

# Mise en place du dosage de la thyroglobuline

Dr N.BENSAID

Laboratoire de Biochimie, Toxicologie, Hormonologie et Génétique Moléculaire  
Hôpital Ambroise Paré



**NF EN 15189**

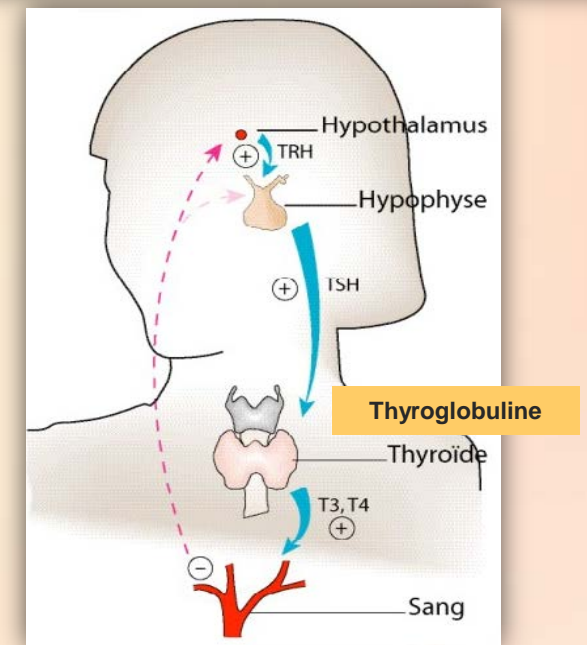
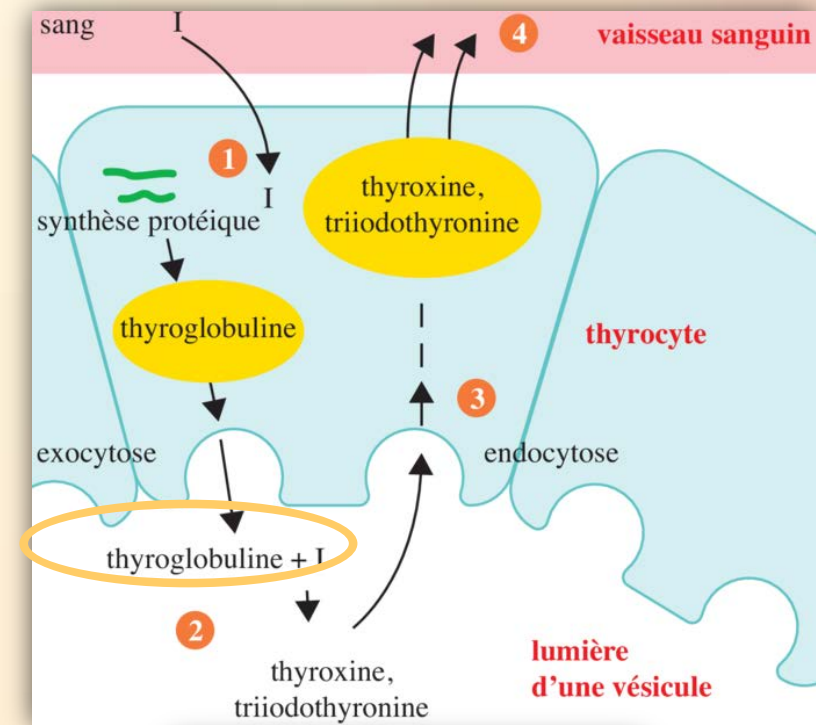
# Plan

- I. Introduction
- II. Objectifs de la mise en place du dosage de la thyroglobuline
- III. Dossier de vérification de la méthode du dosage de la thyroglobuline
- IV. Evaluation des performances et interprétation
- V. Conclusion

# I. Introduction

Thyroglobuline (Tg) est un dimère glycoprotéique synthétisé par les thyrocytes :

- Fonction : fournir le substrat pour la synthèse de la thyroxine (T4) et de la tri-iodothyronine (T3)
- Son gène est régulé par la **TSH** ( $\nearrow$ Tg) tandis que l'administration **des HT** ( $\swarrow$ Tg)
- Sa concentration sérique est le reflet de **3 composantes** : *la masse de tissu thyroïdien, le degré de stimulation par la TSH et les phénomènes inflammatoires.*



# I. Introduction

## Les indications du dosage de la thyroglobuline :

### ▪ Indication principale :

Marqueur tumoral de choix proposé dans le **suivi** des cancers différenciés de la thyroïde de souche folliculaire (CDT). Sa concentration sérique est proportionnelle au volume tumoral.

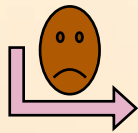
### ▪ Indications secondaires :

- Diagnostic d'une thyroïdite chez les patients traités par Cordarone
- Suspicion de thyrotoxicose factice.
- Découverte d'hypothyroïdie chez un néonaté (athyréose+)

## II. Objectifs de la mise en place du dosage de la thyroglobuline

Après intégration de l'activité biologique de l'institut Curie (Saint Cloud), notre LBM\* reçoit de nombreuses prescriptions de dosage de Tg associé au dosage Ac anti-Tg dans le cadre de la prise en charge des CDT :

- Préalablement, la Tg était externalisé à COCHIN : dosage couplé **Tg** et **Ac anti Tg** sur **COBAS e602** (recommandations fournisseur),
- Dosage **en double** de l'**Ac anti Tg** par le Laboratoire d'Immunologie (APR\*).



Délai de rendu des résultats retardé : impact sur la prise en charge des patients

## II. Objectifs de la mise en place du dosage de la thyroglobuline

Notre laboratoire s'est engagé à mettre en place le dosage de la Tg (**hTg sensitive**) sur l'automate «**B.R.A.H.M.S KRYPTOR COMPACT PLUS**» :

- Améliorer la prise en charge des patients : délai de rendu des résultats raccourci
- Poursuivre le dosage de l'**Ac anti Tg** par le Laboratoire d'Immunologie (APR).
- Déposer et ajouter ce test de Tg dans la prochaine portée flexible d'accréditation prévue pour l'année 2018.



# III. Dossier de vérification de la méthode du dosage de la thyroglobuline

Vérification d'une portée **flexible A** de type **quantitative** (automate / réactifs « CE » selon les recommandations du fournisseur) :

## Description de la méthode

<b>Mesurande, automate, principe et méthode de mesure</b>	Dosage de Thyroglobuline sur le B.R.A.H.M.S KRYPTOR COMPACT PLUS par Immunofluorescence - Technologie TRACE
<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>Critères d'interprétation (Intervalles de référence)</b>	(1.6 - 61.3) ng/mL (µg/L)
<b>Marquage CE (Oui/Non)</b>	Oui
<b>Type d'étalonnage et nombre de niveaux / Raccordement métrologique</b>	Etalonnage en 2 points en double (blanc réactif + Calibrant), 1 niveau avec réajustement de la courbe d'étalonnage standard mémorisée dans l'automate CRM 457

# III. Dossier de vérification de la méthode du dosage de la thyroglobuline

## Mise en œuvre

<b>Opérateur(s) habilité(s) ayant réalisé la Vérification/validation de méthode</b>	3 techniciennes habilitées
<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

# III. Dossier de vérification de la méthode du dosage de la thyroglobuline

## Identification des performances à évaluer

Validation de méthode selon :

- Norme NF EN ISO15189
- SH GTA 04

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

## IV. Evaluation des performances et interprétation

Performance évaluée	Résultats	Limites	Conclusion
<b>Répétabilité</b>	CQ1= 2,64 %	5,25 % (Ricos 2014)	conforme
	CQ2= 1,71 %		
<b>Fidélité intermédiaire</b>	CQ1= 4,06 %	7% (Ricos 2014)	conforme
	CQ2= 3.28 %		
<b>Justesse</b>	En l'absence de groupe de pairs (hTg sensitive sur le Kryptor Compact Plus) utilisant le CIQ externalisé Thyroglobuline-Biorad, il n'est pas possible d'évaluer la justesse avec le logiciel <b>URT Biorad</b> .		Possibilité d'utiliser les données obtenues sur plusieurs opérations d'EEQ par le calcul du Biais a long terme ( <i>LT Biais</i> ) effective au bout d'une année d'activité.

# IV. Evaluation des performances et interprétation

## Exactitudes

### EEQ ProBioQual

Immunoanalyses avec marqueur  
Sous-programme : CIMF

Confrontation Septembre 2017



Conforme aux spécifications  
RICOS et au groupe de pairs.

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		
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 Note : TB z&apos;score - Biais -0,2%
THERMO FISHER Kryptor "hTG Classique"	EN UCM						

17MF08 / 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	172,2	11,9		
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 Note : TB z&apos;score Biais 4,1%
THERMO FISHER Kryptor "hTG Classique"	EN UCM		3	168,6	/		

# IV. Evaluation des performances et interprétation

## Comparaison de méthodes

Méthode testée KRYPTOR COMPACT PLUS ( $x_i$ ) / Méthode précédente COBAS e602 de Cochin ( $y_i$ )

- Pour chaque envoi à Cochin un aliquot de sérum a été conservé pour la comparaison,
- 30<sup>ème</sup> d'échantillons Comparés : ils couvrent en particulier les valeurs basses car la majorité des demandes reçues correspondent à des suivis après traitement d'un CDT.
- Dans un premier temps, les points  $> 40$  ng/mL exclus : se concentrer sur la zone décisionnelle dans le cadre d'un suivi d'un CDT.
- Une étude du test de concordance et de la relation linéaire :
  - Graphe des différences ( $\Delta = y_i - x_i$ )
  - Graphe des rapports ( $y_i / x_i$ )
  - Droite de régression linéaire

# IV. Evaluation des performances et interprétation

## Comparaison de méthodes

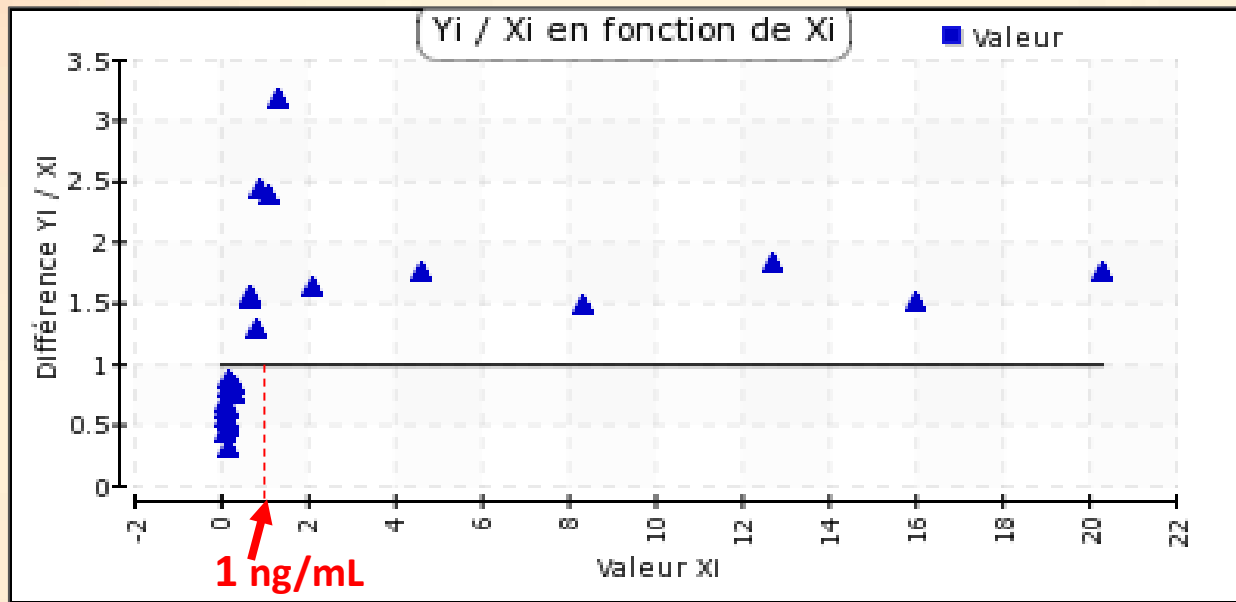


Diagramme des rapports ( $y_i / x_i$ )

$x_i$ : méthode testée KRYPTOR COMPACT PLUS.

$y_i$ : méthode précédente Cobas e602.

Equation :  $Y = 1.671X - 0.016$  et  $r = 0.995$

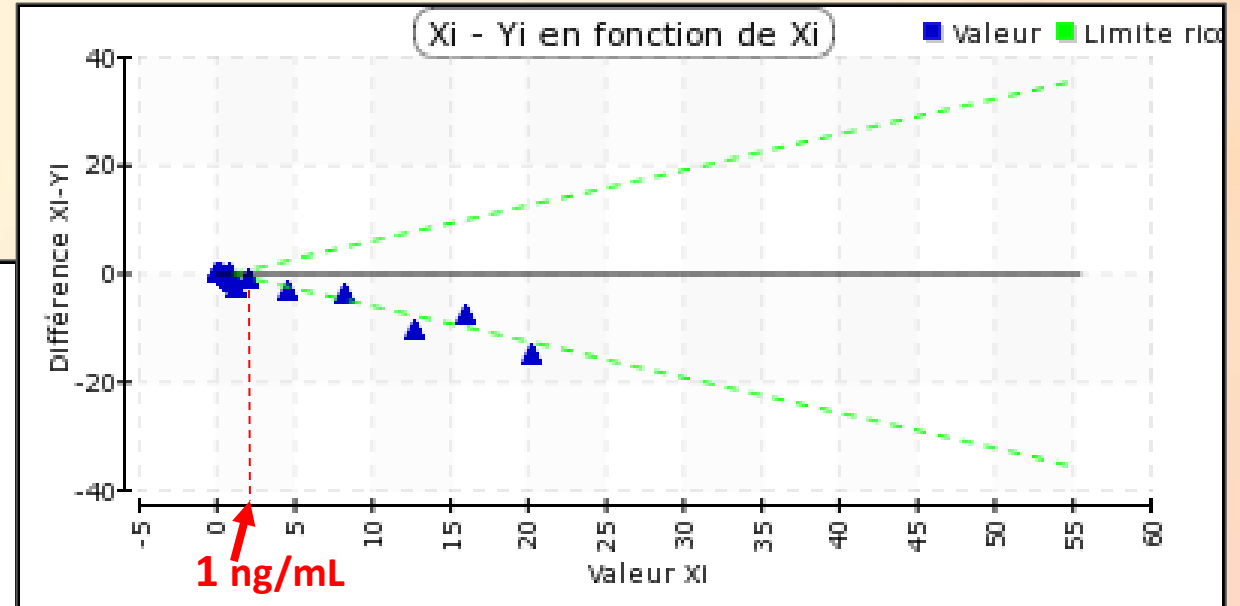


Diagramme des différences ( $\Delta = y_i - x_i$ ).

$x_i$ : méthode testée KRYPTOR COMPACT PLUS.

$y_i$ : méthode précédente Cobas e602.

Valeur Xi

# IV. Evaluation des performances et interprétation

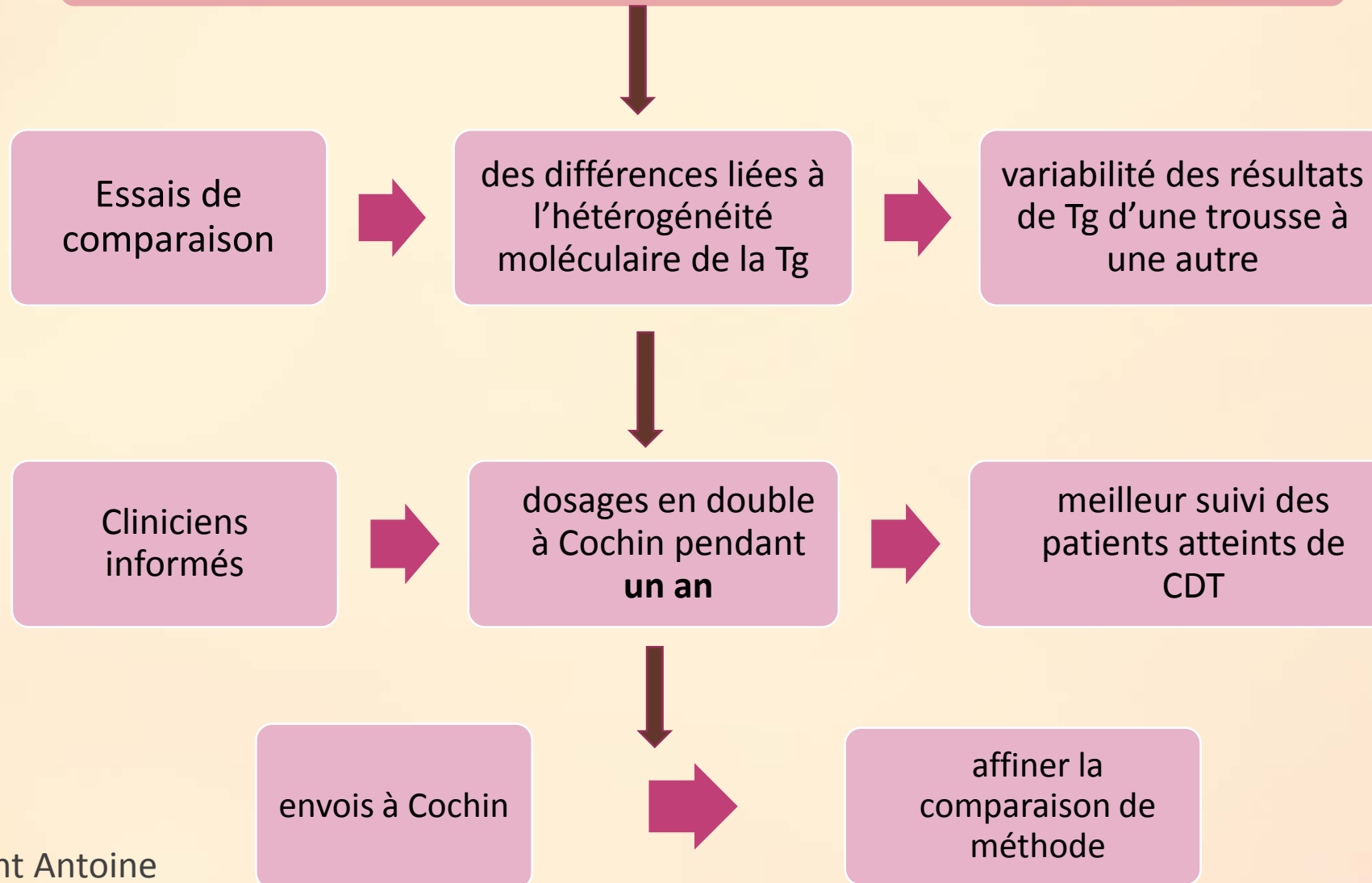
## Comparaison de méthodes

Une réunion de consensus avec les prescripteurs → classer les demandes de Tg en 3 catégories :

- i. Les demandes pour les nouveaux patients de l'institut Curie\*** : un seul dosage réalisé par le KRYPTOR COMPACT PLUS sera suffisant.
- ii. Les demandes pour les patients de l'institut Curie en suivi (déjà traités pour un CDT)\*** : à partir du 07/08/17 et pendant **un an**, pour toute valeur  $\geq 0.2$  ng/ml ( $\mu\text{g/L}$ ) (*seuil de décision clinique*) trouvée par la technique KRYPTOR, un deuxième dosage sera effectué par le laboratoire d'hormonologie de Cochin.
- iii. Les demandes pour les patients APR, SPR<sup>+</sup> et RPC<sup>++</sup>** : un seul dosage sur KRYPTOR COMPACT PLUS sera réalisé par notre laboratoire.

# V. Conclusion

Méthode de dosage Tg vérifiée (1<sup>ère</sup> utilisation 07/08/2017)



## V. Conclusion

- La démarche de vérification de méthode a été bénéfique pour le laboratoire :
  - Environnement de travail sécurisé,
  - Résultats fiables pour les patients et les services cliniques,
  - Renforcement de la relation clinico-biologique.
- SH Form43 Tg rédigé → nouveau test sera déposé à la prochaine portée flexible d'accréditation (BB1) :
  - formulaire de gestion de la portée flexible rempli
  - liste détaillée des examens accrédités mise à jour sera envoyé au COFRAC par RAQ

**Merci pour votre  
attention !**