

Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale

Hormonologie

16HOR1

décembre 2016

**TSH
T4 libre**

novembre 2017

Michèle NOEL (ANSM)
Monique LEBAN (Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris)

Expédition : 16 novembre 2016

Clôture : 12 décembre 2016

Edition des compte-rendus individuels : 9 février 2017

Paramètres contrôlés : **IA84 et IA85 – TSH, T4 libre**

Nombre de laboratoires concernés* : 943

Nombre de laboratoires participants** : 908

* Laboratoires ayant déclaré à l'ANSM pratiquer les analyses concernées par l'envoi

** Laboratoires ayant saisi leurs résultats sur internet avant la date de clôture de l'opération.

Résumé de l'opération

L'opération 16HOR1 a eu lieu en décembre 2016, 943 laboratoires ont reçu les échantillons IA84 et IA85 permettant chacun le dosage de la TSH et de la T4 libre (T4L). Au total, 908 laboratoires ont participé à cette opération dans les délais requis.

Le nombre de réactifs utilisés pour doser ces analytes est élevé (13 à 14 trouses).

Pour le dosage de la TSH, quel que soit le niveau testé, la variabilité globale est correcte (proche de 10%). Les limites de détection analytiques et fonctionnelles des trouses de dosage sont connues respectivement par 84,9 % et 64,3 % des laboratoires.

Pour le dosage de la T4L, la variabilité globale des résultats varie en fonction du niveau de concentration étudié. Elle est plus importante pour le niveau physiologique (CVtr proche de 13%) et en amélioration en regard du résultat obtenu antérieurement pour l'échantillon présentant la concentration la plus faible.

Enfin, les trouses utilisées ont une bonne précision (Coefficient de Variation intra-réactif médian inférieur à 5%).

Définition des échantillons

L'échantillon IA84 est constitué d'une matrice sérique d'origine humaine supplémentée pour obtenir la concentration demandée et l'échantillon IA85 a été préparé à partir du mélange, sans surcharge, de sérums natifs. Les échantillons ont été lyophilisés.

Avant l'envoi des échantillons aux laboratoires, la concentration des paramètres ainsi que la stabilité des échantillons à température ambiante et à 4°C (T + 48 heures) a été vérifiée par l'expert.

Les concentrations des différents analytes testés se caractérisaient par :

- Des valeurs comprises dans l'intervalle de référence - euthyroïdie (IA85)
- Des valeurs proches d'un seuil de décision clinique - hypothyroïdie (IA84)

Méthode statistique et expression des résultats

L'analyse statistique comporte les étapes suivantes :

- Exclusion des valeurs aberrantes correspondant à des erreurs grossières.
- Calcul de la valeur cible (moyenne tronquée, Mtr) sur l'ensemble des résultats et pour chaque réactif : la moyenne est obtenue après une double troncature à 2 écarts-types, c'est-à-dire après deux éliminations successives des valeurs en dehors de la moyenne ± 2 écarts-types. Cette double troncature a pour but de stabiliser la valeur cible en éliminant les valeurs extrêmes.
- Calcul du coefficient de variation inter-laboratoires obtenu après cette double troncature (CVtr) sur l'ensemble des résultats et pour chaque réactif : il est calculé à partir de l'écart-type et de la moyenne, obtenu après troncature. Il estime la dispersion des résultats.
- Ces calculs sont réalisés lorsque l'effectif avant troncature est suffisant ($n \geq 5$).
- Calcul du CV intra-réactif médian : il correspond à la médiane des CVtr inter-laboratoires intra-réactif. La moitié des réactifs présente un CVtr inférieur ou égal au CV médian.

Des limites acceptables (LA) sont utilisées pour apprécier les résultats obtenus par chaque laboratoire. Ces limites tiennent compte à la fois des performances analytiques des systèmes de dosage présents sur le marché et de l'impact sur l'interprétation clinique. Les LA sont exprimées en % et permettent de délimiter de part et d'autre de la cible (moyenne tronquée obtenue avec le même réactif) un intervalle à l'intérieur duquel un résultat est considéré comme « conforme ». Le tableau I rassemble les LA utilisées lors de l'opération 16HOR1.

tableau I : récapitulatif des LA utilisées lors de l'opération 16HOR1 (en %)

Paramètres	LA IA84 (%)	LA IA85 (%)
TSH	12	12
T4L	20	20

Réactifs et automates utilisés

Les dosages de la TSH et de la T4L ont été réalisés avec respectivement 14 et 13 trousse. Dans les deux cas, cinq trousse sont peu utilisées (moins de 5 utilisateurs).

Le nombre de trousse est en légère diminution par rapport aux dernières opérations de contrôle réalisées en 2013 (tableau II).

Le tableau III regroupe les automates majoritairement utilisés lors de l'opération pour doser les deux paramètres. La distribution confirme la montée en puissance du système Cobas 6000 e601 (28,6%) et Architect (19,6%).

tableau II : nombre de réactifs utilisés lors de l'opération 16HOR1 et des opérations antérieures.

Paramètre	Nb de réactifs utilisés	
	16HOR1	Opération antérieure (année)
TSH	14	18 (2013)
T4L	13	15 (2013)

tableau III : automates majoritaires lors de l'opération 16HOR1.

distributeur	Automates	Code Appareils	16HOR1
ABBOTT Diagnostic	Architect i1000 / i2000	U4Y	19,6%
BECKMAN COULTER	Unicell DxI 800	UCD	8,2%
ROCHE Diagnostics	Cobas 6000 e601	UWR	28,6%
	Cobas 8000 e602	JWT	4,6%
SIEMENS MED. SOL. DIAG	ADVIA Centaur	U4S	11,1%
	Dimension VISTA	DFJ	4,0%

TSH

Le dosage de TSH est un dosage de première intention en cas de présomption de dysthyroïdie. Un patient est considéré comme euthyroïdien lorsque son taux de TSH se situe dans l'intervalle de référence. Un taux de TSH inférieur à la limite basse de cet intervalle indique un état d'hyperthyroïdie, elle est dite frustrée si elle n'est pas accompagnée d'une variation des hormones thyroïdiennes. De même, un taux au-delà de la limite supérieure est le signe d'une hypothyroïdie dite frustrée si les hormones thyroïdiennes demeurent dans l'intervalle de référence.

Le dosage de TSH est d'autant plus important que les pathologies thyroïdiennes se présentent souvent de façon insidieuse. De plus, une fois diagnostiqués, la majorité des patients restent toute leur vie sous une surveillance médicale faisant largement appel à la biologie. En d'autres termes, les cliniciens ont besoin d'explorations biologiques de qualité pour assurer, efficacement et au meilleur coût, le diagnostic et la surveillance des maladies thyroïdiennes.

Il est actuellement admis que le dosage de TSH est un test en général plus sensible que celui de la mesure de T4L pour détecter une hypo- ou une hyperthyroïdie.

Résultats des participants

Echantillon IA84

Le dosage de la TSH a été réalisé par 97,1% des participants. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau IV et sur les figures 1 et 2.

La distribution des résultats est d'allure plurimodale avec un étirement vers les valeurs hautes dû aux résultats plus élevés obtenus par la trousse ORTHO Vitros TSH [P5] (2,2 % des participants). La moyenne de la trousse ORTHO Vitros [P5] diffère statistiquement des résultats des autres trousse.

La précision de chaque réactif estimée par le CV inter-laboratoires intra-réactif est correcte (CV intra-réactif médian = 3,6%). Ainsi, une majorité de réactifs (8 sur 9) présente un CV inférieur ou égal à 5%.

tableau IV - résultats de la TSH (en mUI/L) – échantillon IA84.

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
		Toutes techniques	876	5,80	8,9
RJ	ABBOTT Diagnostic	Architect TSH	173	5,36	3,5
QE	BECKMAN COULTER	Access hypersensitive hTSH	130	5,23	3,6
DB	BIOMERIEUX	Vidas TSH 2eG	13	6,19	4,3
EB	BIOMERIEUX	Vidas TSH 3eG	9	6,09	7,2
P5	ORTHO Clin. Diag.	Vitros TSH	19	8,25	3,5
RD	ROCHE Diagnostics	Elecsys TSH	325	6,16	2,0
RI	SIEMENS M. S. D.	ADVIA Centaur TSH 3-Ultra (TSH3-UL)	104	6,31	2,6
SQ	SIEMENS M. S. D.	Dimension Vista / Dimension EXL LOCI-TSH	66	4,73	4,0
EL	TOSOH BIOSCIENCE	AIATSH 3eG	26	5,84	4,4

Nb : nombre de résultats après exclusion des valeurs aberrantes

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%)

figure 1 – échantillon IA84, histogramme de distribution des résultats de la TSH « toutes techniques ».

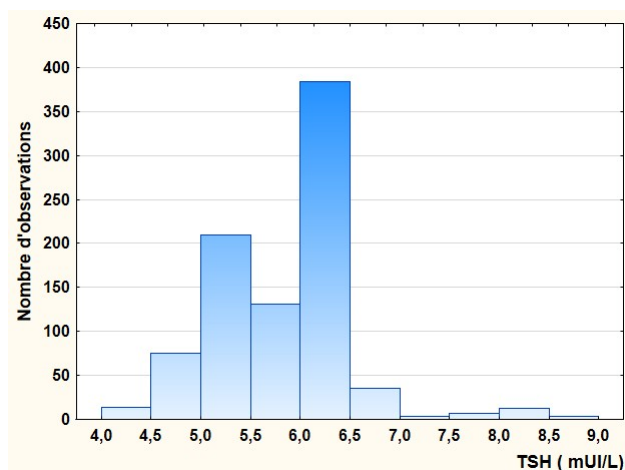
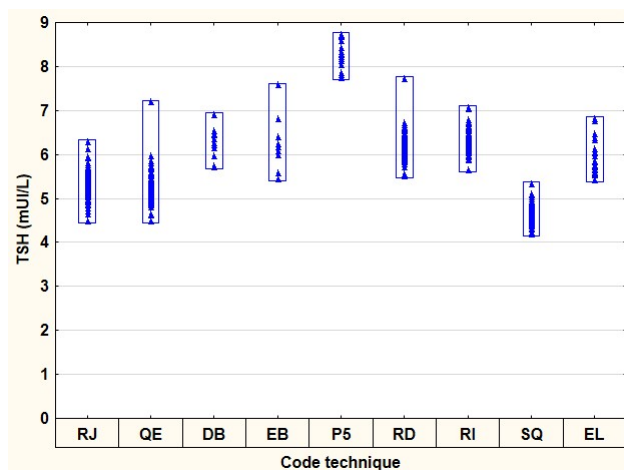


figure 2 – échantillon IA84, résultats individuels obtenus pour la TSH en fonction de la trousse de réactif utilisée. Les boîtes représentent la dispersion intra-réactif et les triangles représentent les résultats individuels.



Echantillon IA85

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau V et sur les figures 3 et 4.

Pour l'échantillon IA85, la distribution des résultats est d'allure bimodale avec des résultats plus élevés obtenus pour la trousse ROCHE Elecsys [RD] (37% des participants). La moyenne de la trousse ROCHE Elecsys [RD] diffère statistiquement de moyennes des autres trousse.

La dispersion globale des résultats est en augmentation en regard des résultats obtenus antérieurement pour un échantillon présentant un niveau de concentration équivalent (CV toutes techniques : 11,5% en 2016 vs 8,9% en 2013).

La précision de chaque réactif (CV inter-laboratoire intra-réactif) est correcte, avec 8 trousse sur 9 présentant un CV inférieur ou égal à 5% (CV intra-réactif médian = 4,3%). Toutefois, le réactif BIOMERIEUX Vidas TSH 3e G [EB] présente des résultats plus dispersés avec un CV de 10,1%.

tableau V : résultats de la TSH (en mUI/L) – échantillon IA85.

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
—		Toutes techniques	874	1,37	11,5
RJ	ABBOTT Diagnostic	Architect TSH	173	1,20	4,8
QE	BECKMAN COULTER	Access hypersensitive hTSH	130	1,29	4,2
DB	BIOMERIEUX	Vidas TSH 2eG	13	1,40	4,7
EB	BIOMERIEUX	Vidas TSH 3eG	9	1,42	10,1
PS	ORTHO Clin. Diag.	Vitros TSH	19	1,40	3,5
RD	ROCHE Diagnostics	Elecsys TSH	324	1,56	2,6
RI	SIEMENS M. S. D.	ADVIA Centaur TSH 3-Ultra (TSH3-UL)	104	1,26	3,4
SQ	SIEMENS M. S. D.	Dimension Vista / Dimension EXL LOCI-TSH	66	1,29	4,3
EL	TOSOH BIOSCIENCE	AIATSH 3eG	25	1,23	4,7

Nb : nombre de résultats après exclusion des valeurs aberrantes

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%)

figure 3 – échantillon IA85, histogramme de distribution des résultats de la TSH « toutes techniques ».

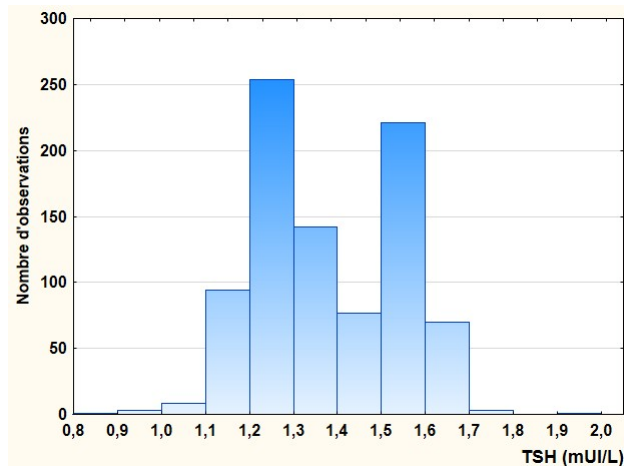
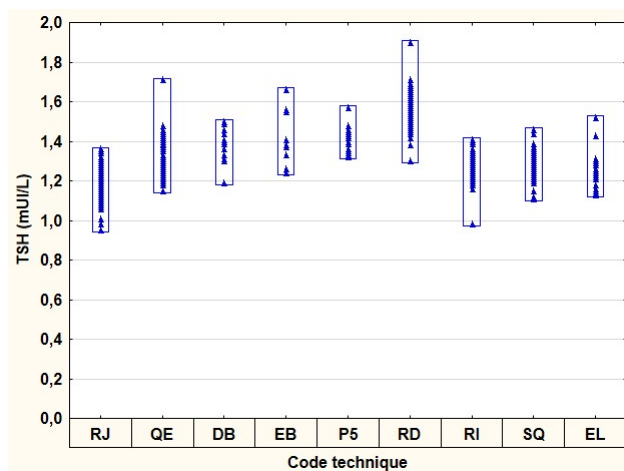


figure 4 – échantillon IA85, résultats individuels obtenus pour la TSH en fonction de la trousse de réactif utilisée. Les boîtes représentent la dispersion intra-réactif et les triangles représentent les résultats individuels



T4 libre

Le dosage de la T4L est réalisé en seconde intention lors du diagnostic de dysthyroïdie pour confirmer et préciser l'intensité du dysfonctionnement thyroïdien. Il est également réalisé en première intention dans la surveillance biologique d'une hyperthyroïdie traitée par antithyroïdiens de synthèse. Le dosage de T4L (fraction libre présente en faible quantité) reste délicat.

Résultats des participants

Echantillon IA84

La T4 libre a été dosée par 95,3% des participants. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau VI et sur les figures 5 et 6.

L'échantillon envoyé mime une hypothyroïdie modérée (valeur proche du seuil de l'hypothyroïdie).

Pour l'échantillon IA84, la distribution des résultats est d'allure bimodale dû aux résultats plus élevés obtenus par la trousse ORTHO Vitros [P5]. La dispersion globale des résultats est satisfaisante (CV toutes techniques 7,3%) mais faussement rassurante. En effet, les résultats obtenus avec la trousse ORTHO Vitros [P5] divergent tellement de la cible (Mtr toutes techniques) qu'ils ont été exclus par la procédure de calcul de la moyenne tronquée globale ainsi que du CV toutes techniques, minimisant ce dernier. Ceci peut-être lié à un effet matrice. En effet, le dosage de T4L est délicat et les techniques de dosage utilisées sont connues pour être particulièrement sensibles à l'environnement sérique. Les écarts observés pour cet échantillon constitués d'une matrice sérique supplémentée ne sont pas forcément représentatifs de la situation en routine clinique. Certains réactifs peuvent avoir un comportement différent avec les échantillons de contrôle (cf résultat IA85).

La précision de chaque réactif (CV inter-laboratoire intra-réactif) est correcte, avec 5 trouses sur 8 présentant un CV inférieur ou égal à 5% (CV intra-réactif médian = 3,8%).

tableau VI : échantillon IA84 : résultats de la T4L (en pmol/L).

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
—		Toutes techniques	833	7,09	7,3
RJ	ABBOTT Diagnostic	Architect T4L	156	7,42	4,5
QE	BECKMAN COULTER	Access T4L	125	6,94	7,9
DB	BIOMERIEUX	Vidas T4L	18	7,06	2,5
P5	ORTHO Clin. Diag.	Vitros T4L	19	10,49	3,2
RD	ROCHE Diagnostics	Elecsys T4L	314	6,93	3,0
SI	SIEMENS M. S.D.	ADVIA Centaur T4L	91	5,38	10,2
SQ	SIEMENS M. S.D.	Dimension Vista / Dimension EXL LOCI-T4L	62	7,85	3,2
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA T4L	24	6,95	7,6

Nb : nombre de résultats après exclusion des valeurs aberrantes

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%)

figure 5 – échantillon IA84, histogramme de distribution des résultats de la T4L « toutes techniques ».

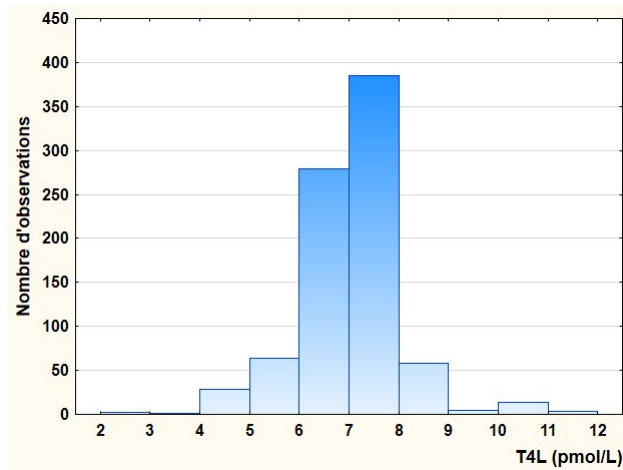
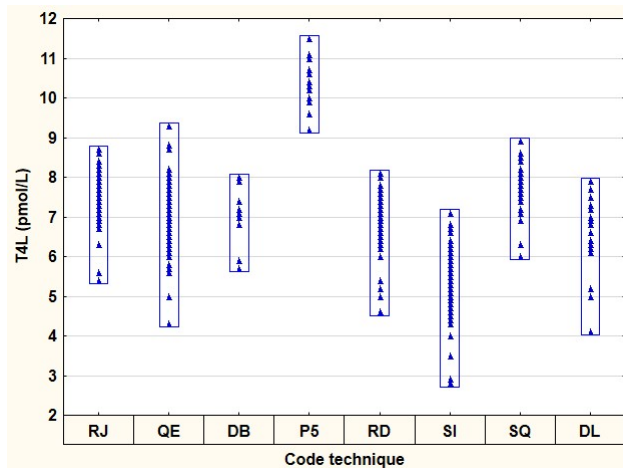


figure 6 – échantillon IA84, résultats individuels obtenus pour la T4L en fonction de la trousse de réactif utilisée. Les boîtes représentent la dispersion intra-réactif et les triangles représentent les résultats individuels.



Echantillon IA85

L'échantillon IA85 a été préparé à partir du mélange, sans surcharge, de sérums natifs. Les résultats se situent dans la zone de l'euthyroïdie. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau VII et sur les figures 7 et 8.

La distribution des résultats est d'allure bimodale. La répartition bimodale des résultats est liée aux résultats plus bas obtenus par deux trouses : ABBOTT Architect [RJ] et BECKMAN Access [QE] (moyennes proches de 12 pmol/L). Toutefois, lorsque l'on tient compte des valeurs usuelles données par les industriels dans les notices, le diagnostic clinique rendu si l'échantillon avait été celui d'un patient aurait majoritairement été euthyroïdie avec 98,7% de résultats dans la zone définissant l'euthyroïdie.

La dispersion inter-laboratoires inter-réactifs est moins bonne (CV de 13,3%) sans modification en regard des résultats obtenus antérieurement pour un échantillon présentant un niveau de concentration équivalent (IA71 - 2013).

Pour cet échantillon constitué d'un pool de sérums natifs, les résultats obtenus avec la trousse ORTHO Vitros [P5] sont rassurants. Ils se situent dans la partie haute de l'histogramme de distribution, en continuité avec les résultats obtenus avec les autres trouses. Les résultats obtenus pour l'échantillon IA84 avec cette trousse sont donc très certainement liés à un effet matrice.

Les trouses ont une précision (CV intra-réactif inter-laboratoires) satisfaisante avec 6 trouses sur 8 présentant un CV inférieur ou égal à 5% (CV intra-réactifs médian = 3,7%).

tableau VII : échantillon IA85 : résultats de la T4L (en pmol/L).

Code	Distributeur	Nom	Nb	Mtr	CVtr %
—		Toutes techniques	824	14,40	13,3
RJ	ABBOTT Diagnostic	Architect T4L	155	11,81	3,3
QE	BECKMAN COULTER	Access T4L	123	12,42	5,1
DB	BIOMERIEUX	Vidas T4L	18	16,00	2,4
P5	ORTHO Clin. Diag.	Vitros T4L	19	15,97	4,6
RD	ROCHE Diagnostics	Elecsys T4L	311	16,08	2,5
SI	SIEMENS M. S.D.	ADVIA Centaur T4L	90	14,52	6,2
SQ	SIEMENS M. S.D.	Dimension Vista / Dimension EXL LOCI-T4L	62	14,50	3,0
DL	TOSOH BIOSCIENCE	AIA T4L	23	15,71	4,1

Nb : nombre de résultats après exclusion des valeurs aberrantes

Mtr : Moyenne tronquée

CVtr : Coefficient de variation tronqué (%)

figure 7 – échantillon IA85, histogramme de distribution des résultats de la T4L « toutes techniques ».

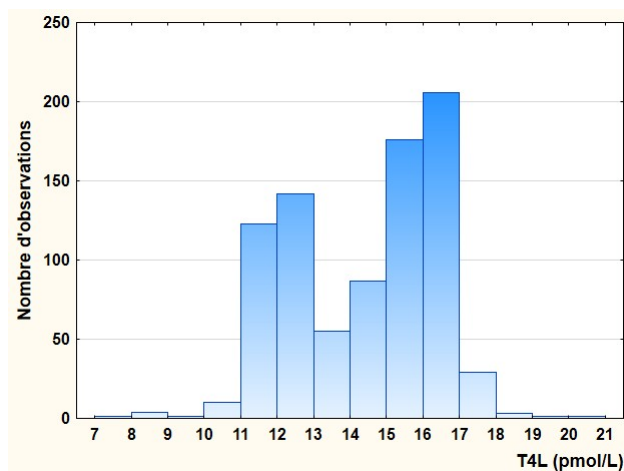
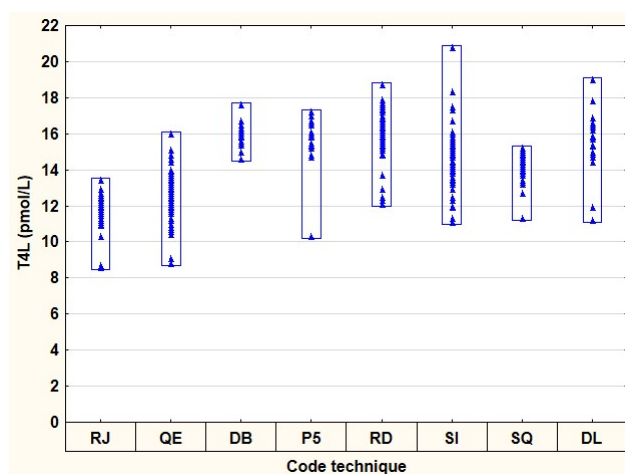


figure 8 – échantillon IA85, résultats individuels obtenus pour la T4L en fonction de la trousse de réactif utilisée. Les boîtes représentent la dispersion intra-réactif et les triangles représentent les résultats individuels.



Questionnaire Limite de détection TSH

La connaissance de la limite de détection fonctionnelle de la trousse de dosage utilisée est importante afin de limiter les erreurs de diagnostic sur les faibles valeurs de TSH (seuil hyperthyroïdie / euthyroïdie).

Un questionnaire était proposé, demandant au laboratoire s'il connaissait la limite de détection analytique (plus faible concentration de TSH détectable différente de zéro) et la limite de détection fonctionnelle (plus faible concentration de TSH pouvant être mesurée avec un CV inter-séries inférieur ou égal à 20%) et si ces limites avaient été vérifiées au laboratoire.

L'ensemble des laboratoires qui ont réalisé le dosage de la TSH ont donné une réponse. La limite de détection analytique de la trousse utilisée est connue de 84,9% des laboratoires. Elle a été vérifiée par 9,4% des laboratoires.

La limite de détection fonctionnelle de la trousse utilisée est connue de 64,3% des laboratoires. Elle a été vérifiée par 9,5% des laboratoires.

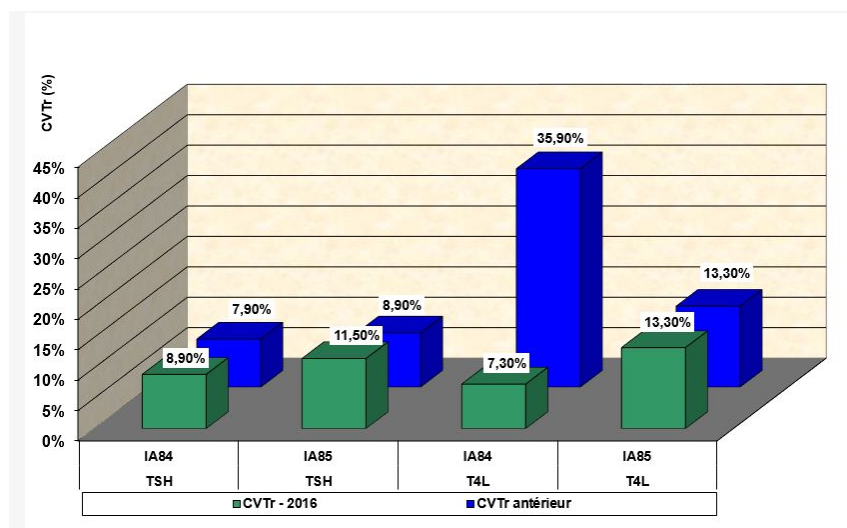
Commentaires

Le tableau VIII récapitule les résultats statistiques obtenus lors de l'opération 16HOR1 : nombre total de réponses reçues, moyenne tronquée toutes techniques confondues, CV tronqué toutes techniques confondues et CV intra-réactif médian calculé à partir des CV inter-laboratoires intra-réactif obtenus pour les réactifs les plus utilisés (n ≥ 5). La figure 9 illustre l'évolution des CVtr « toutes techniques » en regard des résultats obtenus antérieurement.

tableau VIII : récapitulatif des résultats obtenus lors de l'opération 16HOR1.

		IA84	IA85
TSH (mUI/L)	Nombre total de résultats	876	874
	Moyenne tr	5,8	1,4
	CV inter-réactif (%)	8,9	11,5
	CV intra-réactif médian (%)	3,6	4,3
T4L (pmol/L)	Nombre total de résultats	833	824
	Moyenne tr	7,1	14,4
	CV inter-réactif (%)	7,3	13,3
	CV intra-réactif médian (%)	3,8	3,7

figure 9 – CVtr « toutes techniques » obtenus lors de l'opération 16HOR1 et avec des échantillons présentant des concentrations équivalentes lors d'opérations antérieures (TSH IA84 : résultat de 2009 ; TSH IA85 : résultat de 2013 ; T4L IA84 : résultat de 2008 ; T4L IA85 : résultat de 2013).



L'analyse des résultats statistiques obtenus en 2016 (tableau VIII et figure 9) montre que :

- Pour le dosage de la TSH lors de l'opération 2016, au regard des résultats précédents, la dispersion des résultats inter-réactifs obtenus est stable pour l'échantillon IA84 et en légère dégradation pour l'échantillon IA85. Toutefois, la dispersion de l'ensemble des résultats est acceptable (proche de 10%). Ainsi, les résultats obtenus avec les trousse les plus utilisées sont majoritairement situés entre 5,3 et 6,2 mUI/L (25^e – 75^e percentiles) pour l'échantillon IA84 et entre 1,25 et 1,53 mUI/L (25^e – 75^e percentiles) pour l'échantillon IA85.
- Pour le dosage de la T4L, les résultats sont plus contrastés, avec pour l'échantillon IA84 (zone de l'hypothyroïdie) une dispersion des résultats inter-réactifs obtenus en nette amélioration au regard des résultats obtenus en 2008. Pour l'échantillon IA85, les performances sont stables entre 2013 et 2016. Toutefois, la dispersion inter-réactifs de l'échantillon IA84, (inférieure à 10%) est sans doute légèrement biaisée (exclusion des résultats de la trousse ORTHO). Les écarts importants observés avec ce réactif peuvent être liés à un effet matrice. En effet, pour l'échantillon IA85 constitué d'un pool de sérums natifs sans surcharge, la moyenne de la trousse ORTHO Vitros [P5] ne diffère pas de celles obtenues avec les autres trousse.

Enfin, l'analyse des CV intra-réactif médians montre qu'en 2016, les réactifs utilisés pour le dosage de la TSH et de la T4L sont, quelle que soit la concentration testée, suffisamment précis avec des CV intra-réactif médians inférieurs à 5%.

Conclusion

La qualité des résultats obtenus pour les dosages de TSH est acceptable, avec une dispersion globale proche de 10% pour les deux niveaux étudiés. Pour les dosages de T4L, une nette amélioration de la dispersion inter-réactifs est notée dans la zone de l'hypothyroïdie (2008). De plus, les trousse utilisées présentent généralement une bonne précision.

