



*Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé*

Direction de l'Evaluation des Dispositifs Médicaux  
Département Surveillance du Marché  
Unité Evaluation et Contrôle du Marché - DIV

**RAPPORT DU CONTROLE DE MARCHE  
DES DISPOSITIFS MEDICAUX  
DE DIAGNOSTIC IN VITRO  
DE DOSAGE DE THYROGLOBULINE**

(Version du 03/03/2009)

# PLAN

## I- Introduction-Problématique

## II- Méthodologie – Actions menées par l’Afssaps

## III- Résultats de l’évaluation des notices

### III-1 Type de dosage

### III-2 Raccordement métrologique

### III-3 Performances dans les valeurs basses (sensibilité, plage de mesure)

### III-4 Recherche des anticorps anti-thyroglobuline (ATG)

### III-5 Destinations cliniques des dosages

### III-6 Spécificité (réactions croisées)

### III-7 Autres

## IV- Discussions - Conclusions - Recommandations

### Annexes :

Annexe I : Liste des membres du groupe de travail

Annexe II : Listes des dosages de thyroglobuline du marché

Annexe III : Standardisation

Annexe IV : Valeurs basses

Annexe V : Anticorps anti-thyroglobuline

## **I- Introduction – Problématique**

Les cancers de la glande thyroïde sont rares (1% environ de l'ensemble des cancers). Il existe différents types de cancer : les cancers différenciés de souche folliculaire [papillaires (80% des cas) ou vésiculaires (15%)], les carcinomes médullaires développés à partir des cellules C et les carcinomes peu ou indifférenciés (anaplasiques).

Les cancers différenciés de souche folliculaire se présentent sous forme d'un nodule isolé et palpable. Ils sont associés à un bon pronostic (taux de survie supérieur à 95% à 20 ans). L'échographie cervicale et le dosage de la thyroglobuline sont les pierres angulaires du suivi des cancers différenciés de souche folliculaire. Compte tenu de l'évolution lente de ces cancers, la surveillance des patients peut durer plusieurs dizaines d'années.

La thyroglobuline (Tg) est une glycoprotéine iodée de 670 kDa, synthétisée par les follicules thyroïdiens. Elle est le précurseur des hormones thyroïdiennes T3 et T4. La synthèse et la protéolyse de la thyroglobuline sont sous l'influence de la thyroïdostimuline (TSH). Une petite quantité de Tg se retrouve normalement dans la circulation. On estime que (lorsque la sécrétion de TSH est normale) 1 à 2 ng/ml de thyroglobuline sérique correspondent à 1 gramme de tissu thyroïdien. La concentration de thyroglobuline reflète principalement la masse de tissu thyroïdien, le degré de stimulation des récepteurs de la TSH et les phénomènes inflammatoires.

Compte tenu de l'hétérogénéité moléculaire de la thyroglobuline et de l'importance des dosages de thyroglobuline dans le suivi des cancers différenciés de souche folliculaire, des consensus américain, européen et français, ont été rédigés et publiés (Cooper DS Thyroid 2006; 154:787-803 ; Pacini F and Schlumberger M Europ J of Endocrinol 2006; 154:787-803 ; Ann Endocrinol 2007; 68: suppl 2 S53-94). Ces consensus précisent les modalités de suivi des patients. Ils encadrent également les performances des dosages de thyroglobuline requises. Les dosages doivent être immunométriques, standardisés sur le standard européen CRM 457 et d'une sensibilité fonctionnelle inférieure à 1ng/ml. De même, la recherche systématique d'interférences par dosage d'anticorps anti-thyroglobuline est nécessaire.

Dans ce contexte, l'Afssaps a mis en place, en collaboration avec des experts, un contrôle du marché des dispositifs de dosage de la thyroglobuline afin de réaliser un état des lieux des dispositifs du marché français et de vérifier que les performances de ces dispositifs répondent aux recommandations listées dans les consensus précités.

## **II- Méthodologie- Actions menées par l'Afssaps**

Le contrôle du marché des dispositifs de dosage de thyroglobuline a consisté à recenser l'ensemble des dosages et à évaluer les notices au regard des exigences essentielles de la directive européenne 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro transposée par l'ordonnance n° 2001-198 du 1er mars 2001, avec un examen particulier de la sensibilité des réactifs et de leur raccordement métrologique.

Un groupe d'experts (annexe I) a lu les notices et rendu un avis sur les 12 dispositifs du marché français (annexe II). L'ensemble des non-conformités et remarques a été signifié par courrier aux fabricants.

## **III- Résultats de l'évaluation des notices**

### **III-1 Type de dosage**

L'évaluation des notices a permis de montrer que désormais l'ensemble des dispositifs du marché repose sur un principe immunométrique (sandwich) conformément aux exigences des consensus.

### **III-2 Raccordement métrologique**

La directive 98/79/CE indique d'une part que les dispositifs doivent être conçus selon l'état de la technique généralement reconnu (« state of art » dans la version anglaise de la directive) et d'autre part que la traçabilité des valeurs attribuées aux matériaux d'étalonnage doit être garantie par des matériaux de référence disponibles de niveau supérieur (annexe I.A.3).

Le tableau de l'annexe III rapporte les données de raccordement indiquées dans les notices.

Les notices font toutes mention d'un raccordement au standard CRM 457 sauf Delfia Tg de Wallac. Il est important de souligner que les trousse de Brahms affichent un facteur de correction égal à 2 ou proche de 2 (1ng trousse = 2 ng CRM 457). Les performances analytiques annoncées pour les trois trousse Brahms doivent donc être considérées au regard de ce facteur de correction.

### **III-3 Performances dans les valeurs basses (sensibilité, plage de mesure)**

La directive européenne 98/79/CE précise que la notice d'utilisation doit comprendre les caractéristiques de performance analytique du dispositif notamment les données de sensibilité, les limites de détection et plage de mesure (annexe I B.8.7.h).

L'annexe IV rapporte les informations affichées dans les notices des 12 dispositifs du marché concernant ces performances.

Les consensus européen, américain et français insistent sur les performances de sensibilité fonctionnelle à atteindre pour les dosages de thyroglobuline (<1ng/ml). L'ensemble des sensibilités fonctionnelles affichées dans les notices répond aux recommandations des consensus, y compris pour les trousse Brahms auxquelles il faut appliquer un facteur de correction (cf III-2 Raccordement métrologique).

Cependant, deux fabricants ne précisent pas la sensibilité fonctionnelle de leur dispositif (Beckman Coulter - Access Tg, Wallac - Delfia Tg). Notons également que deux fabricants ont rapporté une sensibilité fonctionnelle meilleure que la limite de détection de leur trousse (Adaltis- Thyroglobulin IRMA CT, Brahms – Tg Plus RIA). Une remarque sera adressée aux fabricants concernés sur ces points.

L'étude des plages de mesure montre que la plupart des fabricants choisissent comme limite basse la sensibilité analytique de leur trousse.

### **III-4 Recherche des anticorps anti-thyroglobuline (ATG)**

La directive européenne 98/79/CE précise que la notice d'utilisation doit comprendre notamment les interférences pertinentes connues (annexe I B.8.7.h).

La présence d'anticorps anti-thyroglobuline interfère dans le dosage de la thyroglobuline en minorant sa concentration. Il est donc important de rechercher leur présence. Selon la littérature, deux techniques peuvent être utilisées : le dosage des ATG et le test de récupération (ou surcharge) qui consiste à ajouter une quantité connue de thyroglobuline à l'échantillon à tester et à mesurer la concentration obtenue après surcharge (limites acceptées pour exclure la présence d'ATG généralement comprises entre 70 et 130%).

Les consensus recommandent désormais la recherche des ATG par dosage, le test de récupération étant moins sensible.

L'annexe IV rapporte les informations affichées concernant les ATG. Il apparaît que la majorité des réactifs préconise la recherche des ATG par récupération. Ce point fera l'objet d'une remarque aux fabricants concernés.

### **III-5 Destinations cliniques des dosages**

Selon le consensus biologique américain, il existe trois indications au dosage de thyroglobuline, il s'agit du suivi des cancers différenciés de la glande thyroïde, l'étiologie des hypothyroïdies congénitales (athyréoses, ectopies) et le diagnostic des hyperthyroïdies iatrogènes ou factices.

Certaines notices ne rapportent pas exactement ces trois indications. Une remarque sera faite sur ce point aux fabricants concernés.

### **III-6 Spécificité (réactions croisées)**

La directive européenne 98/79/CE précise que la notice d'utilisation doit rapporter notamment les données de spécificité (annexe I B.8.7.h).

La plupart des notices n'a pas indiqué de compétiteurs pour l'étude de la spécificité analytique des trousse. Selon l'avis des experts, il ne semble pas y avoir de compétiteur pertinent à la thyroglobuline à ce jour.

### **III-7 Autres**

Diverses autres non-conformités au regard de la directive 98/79/CE et remarques ont été relevées dans les notices des dispositifs évalués. Il s'agit notamment des plages de mesure ou des interférences (hémoglobine, bilirubine, lipides,...) qui ne sont parfois pas indiquées.

## **IV- Discussion –Conclusions -Recommandations**

Le dosage de la thyroglobuline est un élément clé du suivi des cancers thyroïdiens différenciés de souche folliculaire. Pour assurer la meilleure prise en charge possible, des consensus ont fixé les performances des dosages utilisables dans ce cadre.

La présente étude montre que les dispositifs du marché répondent en grande majorité aux performances attendues. Quelques points doivent cependant être discutés.

Concernant le raccordement métrologique des trousse, notre étude montre qu'il faut appliquer un facteur de correction aux résultats rendus par les réactifs Brahms pour qu'ils soient exprimés en unités CRM 457. Cette démarche est conforme aux exigences essentielles de la directive 98/79/CE qui imposent aux fabricants d'afficher la traçabilité des matériaux de référence sans obligation de standardisation exacte à ces matériaux. Cela signifie cependant que le biologiste devra analyser avec attention les performances du réactif qu'il utilise en tenant compte de ce facteur. On peut d'ailleurs s'interroger en particulier au sujet des valeurs de référence rapportées pour les dispositifs Brahms qui sont proches de celles affichées par les autres trousse. Il est possible que les valeurs de référence citées par Brahms soient issues de la littérature. Ce point particulier sera discuté avec le fabricant. Ceci souligne la difficulté d'utilisation de réactifs raccordés mais non standardisés au CRM 457 en particulier pour la thyroglobuline dans le contexte du suivi de cancer thyroïdien.

Au sujet des caractéristiques des dispositifs dans les valeurs basses, les sensibilités fonctionnelles rapportées correspondent aux exigences des consensus. Certaines sensibilités fonctionnelles sont même très inférieures à 1ng/ml. On pourrait alors parler de techniques analytiquement supersensibles permettant de détecter plus précocement une récurrence. Toutefois, ceci pourrait également s'accompagner d'une diminution de la spécificité

diagnostique. Selon les experts, le meilleur compromis pourrait être observé pour une sensibilité fonctionnelle comprise entre 0,1 et 0,3 ng/ml.

Concernant les plages de mesure, il faut prêter une attention particulière au choix des limites basses affichées dans les notices. Il serait plus rigoureux, d'après les experts, de choisir comme limite basse la sensibilité fonctionnelle à l'instar de Cis Bio pour son dispositif Thyroglobuline IRMA. En effet, compte tenu des performances de précision médiocres en deçà de la limite de détection fonctionnelle (coefficient de variation supérieur à 20%) et compte tenu que le suivi du cancer thyroïdien consiste à réaliser de façon successive des dosages de thyroglobuline, des variations de concentrations dues au seul manque de précision des dosages dans les très faibles concentrations pourraient, dans certains cas, être interprétées comme une évolution clinique du cancer.

A propos des anticorps anti-thyroglobuline (ATG), leur recherche doit être réalisée systématiquement lors de chaque détermination de la concentration de thyroglobuline. Ces ATG qui risquent de minorer les concentrations de thyroglobuline mesurées sont mis en évidence chez environ 20% des patients atteints de cancer de la thyroïde. Leur diminution, qui peut être lente, est un bon indicateur de guérison. Les consensus précisent que leur détermination doit être quantitative. Or notre étude montre que la plupart des dosages recommandent encore le test de surcharge. Les fabricants devraient modifier leur notice dans ce sens.

L'Afssaps a adressé aux fabricants concernés les non-conformités et remarques relevées lors de ce contrôle, en particulier lorsque le raccordement métrologique ou bien la sensibilité fonctionnelle du dispositif ne sont pas mentionnés dans les notices. L'Afssaps accompagne les fabricants pour la mise en conformité de leurs produits et/ou de leurs notices.

Afin d'harmoniser les résultats des différents dosages de thyroglobuline (actuels et à venir), l'Afssaps et le groupe d'experts souhaitent rappeler les recommandations issues des consensus :

- Le principe du dosage de thyroglobuline devra reposer sur une méthode immunométrique
- Le dosage de thyroglobuline devra être standardisé sur le CRM 457
- La sensibilité fonctionnelle du réactif devra être affichée dans la notice et être inférieure à 1 ng/ml
- La recherche des anticorps anti-thyroglobuline devra être réalisée systématiquement lors de la mesure de la concentration de thyroglobuline, à partir d'une méthode quantitative (dosage)
- Les indications au dosage de thyroglobuline sont le suivi des cancers différenciés de la glande thyroïde, l'étiologie des hypothyroïdies congénitales (athyréoses, ectopies) et le diagnostic des hyperthyroïdies iatrogènes ou factices.

## **ANNEXE I**

### **Liste des membres du groupe de travail**

Dr D'HERBOMEZ Michèle – Centre hospitalier régional et universitaire (Lille)- Coordonateur

Dr BASUYAU Jean-Pierre – Centre Henri Becquerel (Rouen)

Dr CORCUFF Jean Benoît – CHU – Hôpital Haut Lévêque (Pessac)

Dr SAPIN Rémy – Hôpitaux universitaires de Strasbourg (Strasbourg)

Pr SCHLUMBERGER Martin – Institut Gustave Roussy (Villejuif)

Dr Gaëlle LE BRUN – Afssaps

Dr Natacha CHARLIER BRET – Afssaps

Béatrice BOUCHER – Afssaps

**ANNEXE II****Listes des dosages de thyroglobuline du marché**

<b>FABRICANT</b>	<b>REACTIF</b>
<b>ADALTIS</b>	Thyroglobulin IRMA CT
<b>BECKMAN COULTER</b>	Access Thyroglobuline
<b>BRAHMS</b>	Tg PLUS RIA
	hTg KRYPTOR
	Tg-S RIA
	Tg PLUS LIA
<b>CIS BIO INTERNATIONAL</b>	Thyroglobuline IRMA
<b>DIASORIN</b>	LIAISON Tg
<b>MEDIPAN</b>	SEL Co Tg
<b>ROCHE</b>	Tg
<b>SIEMENS</b>	IMMULITE IMMULITE 2000 IMMULITE 2500
<b>WALLAC Oy</b>	Delfia Tg

**ANNEXE III**  
**THYROGLOBULINE – STANDARDISATION**

FABRICANT	REACTIF	STANDARDISATION	Valeurs de référence chez patients avec thyroïde en place (ng/ml)	Valeurs de référence chez patients thyroïdectomisés (ng/ml)
<b>ADALTIS</b>	Thyroglobulin IRMA CT	CRM 457	< 50	NP
<b>BECKMAN COULTER</b>	Access Thyroglobuline	CRM 457	<35	< 0,1
<b>BRAHMS</b>	Tg PLUS RIA	CRM 457 1 ng Tg Plus RIA = 2 ng CRM 457	2 – 70	< 1
	hTg KRYPTOR	CRM 457 1ng Tg Kryptor = 1,92 ng CRM 457	<58	< 2
	Tg-S RIA	CRM 457 1 ng Tg Plus RIA = 2 ng CRM 457	2 – 70	< 2
	Tg PLUS LIA	CRM 457 1 ng Tg LIA = 2 ng/ml CRM 457	2 – 70	< 1 ou indétectable
<b>CIS BIO INTERNATIONAL</b>	Thyroglobuline IRMA	CRM 457	< 50	NP
<b>DIASORIN</b>	LIAISON Tg	CRM 457	0,2 – 70	Indétectable
<b>MEDIPAN</b>	SEL Co Tg	CRM 457	2 – 70	< 0,5 – 1
<b>ROCHE</b>	Tg	CRM 457	1,4 – 78	Indétectable
<b>SIEMENS</b>	IMMULITE IMMULITE 2000 IMMULITE 2500	CRM 457	< 60	indétectable
<b>WALLAC Oy</b>	Delfia Tg	NP	1 – 43	Indétectable

NP : non précisé

**ANNEXE IV**

**THYROGLOBULINE – VALEURS BASSES**

FABRICANT	REACTIF	PLAGE DE MESURE (ng/ml)	CONC. DU 1 <sup>er</sup> CALIBRATEUR (ng/ml)	SENS. ANALYTIQUE (ng/ml)	SENS. FONCTIONNELLE (ng/ml)
<b>ADALTIS</b>	Thyroglobulin IRMA CT	NP	0.75	0,3	0,1
<b>BECKMAN COULTER</b>	Access Thyroglobulin	0,1 – 500	1	0,1	NP
<b>BRAHMS</b>	Tg PLUS RIA	NP	0,15 *	0,08 *	0,2 *
	hTg KRYPTOR	0,17 – 250	NP	0,17 *	<0,5 *
	Tg-S RIA	0,01 à 500	0,3 *	0,05 *	0,3 *
	Tg PLUS LIA	NP	0,15 *	0,2 *	< 0,15 *
<b>CIS BIO INTERNATIONAL</b>	Thyroglobuline IRMA	0,7 à 500	0,2	0,2	0,7
<b>DIASORIN</b>	LIAISON Tg	0,2 à 1000	NP	0,2	1
<b>MEDIPAN</b>	SEL Co Tg	0,3 – 250	0,3	<0,3	0,5 – 1
<b>ROCHE</b>	Tg	0,1 – 1000	NP	< 0,1	< 1
<b>SIEMENS</b>	IMMULITE IMMULITE 2000 IMMULITE 2500	Jusqu'à 300	NP	0,2	0,9
<b>WALLAC Oy</b>	Delfia Tg	NP	1	0,2	NP

\* : les performances sont affichées en ng/ml de la trousse (1ng/ml Brahms = 2ng/ml CRM 457), pour obtenir les performances en ng/ml CRM 457 les concentrations doivent être multipliées par 2.

NP = non précisé

**ANNEXE V**  
**ANTICORPS ANTI-THYROGLOBULINE**

<b>FABRICANT</b>	<b>REACTIF</b>	<b>RECHERCHE DES ATG - TECHNIQUE PRECONISEE</b>
<b>ADALTIS</b>	Thyroglobulin IRMA CT	Test de récupération - seuil 80 - 120%
<b>BECKMAN COULTER</b>	Access Thyroglobuline	Dosage ATG
<b>BRAHMS</b>	Tg PLUS RIA	Test de surcharge - seuil 70 – 130%
	hTg KRYPTOR	Test de recuperation - seuil > 70%
	Tg-S RIA	Test de surcharge - seuil 70 – 130%
	Tg PLUS LIA	Test de surcharge - seuil 70 – 130%
<b>CIS BIO INTERNATIONAL</b>	Thyroglobuline IRMA	Test de surcharge - Pas de seuil
<b>DIASORIN</b>	LIAISON Tg	Dosage des ATG
<b>MEDIPAN</b>	SEL Co Tg	Test de surcharge - seuil 70 – 130%
<b>ROCHE</b>	Tg	Test de confirmation – seuil 70 – 130% Ou dosage ATG
<b>SIEMENS</b>	IMMULITE IMMULITE 2000 IMMULITE 2500	Dosage ATG
<b>WALLAC Oy</b>	Delfia Tg	Test de surcharge – seuil > 80%