 000 mIU/L),
- ☞ et les fragments Tg (jusqu'à 14 000 ng/mL).

#### 2.4. Limite de détection (sensibilité analytique)

Pour cet examen, les données du fournisseur sont suffisantes. Elles n'ont pas été vérifiées (portée A). la limite inférieure de détection : 0.09 ng/mL

#### 2.5. Intervalles de mesure

Etape non vérifiée sur site, données fournisseurs :

0.09-200 ng/mL: mesure directe.

0.09-200000 ng/mL: dilution automatique.

Ces Intervalles de mesure sont adaptés à la population du laboratoire.

#### 2.6. Interférences :

Les données du fournisseur sont suffisantes concernant les facteurs de perturbation du dosage de la thyroglobuline (tableau 9).

<b>Interférences Données Fournisseurs</b>	
<b>Hémolyse</b>	aucun effet significatif jusqu'à 5 mg/mL d'hémoglobine.
<b>Turbidité</b>	Albumine : aucun effet significatif jusqu'à 50 mg/mL Triglycérides : aucun effet significatif jusqu'à 5 mg/mL
<b>Bilirubine, ictère</b>	aucun effet significatif jusqu'à 15 mg/dL

Tableau 9 : facteurs de perturbation du dosage de la thyroglobuline.

## V. CONCLUSION

La méthode de dosage de la thyroglobuline sur le KRYPTOR COMPACT PLUS a été vérifiée en suivant les recommandations du SH GTA 04 et conformément aux exigences de la norme NF EN ISO 15189 v2012. La méthode a donc pu être utilisée au laboratoire depuis le 07 Aout 2017.

Les essais de répétabilité et de reproductibilité nous ont permis de vérifier que les performances de la méthode utilisée étaient conformes aux spécifications attendues. Les essais de comparaison de méthode ont mis en évidence des différences entre les mesures de l'ancienne méthode : Tg II sur le Cobas e602 et la nouvelle méthode hTg sensitive sur le KRYPTOR. Bien que la corrélation soit bonne et positive, nos résultats ne sont pas parfaitement comparables : les résultats KRYPTOR sont plus élevés par rapport à la méthode de Cochin pour les valeurs < 1ng/mL et plus basses pour les valeurs >1ng/mL.

Ces différences peuvent s'expliquer par l'hétérogénéité moléculaire de la thyroglobuline. En effet, la Tg est une protéine fortement antigénique : la Tg sécrétée dans les cancers différenciés de la thyroïde (CDT) est peu iodée et présente une altération de la glycosylation (31). Ces modifications ont des effets sur la conformation de la molécule. Les anticorps du dosage sont dirigés contre des épitopes conformationnels. Ceci peut expliquer que cette hétérogénéité produise des réponses différentes suivant les anticorps employés. Sans oublier la fréquence des auto-anticorps anti-Tg qui est importante (15 à 45 % chez patients atteints de CDT) qui peuvent également être à l'origine de ces différences de dosage (32).

Les différences entre l'ancienne et nouvelle technique influencent donc l'interprétation des résultats, en particulier dans le cadre du suivi des CDT pour la détection des résidus ou des récurrences (rechute des CDT). Les prescripteurs ont été informés et des mesures ont été prises de façon consensuelle avec eux. Il a été décidé d'effectuer un double dosage pendant un an sur Cobas e602 pour toute valeur  $\geq 0.2$  ng/mL trouvée par le KRYPTOR COMPACT PLUS. Ce double dosage permettra à la fois pour le patient d'être suivi par le résultat de Cobas mais aussi de lui créer une antériorité KRYPTOR. Ces envois à Cochin nous permettront d'affiner

notre comparaison de méthode pour les valeurs basses, plus pertinente pour les cliniciens, ainsi que pour les valeurs hautes >40 ng/mL.

A l'heure actuelle, il existe plusieurs trousse sur le marché pour le dosage de la Tg. Elles sont de caractéristiques différentes et de qualité variables. Malgré l'utilisation du standard européen CRM 457, il reste une grande variabilité des résultats de Tg d'une trousse à une autre. Le dosage de Tg est donc particulièrement délicat et reste un challenge technique (9, 10).

Outre le contexte réglementaire la rendant obligatoire, cette vérification de méthode a apporté de la rigueur dans notre méthodologie de travail ainsi qu'une meilleure connaissance de la performance du test sur site et la démarche qualité à entreprendre pour valider un processus analytique. L'ensemble de cette démarche de vérification est bénéfique pour le laboratoire en apportant un environnement de travail sécurisé tout en garantissant un résultat fiable pour les patients et les services cliniques ainsi qu'une amélioration de la relation clinico-biologique.

Les objectifs fixés au début de ce travail ont été atteints et le SH Form 43 de la thyroglobuline a été rédigé. Ce nouveau test sera déposé à la prochaine portée flexible d'accréditation prévue pour l'année 2018 avant la prochaine visite de surveillance S4 du COFRAC. A cet effet, un formulaire de gestion de la portée flexible est rempli en précisant la portée d'accréditation et les impacts engendrés par les différents changements dus à la mise en place de ce dosage (voir annexes p60-61). Une fois la liste détaillée des examens couverts par l'accréditation (SH FORM 06) mise à jour, elle sera envoyée au COFRAC par notre responsable assurance qualité.

## VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Portail intranet AP-HP : <http://portail-cms.aphp.fr/apr>.
2. Site de l'hôpital APR : <http://ambroisepare.aphp.fr/>.
3. IO-LAB-MAN-MQ-001\_V06\_Manuel Qualité du laboratoire de biologie médicale Hôpitaux Universitaire Paris Ile de France Ouest HUPIFO (28/04/2017).
4. IO-BCA-PER-DI-018-V04\_Livret d'accueil du laboratoire de Biochimie et Génétique moléculaire (Mai 2017).
5. Ordonnance n° 2010-49 du 13 janvier 2010 relative à la biologie médicale.
6. Arrêté du 5 août 2010 fixant les références des normes d'accréditation applicables aux laboratoires de biologie médicale : J.O. du 01 septembre 2010.
7. Loi n° 2013-442 du 30 mai 2013 portant réforme de la biologie médicale : J.O. du 31 mai 2013.
8. Norme NF EN ISO 15189 Déc 2012 : Laboratoires de biologie médicale-Exigences concernant la qualité et la compétence.
9. d'Herbomez M et al. Avancées dans les dosages de thyroglobuline et leur impact dans la prise en charge des cancers différenciés de la thyroïde. Annales de Biologie Clinique. 2016 ; 74 (1) : 21-7.
10. Charrié A. Le point actuel sur la thyroglobuline Médecine Nucléaire. Imagerie fonctionnelle et métabolique. 2003 ; 27(4) : 177-182.
11. Précis de bio pathologie analyses médicales spécialisées : Fiche Thyroglobuline, Biomnis 2013. Disponible sur : <https://www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/THYROGLOBULINE.pdf>.
12. Schlumberger M. Le cancer de la thyroïde. La Ligue contre le cancer. Edition Janvier 2010.
13. Rapport du contrôle de marché des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro de dosage de thyroglobuline. AFSSAPS- 03/03/2009.
14. Borson-Chazot F et al. Guidelines for the management of differentiated thyroid carcinomas of vesicular origin. Ann Endocrinol (Paris). 2008 Dec ; 69(6): 472-86.
15. Wémeau JL et al. Recommandations de la Société française d'endocrinologie pour la prise en charge des nodules thyroïdiens. Presse Med. 2011; 40: 793-826.
16. Leenhardt L et al. Guide de bonnes pratiques pour l'usage de l'échographie cervicale et des techniques écho-guidées dans la prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés de souche vésiculaire. Annales d'Endocrinologie. 2011; 72: 1-26.

17. Pacini F, Schlumberger M *et al* .European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *European Journal of Endocrinology*. 2006; 154: 787-803; *Ann Endocrinol* 2007. 68: suppl 2 S53-94.
18. Cooper DS *et al*. The American thyroid association guidelines taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16: 109-42.
19. Spencer C *et al*. Serum Basal thyroglobulin measured by a second generation assay with the recombinant humain thyrotropin-stimulated thyroglobulin response in patients treated for differentiated thyroid cancer .*Thyroid* 2010; 20 (6) : 587-95.
20. Spencer CA, Lopresti JS. Measuring thyroglobulin and thyroglobulin autoantibody in patients with differentiated thyroid cancer. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008 ; 4: 223-33.
21. COFRAC\*. Expression et évaluation des portées d'accréditation : SH REF 08, rev 05, 03/2017.
22. COFRAC\*.Recueil des exigences spécifiques pour l'accréditation des laboratoires de biologie médicale : SH REF 02, rev 05, 07/2016.
23. COFRAC\*.Guide technique d'accréditation de vérification (portée A) / validation (portée B) des méthodes en biologie médicale : SH GTA 04, rev 01,04/2015.
24. COFRAC\*. Fiche type de vérification (portée A)/Validation (portée B) d'une méthode de biologie médicale : SH FORM 43, rev01, 04/15.
25. Vassault A *et al*. Analyses de biologie médicale : spécifications et normes d'acceptabilité à l'usage de la validation de techniques. *Annales de Biologie Clinique*. 1999 ; 57(6):685-95.
26. <https://www.westgard.com/biodatabase1.htm> : Mise à jour 2014 de l'article : Ricos and *al*. Current databases on biologic variation : pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest* 1999 ; 59:491-500.
27. BIPM, IEC, IFCC, ILAC, IUPAC, IUPAP, ISO, OIML (2012).The international vocabulary of metrology-basic and general concepts and associated terms (VIM), 3<sup>rd</sup> edn. JCGM 200:2012.
28. Vassault A, Hulin A, Chapuzet E, Arnaud.J, Giroud C *et al*. Vérification/validation des performances d'une méthode d'analyse. *Ann Biol Clin* 2010 ; 68 (Hors-série no 1):247-294.
29. A-R03-PBQ-ENR-038-01\_Consignes générales relatives aux programmes d'évaluation externe de la qualité (EEQ).ProBioQual.
30. COFRAC\*.Guide technique d'accréditation pour l'évaluation des incertitudes de mesures en biologie médicale : SH GTA 14, rev 00, 10/2011.

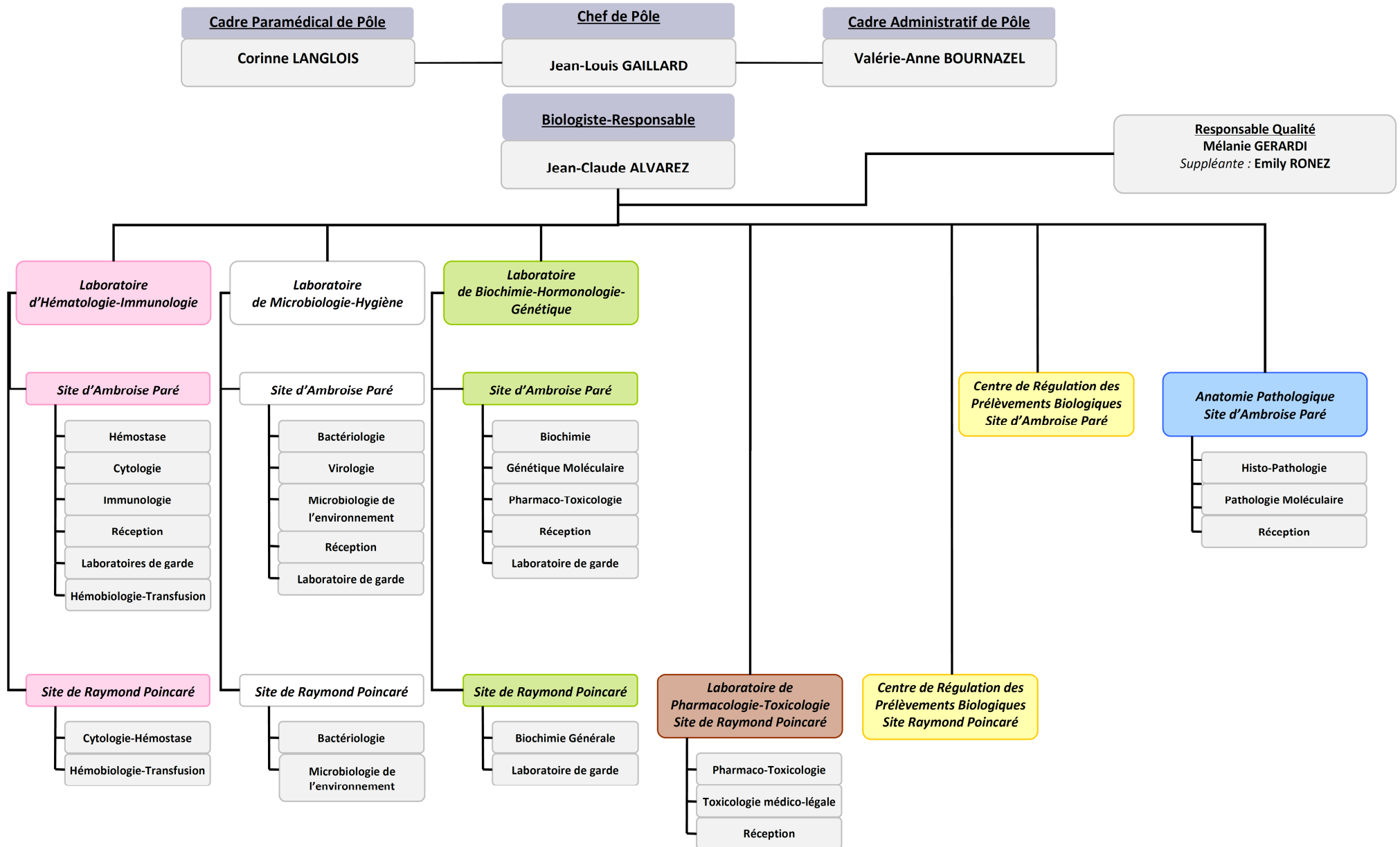
31. Sinadinovic J, Cvejic D, Savin S, Jancic-Zuguricas M, Micic JV. Altered terminal glycosylation of thyroglobulin in papillary thyroid carcinoma. *Exp Clin Endocrinol.* 1992; 00 : 124-8.
32. Munier P, Courtier F. Discordances entre différents immundosages de la thyroglobuline en l'absence d'anticorps anti-thyroglobuline. *Annales de Biologie Clinique.* 2011 ; 69 (6):721-5.

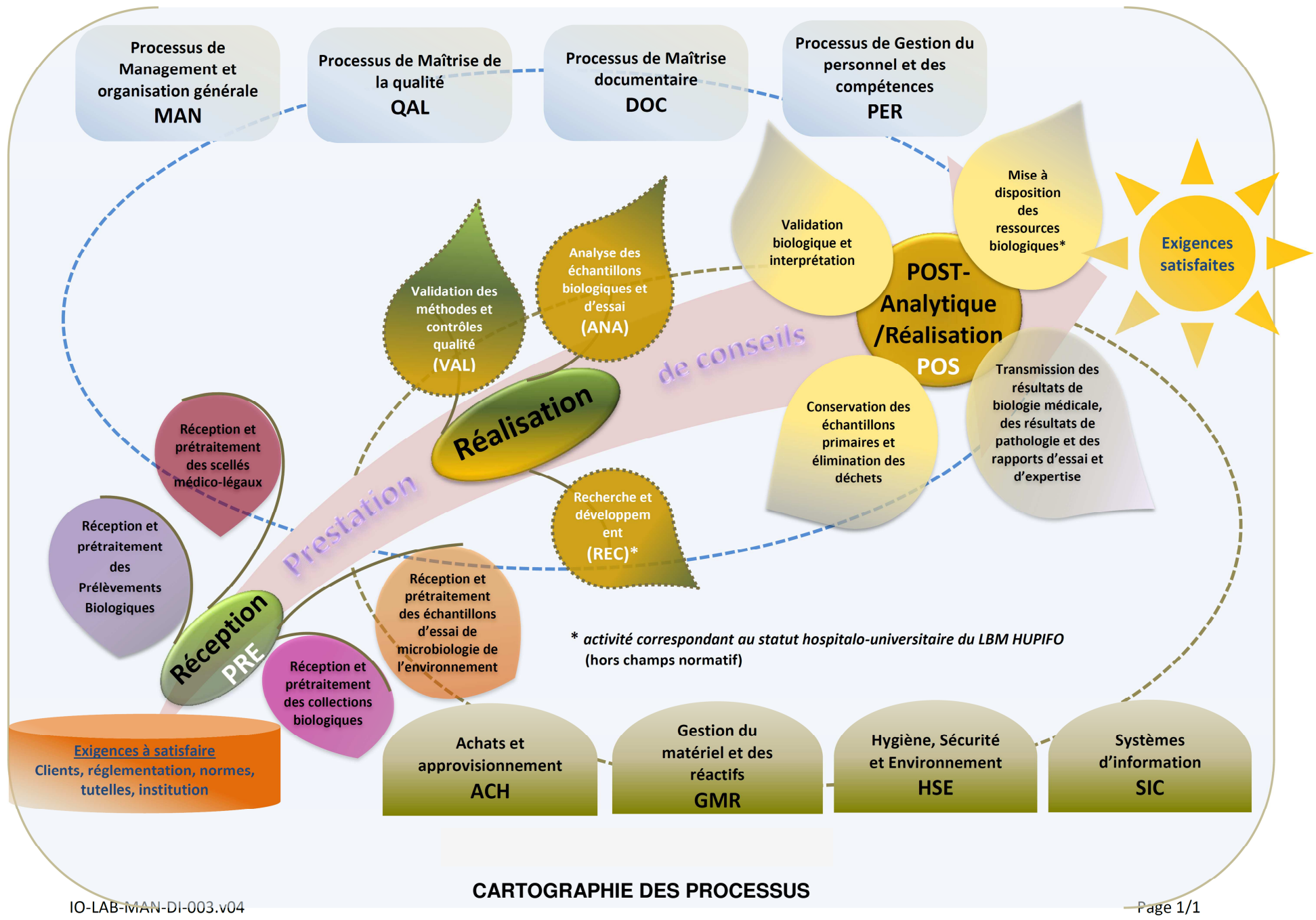
\* Disponible sur: <https://www.cofrac.fr/documentation>.

## VII. ANNEXES

- Représentation générale des secteurs du LBM du GH HUPIFO concernés par l'accréditation..... **p34**
- Cartographie des processus du SMQ du GH HUPIFO.....**p35**
- Notice d'utilisation B·R·A·H·M·S hTg sensitive KRYPTOR.....**p36-p41**
- Planning prévisionnel Février-Aout 2017 du projet de la mise en place du dosage de la Thyroglobuline.....**p42**
- Standardisation des conditions de centrifugation (1/2).....**p43-p44**
- Diagramme d'ishikawa du dosage de la thyroglobuline sur le KRYPTOR COMPACT PLUS.....**P45**
- Maitrise des risques du dosage de la thyroglobuline sur le KRYPTOR COMPACT PLUS.....**p46-p49**
- Résultats automate des essais de répétabilité.....**p50**
- Résultats automate des essais de fidélité intermédiaire.....**p51-p52**
- Résultats mois de Septembre des EEQ Thyroglobuline.....**p53-p55**
- Résultats de comparaison entre le KRYPTOR COMPACT PLUS et le Cobas e602 pour le dosage de la thyroglobuline.....**p56**
- Nouvelle Feuille de demande Institut Curie.....**p57**
- Nouvelle Feuille de demande Ambroise Paré.....**p58**
- Résultats automate du test de contamination inter-échantillons.....**p59**
- Formulaire de gestion de la portée flexible.....**p60-p61**

# REPRESENTATION GENERALE DES SECTEURS DU LBM DU GH HUPIFO CONCERNÉS PAR L'ACCREDITATION





### CARTOGRAPHIE DES PROCESSUS

Le système de management de la qualité du LBM est organisé en processus. La présente cartographie illustre les interactions des processus opérationnels représentés par une tige ascendante qui puise ses ressources auprès des processus de management et des processus supports pour satisfaire les exigences des clients. Le détail de chaque processus est décrit dans les chapitres suivants.



## Notice d'utilisation

### B·R·A·H·M·S hTg sensitive KRYPTOR



B·R·A·H·M·S est une marque déposée de B·R·A·H·M·S GmbH.

À usage professionnel uniquement Lumis4®.Tb est une marque déposée de Lumiphore, Inc., dont B·R·A·H·M·S détient une licence d'utilisation. D'autres noms de produits du présent document sont mentionnés à des fins d'identification et peuvent être des marques de commerce ou des marques déposées de leurs détenteurs respectifs.

TRACE™

Date

01.06.2016

Cette version remplace toutes les versions précédentes.

Changements par rapport à la version précédente

- La limite supérieure de la plage de référence du test de récupération valide a été ajoutée.



### ■ Utilisation

B·R·A·H·M·S hTg sensitive KRYPTOR est un dosage automatique par immunofluorescence pour la détermination quantitative de la concentration de thyroglobuline (hTg) humaine dans le sérum humain.

### ■ Instruments

B·R·A·H·M·S hTg sensitive KRYPTOR utilisable sur :

- B·R·A·H·M·S KRYPTOR
- B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact
- B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS

### ■ Introduction

La thyroglobuline est un dimère glycoprotéique spécifique de certains tissus dont la masse moléculaire est d'environ 660 kDa. L'hTg a pour fonction physiologique de fournir le substrat pour la synthèse de la thyroxine (T4) et de la triiodothyronine (T3), deux hormones thyroïdiennes. Comme les autres glycoprotéines, l'hTg présente une micro-hétérogénéité au niveau des glucides. En outre, le degré d'iodation de la molécule joue un rôle dans la variabilité. Dans la mesure où le gène de l'hTg est régulé par la TSH, celle-ci stimule le taux d'hTg tandis que l'administration d'hormone thyroïdienne réduit généralement le taux d'hTg sérique.

Le test B·R·A·H·M·S hTg sensitive KRYPTOR est indiqué en complément d'une évaluation clinique dans le cadre du suivi/de la surveillance post-opératoire des patients atteints d'un carcinome différencié de la thyroïde (papillaire, folliculaire ou oncocytaire), de la surveillance post-opératoire suite à une thyroïdectomie pour la détection ou l'exclusion précoce de métastases et de tumeurs récidivantes ou dans le diagnostic différentiel de l'hypothyroïdie congénitale et la présence supposée de thyrotoxicose factice.

Des taux élevés de thyroglobuline sérique ont été observés dans d'autres affections thyroïdiennes telles que le goitre exophtalmique, la strumite lymphomateuse, le goitre simple diffus, etc. Outre les maladies affectant l'intégrité morphologique de la glande thyroïde, de nombreux autres facteurs peuvent agir sur le taux de thyroglobuline sérique, par exemple, le cycle menstruel, la grossesse, le tabagisme, la carence en iode, les hormones de croissance, certains médicaments, etc.

Les dosages de la thyroglobuline sérique peuvent être faussés par la présence d'auto-anticorps anti-hTg ou par des effets non spécifiques dans le sérum du patient. Par conséquent, il convient d'effectuer une recherche d'interférences sériques au moyen d'un test de récupération.

### ■ Contenu

#### Trousse

B·R·A·H·M·S hTg sensitive KRYPTOR



REF 832.075 75 2...8 °C date de péremption : voir l'étiquette

Nom	Quantité	Qualité	Description
CONJUGUÉ K	1	Prête à l'emploi	3 anticorps monoclonaux anti-Tg conjugués à du Lumi4®.Tb, tampon, albumine bovine, immunoglobulines bovines, immunoglobulines de souris, immunoglobulines de lapin, kathon
DILUANT	1	Prête à l'emploi	Sérum de veau nouveau-né, Kathon, EDTA
SOLUTION DE RÉCUPÉRATION	1	Prête à l'emploi	hTg native, sérum de veau nouveau-né, Kathon, EDTA
CONJUGUÉ XL	1	Prête à l'emploi	Anticorps polyclonal anti-Tg conjugué à du Cyanin5.5, tampon, albumine bovine, immunoglobulines bovines, immunoglobulines de souris, immunoglobulines de lapin, kathon
Fiche à code-barres	1	Prête à l'emploi	Consulter le manuel d'utilisation B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS. La fiche à code-barres contient toutes les informations requises pour l'enregistrement d'un nouveau lot de réactif.

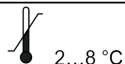
## Accessoires

### B·R·A·H·M·S hTg sensitive KRYPTOR CAL

**CAL**

Non fourni avec la trousse.

REF 83291



date de péremption :  
voir l'étiquette

Utilisation: réajuster la courbe standard mémorisée dans B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS.

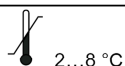
Nom	Quantité	Qualité	Description
B·R·A·H·M·S hTg sensitive KRYPTOR CAL	<b>VIALS</b> 6	Prête à l'emploi	thyroglobuline humaine, sérum de veau nouveau-né et conservateurs
Fiche à code-barres	1	Prête à l'emploi	Consulter le manuel d'utilisation B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS. La fiche à code-barres contient des informations sur le lot de calibrateur, notamment sa concentration.

### B·R·A·H·M·S hTg sensitive KRYPTOR QC

**CONTROL**

Non fourni avec la trousse.

REF 83292



date de péremption :  
voir l'étiquette

Utilisation: contrôle qualité sur le B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS pour le dosage.

Nom	Quantité	Qualité	Description
B·R·A·H·M·S hTg sensitive KRYPTOR QC CONTROL 1	<b>VIALS</b> 3	<b>LYOPH</b>	hTg native, sérum de veau nouveau-né
B·R·A·H·M·S hTg sensitive KRYPTOR QC CONTROL 2	<b>VIALS</b> 3	<b>LYOPH</b>	hTg native, sérum de veau nouveau-né
Fiche à code-barres	1	Prête à l'emploi	Consulter le manuel d'utilisation B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS. La fiche à code-barres contient des informations sur le lot du témoin, notamment les concentrations cibles, les écarts-types obtenus et les plages de concentration admissibles. Ces informations s'affichent sur l'écran de contrôle de l'automate B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS, dans la section concernant le contrôle qualité.
Étiquettes autocollantes à code-barres	20 pour chaque témoin	Prête à l'emploi	Consulter le manuel d'utilisation B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS. Les étiquettes autocollantes à code-barres servent à identifier les témoins lorsqu'ils sont dosés sur B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS

## Autres prérequis

Non fourni avec la trousse.

### Consommables pour B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS

Nom	REF
B·R·A·H·M·S KRYPTOR BUFFER	89970
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 1	89981
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 2	89982
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 3	89983
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact SOLUTION 4	89984
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact DILCUP	89985
B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact REACT	89986

## ■ Précautions

	Suivre les consignes du manuel d'utilisation de B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS ainsi que celles du présent document.
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Respecter les dates d'expiration indiquées sur l'étiquette.</li> <li>Il convient de ne pas mélanger les réactifs provenant de différents kits.</li> <li>Ne pas séparer les éléments d'une cassette.</li> <li>Éviter la contamination microbienne des réactifs.</li> </ul>
	Les matières premières d'origine humaine ou animale contenues dans les réactifs ont été soumises à des essais à l'aide de kits de référence et ont donné des résultats négatifs avec les anticorps anti-VIH1, anti-VIH2, anti-VCH et l'antigène HBs. Toutefois, dans la mesure où il est impossible de s'assurer à 100 % que les produits ne peuvent pas transmettre l'hépatite, le VIH ou toute autre infection virale, toutes les matières premières d'origine humaine ou animale, y compris les échantillons à doser, doivent être traitées comme potentiellement infectieuses.
 	<p>Lors de la manipulation des réactifs et des échantillons des patients, les mesures de sécurité et les techniques de laboratoire d'usage doivent être respectées.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ne pas pipetter à la bouche.</li> <li>Se laver les mains après manipulation.</li> </ul>
 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sur les lieux de travail, porter des vêtements et des gants de protection ainsi que des lunettes de sécurité.</li> </ul>
 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ne pas manger, boire ou fumer dans les zones où sont manipulés des échantillons ou des réactifs.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Éliminer les déversements à l'aide de papier absorbant.</li> <li>L'ensemble du matériel utilisé pour le nettoyage doit être mis au rebut comme déchet de laboratoire infectieux.</li> <li>Éviter d'éliminer le produit dans les égouts, l'eau et le sol.</li> </ul>



- Les plaques de réaction et les kits de réactifs usagés doivent être mis au rebut comme déchet de laboratoire infectieux, conformément à la réglementation locale.
- Il convient d'envoyer les récipients vides aux entreprises de recyclage locales.

## ■ Principe

Le principe des automates B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS repose sur la technologie TRACE™ (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission), qui mesure le signal émis par un complexe immunologique avec un décalage dans le temps. La base de la technologie TRACE™ est un transfert d'énergie non radiatif d'un donneur (cryptate) à un accepteur (XL).

La proximité du donneur (cryptate) et de l'accepteur (XL), lorsqu'ils font partie d'un complexe immunologique, et le recouvrement du spectre d'émission du donneur et du spectre d'absorption de l'accepteur intensifient le signal fluorescent du cryptate et allongent la durée du signal de la XL665, permettant la mesure de la fluorescence retardée dans le temps.

**Mesure précise de la concentration de l'analyte :** Après excitation du milieu réactionnel à 337 nm par un laser à azote, le donneur (cryptate) émet un long signal fluorescent de l'ordre de quelques millisecondes à 620 nm, tandis que l'accepteur (XL) génère un signal court fluorescent de l'ordre de quelques nanosecondes à 707 nm.

Lorsque ces deux composants forment un complexe immunologique, l'amplification du signal et la prolongation de la durée du signal de l'accepteur ont lieu à 707 nm, ce qui le rend mesurable sur plusieurs microsecondes. Le signal long est proportionnel à la concentration de l'analyte à doser.

**Prévention fiable des interférences** Le décalage de la mesure de la fluorescence permet de s'affranchir des signaux non spécifiques, tels que les signaux courts et de l'accepteur XL libre ainsi que les signaux peu spécifiques d'interférence dus à la fluorescence spontanée des échantillons. Le signal émis par le cryptate à 620 nm sert de référence interne et est mesuré en même temps que le signal long de l'accepteur à 707 nm, qui est le signal spécifique. Les interférences, dues par exemple aux sérums troubles, sont automatiquement corrigées au moyen du calcul interne du rapport des intensités à ces longueurs d'ondes.

## ■ Instructions

Volume de l'échantillon.....	70 µL
Durée d'incubation.....	59 min
Résultats donnés en.....	ng/mL
Facteur de conversion.....	sans objet
Domaine de mesure directe.....	0,09...200 ng/mL
Plage de mesure avec dilution automatique.	0,09...200 000 ng/mL
Type d'échantillon.....	sérum
Stabilité du kit chargé.....	29 jours
Calibrateur.....	1 point
Stabilité de l'étalonnage.....	15 jours
Méthode de dosage.....	sandwich



- Si le dosage est réalisé dans les 24 heures suivant le prélèvement sanguin, conserver les échantillons à 2...8 °C. Sinon, les échantillons doivent être divisés en aliquotes et congelés (-20 °C).
- Le plasma citraté, hépariné et EDTA ne conviennent pas.
- Placer l'échantillon dans un tube compatible avec les automates B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS (11 à 17 mm de diamètre). Ce tube peut être le tube primaire.
- Le tube d'échantillon doit contenir un volume minimum variable selon le diamètre du tube. Un tube de 13 mm de diamètre nécessite 150 µL supplémentaires à la prise d'essai.
- Si une dilution est demandée automatiquement ou par l'utilisateur, le volume de l'échantillon nécessaire sera 40 µL maximum.
- Les échantillons ictériques, hémolytiques ou hyperlipidémiques, ou encore les échantillons troubles ou contenant de la fibrine, peuvent donner des résultats imprécis. Ces échantillons sont signalés par B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS.

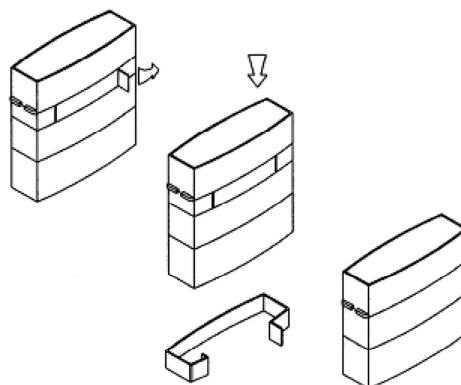
Le fonctionnement et la maintenance de l'automate B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS sont décrits dans le manuel d'utilisation correspondant.

Après ouverture, la cassette de réactif peut être conservée sur l'automate B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS à l'emplacement prévu à cet effet. Chaque cassette de réactif est identifiée individuellement (code-barres) et sa période maximale d'utilisation après ouverture est contrôlée par l'automate.

Pour préparer une cassette de réactif, procéder comme suit :

- Retirer la bande de sécurité du pack de réactif.
- Enfoncer le couvercle en appuyant fermement dessus (voir le schéma ci-dessous).

Veiller à retirer toute la bande.



Ouverture du kit

**Note:** Toujours manipuler la cassette de réactif avec précaution pour éviter la génération de mousse ou de bulles. La mousse et les bulles peuvent nuire à la détection du réactif mais également à la distribution des réactifs. Pour éviter la présence de mousse/bulles, laisser le coffret reposer 5...10 min à bord de l'automate B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS avant utilisation.

Il n'est pas nécessaire d'élaborer une courbe étalon sur l'automate B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS.

L'automate stocke les informations nécessaires après lecture du code-barres de la fiche du réactif. Un étalonnage doit être réalisé pour chaque nouveau lot de réactif puis renouvelé régulièrement. B·R·A·H·M·S KRYPTOR compact PLUS indique automatiquement lorsqu'un étalonnage est nécessaire. Les courbes étalons stockées et réétalonnées peuvent être affichées.

Les étapes suivantes sont réalisées :

- Les conjugués et l'échantillon sont distribués dans la plaque de réaction et le signal émis est mesuré périodiquement.
- Les échantillons dont les concentrations sont en dehors de la plage de mesure directe sont identifiés au cours des premières minutes d'incubation, puis dilués automatiquement et redosés.
- Après la mesure du signal fluorescent, les données fournies par le logiciel sont comparées à la courbe étalon en mémoire.

## Étalonnage CAL

- L'étalonnage doit être réalisé avec chaque nouveau lot de kit de réactifs. Il est ensuite renouvelé régulièrement et géré automatiquement par les automates B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS afin de réajuster la courbe étalon.
- Il est recommandé d'effectuer des contrôles après chaque étalonnage.
- Utiliser le(s) calibrateur(s) une seule fois.
- Ne pas laisser le calibrateur à température ambiante ou sur le carrousel plus de 5 heures.
- La fiche à code-barres du calibrateur doit être lue pour chaque nouveau lot de calibrateur.
- Pour plus d'informations, consulter le manuel d'utilisation de l'automate B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS.

## Contrôle CONTROL

- Il est recommandé de réaliser les contrôles quotidiennement et au moins après chaque calibration.
- Un tube témoin est traité comme un tube d'échantillon.
- Reconstituer chaque flacon avec le volume d'eau distillée (eau de conductivité inférieure à 50 µS/cm recommandée) indiqué sur l'étiquette du flacon.
- Attendre 15 min que le lyophilisat se dissolve complètement
- Agiter doucement après reconstitution.
- Après reconstitution, ne pas conserver un flacon plus de 5 heures à 18... 25 °C ou 48 heures à 2...8 °C.
- Il est recommandé de diviser le contenu d'un flacon reconstitué en aliquots qui peuvent ensuite être conservés à -20 °C pendant une durée maximale de 1 mois.
- Utiliser immédiatement un de ces tubes pour la mesure.
- Après avoir décongelé un aliquot, mélanger doucement et utiliser immédiatement pour la mesure.
- Une fois décongelé, un aliquot témoin ne doit pas être recongelé.
- Les étiquettes autocollantes à code-barres servent à identifier les témoins lorsqu'ils sont dosés sur B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS.
- La fiche à code-barres du kit de contrôle doit être scannée pour chaque nouveau lot de contrôle.
- Pour plus d'informations, consulter le manuel d'utilisation de l'automate B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS.

## Récupération RECOVERY

### Tests de récupération de la thyroglobuline

Si le patient ne présente aucun facteur affectant le dosage d'hTg, le taux de récupération est de 100 %. Les récupérations entre 80 % et 120 % sont jugées valides. Les taux inférieurs ou supérieurs à ces valeurs sont dus à des interférences et le taux d'hTg de l'échantillon initial correspondant est alors considéré comme incorrect.

Le menu Test propose deux tests de récupération prédéfinis. Ces tests peuvent être lancés manuellement ou automatiquement (par dosage réflexe, voir ci-dessous). L'automate ajoute une solution de récupération pré-diluée à l'échantillon afin d'obtenir des solutions de récupération de 2 concentrations différentes :

- TGS\_R2\_5 : solution de récupération pré-diluée et ajoutée à l'échantillon à une concentration de 2,5 ng/mL.
- TGS\_R20 : solution de récupération pré-diluée et ajoutée à l'échantillon à une concentration de 20 ng/mL.

Toutes ces solutions de récupération sont pré-diluées à partir d'une solution de récupération mère à environ 50 ng/mL. La concentration réelle de la solution de récupération mère est indiquée sur le lot de réactifs.

Chaque test de récupération utilise un puits de la plaque de dilution, sauf si l'échantillon a une concentration supérieure à 200 ng/mL. Ensuite, deux puits de dilution sont nécessaires : un pour la dilution de l'échantillon et un pour la pré-dilution de la solution de récupération.

Trois dosages réflexes sont prédéfinis et permettent de lancer automatiquement les tests de récupération en fonction de la concentration de l'échantillon (voir les informations spécifiques à ce sujet dans le manuel d'utilisation).

Dans ce cas, le test de récupération lancé est adapté à la concentration de l'échantillon :

Concentration de l'échantillon <sup>1</sup> TGS_R2_5/20	Test lancé par dosage réflexe	Concentration de la solution de récupération ajoutée à l'échantillon	
0 à 5 ng/mL	TGS_R2_5	2,5 ng/mL	
5 à 200 ng/mL	TGS_R20	20 ng/mL	
> 200 ng/mL	Selon la concentration avant correction par le facteur de dilution, voir ci-dessus.	Concentration avant correction par le facteur de dilution	
		0-5 ng/mL	2 ng/mL <sup>2</sup>
		>5 ng/mL	20 ng/mL <sup>2</sup>

1. Les plages de concentration prédéfinies sont modifiables par l'utilisateur.
2. Ces concentrations sont des concentrations de déclenchement sur la base d'une solution de récupération mère à environ 50 ng/mL, avant pré-dilution. La concentration réelle de la solution de récupération mère est indiquée sur le lot de réactifs.

En fonction des résultats du dosage de la thyroglobuline et du test de récupération, l'automate KRYPTOR calcule le taux de récupération % en tenant compte de la concentration réelle de la solution de récupération et du milieu diluant.

## ■ Contrôle qualité

Les bonnes pratiques de laboratoire exigent que les échantillons contrôles soient dosés régulièrement pour garantir la qualité des résultats obtenus. Ces échantillons doivent être traités exactement de la même façon que les échantillons à doser et il est recommandé que les résultats soient analysés à l'aide de méthodes statistiques appropriées.

Les automates B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS peuvent automatiquement vérifier la qualité des dosages à intervalles réguliers par analyse statistique sur la base des diagrammes de Levey Jennings.

Il est nécessaire de se conformer aux directives d'assurance qualité nationales pour les tests quantitatifs en laboratoire médical (**version actuelle**). Par exemple, l'exactitude et la précision des dosages doivent être contrôlées au moyen de matériaux contrôles préparés en interne ou commercialisés. Si les valeurs obtenues pour les contrôles sont inacceptables, suivre les modes opératoires normalisés de laboratoire de diagnostic pour en déterminer la cause et mettre en œuvre des mesures correctives.

## ■ Valeurs de référence

Une étude menée auprès d'une population apparemment saine (n=207, deux sexes) a révélé un 2,5e centile et 97,5e centile de 1,6 ng/mL et 61,3 ng/mL, respectivement. (valeur médiane de 10,8 ng/mL).

**Note:** Il est recommandé que chaque laboratoire établisse ses propres plages de référence en se fondant sur des groupes de [patients représentatifs] de son recrutement [et/ou] teste la validité des données des réactifs commercialisés. Les valeurs ont été établies à partir de sérum et sont données à titre d'exemple uniquement.

## ■ Performances analytiques

### Seuil de détection

Le **Seuil de détection**, calculé à l'aide du profil d'imprécision, est estimé conformément aux directives du CLSI EP17-A (Protocoles pour la détermination des seuils de détection et des seuils de quantification). Il a été évalué à 0,09 ng/mL.

### Sensibilité

La **Sensibilité fonctionnelle du dosage (SFD)**, détectée par une précision inter-dosage de 20 %, est estimée conformément aux directives du CLSI EP5-A2 (Évaluation de la performance de précision des méthodes de mesure quantitative). Elle a été évaluée à 0,15 ng/mL.

Le **Seuil de quantification (SQ)** est le niveau de concentration le plus bas rapporté avec l'erreur totale (imprécision et erreur systématique) à 40 %. Le SQ est estimé conformément aux directives du CLSI EP17-A (Protocoles pour la détermination des seuils de détection et des seuils de quantification). Il a été évalué à 0,17 ng/mL.

## Spécificité

La spécificité est déterminée conformément aux directives du CLSI EP7-A2 (Test des interférences en chimie clinique). Les anticorps utilisés dans ce dosage n'affichent aucune réaction croisée avec le facteur rhumatoïde (jusqu'à 1198 IU/mL), l'IgM humaine (jusqu'à 45 µg/mL), l'anti-Tg (jusqu'à 20 000 IU/mL), l'anti-TPO (jusqu'à 2 000 IU/mL), le TRAK (jusqu'à 29,7 IU/L), la TSH (jusqu'à 1 000 mIU/L), les fragments Tg (jusqu'à 14 000 ng/mL).

## Exactitude/Linéarité

La linéarité est déterminée conformément aux directives du CLSI EP6-A (Évaluation de la linéarité des procédures de mesure quantitative). Les échantillons très concentrés ont été dilués. Les pourcentages de récupération obtenus étaient compris entre 80 % et 120 %.

## Exactitude/Effet crochet

Aucun effet de crochet à haute dose jusqu'à 200 000 ng/mL.

## Précision/Reproductibilité CV intra-essai

Ces paramètres ont été évalués au moyen d'échantillons de concentrations différentes.

Plage de concentration	CV intradosage %
0,15 – 0,3 ng/mL	< 20
0,3 – 0,5 ng/mL	< 10
0,5 – 1 ng/mL	< 7
1 – 200 ng/mL	< 3
Échantillons hors limites (> 200 ng/mL)	< 3

## Précision/Reproductibilité CV inter-essai

Ces paramètres ont été évalués au moyen d'échantillons de concentrations différentes.

Plage de concentration	CV interdosage %
0,15 – 0,3 ng/mL	< 20
0,3 – 0,5 ng/mL	< 12
0,5 – 1 ng/mL	< 10
1 – 200 ng/mL	< 6
Échantillons hors limites (> 200 ng/mL)	< 6

## Facteurs de perturbation

Facteur	Description
Albumine	aucun effet significatif jusqu'à 50 mg/mL
Hémoglobine	aucun effet significatif jusqu'à 5 mg/mL
Bilirubine	aucun effet significatif jusqu'à 15 mg/dL
Triglycérides	aucun effet significatif jusqu'à 5 mg/mL

## Traçabilité

Le B-R-A-H-M-S hTg sensitive KRYPTOR est étalonné par rapport à la norme internationale CRM 457.

## Bibliographie

### Analyte

- [1] Pacini F, Schlumberger M et al; European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol 2006, 154: 787-803.
- [2] Cooper DS et al; American thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2006, 16: 109-42.
- [3] Smallridge RC et al. Monitoring thyroglobulin in a sensitive immunoassay has comparable sensitivity to recombinant human tsh-stimulated thyroglobulin in follow-up of thyroid cancer patients. J Clin Endocrinol 2007, 67: 434-41.
- [4] Spencer C et al. Serum Basal thyroglobulin measured by a second-generation assay correlated with the recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin response in patients treated for differentiated thyroid cancer. Thyroid 2010, 20: 587-95.
- [5] Castaga MG et al. The use of ultrasensitive thyroglobulin assays reduces but does not abolish the need for TSH stimulation in patients with differentiated thyroid carcinoma. J Endocrinol Invest 2011, 34: 219-23.
- [6] Malandrino P et al. Risk-adapted management of differentiated thyroid cancer assessed by a sensitive measurement of basal serum thyroglobulin. J Clin Endocrinol Metab 2011, 96: 1703-9.
- [7] Giovannella L et al. Unstimulated high sensitive thyroglobulin measurement predicts outcome of differentiated thyroid carcinoma. Clin Chem Lab Med 2009, 47: 1001-4.
- [8] Pacini F et al. New insight in the follow-up strategies of differentiated thyroid cancer. J Endocrinol Invest 2012, 35: 36-39.
- [9] L.Thomas Clinical Laboratory Diagnostics – Use and Assessment of Clinical Laboratory Results ISBN 3-9805215-4-0; 34.17: 994-996.
- [10] F.A.Verburg Evaluation of the BRAHMS KRYPTOR Thyroglobulin "Mini-recovery" Test in Thyroid Healthy Subjects. Horm Metab Res 2012, 44: 555-557.
- [11] L. Giovannella Evaluation of the BRAHMS Kryptor Thyroglobulin Minirecovery Test in patients with differentiated thyroid carcinoma. Clin Chem Lab Med 2012, DOI 10.1515/cclm-2012-0378.

## Technologie

- [A] Mathis G, Lehn JM.: Trace – Another Story of Time. Isotopics 1995; Vol. 9.
- [B] Mathis G., Clin. Chem. 1993; 39:1953-9.
- [C] Manuel d'utilisation de B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS.
- [D] Manuel de B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS.

## ■ Symboles

Symboles utilisés dans le mode d'emploi et l'étiquetage des produits B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact PLUS.

Symbole	Emploi	Symbole	Emploi	Symbole	Emploi
<b>Intended Use</b>	Référence à l'utilisation prévue du dispositif médical		Dispositif médical de diagnostic in vitro		Numéro de lot
	Table des matières		Calibrateur		Contrôle
	Tampon		B-R-A-H-M-S KRYPTOR SOLUTION 1/B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact SOLUTION 1		B-R-A-H-M-S KRYPTOR SOLUTION 2/B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact SOLUTION 2
	B-R-A-H-M-S KRYPTOR SOLUTION 3/B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact SOLUTION 3		B-R-A-H-M-S KRYPTOR SOLUTION 4/B-R-A-H-M-S KRYPTOR compact SOLUTION 4		Contenu sachets
	Sachets		Contenu plaques		Plaques
	Contenu flacons		Flacons		Flacon
	Utiliser le volume d'eau distillée (conductivité inférieure à 50 µS/cm recommandée) indiqué pour la reconstitution, par exemple 0.75 mL		Lyophilisé		Reconstituer
	Solution de récupération		Fabricant		Date limite d'utilisation
	Point vert selon la législation allemande		Marque déposée		Marque commerciale
<b>REF</b>	Numéro d'article/référence		Contenu suffisant pour (nombre de) tests, par exemple 50		Voir le mode d'emploi
	Voir le CD fourni.		Risques biologiques		Porter des gants de protection.
	Porter des lunettes de sécurité.		Se laver les mains.		Symbole général de réglementation
	Symbole général d'interdiction		Ne pas fumer.		Ne pas manger ni boire.
	GHS05, Corrosion		GHS07, Point d'exclamation	<b>TRACE</b>	Marque de commerce de la technologie TRACE™
	Marquage CE de conformité à la Directive 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro		Marquage CE de conformité à la Directive 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, Annexe II, avec numéro d'immatriculation de l'organisme notifié		Limite de température
	Ne pas réutiliser.		Attention voir les documents joints		Mesures en cas de déversement accidentel
	Déchet				

CE PRODUIT EST SOUMIS AUX DROITS EXCLUSIFS DE GE HEALTHCARE BIO-SCIENCES CORP. (« GE HEALTHCARE ») ET DE LA CARNEGIE MELLON UNIVERSITY (« CMU »). IL EST FABRIQUÉ ET VENDU SOUS LICENCE DE GE HEALTHCARE. LA LICENCE DU PRODUIT PORTANT CETTE ÉTIQUETTE EST ACCORDÉE UNIQUEMENT POUR LA VENTE À DES FINS DE RECHERCHE (À L'EXCLUSION DE LA RECHERCHE IN VIVO) ET DE DIAGNOSTIC IN VITRO, ET ÉVENTUELLEMENT POUR LA PRESTATION DE SERVICES DE DIAGNOSTIC IN VITRO AUPRÈS DE TIERS PARTIES - AUCUN AUTRE USAGE, Y COMPRIS COMMERCIAL, N'EST APPROUVÉ, SANS RESTRICTION, ET IL N'EXISTE AUCUNE LICENCE IMPLICITE, SAUF AUTORISATION ÉCRITE EXPRESSE DE GE HEALTHCARE. SI VOUS AVEZ L'INTENTION D'UTILISER CE PRODUIT À DES FINS COMMERCIALES ET QUE VOUS N'ÊTES PAS EN POSSESSION DE LA LICENCE NÉCESSAIRE, VEUILLEZ RETOURNER CE PRODUIT, NON OUVERT, À BRAHMS GMBH, NEUENDORFSTR. 25, D-16761 HENNINGSDORF, BERLIN, ALLEMAGNE. LE CAS ÉCHÉANT, VOUS SEREZ REMBOURSÉ.

GE HEALTHCARE ET/OU CMU N'ACCORDENT AUCUNE FORME DE GARANTIE, EXPRESSE OU IMPLICITE, NOTAMMENT EN CE QUI CONCERNE L'APTITUDE À L'USAGE, LA QUALITÉ MARCHANDE, L'EXCLUSIVITÉ OU LES RÉSULTATS LIÉS À L'UTILISATION DE CE PRODUIT, ENTRE AUTRES. GE HEALTHCARE ET CMU NE POURRONT ÊTRE TENUS POUR RESPONSABLES DES DOMMAGES DIRECTS, INDIRECTS, PARTICULIERS OU CORRÉLATIFS TELS QUE PERTE DE PROFITS OU INCAPACITÉ À

UTILISER LADITE PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE, OU SES APPLICATIONS ET DÉRIVÉS. GE HEALTHCARE ET/OU CMU N'ACCORDENT AUCUNE FORME DE GARANTIE EN TERMES DE DISPENSE DES DROITS ATTACHÉS AUX BREVETS, AUX MARQUES OU AU COPYRIGHT, OU DE VOL DE SECRETS INDUSTRIELS, ET N'ASSUMENT EN VERTU DE LA PRÉSENTE AUCUNE RESPONSABILITÉ EN CAS DE VIOLATION DE BREVET, DE MARQUE OU COPYRIGHT LIÉE À L'UTILISATION DU PRODUIT. SI VOUS UTILISEZ CE PRODUIT POUR DES SERVICES COMMERCIAUX DE DIAGNOSTIC IN VITRO, VOUS VOUS ENGAGEZ À N'ACCORDER AUCUNE GARANTIE EXPRESSE OU IMPLICITE AU NOM DE GE HEALTHCARE OU CMU CE QUI CONCERNE L'UTILISATION DU PRODUIT OU LES RÉSULTATS OBTENUS.

PAR LA PRÉSENTE, VOUS CONSENTEZ À DÉFENDRE, INDEMNISER ET METTRE HORS DE CAUSE GE HEALTHCARE OU CMU, SES FILIALES, ADMINISTRATEURS, DIRIGEANTS, AVOCATS ET AGENTS CONTRE TOUTE RÉCLAMATION OU DEMANDE FAITE À LEUR ENCONTRE (ET TOUTE PERTE, DÉPENSE ET COÛT ASSOCIÉS) INHÉRENT À L'UTILISATION, LA DISPOSITION OU LA CONDUITE DE VOTRE PART ET LA PART DE VOS CLIENTS DU PRODUIT, Y COMPRIS, SANS SE LIMITER À, TOUTE RÉCLAMATION CONCERNANT LA FIABILITÉ DU PRODUIT, LES BLESSURES CORPORELLES (Y COMPRIS, SANS SE LIMITER À, DÉCÈS), DOMMAGE À LA PROPRIÉTÉ OU VIOLATION DE TOUTE LÉGISLATION OU RÉGLEMENTATION, Y COMPRIS, SANS SE LIMITER À, LES RÉCLAMATIONS.

Tâches	Février	Mars	Avril	Mai	Juin	Juillet	Août	Septembre
<b>Phase 1 :</b>	Phase 1							
1.1- Evaluation des besoins								
1.2- Constitution du groupe de travail (technicien et biologiste)								
1.3- Commande des réactifs								
<b>Phase 2 :</b>		Phase 2						
2.1- Revue de la littérature								
2.2- Analyse de risques								
2.3- Réalisation des tests (vérification de méthode)								
2.4- Rédaction du SH Form 43 et fiche de portée flexible.								
<b>Phase 3 :</b>					Phase 3			
3.1- Validation du SH Form 43								
3.2- Proposition de modification et d'amélioration								
3.3- Rédaction des documents								
3.4- Formation du personnel (Staff, Habilitation)								
3.5- Paramétrage informatique (test de connexion, compte rendu,...)								
3.6- Modification du catalogue des analyses et information des prescripteurs								
3.7- Mise en route de la technique								
<b>Phase 4 :</b>							Phase 4	
4.1- Suivre des performances de la méthode validée (CIQ, CIL, EEQ)								

## Planning prévisionnel Février- Aout 2017 du projet de la mise en place du dosage de la Thyroglobuline

## Standardisation des conditions de centrifugation (1/2)

# Synthèse pour une Standardisation des Conditions de Centrifugation







JUILLET 2016

Afin d'obtenir un protocole de centrifugation standardisé, cette synthèse regroupe les conditions de centrifugation des tubes BD Vacutainer® obtenues à partir :







- des travaux menés par BD et d'études publiées,
- des recommandations d'institutions référentes internationales,<sup>1,2</sup>
- des recommandations d'utilisation des tubes BD Vacutainer®.<sup>3</sup>

Dans le cadre de l'accréditation, ce document fait office de recommandation fournisseur.

Ces préconisations sont des données générales avec rotor horizontal, et peuvent être différentes pour des paramètres nécessitant des conditions de centrifugation spécifiques (force/durée/température). Il est recommandé de se référer aux fiches techniques des méthodes analytiques de vos fournisseurs de tests. La durée de centrifugation comprend les phases d'accélération et de décélération.

Tubes BD Vacutainer®	Délai minimum avant centrifugation	Force (g)	Durée (min)	Température (°C)	Exemples de conditions alternatives
 SST™ II Advance	30 min*	1300 - 2000 <sup>3,4</sup>	10	18 - 25 <sup>3,5</sup>	3000g, 5min <sup>6</sup> 3000g, 10min <sup>7,8</sup>
 CAT (Silice)	60 min*	1300 - 2000 <sup>1,2,3,4,9</sup>	10	15 - 24 <sup>1,2</sup>	3000g, 10min <sup>7</sup>
 PST™ II	-	1300 - 2000 <sup>3</sup>	10	18 - 25 <sup>3,5</sup>	3000g, 5min <sup>10</sup> 3000g, 10min <sup>8</sup>
 Héparine (lithium and sodium)	-	1300 - 2000 <sup>1,2,3,4,11,12</sup>	10	15 - 24 <sup>1,2</sup>	3000g, 10min <sup>7,8,13</sup>
 EDTA	-	1300 - 2000 <sup>1,2,4,14</sup>	10	15 - 24 <sup>1,2</sup>	3000g, 10min <sup>15</sup>
 Fluorure / Oxalate ou EDTA	-	1300 - 2000 <sup>1,2,3,4,16</sup>	10	15 - 24 <sup>1,2</sup>	3000g, 10min <sup>17</sup>

### → Proposition de centrifugation standardisée



     	Variable selon le type de tube	1300 - 2000	10	18 - 24	3000g, 10min
---	--------------------------------	-------------	----	---------	--------------

\* Pour échantillons issus de patients sans traitement anticoagulant. Vérifier la prise en masse du caillot avant de centrifuger.

Recentrifugation : les tubes avec séparateur ne devraient pas être recentrifugés une fois la barrière formée.<sup>18</sup>

En complément, se référer aux recommandations du CLSI, H18-A4, § 5.4.3 Recentrifugation ou à des références bibliographiques.

### Centrifugation pour tests d'hémostase

Tubes BD Vacutainer®	Recommandations BD Force / Durée	Recommandations GFHT Conditions standard <sup>19</sup>	Exemples de conditions alternatives Force / Durée / Température
 Citrate 9NC en verre CTAD en verre	1500g, 15min <sup>3</sup>	15 - 25°C	1700g au moins 10min <sup>21</sup> 3000g, 10min <sup>22,23</sup>
 Citrate 9NC en polymères	2000g - 2500g, 10 - 15min <sup>3,20</sup>	1500 à 2000g ET au moins 15 min ou 2000 à 2500g ET au moins 10 min	(tubes en verre : voir verso § précautions)

A noter : une double centrifugation reste la méthode privilégiée pour obtenir un plasma pauvre en plaquettes (<10 G/L)<sup>19</sup>.



# Standardisation des conditions de centrifugation (2/2)

## Rappel

La Force Centrifuge Relative (RCF) est liée à la vitesse de centrifugation (rpm) par l'équation suivante :

$$\text{rpm} = \sqrt{\frac{\text{RCF} \times 10^5}{1.12 \times r}}$$

où "r", exprimé en cm, est la distance radiale entre l'axe central de la centrifugeuse et le fond du tube.

## Précautions<sup>18</sup>

### Centrifugeuse à plots mobiles :

Il est recommandé de ne pas dépasser une force relative de centrifugation de 2 200 g avec des tubes en verre et 10 000 g pour des tubes en polymères.

## Référentiels

1. CLSI - Clinical Laboratory Standards Institute et KIELCHLE, Frederick L et al. EDITION, Approved Guideline-Fourth, Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests, H18-A4, 2010. Clinical Laboratory Standards Institute.
2. World Health Organization / Organisation Mondiale de la

## Références bibliographiques

4. ODDOZE, Christiane, LOMBARD, Elise, et PORTUGAL, Henri. Stability study of 81 analytes in human whole blood, in serum and in plasma. *Clinical biochemistry*, 2012, vol. 45, no 6, p. 464-469.
5. TANNER, Melissa, KENT, Neil, SMITH, Brian, et al. Stability of common biochemical analytes in serum gel tubes subjected to various storage temperatures and times pre-centrifugation. *Annals of Clinical Biochemistry*, 2008, vol. 45, no 4, p. 375-379
6. BD, Becton Dickinson and Company. Etude menée par BD. Performance of BD Vacutainer® SST™II Advance Tubes at Four and Five Minute Centrifugation Times. VS7228, 2006.
7. O'KEANE, Myra P. et CUNNINGHAM, Sean K. Evaluation of three different specimen types (serum, plasma lithium heparin and serum gel separator) for analysis of certain analytes: clinical significance of differences in results and efficiency in use. *Clinical Chemical Laboratory Medicine*, 2006, vol. 44, no 5, p. 662-668.
8. WEI, Yuan-hua, ZHANG, Chun-bing, YANG, Xue-wen, et al. The feasibility of using lithium-heparin plasma from a gel separator tube as a substitute for serum in clinical biochemical tests. *Laboratory Medicine*, 2010, vol. 41, no 4, p. 215-219.
9. NOSANCHUK, Jerome S. False increases of troponin I attributable to incomplete separation of serum. *Clinical chemistry*, 1999, vol. 45, no 5, p. 714-714.
10. BD, Becton Dickinson and Company. Etude menée par BD. Performance of BD Vacutainer® PST™II Tubes at Four and Five Minute Centrifugation. VS7513, 2006.
11. CAULIEZ, B., REDONNET, M., DARRAS, S., et al. Troponin Ic et CK-MB masse en chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle. *Annales de Biologie Clinique*. 2004, p. 41-46.
12. SADEG, N., JOURDAIN, P., DUMONTET, M., et al. Cinétique de la troponine I cardiaque (TnIc) après angioplastie et intérêt de la TnIc dans l'angor instable. *Annales de Biologie Clinique*. 2001. p. 323-8.
13. STAHL, Marta et BRANDSLUND, Ivan. Controlled storage conditions prolong stability of biochemical components in whole blood. *Clinical Chemical Laboratory Medicine*, 2005, vol. 43, no 2, p. 210-215.
14. PEREIRA, Marta, AZEVEDO, Ana, SEVERO, Milton, et al. Long-term stability of endogenous B-type natriuretic peptide after storage at -20° C or -80° C. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 2008, vol. 46, no 8, p. 1171-1174.
15. COLAK, Ayfer, TOPRAK, Burak, DOGAN, Nese, et al. Effect of sample type, centrifugation and storage conditions on vitamin D concentration. *Biochemia medica*, 2013, vol. 23, no 3, p. 321-325.
16. BD, Becton Dickinson and Company. Etude menée par BD. Evaluation of the Effects on Glucose and Lactate Using Two Different Centrifugation Forces in a Range of BD Vacutainer® Glucose Tubes Over Time. VS8899, 2011.
17. WU, Alan HB. TIETZ. *Clinical guide to laboratory tests*. Elsevier Health Science, 2006.
18. Insert Tubes BD Vacutainer® VDP40161-WEB-01 - 09/2012.
19. Groupe Français d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose (GFHT). *Recommandations GFHT, Variables Préanalytiques*. 2015. www.geht.org (consultation en date du 21/01/2016).
20. BARNES, P. W., EBY, C. S., et LUKOSZYK, M. Residual platelet counts in plasma prepared for routine coagulation testing with the Beckman Coulter power processor. *Laboratory Hematology*, 2002, vol. 8, no 4, p. 205-209.
21. KITCHEN, Steve, MCCRAW, Angus, et ECHENAGUCIA, Marión. *Diagnosis of hemophilia and other bleeding disorders. A laboratory manual*. World Federation of Hemophilia, 2010.
22. FENG, Limin, ZHAO, Ying, ZHAO, Hongcan, et al. Effects of storage time and temperature on coagulation tests and factors in fresh plasma. *Scientific reports*, 2014, vol. 4.
23. ZHAO, Y. et LV, G. Influence of temperature and storage duration on measurement of activated partial thromboplastin time, D-dimers, fibrinogen, prothrombin time and thrombin time, in citrate-anticoagulated whole blood specimens. *International journal of laboratory hematology*, 2013, vol. 35, no 5, p. 566-570.

## Réglette disponible sur demande.

Indique la correspondance entre force et vitesse de rotation, en fonction du rayon de la centrifugeuse.

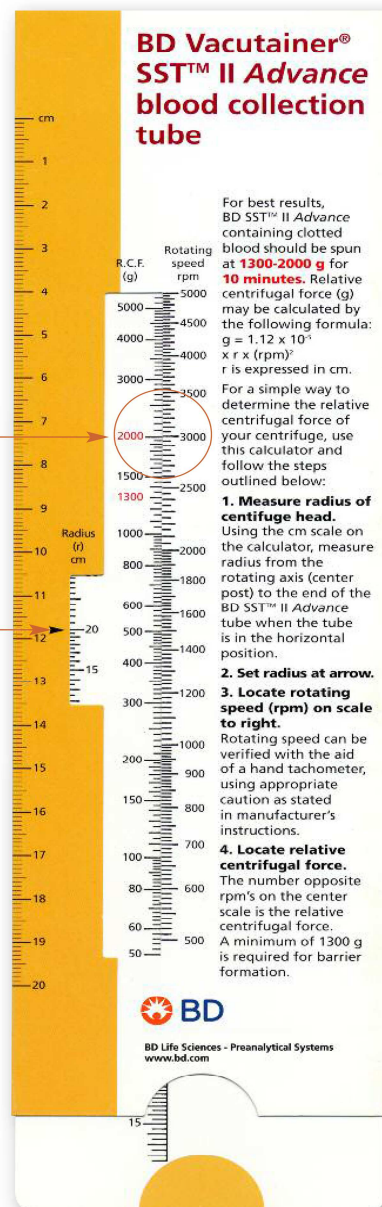


### Exemple :

La vitesse de rotation à appliquer pour l'obtention d'une force de 2000 g, est de 3000 rpm, pour un rayon de 20 cm.

Santé. Use of anticoagulants in diagnostic laboratory investigations. WHO/DIL/LAB/99.1 Rev.2. 2002. [http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO\\_DIL\\_LAB\\_99\\_1\\_Rev\\_2.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_DIL_LAB_99_1_Rev_2.pdf)

3. Recommandations d'utilisation des tubes BD Vacutainer® (Insert boîte de 100 tubes).



## Complément d'information sur la centrifugation de manière générale :

Se référer au Guide Technique du Collège Français de Métrologie, Mise en œuvre de la métrologie dans les laboratoires de biologie médicale, Chapitre Centrifugation, juin 2016.

### Attention :

Tout changement d'une des caractéristiques des tubes à prélèvement (type, taille, ...), des conditions préanalytiques (conditions de conservation, ...) et analytiques devrait être validé par le laboratoire dans son environnement pour les différents paramètres, soit à partir de la documentation fournie par le fabricant, soit à partir des données de validation réalisées par le laboratoire.

Pour en savoir plus : [vacutainerfr@bd.com](mailto:vacutainerfr@bd.com)

BD, Le Pont de Claix, 38800, FR

[bd.com/fr](http://bd.com/fr)

Becton Dickinson France S.A.S. Société par Actions Simplifiée au capital de 62 823 000 euros. RCS Grenoble B 056 501 711.

© 2016 BD, BD, le logo BD et toutes les autres marques sont la propriété de Becton, Dickinson and Company. Fiche\_PA\_Centrifugation\_07/16 - AB•Com 38190



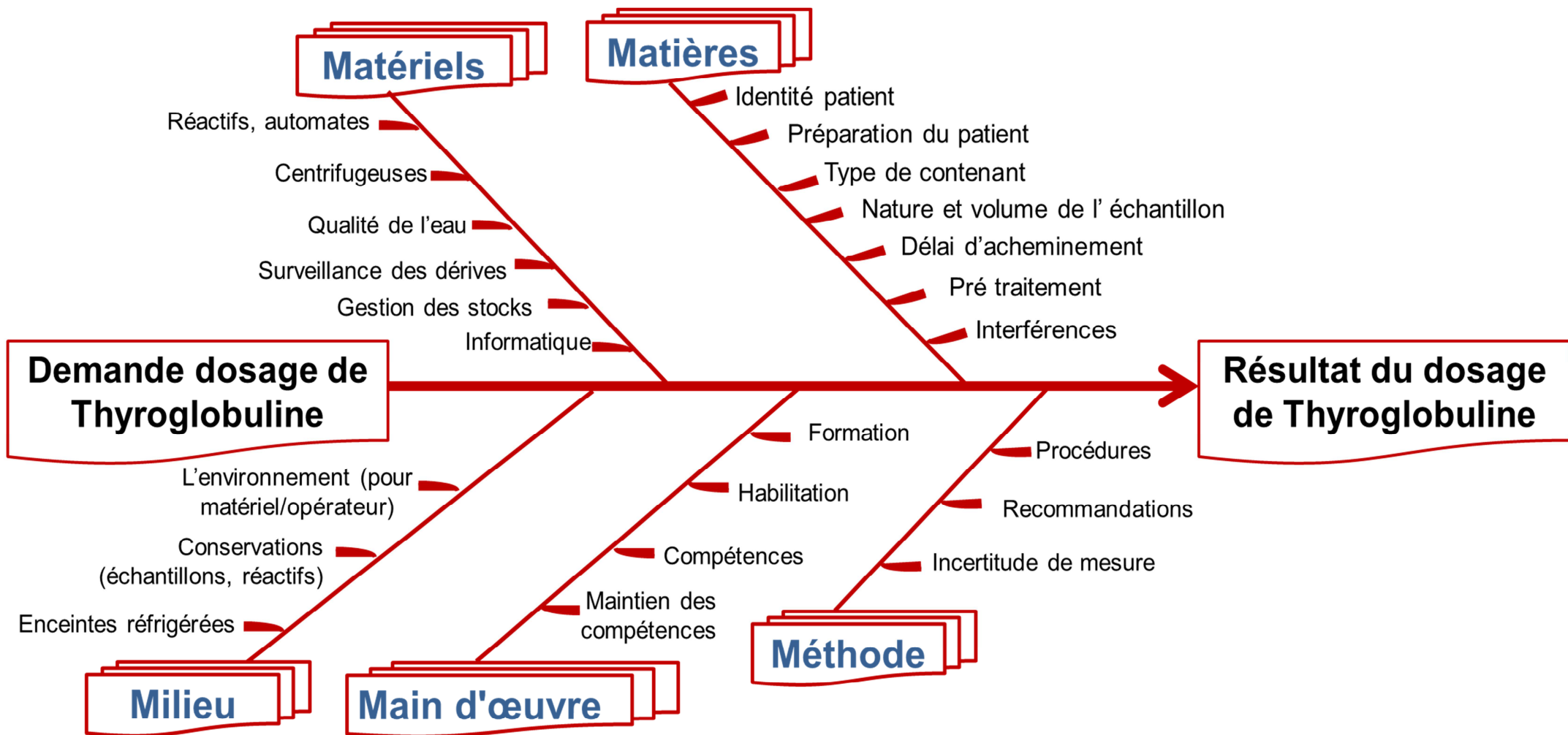


Diagramme d'ishikawa du dosage de la thyroglobuline sur le KRYPTOR COMPACT PLUS

## Maitrise des risques du dosage de la thyroglobuline sur le KRYPTOR COMPACT PLUS (1/4)

FORMULAIRE D'ANALYSE DES RISQUES							IO-LAB-QAL-FM-004
<b>Nom de l'automate :</b> Kryptor							
<b>Date :</b> Janvier 2017							
Points critiques	Niveau de criticité			Cotation	Eléments à maîtriser	Moyen de Maitrise	Modalités de maitrise (Actions à mettre en place)
	F Fréquence	G Gravité	D Détection				
<b>Matière (Echantillon)</b>							
<b>Identité</b>	1	3	3	9	identification des prélèvements	- [IO-LAB-PRE-DI-001] Manuel de prélèvement/catalogue des analyses - [IO-LAB-PRE-PRO-003] Procédure de réception des échantillons	habilitation du personnel, procédures de réception des tubes attestés par le personnel dans Kalilab
<b>Préparation du patient</b>	1	2	1	2	Prélèvements sanguins et urinaires	- [IO-LAB-PRE-DI-001] Manuel de prélèvement/catalogue des analyses	Manuel de prélèvements-Formation du personnel préleveur
<b>Type de contenants</b>	2	1	1	2	tube sec sans gel	- [IO-LAB-PRE-DI-001] Manuel de prélèvement/catalogue des analyses - [IO-BCA-SIC-MO-010] Faire une correction d'enregistrement (CDE)	catalogue des analyses sur intranet, autre type de tube utilisable
<b>Nature et volume de l'échantillon</b>	1	2	1	2	sérum	- [IO-LAB-PRE-DI-001] Manuel de prélèvement/catalogue des analyses - [IO-LAB-PRE-PRO-003] Procédure de réception des échantillons - [IO-LAB-PRE-DI-002] Non-conformités pré-analytiques et conduite à tenir	catalogue des analyses sur intranet

≤ 2	Risque acceptable, l'action n'est pas nécessaire
de 3 à 8	Risque indésirable, l'action est souhaitable
≥ 9	Risque inacceptable, l'action est urgente

## Maitrise des risques du dosage de la thyroglobuline sur le KRYPTOR COMPACT PLUS (2/4)

<b>Délai et température avant traitement analytique</b>	2	2	1	4	délais d'acheminement au laboratoire	- [IO-LAB-PRE-DI-001] Manuel de prélèvement/catalogue des analyses - [IO-LAB-PRE-PRO-003] Procédure de réception des échantillons - [IO-LAB-PRE-DI-002] Non-conformités pré-analytiques et conduite à tenir	catalogue des analyses sur intranet, date et heure de prélèvement exigé, émargement des coursiers lors du dépôt
<b>Prétraitement : centrifugation, ...</b>	1	1	1	1	durée, température et vitesse de centrifugation	- [IO-BCA-PRE-MO-003] Règles de prétraitement des échantillons - [IO-BCA-PRE-DX-001] Synthèse pour une standardisation des conditions de centrifugation	recommandations du fournisseur de tubes (cf. Kalilab) maintenances des centrifugeuses effectuées et tracées dans Kalilab Procédures de prétraitement des prélèvements attestés par le personnel dans Kalilab
<b>Interférences</b>	2	1	1	2	examen visuel du tube (hémolyse, ictère, lactescence)	- [IO-LAB-PRE-PRO-003] Procédure de réception des échantillons	données bibliographiques, fiches techniques, documents d'information attestés dans Kalilab
<b>Matériel (Equipements et Réactifs)</b>							
<b>Qualité de l'eau</b>	1	3	2	6		- [IO-BCA-GMR-FM-006] Maintenance station eau Elga® - Cobas®	maintenances des stations d'eau effectuées et tracées dans Kalilab (résistivité, cht résine, ...) (IO-BCA-GMR-FM-006)
<b>Surveillance des dérives</b>	1	3	2	6	dégradation de la fidélité intermédiaire	- [IO-BCA-ANA-DI-011-V03] CQ Kryptor reconstitutions et Aliquots - [IO-BCA-ANA-MO-021] Gestion quotidienne du CIQ - [IO-BCA-ANA-MO-064] Etablissement des moyennes, écart-types et CV% des CIQ et suivi des performances des CIQ - [IO-BCA-ANA-FM-040] Formulaire de mise en place d'un CIQ et suivi recyclage	1/ rapports mensuels du CIQ-CIL 2/ maintenances préventives et curatives effectuées et tracées dans Kalilab
<b>Contamination Prélèvement échantillon/réactif</b>	2	3	3	2	Volume minimum d'échantillon géré par l'automate	- [IO-BCA-ANA-DI-012] Validation technique de l'analyseur KRYPTOR®	Dilution des marqueurs / (IO-BCA-ANA-DI-012)

≤ 2	Risque acceptable, l'action n'est pas nécessaire
de 3 à 8	Risque indésirable, l'action est souhaitable
≥ 9	Risque inacceptable, l'action est urgente

## Maitrise des risques du dosage de la thyroglobuline sur le KRYPTOR COMPACT PLUS (3/4)

Informatique embarquée	1	2	3	6	erreur de transmission	- [IO-LAB-SIC-PRO-002] Procédure de maîtrise du système d'information	vérification des transferts de données (chgt de version, paramétrage,...) selon la procédure IO-LAB-SIC-PRO-002
Conservation et conditions d'utilisation	1	3	1	2	A bord: température et conservation (date de péremption, durée de vie à bord gérées par l'automate).	- [IO-BCA-GMR-MO-002] Gestion d'une alarme température (Logiciel SIRIUS) - [IO-BCA-GMR-PRO-001] Gestion de la métrologie des équipements - [IO-BCA-POS-DI-005] Stabilité des différents paramètres en biochimie	température des enceintes et température d'ambiance tracées dans Sirius
Gestion des stocks	1	2	1	2	rupture de stock, réactif à péremption	- [IO-LAB-GMR-PRO-003] Procédure de gestion des réactifs	Inventaire mensuel
Reconstitution des réactifs, étalons, contrôles	1	3	2	6	erreur de reconstitution (main d'œuvre/matériel)	Exigences / manuel d'utilisation du fournisseur	Habilitation du personnel Etalonnage des pipettes critiques tracées dans Kalilab
<b>Méthode</b>							
Limites de la méthode (détection, quantification, linéarité, interférences, ...)	1	2	2	4	Non prise en compte de caractéristiques techniques		Vérification semestrielle des fiches techniques par les référents documentaires, courrier d'information du fournisseur indexé dans Kalilab avec attestation de lecture du personnel
Causes d'incertitude de mesure	1	3	1	3	Variation analytique, biais, ...	- [IO-LAB-VAL-PRO-007] Procédure des incertitudes de mesure	Suivi de l'incertitude de mesure par le calcul du LTCV annuel et de l'incertitude élargie fournis par l'organisme ProBioQual

≤ 2	Risque acceptable, l'action n'est pas nécessaire
de 3 à 8	Risque indésirable, l'action est souhaitable
≥ 9	Risque inacceptable, l'action est urgente

## Maitrise des risques du dosage de la thyroglobuline sur le KRYPTOR COMPACT PLUS (4/4)

Main d'œuvre (Personnel)							
Compétence et maintien de compétence du personnel	1	3	2	6	Mauvais suivi des procédures	<ul style="list-style-type: none"> <li>- [IO-LAB-PER-PRO-002] Procédure d'habilitation et de gestion des compétences</li> <li>- [ IO-LAB-PER-DI-001] Note d'information sur l'habilitation du personnel médical et la traçabilité des formations continue</li> <li>- [IO-BCA-GMR-DX-078] Manuel utilisateur BRAHMS KRYPTOR</li> <li>- [IO-BCA-ANA-MO-170-V02] Utilisation en routine Kryptor Compact Plus</li> <li>-[IO-BCA-ANA-DI-129-V01] Particularités pour le dosage de la Thyroglobuline (hTg sensibles)-kryptor compact plus</li> </ul>	habilitations du personnel, Plan de formation suivi des attestations de lecture de procédures dans Kalilab
Milieu							
Conditions de conservation des échantillons (t°, ...)	1	2	2	4	Altération de certains paramètres	<ul style="list-style-type: none"> <li>- [IO-BCA-GMR-MO-002] Gestion d'une alarme température (Logiciel SIRIUS)</li> <li>- [IO-BCA-GMR-PRO-001] Gestion de la métrologie des équipements</li> <li>- [IO-BCA-POS-DI-005] Stabilité des différents paramètres en biochimie</li> </ul>	données bibliographiques, recommandations du fournisseur
Conditions de conservation et d'utilisation des réactifs (t°, ...)	1	3	1	3	Erreur de dosage par anomalie de conservation	<ul style="list-style-type: none"> <li>- [IO-BCA-GMR-MO-002] Gestion d'une alarme température (Logiciel SIRIUS)</li> <li>- [IO-BCA-GMR-PRO-001] Gestion de la métrologie des équipements</li> </ul>	1/ fiches techniques 2/ suivi des T° Sirius (enceintes, ambiance,..)
Exigences environnementales pour le matériel ou l'opérateur	1	3	1	3	erreur de dosage	<ul style="list-style-type: none"> <li>- [IO-BCA-GMR-MO-002] Gestion d'une alarme température (Logiciel SIRIUS)</li> <li>- [IO-BCA-GMR-PRO-001] Gestion de la métrologie des équipements</li> </ul>	1/ fiches techniques 2/ suivi des T° Sirius (enceintes, ambiance,..)

≤ 2	Risque acceptable, l'action n'est pas nécessaire
de 3 à 8	Risque indésirable, l'action est souhaitable
≥ 9	Risque inacceptable, l'action est urgente

## Résultats automate des essais de répétabilité

Date	SampleID	Analyte	Dilution	RFU	Concentration	TestStatus	KitID
03/16/2017	TGSC1010	TGS	1	.58	1.16	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.58	1.18	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.58	1.16	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.55	1.1	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.57	1.15	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.58	1.17	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.58	1.17	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.58	1.17	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.56	1.14	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.57	1.15	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.56	1.13	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.56	1.13	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.57	1.15	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.58	1.18	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.56	1.13	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.53	1.07	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.56	1.13	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.58	1.16	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.58	1.17	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.57	1.15	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.56	1.12	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.6	1.21	accepted	632112000202
03/16/2017	TGSC2010	TGS	1	20.44	56.23	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC2010	TGS	1	21.2	58.92	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC2010	TGS	1	20.65	56.98	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC2010	TGS	1	20.65	56.98	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC2010	TGS	1	20.77	57.41	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC2010	TGS	1	21.01	58.24	accepted	632112000202
03/16/2017	_32108S0	TGS	1	.01		rejected	632112000202
03/16/2017	_32108S0	TGS	1	.12		rejected	632112000202
03/16/2017	_32108S0	TGS	1	.13		accepted	632112000202
03/16/2017	_32108S0	TGS	1	.13		accepted	632112000202
03/16/2017	_32108S1	TGS	1	23.47	70.4	rejected	632112000202
03/16/2017	_32108S1	TGS	1	23.66	70.4	rejected	632112000202
03/16/2017	_32108S1	TGS	1	24.54	70.4	accepted	632112000202
03/16/2017	_32108S1	TGS	1	24.12	70.4	accepted	632112000202

## Résultats automate des essais de fidélité intermédiaire (1/2)

Date	SampleID	Analyte	Dilution	RFU	Concentration	TestStatus	KitID
03/16/2017	TGSC1010	TGS	1	.58	1.16	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.58	1.18	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.58	1.16	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.55	1.1	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.57	1.15	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.58	1.17	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.58	1.17	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.58	1.17	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.56	1.14	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.57	1.15	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.56	1.13	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.56	1.13	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.57	1.15	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.58	1.18	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.56	1.13	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.53	1.07	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.56	1.13	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.58	1.16	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.58	1.17	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.57	1.15	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.56	1.12	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC1010	TGS	1	.6	1.21	accepted	632112000202
03/16/2017	TGSC2010	TGS	1	20.44	56.23	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC2010	TGS	1	21.2	58.92	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC2010	TGS	1	20.65	56.98	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC2010	TGS	1	20.65	56.98	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC2010	TGS	1	20.77	57.41	accepted	632112000202
03/17/2017	TGSC2010	TGS	1	21.01	58.24	accepted	632112000202
03/16/2017	_32108S0	TGS	1	.01		rejected	632112000202
03/16/2017	_32108S0	TGS	1	.12		rejected	632112000202
03/16/2017	_32108S0	TGS	1	.13		accepted	632112000202
03/16/2017	_32108S0	TGS	1	.13		accepted	632112000202
03/16/2017	_32108S1	TGS	1	23.47	70.4	rejected	632112000202
03/16/2017	_32108S1	TGS	1	23.66	70.4	rejected	632112000202
03/16/2017	_32108S1	TGS	1	24.54	70.4	accepted	632112000202
03/16/2017	_32108S1	TGS	1	24.12	70.4	accepted	632112000202

## Résultats automate des essais de fidélité intermédiaire (2/2)

Date	SampleID	Analyte	Dilution	RFU	Concentration	TestStatus	KitID
03/22/2017	TGSC1010	TGS	1	.58	1.17	accepted	632112000202
03/22/2017	TGSC1010	TGS	1	.58	1.16	accepted	632112000202
03/23/2017	TGSC1010	TGS	1	.56	1.12	accepted	632112000202
03/23/2017	TGSC1010	TGS	1	.61	1.24	accepted	632112000202
03/23/2017	TGSC1010	TGS	1	.58	1.16	accepted	632112000202
03/24/2017	TGSC1010	TGS	1	.59	1.19	accepted	632112000202
03/24/2017	TGSC1010	TGS	1	.58	1.17	accepted	632112000202
03/27/2017	TGSC1010	TGS	1	.62	1.25	accepted	632112000202
03/27/2017	TGSC1010	TGS	1	.56	1.13	accepted	632112000202
03/28/2017	TGSC1010	TGS	1	.53	1.07	accepted	632112000202
03/22/2017	TGSC2010	TGS	1	20.26	55.61	accepted	632112000202
03/22/2017	TGSC2010	TGS	1	19.91	54.41	accepted	632112000202
03/22/2017	TGSC2010	TGS	1	19.74	53.85	accepted	632112000202
03/22/2017	TGSC2010	TGS	1	19.85	54.2	accepted	632112000202
03/22/2017	TGSC2010	TGS	1	19.9	54.37	accepted	632112000202
03/22/2017	TGSC2010	TGS	1	19.73	53.82	accepted	632112000202
03/22/2017	TGSC2010	TGS	1	20.01	54.76	accepted	632112000202
03/22/2017	TGSC2010	TGS	1	19.84	54.18	accepted	632112000202
03/22/2017	TGSC2010	TGS	1	19.91	54.44	accepted	632112000202
03/22/2017	TGSC2010	TGS	1	19.65	53.54	accepted	632112000202
03/22/2017	TGSC2010	TGS	1	20.01	54.77	accepted	632112000202
03/22/2017	TGSC2010	TGS	1	19.6	53.38	accepted	632112000202
03/22/2017	TGSC2010	TGS	1	19.87	54.29	accepted	632112000202
03/22/2017	TGSC2010	TGS	1	19.85	54.22	accepted	632112000202
03/22/2017	TGSC2010	TGS	1	19.84	54.2	accepted	632112000202
03/22/2017	TGSC2010	TGS	1	19.95	54.57	accepted	632112000202
03/22/2017	TGSC2010	TGS	1	20.63	56.91	accepted	632112000202
03/22/2017	TGSC2010	TGS	1	20.58	56.73	accepted	632112000202
03/22/2017	TGSC2010	TGS	1			failed	632112000202
03/22/2017	TGSC2010	TGS	1			failed	632112000202
03/22/2017	TGSC2010	TGS	1	20.24	55.54	accepted	632112000202
03/22/2017	TGSC2010	TGS	1	20.1	55.06	accepted	632112000202
03/23/2017	TGSC2010	TGS	1	20.33	55.88	accepted	632112000202
03/23/2017	TGSC2010	TGS	1			failed	632112000202
03/24/2017	TGSC2010	TGS	1	19.88	54.33	accepted	632112000202
03/24/2017	TGSC2010	TGS	1	19.7	53.69	accepted	632112000202
03/27/2017	TGSC2010	TGS	1	19.97	54.64	accepted	632112000202
03/27/2017	TGSC2010	TGS	1	19.78	53.98	accepted	632112000202
03/28/2017	TGSC2010	TGS	1	19.03	51.45	accepted	632112000202
03/27/2017	TGSC1010	TGS	1	.62	1.25	accepted	632112000202
03/27/2017	TGSC1010	TGS	1	.56	1.13	accepted	632112000202
03/28/2017	TGSC1010	TGS	1	.53	1.07	accepted	632112000202
03/27/2017	TGSC2010	TGS	1	19.97	54.64	accepted	632112000202
03/27/2017	TGSC2010	TGS	1	19.78	53.98	accepted	632112000202
03/28/2017	TGSC2010	TGS	1	19.03	51.45	accepted	632112000202

## Résultats mois de Septembre des EEQ thyroglobuline (1/3)

### PRO.BIO.QUAL

7 rue Antoine Lumière  
69008 LYON - FRANCE



Centre lyonnais d'études pour la  
PRomotion de la BIOlogie et du contrôle de QUALité  
(association régie par la loi du 1.7.1901)

Tél : +33 (0)472653490  
Fax : +33 (0)478859777  
Courriel : [calculs@probioqual.com](mailto:calculs@probioqual.com)  
Site web : <http://www.probioqual.com>

**HOPITAL AMBROISE PARE**  
LABORATOIRE DE BIOCHIMIE  
DRALEXANDRE/ DR NGO  
9 AVENUE GENERAL DE GAULLE

### Immunodosages avec Marqueur

Sérums 17MF07 et 17MF08 du 13/09/2017

**92000 BOULOGNE BILLANCOURT**  
Numéro d'anonymat : **APR**

#### THYROGLOBULINE

Votre codage : SN UCM CM : KRYPTOR "hTg sensitive" (THERMO SCIENTIFIC) sur Kryptor/Kryptor compact  
Votre résultat (Sérum 17MF07) : 33,71 µg/L  
Note par technique/pairs : TB  
Cible par technique/pairs : 33,77 µg/L (CV : 1,6%) ; Limites acceptables : 26,37 à 41,17 ; E/M : -0,2 %  
z'-score par technique/pairs : -0,1  
Votre résultat (Sérum 17MF08) : 171,9 µg/L  
Note par technique/pairs : TB  
Cible par technique/pairs : 165,2 µg/L (CV : 4,0%) ; Limites acceptables : 128,70 à 201,70 ; E/M : 4,1 %  
z'-score par technique/pairs : 1,0

Votre commentaire :  
etalon utilisé CRM 457

## Résultats mois de Septembre des EEQ thyroglobuline (2/3)

17MF07 / THYROGLOBULINE (µg/L)

Limites acceptables à ± 21,9 % (Ricos souhaitable)  
Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528:2015)

Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS	I		112	41,40	12,6		
BECKMAN Access/DxI/DxC	QE		26	45,61	6,2	10,2	35,62 - 55,60
- dont Access/Access 2	QE ULA		4	47,40	/		
- dont DxI 600 / 800	QE UCD		20	45,37	5,4	9,6	35,34 - 55,40
CISBIO Bioassays "THYRO"	BE		3	58,20	/		
DIASORIN Liaison / Liaison XL	S8 UKW, UKV		3	17,33	/		
ROCHE Elecsys/Modular/Cobas "TG II"	RD		57	41,73	4,9	0,8	32,59 - 50,87
- dont Elecsys	RD UWF, UWG		1	39,20	/		
- dont Modular	RD UWH		3	42,10	/		
- dont Cobas e 411	RD UWL		9	42,13	6,0	1,8	32,67 - 51,59
- dont Cobas e 601/ e 602	RD UWR, UWT		41	41,60	4,9	0,5	32,49 - 50,71
- dont Cobas e 801	RD UWS		3	42,77	/		
SIEMENS Immulite/ 2000/2500	SA U4L, U4R, U4P		5	34,10	/		
THERMO FISHER "IRMA CT"	BM		1	36,50	/		
THERMO FISHER Kryptor "hTg sensitive"	SN UCM		12	33,77	1,6	-18,4	26,37 - 41,17
THERMO FISHER Kryptor "hTG Classique"	EN UCM		3	46,03	/		
TOSOH AIA 2000	DL UER		1	44,50	/		
Autres	XX		1	25,20	/		

Laboratoire APR - Votre résultat : 33,71 µg/L

< 10,00 25,00 40,00 55,00 70,00 >

## Résultats mois de Septembre des EEQ thyroglobuline (3/3)

**17MF08 / THYROGLOBULINE (µg/L)**

Limites acceptables à  $\pm 21,9\%$  (Ricos souhaitable)  
Statistiques robustes (algorithme A - norme ISO 13528:2015)

Groupes techniques/pairs	Codage	Histogramme	n	Cible	CV	E/M%	Limites
ENSEMBLE DES RESULTATS	I		112	172,2	11,9		
BECKMAN Access/DxI/DxC	QE		26	197,5	5,3	14,7	154,2 - 240,8
- dont Access/Access 2	QE ULA		4	199,7	/		
- dont DxI 600 / 800	QE UCD		20	196,9	5,5	14,3	153,3 - 240,5
CISBIO Bioassays "THYRO"	BE		3	205,5	/		
DIASORIN Liaison / Liaison XL	S8 UKW, UKV		3	103,8	/		
ROCHE Elecsys/Modular/Cobas "TG II"	RD		57	161,3	4,2	-6,3	126,0 - 196,6
- dont Elecsys	RD UWF, UWG		1	154,0	/		
- dont Modular	RD UWH		3	160,2	/		
- dont Cobas e 411	RD UWL		9	166,0	8,7	-3,6	127,7 - 204,3
- dont Cobas e 601/ e 602	RD UWR, UWT		41	160,7	3,6	-6,7	125,5 - 195,9
- dont Cobas e 801	RD UWS		3	167,0	/		
SIEMENS Immulite/ 2000/2500	SA U4L, U4R, U4P		5	203,6	/		
THERMO FISHER "IRMA CT"	BM		1	157,4	/		
THERMO FISHER Kryptor "hTg sensitive"	SN UCM		12	165,2	4,0	-4,1	128,7 - 201,7
THERMO FISHER Kryptor "hTG Classique"	EN UCM		3	168,6	/		
TOSOH AIA 2000	DL UER		1	173,9	/		
Autres	XX		1	108,0	/		

Laboratoire APR - Votre résultat : 171,9 µg/L

< 50,0 100,0 150,0 200,0 250,0 >

## Résultats de comparaison entre le KRYPTOR COMPACT PLUS et le Cobas e602 pour le dosage de la thyroglobuline

N° de patient	Méthode testée KRYPTOR $X_i$ (ng/mL)	Méthode précédente Cobas $y_i$ (ng/mL)	Différence $X_i - y_i$	Ratio $y_i / X_i$
1	0,166	0,05	0,116	0,301205
2	0,1362	0,06	0,0762	0,440529
3	0,1189	0,08	0,0389	0,672834
4	0,1936	0,1	0,0936	0,516529
5	0,208	0,1	0,108	0,480769
6	0,2048	0,13	0,0748	0,634766
7	0,1634	0,1	0,0634	0,611995
8	0,1434	0,09	0,0534	0,627615
9	0,0921	0,05	0,0421	0,542888
10	0,1743	0,15	0,0243	0,860585
11	0,2004	0,16	0,0404	0,798403
12	0,3062	0,23	0,0762	0,751143
13	0,3145	0,26	0,0545	0,826709
14	0,6886	1,06	-0,3714	1,539355
15	0,9023	2,19	-1,2877	2,427131
16	1,099	2,61	-1,511	2,374886
17	2,154	3,49	-1,336	1,620241
18	1,329	4,22	-2,891	3,17532
19	4,618	8,11	-3,492	1,756172
20	8,384	12,32	-3,936	1,469466
21	12,74	23,23	-10,49	1,823391
22	16,04	23,97	-7,93	1,494389
23	20,34	35,39	-15,05	1,739921
24	0,6943	1,08	-0,3857	1,555524
25	0,8586	1,1	-0,2414	1,281155

# Nouvelle Feuille de demande Institut Curie

<b>ETIQUETTE PATIENT IPP</b>	<b>ETIQUETTE UH SERVICE</b>	<b>PRESCRIPTEUR</b>	<b>CURIE</b>
IPP : Nom : Prénom : DDN :		Nom : ..... Date : ..... Signature : .....	

	<b>BIOCHIMIE HORMONOLOGIE PHARMACOLOGIE TOXICOLOGIE</b> <b>SITE AMBROISE PARE</b> 9, avenue du Général de Gaulle, 92104 Boulogne Billancourt Réception : Tél : 01 49 09 53 80 / 63 50 - Fax : 01 49 09 44 70	IO-BCA-PRE-FM-024-V02 Date d'application 08/2017 Service Emetteur : Biochimie
---	---	--



Date de prélèvement:            Heure du prélèvement:

J J      M M      A A      H H      M M

Préleveur : \_\_\_\_\_ Tel : \_\_\_\_\_  **Urgent**

Seules les analyses notées (\*) sont effectuées en garde.

<p><b>SANG : 1 tube oxalate fluorure (gris)</b></p> <p><input type="checkbox"/> Glycémie* <input type="checkbox"/> A Jeun <input type="checkbox"/> PP</p> <p><input type="checkbox"/> Lactates*</p> <p><b>SANG : 1 tube SEC + GEL (jaune)</b></p> <p><input type="checkbox"/> Ionogramme* (Na, K, Cl, CO<sub>2</sub>, Prot)</p> <p><input type="checkbox"/> Urée*</p> <p><input type="checkbox"/> Créatinine*</p> <p><input type="checkbox"/> Protéines*</p> <p><input type="checkbox"/> Cockcroft (Indiquer le poids)</p> <p>Poids <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Kg</p> <p><input type="checkbox"/> Calcium*      <input type="checkbox"/> Ac. urique*</p> <p><input type="checkbox"/> Phosphore*      <input type="checkbox"/> Magnésium*</p> <p>                                 <input type="checkbox"/> Albumine*</p> <p><input type="checkbox"/> Ph. Alc*      <input type="checkbox"/> GGT*</p> <p><input type="checkbox"/> ASAT*      <input type="checkbox"/> ALAT*</p> <p><input type="checkbox"/> Bilirubine*      <input type="checkbox"/> Lipase*</p> <p><input type="checkbox"/> CPK*      <input type="checkbox"/> LDH*</p> <p><input type="checkbox"/> CRP*</p> <p><input type="checkbox"/> Cholestérol total</p> <p><input type="checkbox"/> Triglycérides</p> <p><b>Jeûne strict de 12H</b></p> <p><input type="checkbox"/> EAL (Chol. + Trigly + HDL + LDL calculé)</p> <p><input type="checkbox"/> Fer / Transferrine / Coef. saturation</p> <p><b>SANG : 1 tube hépariné sans gel (vert)</b></p> <p><input type="checkbox"/> Troponine Ic*      <input type="checkbox"/> NT proBNP*</p> <p><b>SANG : 1 tube SEC + GEL (jaune)</b></p> <p><input type="checkbox"/> Procalcitonine (PCT)*</p> <p><input type="checkbox"/> Thyroglobuline</p> <p><b>Statut du patient :</b></p> <p><input type="checkbox"/> Nouveau      <input type="checkbox"/> Suivi</p> <p><b>SANG : 1 tube EDTA (violet)</b></p> <p><input type="checkbox"/> Hb A1c (Hb glyquée)</p>	<p><b>GAZ DU SANG (seringue héparinée)</b> <i>Transport rapide à la CTP</i></p> <p><input type="checkbox"/> O<sub>2</sub> ..... L      <input type="checkbox"/> Air ambiant</p> <p><input type="checkbox"/> Gaz du sang artériel* <input type="checkbox"/> Gaz du sang veineux*</p> <p><b>SANG : 1 tube hépariné sans gel (vert)</b></p> <p><input type="checkbox"/> HbCO* <input type="checkbox"/> MetHb*</p> <p><b>SANG : 1 tube SEC + GEL (jaune)</b></p> <p><input type="checkbox"/> Ferritine</p> <p><input type="checkbox"/> Vit. B9 (Folates)</p> <p><input type="checkbox"/> Vit. B12</p> <p><input type="checkbox"/> β HCG      <input type="checkbox"/> DDR : ...../...../20.....</p> <p><input type="checkbox"/> T3 libre</p> <p><input type="checkbox"/> T4 libre</p> <p><input type="checkbox"/> TSH us</p> <p><input type="checkbox"/> FSH      <input type="checkbox"/> LH</p> <p><input type="checkbox"/> Prolactine</p> <p><input type="checkbox"/> PTH Intacte 1-84</p> <p><input type="checkbox"/> 25 OH Vitamine D2 + D3</p> <p><input type="checkbox"/> Cortisol 8h      <input type="checkbox"/> Cortisol 16h</p> <p><b>Test au Synacthène : Cortisol</b></p> <p><input type="checkbox"/> T0      <input type="checkbox"/> T30      <input type="checkbox"/> T60</p> <p><b>SANG : 1 tube SEC + GEL (jaune)</b></p> <p><input type="checkbox"/> ACE</p> <p><input type="checkbox"/> AFP</p> <p><input type="checkbox"/> PSA</p> <p><input type="checkbox"/> CA 19.9</p> <p><input type="checkbox"/> CA 125</p> <p><input type="checkbox"/> CA 15.3</p> <p><b>SANG : 1 tube SEC sans gel (rouge)</b> <i>Jeûne strict</i></p> <p>Prélevé sur tube maintenu à 37°C et transporté à 37°C.</p> <p><input type="checkbox"/> Cryoglobuline (recherche)</p>	<p><b>SANG : 1 tube SEC + GEL (jaune)</b></p> <p><input type="checkbox"/> Electrophorèse des protéines</p> <p><input type="checkbox"/> Profil dénutrition (Alb-préAlb-Oroso)</p> <p><input type="checkbox"/> Profil immunitaire (IgM, G, A)</p> <p><input type="checkbox"/> Profil hémolyse (Hapto-Oroso)</p> <p><input type="checkbox"/> Evaluation du pic monoclonal</p> <p><input type="checkbox"/> Immunofixation (Type Ig monoclonale)</p> <p><input type="checkbox"/> Dosage des chaînes légères libres</p> <p><input type="checkbox"/> β2 microglobuline</p> <p><b>URINES : 1 tube 4ml</b></p> <p><input type="checkbox"/> Miction (Echantillon)      <input type="checkbox"/> Urines des 24H (Echantillon)</p> <p>Diurèse des 24H <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Litre</p> <p><input type="checkbox"/> Na, K*      <input type="checkbox"/> Urée</p> <p><input type="checkbox"/> Glycosurie*      <input type="checkbox"/> Protéinurie*</p> <p><input type="checkbox"/> Créatinurie*      <input type="checkbox"/> Clairance Créat.</p> <p><input type="checkbox"/> Microalbuminurie</p> <p><input type="checkbox"/> Calciurie      <input type="checkbox"/> Phosphaturie</p> <p><input type="checkbox"/> Uricurie</p> <p><b>URINES : 1 tube 4ml</b></p> <p>Echantillon des 1ères urines du matin (Echantillon)      Echantillon des urines de 24h (Echantillon)</p> <p><input type="checkbox"/> Protéinurie de Bence Jones      <input type="checkbox"/> Electrophorèse Protéines Urinaires</p> <p><b>PONCTIONS : (Tube polypropylène)</b></p> <p><input type="checkbox"/> LCR* (Prot., Gluc.) .....</p> <p><input type="checkbox"/> Autres analyses :</p> <p><input type="checkbox"/> Ascite* (Prot., Gluc.)</p> <p><input type="checkbox"/> Pleurale* (Prot., Gluc.)</p> <p><input type="checkbox"/> Autres analyses : .....</p> <p><input type="checkbox"/> Autre nature* .....</p> <p><input type="checkbox"/> Prot., Gluc.</p> <p><input type="checkbox"/> Autres analyses : .....</p>
---	--	---

Autres examens (préciser) : \_\_\_\_\_

Double (Réservé labo)  
 Absence de préleveur  
 Absence de prescripteur

(Renseignements cliniques au dos de la feuille) ref : BG64 (08/17)

# Nouvelle Feuille de demande Amabroise Paré (APR)

<b>ETIQUETTE PATIENT IPP</b> IPP : _____ Nom : _____ Prénom : _____ DDN : _____	<b>ETIQUETTE UH SERVICE</b> _____	<b>ETIQUETTE CODE APH MEDECIN</b> _____
---	--------------------------------------	--

## APR

	<b>BIOCHIMIE HORMONOLOGIE PHARMACOLOGIE TOXICOLOGIE</b> Site AMBROISE PARE 9, avenue du Général de Gaulle, 92104 Boulogne Billancourt Réception : Tél : 01 49 09 53 80 / 63 50 - Fax : 01 49 09 44 70	IO-BCA-PRE-FM-001-V03 Date d'application 01/05/2017 Service Emetteur : Biochimie
---	--	---



Date de prélèvement:             Heure du prélèvement:   

J    J                      M    M                      A    A                      H    H                      M    M

Préleveur : \_\_\_\_\_ Tel : \_\_\_\_\_  **Urgent**

Seules les analyses notées (\*) sont effectuées en garde.

<b>SANG : 1 tube oxalate fluorure (gris)</b> <input type="checkbox"/> Glycémie* <input type="checkbox"/> A Jeun <input type="checkbox"/> PP <input type="checkbox"/> Lactates*	<b>GAZ DU SANG (seringue héparinée)</b> Transport rapide au laboratoire <input type="checkbox"/> Temp : .....°C <input type="checkbox"/> O2 : .....L <input type="checkbox"/> FIO2 : .....(%) <input type="checkbox"/> PEEP : ..... <input type="checkbox"/> GDS artériel* <input type="checkbox"/> pH veineux* <input type="checkbox"/> GDS veineux* <input type="checkbox"/> DAV* Seringue    Tube vert sans gel <input type="checkbox"/> HbCO* <input type="checkbox"/> HbCO* <input type="checkbox"/> MetHb* <input type="checkbox"/> MetHb* <input type="checkbox"/> Ca ionisé <input type="checkbox"/> Ca ionisé <small>Tube sec</small>	<b>SANG : 1 tube SEC + GEL (jaune)</b> Traitement par Ac Monoclonaux, <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Electrophorèse (+évaluation du pic si présent) <input type="checkbox"/> Profil dénutrition (Alb-préAlb-Oroso) <input type="checkbox"/> Profil immunitaire (IgM, G, A) <input type="checkbox"/> Profil hémolyse (Hapto-Oroso) <input type="checkbox"/> Profil protéique orientation <input type="checkbox"/> C3 + C4 <input type="checkbox"/> Immunofixation (Typage Ig monoclonale) <input type="checkbox"/> Dosage des chaînes légères libres <input type="checkbox"/> β2 microglobuline
<b>SANG : 1 tube SEC + GEL (jaune)</b> <input type="checkbox"/> Ionogramme* (Na, K, Cl, CO2, Prot, Urée, Créat) <input type="checkbox"/> Créatinine* <input type="checkbox"/> Potassium* <input type="checkbox"/> Protéines* <small>Si demande de Ca corrigé, cocher Calcium et Albumine</small> <input type="checkbox"/> Calcium* <input type="checkbox"/> Albumine* <input type="checkbox"/> Phosphore* <input type="checkbox"/> Magnésium* <input type="checkbox"/> Acide urique* <input type="checkbox"/> Ph. Alc* <input type="checkbox"/> GGT* <input type="checkbox"/> ASAT* <input type="checkbox"/> ALAT* <input type="checkbox"/> Bilirubine* <input type="checkbox"/> Lipase* <input type="checkbox"/> CPK* <input type="checkbox"/> LDH* <input type="checkbox"/> CRP* <input type="checkbox"/> Cholestérol total <input type="checkbox"/> Triglycérides Jeûne strict de 12H <input type="checkbox"/> EAL (Chol. + Trigly + HDLc + LDLc)	<b>SANG : 1 tube SEC + GEL (jaune)</b> <input type="checkbox"/> Ferritine <input type="checkbox"/> Récepteur Trf. <input type="checkbox"/> Vit. B9 (Folates) <input type="checkbox"/> Vit. B12 <input type="checkbox"/> β HCG <input type="checkbox"/> DDR : ...../...../20..... <input type="checkbox"/> T3 libre <input type="checkbox"/> T4 libre <input type="checkbox"/> FSH <input type="checkbox"/> TSH us <input type="checkbox"/> LH <input type="checkbox"/> GH <input type="checkbox"/> Prolactine <input type="checkbox"/> PTH intacte 1-84 <input type="checkbox"/> 25 OH Vitamine D2+D3 <input type="checkbox"/> Cortisol Heure de prlv : ..... <input type="checkbox"/> Cortisol Frein minute Test au Synacthène : Cortisol <input type="checkbox"/> T0 <input type="checkbox"/> T30 <input type="checkbox"/> T60	<b>URINES : 1 tube 4ml</b> <input type="checkbox"/> Miction (Echantillon) <input type="checkbox"/> Urines des 24H (Echantillon) Diurèse des 24H <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Litre <input type="checkbox"/> Ionogramme <input type="checkbox"/> Glycosurie <input type="checkbox"/> Protéinurie* <input type="checkbox"/> Créaturine <input type="checkbox"/> Clairance Créat. <input type="checkbox"/> Microalbuminurie <input type="checkbox"/> β2 Microglob. <input type="checkbox"/> Calcium Urinaire <input type="checkbox"/> Phosphore U. <input type="checkbox"/> Ac Urique Urinaire
<b>SANG : 1 tube hépariné sans gel (vert)</b> <input type="checkbox"/> Troponine Ic* <input type="checkbox"/> NT proBNP* <input type="checkbox"/> Ammoniémie* (Transport dans la glace)	<b>SANG : 1 tube SEC + GEL (jaune)</b> <input type="checkbox"/> ACE <input type="checkbox"/> CA 19.9 <input type="checkbox"/> AFP <input type="checkbox"/> CA 125 <input type="checkbox"/> PSA total <input type="checkbox"/> CA 15.3	<b>URINES : 1 tube 4ml</b> Echantillon des 1ères urines du matin    Echantillon des urines de 24H <input type="checkbox"/> Protéinurie de Bence Jones <input type="checkbox"/> Electrophorèse Protéines Urinaire
<b>SANG : 1 tube SEC + GEL (jaune)</b> <input type="checkbox"/> Procalcitonine (PCT)* <input type="checkbox"/> Thyroglobuline	<b>SANG : 1 tube SEC sans gel (rouge)</b> Jeûne strict <input type="checkbox"/> Cryoglobuline (recherche) <small>Prélevé sur tube maintenu à 37°C et transporté à 37°C.</small>	<b>PONCTIONS : (Tube polypropylène)</b> <input type="checkbox"/> LCR* (Prot., Gluc.) <input type="checkbox"/> Ascite (Prot., Gluc.) <input type="checkbox"/> Pleurale (Prot., Gluc.) <input type="checkbox"/> Autres analyses : ..... <input type="checkbox"/> Autre nature : ..... <input type="checkbox"/> Prot., Gluc. <input type="checkbox"/> Autres analyses : .....
<b>SANG : 1 tube EDTA (violet)</b> <input type="checkbox"/> Hb A1c (Hb glyquée)	SANG : 1 tube oxalate fluorure (gris) Hyperglycémie <input type="checkbox"/> T0 <input type="checkbox"/> T15 <input type="checkbox"/> T30 <input type="checkbox"/> T45 <input type="checkbox"/> T60 <input type="checkbox"/> T90 <input type="checkbox"/> T120 provoquée : <input type="checkbox"/> T150 <input type="checkbox"/> T180 <input type="checkbox"/> T210 <input type="checkbox"/> T240 <input type="checkbox"/> T270 <input type="checkbox"/> T300 Cycle glycémique : <input type="checkbox"/> 0H <input type="checkbox"/> 4H <input type="checkbox"/> 8H <input type="checkbox"/> 12H <input type="checkbox"/> 16H <input type="checkbox"/> 20H	

DIVERS     Rech. sang selles     Sérothèque     Fibrotest     Fibromax    Taille : .....  
 Poids : .....

Autres examens (préciser) : \_\_\_\_\_  Double (Réservé labo)  
 Absence de préleveur  
 ref : BG57 (05/17)

(Renseignements cliniques à saisir au dos de la feuille)

# Résultats automate du test de contamination inter- échantillon

Rapport résultats échantillons

KRYPTOR K1000 Admin

7/19/17 4:33PM Page:

=====  
 ID échantillon: PAT ELEVE  
 Laboratoire :  
 Nom Patient : PAT ELEVE  
 ID Patient : PAT ELEVE  
 Date : 7/19/17  
 Notes:

Tests / Dilution	Heure	Résultats	Etat
thyroglobulin / 1	1:55P	154.1 ng/ml	Accepté
thyroglobulin / 1	1:56P	155.0 ng/ml	Accepté
thyroglobulin / 1	1:58P	153.1 ng/ml	Accepté
thyroglobulin / 1	2:16P	157.1 ng/ml	Accepté
thyroglobulin / 1	2:18P	154.3 ng/ml	Accepté
thyroglobulin / 1	2:19P	154.1 ng/ml	Accepté
thyroglobulin / 1	2:48P	157.9 ng/ml	Accepté
thyroglobulin / 1	2:49P	152.7 ng/ml	Accepté
thyroglobulin / 1	2:50P	153.4 ng/ml	Accepté
Valeur moyenne:		154.6 ng/ml	CV: 1.15%

=====  
 ID échantillon: PAT BAS  
 Laboratoire :  
 Nom Patient : PAT BAS  
 ID Patient : PAT BAS  
 Date : 7/19/17  
 Notes:

Tests / Dilution	Heure	Résultats	Etat
thyroglobulin / 1	2:06P	0.2213 ng/ml	Accepté
thyroglobulin / 1	2:07P	0.2502 ng/ml	Accepté
thyroglobulin / 1	2:08P	0.2324 ng/ml	Accepté
thyroglobulin / 1	2:27P	0.2822 ng/ml	Accepté
thyroglobulin / 1	2:28P	0.2619 ng/ml	Accepté
thyroglobulin / 1	2:30P	0.2513 ng/ml	Accepté
thyroglobulin / 1	2:59P	0.2680 ng/ml	Accepté
thyroglobulin / 1	3:00P	0.2268 ng/ml	Accepté
thyroglobulin / 1	3:02P	0.2625 ng/ml	Accepté
Valeur moyenne:		0.2507 ng/ml	CV: 8.13%

<b>Site concerné</b>	APR-Biochimie Génétique moléculaire	<b>Code de la portée</b>	BB1
		<b>Intitulé de l'examen/méthode</b>	Thyroglobuline B.R.A.H.M.S hTg sensitive KRYPTOR
<b>Fait-le</b>	08/08/2017	<b>Par :</b>	BENSAID Nassima
<b>Section</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Santé Humaine (SH)		<input type="checkbox"/> Laboratoire (LAB)
<b>Origine du besoin</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Utilisateurs <input type="checkbox"/> LBM <input type="checkbox"/> Référentiel, normes	Nouvel examen sur le KRYPTOR COMPACT PLUS	
<b>Type d'évolution</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Évolution de la liste détaillée des examens <input type="checkbox"/> Évolution du champ de compétence du LBM (Extension)		
<b>Motif de l'évolution</b>	SH_Nouvel examen/analyse		

**SYNTHESE DE L'IMPACT DU CHANGEMENT**

	Éléments impactés	Actions à mettre en place	Responsable	Echéance	Réalisé (O/N)
<b>Milieu</b>	Locaux (surface, travaux...)	Pas de travaux	/	/	/
	Organisation du laboratoire	Pas de changement	/	/	/
	Conditions environnementales (T°, aération, métrologie...)	Pas de changement (pour les sondes et la pipette critique)	/	/	/
	Autre	Emplacement prévu pour stockage réactifs et contrôles	Cadre J-M.Godet	06/02/17	O
<b>Matériel</b>	Équipements (achat, cahier des charges...)	Anticipation des dépenses (réactif, CIQ et EEQ)	Cadre J-M.Godet /N.Bensaid	03/02/17	O
	Informatique (logiciels, serveurs, connexions...)	<ul style="list-style-type: none"> <li>oCréation de l'analyse sur le SGL</li> <li>oTest de connexion réalisé</li> <li>oTest de vérification (pérennité modifiée)</li> <li>oParamétrage de Kalilab</li> </ul>	JA. Alexandre S.Faina	29/06/17 - 31/07/17	O
	Consommables et réactifs	Commande de réactifs, contrôles et calibrants	Cadre J-M.Godet	24/02/17	O
	Autre	/	/	/	/
<b>Matière</b>	Nature de l'échantillon	sérum	/	/	O
	Conditions de prélèvement	Pas de changement	/	/	/
	Conditions de transport	Pas de changement	/	/	/
	Supports de prescription (feuille de demande d'examen, catalogue des analyses, manuel de prélèvement...)	<ul style="list-style-type: none"> <li>oFeuilles de demande modifiées (APR, SPR et Curie)</li> <li>oMise à jour du catalogue des analyses et manuel de prélèvement</li> <li>oMise à jour de la liste des examens externalisés et du logiciel ORANE.</li> <li>oMise à jour de la prescription connectée.</li> </ul>	JA. Alexandre, S.Faina, S.Ngo, N.Bensaid	05/06/17 - 03/07/17	O
	Autre	/	/	/	/

<b>Main d'œuvre</b>	Effectif	Pas de changement	/	/	/
	Formation/Habilitation du personnel	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Formation du référent et de 2 techniciennes par N.Bensaid</li> <li>o Formation des autres utilisateurs par référent et des présentations orales (réunion de service)</li> <li>o Attestation des nouveaux documents Kalilab</li> <li>o Modification de la fiche de poste technicien</li> </ul>	N.Bensaid S.Ngo	02/02/17 15/03/17 28/06/17 19/07/17  03/07/17 - 07/08/17	 O  O
	Information des utilisateurs	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Personnel du laboratoire prévenu par les réunions de service</li> <li>o Service clinique prévenu par courrier et mail (cadres et médecins)</li> </ul>	N.Bensaid JA. Alexandre S.Ngo	15/03/17 28/06/17 19/07/17	
	Autre	/	/	/	/
	<b>Méthode</b>	Validation/Vérification de la méthode	Validation et comparaison avant mise en routine : Cf Kalilab : SH FORM 43 VM-IOB-AQUANT-17-13	S. Tocqueville, S. Urbain A.Fouquet	16/03/17 - 07/05/17
	Révision des documents et modes opératoires	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Modification des documents pré analytique, analytique et post analytique</li> <li>o Rédaction de document pour la thyroglobuline : [IO-BCA-ANA-DI-129-V01] Particularités pour le dosage de la Thyroglobuline (hTg sensibles) kryptor compact plus</li> </ul>	Réfèrent technique N.Bensaid	05/05/30 - 15/07/17	O
	Valeurs de référence /interprétation/validation	Valeurs de référence fournisseur	N.Bensaid S.Ngo	/	O
	Compte rendu de résultats/Rapport d'essai	Ajout de données du compte rendu d'examen	JA. Alexandre, S.Faina, S.Ngo, N.Bensaid	05/06/17 - 03/07/17	O
	Gestion des échantillons primaires/échantillons d'essai et élimination des déchets	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Emplacement prévu dans BIOC 31</li> <li>o Rajout de l'examen dans la sérothèque.</li> <li>o Pas de changement pour l'élimination des déchets</li> </ul>	Techniciens N.Bensaid	/	O
	Autre	/	/	/	/

<b>Commentaire</b>	Projet de mise en place du dosage de Thyroglobuline réalisé (cf projet Kalilab) et mise en service du dosage le 07/08/17.
--------------------	---

## RESUME

La thyroglobuline (Tg) est une glycoprotéine de haut poids moléculaire principalement localisée dans le follicule thyroïdien, lieu de synthèse et de stockage des hormones thyroïdiennes. Chez les patients porteurs de cancer différencié de la thyroïde (CDT) de souche folliculaire, le taux sérique de thyroglobuline devient indétectable après thyroïdectomie totale et traitement ablatif par iode 131.

Dans le cadre de l'accréditation, la validation de méthode est une exigence forte de la norme NF EN ISO 15 189, permettant une bonne connaissance des performances et des limites de la méthode utilisée. Ce mémoire présente la méthodologie et les résultats obtenus lors de la vérification de la nouvelle méthode du dosage de la thyroglobuline, hTg sensitive sur le B.R.A.H.M.S KRYPTOR COMPACT PLUS, mise en place par notre laboratoire de Biochimie, Toxicologie, Hormonologie et Génétique Moléculaire du CHU Ambroise Paré.

Pour cela une vérification des performances a été effectuée, par des essais sur site et par une vérification bibliographique. Les essais de comparaison avec l'ancienne méthode de dosage ELICIA sur Roche Cobas e602 effectué par le laboratoire de biologie hormonale et métabolique du CHU Cochin ont révélé des différences liées particulièrement à l'hétérogénéité moléculaire de la thyroglobuline. Cette hétérogénéité produit des réponses différentes suivant les anticorps employés conduisant à une variabilité des résultats de Tg d'une trousse à une autre.

Les cliniciens ont été informés de ces différences de résultats de thyroglobuline et il a été convenu avec ces derniers de maintenir des dosages en double pendant un an afin de permettre un meilleur suivi des patients atteint de cancer différencié de la thyroïde.

**Mots clés :** *Thyroglobuline, cancer différencié de la thyroïde, accréditation, NF EN ISO 15 189, vérification de méthode.*