

Tests immunologiques destinés à l'évaluation des fonctions thyroïdiennes.  
Ces tests par électrochimiluminescence « ECLIA » s'utilisent sur les systèmes d'immunoanalyse Elecsys et cobas e.  
Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.  
Fabricant : Roche Diagnostics GmbH (Allemagne) – Distributeur : Roche Diagnostics France  
Lire attentivement les instructions figurant dans les fiches techniques.

---

COBAS et ELECSYS sont des marques déposées  
par Roche.

© 2019 Roche

**Publié par :**  
Roche Diagnostics France  
2, avenue du Vercors  
38240 Meylan

[cobas.fr](http://cobas.fr)



## **Intervalles de Référence Enfants et Adultes Tests de la Thyroïde Elecsys®**

*TSH, FT4, FT3, T4, T3, T-Uptake, Indice de  
FT4, Anti-TPO, Anti-Tg, Anti-TSHR, Tg, hCT  
analyseurs cobas e*



# Table des matières

<b>1</b>	<b>Introduction</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Population de référence</b>	<b>4</b>
2.1	Fiches techniques	4
2.1.1	Elecsys® TSH	4
2.1.2	Elecsys® FT4, Elecsys® T3, Elecsys® T4, Elecsys® T-uptake	4
2.1.3	Elecsys® FT3	4
2.1.4	Elecsys® Anti-TPO, Elecsys® Anti-Tg	4
2.1.5	Elecsys® Anti-TSHR	4
2.1.6	Elecsys® Tg, Elecsys® Calcitonine	4
2.2	Groupes de population de référence	5
2.2.1	Groupe GEL	5
2.2.2	Groupe GL	5
2.2.3	Groupe P	5
2.2.4	Cohorte LIFE	6
2.2.5	Intervalles de référence régionaux	6
<b>3</b>	<b>Méthodes Statistiques</b>	<b>7</b>
3.1	Calcul des quantiles	7
3.2	Régression quantile	8
3.3	Boxplot	8
3.4	Programmation statistique	9
<b>4</b>	<b>Terminologie</b>	<b>10</b>
4.1	Population de référence	10
4.2	Plage de référence	10
4.3	Intervalle de confiance	10
<b>5</b>	<b>Résultats et Discussion</b>	<b>11</b>
5.1	Thyrotropine – Elecsys® TSH	11
5.2	Thyroxine libre – Elecsys® FT4	14
5.3	Triiodothyronine libre – Elecsys® FT3	21
5.4	Thyroxine – Elecsys® T4	27
5.5	Capacité de liaison à la Thyroxine – Indice T4 libre (T4/TBI)	31
5.6	Triiodothyronine – Elecsys® T3	36
5.7	Anticorps anti-récepteur TSH – Elecsys® Anti-TSHR	40
5.8	Anticorps anti-thyroperoxydase – Elecsys® Anti-TPO	41
5.9	Anticorps anti-thyroglobuline – Elecsys® Anti-Tg	43
5.10	Thyroglobuline – Elecsys® Tg	45
5.11	Calcitonine – Elecsys® hCT	46
<b>6</b>	<b>Concentration d'Elecsys® TSH, Elecsys® FT4 et Elecsys® FT3 dans le sérum de patients euthyroïdiens hospitalisés et ambulatoires</b>	<b>48</b>
<b>7</b>	<b>Conclusion</b>	<b>51</b>
	Description courte	52
	Notes	53
	Références	54

# 1 Introduction

Cette brochure est une mise à jour de la version existante "Intervalles de référence pour les Enfants et les Adultes - Tests Elecsys® de la Thyroïde". Pour enrichir la version précédente, nous y avons inclus de nouvelles données issues de l'ensemble des tests thyroïdiens actuellement disponibles sur le marché.

Voici la liste des mises à jour faites par rapport à la version précédente :

- Pour l'ensemble des tests thyroïdiens actuellement sur le marché, nous avons intégré les tableaux des intervalles de référence pour les différents groupes de sujets. Cette version est désormais enrichie de données sur Elecsys® Anti-TSHR, Elecsys® hCT, Elecsys® Tg II.
- Nous avons également ajouté les données issues de l'étude LIFE<sup>®</sup> (<http://life.uni-leipzig.de>), portant sur plus de 1000 enfants entre 3 mois et 17 ans et 5300 adultes entre 18 et 80 ans. Les données de l'étude LIFE sont disponibles pour Elecsys® TSH, Elecsys® FT3, Elecsys® FT4, Elecsys® Anti-Tg, Elecsys® Anti-TPO, Elecsys® Anti-TSHR and Elecsys® hCT.
- Les données concernant les patients hospitalisés ou ambulatoires ont été intégrées à cette brochure. À ce jour, conformément au principe d'harmonisation, les intervalles de référence des tests thyroïdiens actuellement sur le marché sont indépendants de la génération des tests.

Dans le chapitre "3 Méthodes Statistiques", nous décrivons les populations et le contexte biostatistique. Dans les chapitres ultérieurs, nous présentons les intervalles de référence des diverses populations pour chaque paramètre thyroïdien. Par ailleurs, les intervalles de référence pour les patients hospitalisés et ambulatoires sont mis à disposition dans le chapitre "6 Concentration de Elecsys® TSH, Elecsys® FT4 and Elecsys® FT3 dans le sérum de patients euthyroïdiens hospitalisés et ambulatoires".

Un résumé de toutes les populations est proposé à la fin de la brochure. Cette vue d'ensemble peut être détachée et servir de signet pour faciliter l'orientation.

## 2 Population de référence

### 2.1 Données intégrées des fiches techniques

Cette brochure offre une vision synthétique des données de l'intervalle de référence issues des fiches techniques – Chapitre 2.1 – ainsi que les études complémentaires – Chapitre 2.2.

#### 2.1.1 Elecsys® TSH

La population de l'intervalle de référence testée pour Elecsys® TSH en 1996/97 était composée de 516 femmes et hommes euthyroïdiens à Vienne, Tokyo, Paris, Tutzing<sup>1</sup>.

#### 2.1.2 Elecsys® FT4, Elecsys® T3, Elecsys® T4, Elecsys® T-uptake, FT4-index

L'étude clinique fut conduite à la fin de l'année 1997/début de l'année 1998 afin d'implémenter le test Elecsys® T4 révisé et valider les intervalles de référence des tests, établis en 1995/1996 au moment du lancement des systèmes Elecsys®, ou bien adoptés des tests Enzymun antérieurs.

La population de référence, qui constitue la base des informations présentées dans les fiches techniques actuelles, était composée de femmes et d'hommes entre 25 et 60 ans, dont les échantillons de sérum ont été mesurés lors de tests de routine au sein de centres cliniques en Belgique, au Japon et en Allemagne. Les groupes étaient constitués de donneurs de sang en plus de patients hospitalisés et ambulatoires. Le dosage de TSH se trouvait pour tous les échantillons dans l'intervalle de référence de la méthode respective utilisée. Aucune information n'était disponible sur de possibles traitements médicaux pris par les patients. Aucune information concernant une possible grossesse au sein des groupes féminins n'était disponible non plus. Le nombre d'échantillons, qui variait de 370 à 2526 selon le paramètre de test, est fourni dans les tableaux des chapitres correspondants pour des tests individuels.

Des mesures ont été prises pour Elecsys® FT4, Elecsys® T3, Elecsys® T4 and Elecsys® T-uptake. L'index FT4 fut défini par le taux de T4 et les résultats de T-uptake.

Population États-Unis de référence pour l'index T4 et FT4 :  
Spécimens issus de 275 échantillons de sérum et de plasma de sujets-test sains, avec des concentrations Elecsys® TSH comprises entre 0,27 et 4,2 µIU/mL et des valeurs Elecsys® FT4 comprises dans un intervalle de 12,0 à 22,0 pmol/L.

#### 2.1.3 Elecsys® FT3

La population de référence testée pour Elecsys® FT3, Cat. ref n° 03051986 (génération retirée du marché à ce jour), consistait en 2004 du groupe GHH – veuillez-vous référer au chapitre 2.2.

#### 2.1.4 Elecsys® Anti-TPO, Elecsys® Anti-Tg

La population de référence testée pour Elecsys® Anti-TPO et Elecsys® Anti-Tg en 2000-2001 comprenait des femmes et hommes dont les concentrations de TSH et FT4 se situait dans l'intervalle euthyroïdien et dont l'apparence clinique ne montrait aucun signe de dysfonctionnement thyroïdien.

Elecsys® Anti-TPO fut mesuré au sein de sites cliniques en Allemagne et en Autriche.

#### 2.1.5 Elecsys® Anti-TSHR

La population de référence testée pour les essais Elecsys® Anti-TSHR consistait en 436 individus en apparence bonne santé, 210 patients souffrant de maladie de la thyroïde sans diagnostic de la maladie de Basedow, et 102 patients atteints de la maladie de Basedow, sans traitement<sup>2</sup>.

#### 2.1.6 Elecsys® Tg, Elecsys® Calcitonine

La population de référence testée pour l'essai Elecsys® TgII consistait en 478 sujets caucasiens sains (224 femmes, 254 hommes). Les mesures furent réalisées en Allemagne.

La population de référence testée pour l'essai Elecsys® Calcitonine comprenait 355 sujets de nationalité allemande en apparence bonne santé (193 femmes, 162 hommes), ainsi que 364 sujets de nationalité américaine en apparence bonne santé (180 femmes, 184 hommes).

## 2 Population de référence

### 2.2 Groupes de population de référence

#### 2.2.1 Groupe GEL

##### **Nouveaux-nés, nourrissons, enfants et adolescents de 0 à 20 ans, originaire de Erlangen et Leipzig, Allemagne 2003, 2004, 2007 (Groupe GEL).**

Le calcul de l'intervalle de référence pour les paramètres thyroïdiens a été fait sur la base de données obtenues à partir de fond de tubes (sérum et plasma recueillis à Erlangen entre mai et août 2003 et à Leipzig entre janvier et juin 2006). Ces deux groupes mis en commun sont nommés Groupe GEL dans la brochure. Il représente un total de 420 spécimens dans le sous-groupe Erlanger, et dans le sous-groupe Leipzig, de 1004 spécimens de nouveaux-nés, enfants et adolescents des deux sexes et âgés de 0 à 20 ans. Selon le paramètre pris en compte, entre 53 et 473 spécimens de chaque sous-groupes GEL sont présentés.

Des critères d'exclusion et d'inclusion similaires ont été appliqués aux deux groupes : aucun trouble thyroïdien antérieur ou grave, pas de soins intensifs, pas de soins post-opératoire, pas d'antécédents familiaux de troubles thyroïdiens (Erlangen), pas de trouble endocrinien ou de maladie non-endocrinienne sévère susceptible d'impacter la fonction thyroïdienne (Leipzig).

La présence générale d'anticorps n'était pas considérée comme un critère d'exclusion. Les mesures furent prises pour Elecsys® TSH, Elecsys® FT4, Elecsys® FT3, Elecsys® T3, Elecsys® T4, Elecsys® T-uptake, Elecsys® Anti-TPO et Elecsys® Anti-Tg. L'index FT4 fut défini sur la base du taux de T4 et T-uptake (TBI).

#### 2.2.2 Groupe GL

##### **Adultes, Leipzig, Allemagne 2003 et 2004**

Pour déterminer les intervalles de référence des paramètres thyroïdiens, en 2003/2004, au Centre Hospitalier Universitaire de Leipzig, en Allemagne, des échantillons de sérum furent utilisés de 870 donneurs de sang au total, âgé de 18 à 60 ans.

Les données suivantes sont disponibles pour ces échantillons : âge, sexe, taille, poids, historique personnel et familial de troubles de la thyroïde, contraception et tabagisme. Les résultats des mesures sont disponibles pour les éléments suivants : volume et structure de la thyroïde, tension artérielle, pouls, numération globulaire, paramètres du métabolisme lipidique, protéines, albumine, ainsi que les paramètres thyroïdiens, notamment les auto-anticorps.

Les critères d'exclusion ou d'inclusion du TSH furent garantis sur la base des résultats de tests disponibles dans le commerce (ADVIA Centaur, Bayer, Allemagne).

Le groupe GL est équivalent au groupe GL1. Par ailleurs, les groupes GL2, GL3, GL5 sont dérivés de GL1 avec différents critères d'inclusion et d'exclusion. Vous en trouverez une synthèse dans le tableau ci-dessous.

#### Groupe GL1

Donneurs de sang, hommes et femmes : exclusivement des donneurs de sang testés, aucun critère d'inclusion ou d'exclusion.

#### Groupe GL2

Critère d'inclusion : échographie normale de la thyroïde (volume et structure), TSH ADVIA Centaur situés dans l'intervalle de référence  $>0,35$  and  $<5,5$   $\mu$ IU/mL

#### Groupe GL3

Critères d'inclusion et d'exclusion basés sur la recommandation 22 de la National Academy of Clinical Biochemistry (NACB), États-Unis 2002 - Recommandations sur la définition d'intervalles de référence pour la TSH<sup>3</sup>

Critères d'inclusion : aucun goitre visible ou palpable (échographie normale, structure et volume de la thyroïde normaux), Elecsys® Anti-TPO ( $<34$  IU/mL) et Elecsys® Anti-Tg ( $<115$  IU/mL) selon les résultats Elecsys®.

Critère d'exclusion : sujets présentant un antécédent personnel ou familial de troubles de la thyroïde, sans traitement médical (sauf contraception).

#### Groupe GL5

Critères d'inclusion et d'exclusion basés sur la recommandation 33 de la NACB, États-Unis 2002 - Recommandation sur la définition des intervalles de référence pour les Anti-TPO et les Anti-Tg<sup>3</sup>

Critères d'inclusion : échantillons exclusivement masculins, non-fumeur, TSH ADVIA Centaur dans l'intervalle  $>0,5$  à  $<2,0$   $\mu$ IU/mL, âge  $<30$  ans, échographie thyroïdienne normale (volume et structure), pas de maladie auto-immune non-thyroïdienne (e.g. erythemathodes ou diabète. Anti-TPO Elecsys® ( $<34$  IU/mL) et Anti-Tg Elecsys® ( $<115$  IU/mL).

Critères d'exclusion : sujets présentant un historique personnel ou familial de dysfonctionnements thyroïdiens exclus.

#### 2.2.3 Groupe P

##### **Femmes enceintes dans leur 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse.**

Le groupe est composé de 957 échantillons de femmes enceintes et saines, originaires de Essen (436) et 521 échantillons de femmes ( $<40$  ans) enceintes et saines, originaires d'Hambourg, présentant une grossesse normale, sans complications connues.

Les critères d'exclusion pour ce groupe furent les suivant : une pathologie thyroïdienne connue ou supposée, ou un historique lié à la thyroïde, un traitement hormonal substitutif, des concentrations de FT3 Elecsys®  $<3$  pmol/L et de FT4 Elecsys®  $>22$  pmol/L. Échantillons présentant des concentrations de TSH Elecsys® au-delà d'un intervalle de 0,1 à 10  $\mu$ IU/mL furent exclus pour les deux groupes.

## 2.2.4 Cohorte LIFE

### Adultes et enfants, Leipzig, Allemagne 2011 – 2016

L'étude LIFE est un projet de l'Université de Leipzig ([www.life.uni-leipzig.de](http://www.life.uni-leipzig.de)). L'objectif de cette étude est d'enquêter sur les maladies présentes au sein des populations, telles que la dépression, le diabète, les allergies, etc. Pour cela, on collecte autant d'informations que possible sur la santé et l'environnement de la population générale. Les adultes sont invités à remplir un questionnaire et à se soumettre à un examen physique, tandis que les enfants sont invités à participer à l'étude à plusieurs reprises de façon à suivre leur développement sur la durée.

Les données de l'étude LIFE ont été mises à disposition de Roche Diagnostics de façon à définir des intervalles de référence. Les critères d'inclusion/exclusion ne sont pas les mêmes pour les adultes et pour les enfants, par conséquent ils sont divisés en deux groupes. Les enfants étant amenés à participer plus d'une fois, ils sont considérés comme sains au niveau de la thyroïde dès lors que les critères d'inclusion sont remplis à chaque visite.

#### LIFE adulte (Âge : <18 à >81 ans)

##### Elecsys® TSH, Elecsys® FT4, Elecsys® FT3

Critères d'inclusion : pas de pathologie thyroïdienne connue, Anti-TPO Elecsys® <34 IU/mL et Anti-TSHR Elecsys® <1,75 IU/mL, pas de traitement médical substitutif au T4 ou à l'iode, médicament thyreostatique, composants T3/T4.

Critères d'exclusion : résultats de dosage de l'albumine situé hors de l'intervalle de référence (adultes 39,7 – 49,4 g/L mesuré sur le module de Chimie Clinique de cobas® 6000/8000)

##### Elecsys® Anti-TPO and Elecsys® Anti-Tg

Critères d'inclusion : pas de pathologie thyroïdienne connue, pas de traitement médical substitutif au T4 ou à l'iode, médicament thyreostatique, composants T3/T4.

Critères d'exclusion : résultats de dosage de l'albumine situé hors de l'intervalle de référence (adultes 39,7 – 49,4 g/L mesuré sur le module de Chimie Clinique de cobas® 6000/8000)

##### Elecsys® Anti-TSHR

Critères d'inclusion : pas de pathologie thyroïdienne connue, Anti-TPO Elecsys® <34 IU/mL et Anti-Tg Elecsys® <115 IU/mL, pas de traitement médical substitutif au T4 ou à l'iode, médicament thyreostatique, composants T3/T4.

Critères d'exclusion : résultats de dosage de l'albumine situé hors de l'intervalle de référence (adultes 39,7 – 49,4 g/L mesuré sur le module de Chimie Clinique de cobas® 6000/8000)

#### Les critères suivants ont été appliqués aux patients LIFE adultes pour filtrer davantage sur une augmentation de l'IMC :

Exclusivement des patients hommes et femmes sains (IMC >30 et un rapport taille/hanche en hausse, femmes ≥0,85, homme ≥0,9). Indice de masse corporelle (IMC) calculée à l'aide de la formule :  $IMC = \text{poids [kg]} / \text{taille}^2 \text{ [m]}^2$ .

Rapport taille-hanches calculé selon la formule :  $\text{taille [cm]} / \text{hanche [cm]}$ .

#### LIFE enfant (Âge : 3 mois à >18 ans)

##### Elecsys® TSH, Elecsys® FT4, Elecsys® FT3, Elecsys® Calcitonin

Critères d'inclusion : Elecsys® Anti-TPO <34 IU/mL, Elecsys® Anti-TSHR <1,75 IU/mL, Elecsys® Anti-Tg <115 IU/mL, pas de maladie de la thyroïde, échographie thyroïdienne normale, pas de traitement médical sauf supplémentation en vitamine D et contraception, pas de maladie endocrinienne connue, pas d'hospitalisation de plus de 24h signalée

##### Elecsys® Anti-TPO and Elecsys® Anti-Tg

Critères d'inclusion : pas de maladie de la thyroïde, échographie thyroïdienne normale, pas de traitement médical sauf supplémentation en vitamine D et contraception, pas de maladie endocrinienne connue, pas d'hospitalisation de plus de 24h signalée

##### Elecsys® Anti-TSHR

Critères d'inclusion : Anti-TPO Elecsys® <34 IU/mL, Anti-Tg Elecsys® <115 IU/mL, pas de maladie de la thyroïde, échographie thyroïdienne normale, pas de traitement médical sauf supplémentation en vitamine D et contraception, pas de maladie endocrinienne connue, pas d'hospitalisation de plus de 24h signalée

## 2.2.5 Intervalles de référence régionaux

Intervalles de référence régionaux déterminés, pour Elecsys® FT3, et en partie également pour Elecsys® TSH, Elecsys® FT4, au sein de centres cliniques en Norvège, Autriche, Thaïlande et Allemagne, et courtoisement fournis pour publication.

#### Groupe N

Population combinée, n = 604, Molde et Sandefjord, Norvège. Critères d'inclusion : Concentrations de TSH situées entre 0,3 – 3,6 mIU/L [résultats publiés par Bjoro et. all. 2000 "Health study of Nord-

Trondelag"] et concentrations de FT4 situées entre 11 – 22 pmol/L. Cet intervalle de référence de FT4 est utilisé en Norvège pour la méthode Elecsys® depuis 1988. Pour certains échantillons, le critère Anti-TPO négatif a été appliqué. Toutefois, les mesures d'Anti-TPO ne sont pas disponibles pour tous les échantillons. De la même façon, les données d'âge ne sont pas toutes disponibles. À Sandefjord, la population était constituée de 237 patients ambulatoires ; à Molde, les 367 sujets test étaient approx. répartis comme suit : 30 % de patients ambulatoires et 70 % de patients hospitalisés.

#### Groupe GHH

Hambourg, Allemagne, population pour Elecsys® FT3 et Elecsys® FT4, n=5366 échantillons issus d'un important laboratoire commercial public. Critères d'inclusion : Concentration de TSH entre 1–3 mIU/L, aucune autre donnée sur les patients n'a été analysée. Cela correspond à ce que l'on appelle un "vivier de routine" étant donné qu'il a pu être utilisé pour définir de précédents intervalles de référence.

#### Groupe A

Vienne, Autriche, population pour Elecsys® FT3, Elecsys® FT4 et Elecsys® TSH. Les échantillons utilisés étaient issus de 127 patients cliniquement diagnostiqués euthyroïdiens. Critères d'inclusion : pas d'histoire de traitement thyroïdien, palpation thyroïdienne négative, concentrations en TSH comprises dans l'intervalle de référence de la méthode de routine.

#### Groupe Thaïlande

Thaïlande, population pour Elecsys® T3. n=967 échantillons issus de sujets euthyroïdiens. Aucune autre information fournie sur les sujets.

# 3 Méthodes statistiques

## 3.1 Calcul des quantiles

L'utilisation des quantiles est une méthode adéquate pour décrire la dispersion d'une série de données. Les directives de l'Institut des normes cliniques et de laboratoire (<https://clsi.org/>) recommandent de s'appuyer sur les quantiles 2,5 % et 97,5 % pour définir les plages de référence (également appelés intervalles de référence), voir CLSI C28-A3c<sup>5</sup>.

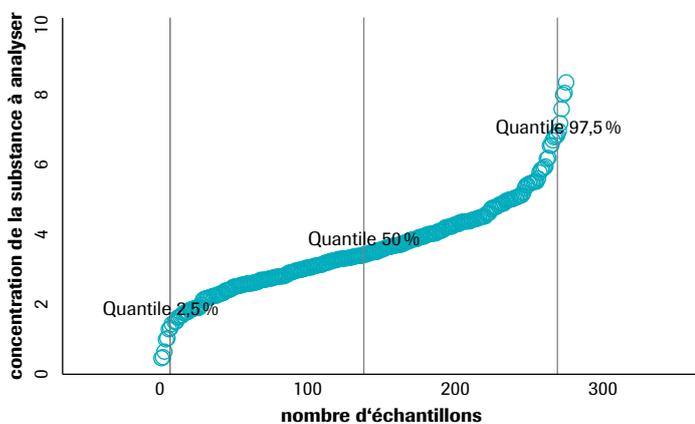


Figure 1 : Illustration graphique de la définition des quantiles. Les échantillons mesurés sont présentés par ordre croissant. Les lignes verticales décrivent respectivement les quantiles 2,5 %, 50 % et 97,5 %.

La plage de référence centrale de 95 % correspond aux quantiles 2,5 % et 97,5 %. La figure 1 illustre la distribution des résultats mesurés dans la cohorte de routine. En observant la zone autour des quantiles de 2,5 % et 97,5 %, on ne constate que quelques valeurs. Moins les points de données sont nombreux aux extrémités extérieures, moins les calculs biostatistiques sont fiables.

La recommandation CLSI C28-A3c préconise l'utilisation de la plage de référence 95 %. Il est fortement recommandé que chaque laboratoire définisse ses propres plages de référence.

### Instructions pour le calcul des plages de référence

Généralement, les plages de référence doivent être calculées pour la population à étudier. Dans la plupart des cas, il s'agit d'une population en apparence bonne santé. Les critères d'inclusion et d'exclusion doivent être choisis avec attention. La population doit compter au moins 120 échantillons pour permettre le calcul de l'intervalle 95 % avec un degré de confiance de 90 pour les quantiles 2,5 % et 97,5 %. Un volume plus important d'échantillons bien choisis permet une évaluation des plages de référence plus précise.

Voici une des méthodes possibles de calcul les quantiles (voir également la figure 2) :

1. Population saine présentant n valeurs mesurées
2. Trier les valeurs mesurées par ordre croissant
3. Appliquer la formule suivante :  $n$  (nombre d'échantillons mesurés)  $\times$  centile = position dans la liste

Échantillon n°	Valeur mesurée (µIU/mL)	
1	1,18	
2	1,24	
3	1,27	<b>2,5<sup>ème</sup> centile</b> (0,025 $\times$ 120 = 3)
4	1,29	
5	1,33	
6	1,34	
...	...	
114	4,61	
115	4,76	
116	5,13	
117	5,20	<b>97,5<sup>ème</sup> centile</b> (0,975 $\times$ 120 = 117)
118	5,31	
119	5,44	
120	5,45	

Figure 2 : modèle de tableau de calcul des quantiles. Le quantile 2,5 % correspond au numéro d'échantillon de la position 3 si  $n = 120$  échantillons ( $0,025 \times 120$ ). Dans cet exemple, l'intervalle de référence 95 % s'étend de 1,27 - 5,20 µIU/mL.

# 3 Méthodes statistiques

## 3.2 Régression quantile

Lorsque les plages de référence des variables cibles sont influencées par des covariables tels que l'âge ou le sexe, la régression quantile est une méthode de calcul adaptée. L'objectif de la régression quantile est d'évaluer la corrélation entre covariables et variables cibles pour un quantile donné.

La régression quantile est une méthode non-paramétrique qui permet d'estimer les quantiles soumis aux covariables. De ce fait, aucune propriété de distribution ne nécessite d'être vérifiée. Pour la régression quantile, on calcule les mêmes quantiles que ceux recommandés par la CLSI C28-A3c (quantile 2,5 %, 97,5 %).

Pour LIFE enfant, la régression quantile a été calculée pour chaque paramètre au-delà de l'âge de 3 mois jusqu'à 20 ans et la segmentation par âge a été réalisée en dehors de ce calcul.

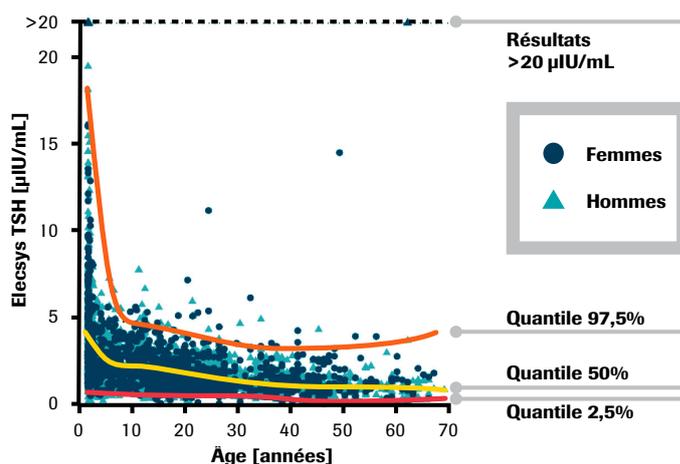


Figure 3 : Graphique de référence de la régression quantile dans lequel la dépendance de la TSH sur le caractère de l'âge est illustrée.

## 3.3 Boxplot

La boxplot (ou "diagramme en boîtes") est une représentation graphique de la répartition d'un paramètre donné. L'illustration montre plusieurs mesures solides de la dispersion. 50 % des données sont représentées dans une boîte délimitée par les quantiles 25 % et 75 %. Par ailleurs, la localisation de la médiane est décrite.

L'étendue interquartile (EI) est définie comme le résultat du quantile 75 % moins le quantile 25 %. La barre supérieure est calculée comme suit : quantile 75 % plus  $1,5 \times EI$ . De la même façon, la barre inférieure est calculée comme suit : quantile 25 % moins  $1,5 \times EI$ . Les deux barres ne finissent pas exactement à cette longueur, mais à la valeur la plus proche dans les limites de  $1,5 \times EI$ .

L'usage de boxplots est une méthode adaptée pour comparer différents groupes entre eux en indiquant la médiane, les quantiles 25 % et 75 % ainsi que les barres supérieure et inférieure, de façon à repérer les différences en un seul coup d'oeil.



Figure 4 : Description d'un boxplot.

## 3 Méthodes statistiques

### 3.4 Programmation statistique

Les quantiles ont été calculés selon le langage de programmation statistique R (version 3.2.1), en particulier la fonction `quantile` (`type=4`).

La régression quantile a été calculée selon la fonction `gcrq()` issue du package `quantregGrowth` de R. Des analyses similaires sont décrites par Kristin Rieger et al. 2016.<sup>6</sup>

Des modifications mineures des résultats par rapport à la version précédente de la brochure “Intervalles de référence pour Enfants et Adultes” peuvent apparaître en raison de l’utilisation de différentes versions d’un logiciel ou de différents logiciels de calcul. Les précédents calculs réalisés avec le logiciel SAS se basaient sur la version 9.1 (ou 9.1.3). Les calculs actuels ont été faits avec la version 9.3. De nouvelles analyses ont été faites avec le langage de programmation statistique R (version 3.2.1). Ce changement peut conduire à l’apparition de différences de calcul, étant donné que R et SAS se basent sur des méthodes différentes pour le calcul des quantiles et des intervalles de confiance.

# 4 Terminologie

## Population de référence / Groupe de référence :

Échantillons aléatoires issus d'une population de patients asymptomatiques. La population de référence fournit la base de définition des intervalles de référence. La population de référence est également appelée groupe de référence.

## Plages de référence / Intervalles de référence / Valeurs de référence / Valeurs attendues :

Conformément aux recommandations de l'IFCC, les intervalles de référence ou plages de référence correspondent aux quantiles 2,5 % et 97,5 % (= percentiles) de la population de référence évalués de façon non-paramétrique. Le quantile 2,5 % fait référence à la valeur pour laquelle 2,5 % des données sont inférieures ou égales à cette valeur ; le quantile 97,5 % désigne la valeur pour laquelle 97,5 % des données sont inférieures ou égales à cette valeur. Les valeurs de référence sont parfois nommées limites de référence, en cela qu'elles encadrent la plage de référence. Par ailleurs, les plages de référence sont également désignées plage centrale des 95 % (par exemple, 2,5 % de l'ensemble des données se trouvent en-dessous ou au-dessus de cette plage).

Les fiches techniques Elecsys® contiennent les valeurs attendues à terme au lieu des valeurs ou des intervalles de référence.

## Intervalle de confiance (IC) :

Dans un contexte donné, la plage qui entoure le quantile estimé, qui inclut la valeur réelle du quantile avec une probabilité de couverture donnée. L'intervalle de confiance se réduit à mesure que la taille de l'échantillon grandit. La figure 5 présente la position de l'intervalle de confiance de 95 % des quantiles 2,5 %, 50 % (médiane) et 97,5 %.

## Probabilité de couverture :

La probabilité (typiquement, on choisit une valeur de 95 % si possible) que la valeur réelle du quantile soit couverte par l'intervalle de confiance. Les échantillons trop petits conduisent à des probabilités de couverture insuffisantes. Notez que l'IFCC recommande  $n = 120$  au minimum pour permettre le calcul des intervalles avec une probabilité de couverture de 90 %.

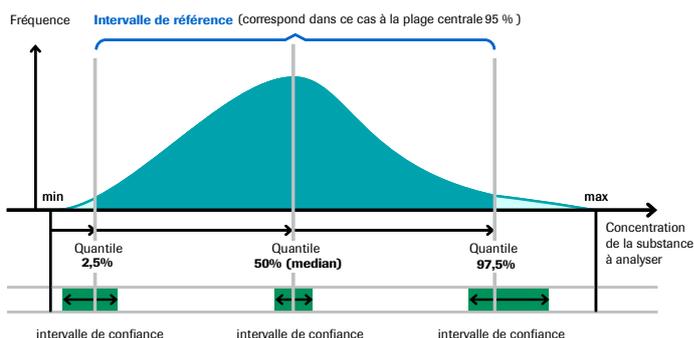


Figure 5 : Description d'une plage de référence

Les tableaux de cette brochure sont structurés comme illustré dans la figure 5.

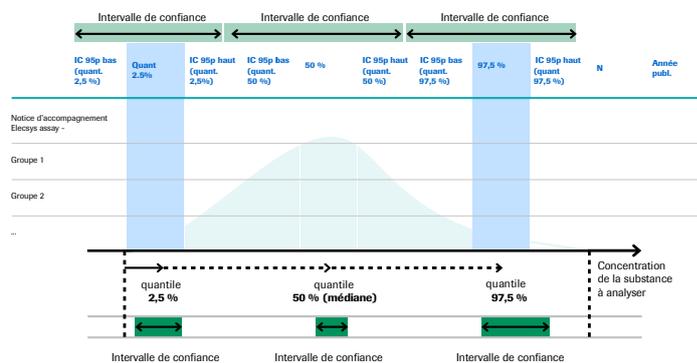


Figure 6 : Le groupe étudié est décrit dans la première colonne. On trouve dans les deux dernières colonnes la taille du groupe (N) et l'année de publication. Les colonnes 2 à 4 décrivent le quantile 2,5 % ainsi que l'intervalle de confiance inférieur et supérieur. Les colonnes 5 à 7 décrivent le quantile médian de 50 % avec l'IC inférieur et supérieur. Les colonnes 8 à 10 décrivent le quantile 97,5 % ainsi que l'IC inférieur et supérieur.

## 5 Résultats et Discussion

### 5.1 Thyrotropine, Thyroid stimulating Hormone – TSH

**Les tests TSH de 3<sup>ème</sup> génération (conçus avec une sensibilité fonctionnelle de 0,01 à 0,02 mIU/L) sont utilisés comme paramètres de première ligne pour l'identification de dysfonctionnements thyroïdiens. Même de très légères variations dans la concentration en hormones thyroïdiennes libres peuvent donner lieu à des changements inverses bien plus importants dans le niveau de TSH. En conséquence, la TSH est un paramètre très sensible et spécifique pour l'analyse de la fonction thyroïdienne et particulièrement adapté pour la détection ou l'exclusion précoce de troubles du circuit central de régulation de l'hypothalamus, l'hypophyse et la thyroïde<sup>7-11</sup>.**

Les tableaux 1 à 4 ci-dessous décrivent les plages de référence de TSH définies dans différentes études, pour : 1. Les adultes, répartis par sexe et par âge, 2. Les femmes enceintes, réparties par trimestre de grossesse, et 3. Les enfants, répartis par âge. Pour les enfants, le nombre de sujets dans le groupe GEL étant trop bas pour calculer l'intervalle de confiance avec 95 % de niveau de confiance, deux tableaux distincts ont été créés. Le niveau de confiance a été abaissé à 90 %. Pour tous les autres groupes, le niveau de confiance était fixé à 95 %.



① TSH

	IC 95p bas (quant. 2,5%)	Quant. 2,5%	IC 95p haut (quant. 2,5%)	IC 95p bas (quant. 50%)	Quant. 50%	IC 95p haut (quant. 50%)	IC 95p bas (quant. 97,5%)	Quant. 97,5%	IC 95p haut (quant. 97,5%)	N	Année de publ.
µIU/mL											
<b>Fiche technique Elecsys® TSH<sup>a</sup></b>		0,27						4,2		516	96/97
<b>Groupe GL1 (tout les donneurs de sang)</b>	0,21	0,30	0,37	1,25	1,31	1,35	3,35	3,69	4,32	869	2004
<b>L1 Tous les hommes</b>	0,24	0,30	0,40	1,21	1,25	1,32	3,01	3,18	4,32	445	2004
L1 Hommes 20 – 39 a	0,29	0,46	0,58	1,32	1,42	1,55	3,04	3,25	4,66	286	2004
L1 Hommes 40 – 69 a	0,18	0,21	0,30	0,87	0,96	1,07	2,09	2,52	4,32	150	2004
<b>L1 Toutes les femmes</b>	0,12	0,30	0,39	1,31	1,38	1,47	3,54	3,94	7,18	424	2004
L1 Femmes 20 – 39 a	0,10	0,44	0,58	1,35	1,46	1,58	3,36	3,63	6,15	269	2004
L1 Femmes 40 – 69 a	0,05	0,16	0,37	1,01	1,21	1,37	2,86	3,94	66,8	128	2004
<b>L1 Femmes avec contracept.</b>	0,10	0,39	0,60	1,34	1,46	1,59	3,36	3,82	11,2	236	2004
L1 Femmes avec contracept. 20 – 39 a	0,10	0,52	0,62	1,38	1,51	1,60	3,49	5,09	11,2	181	2004
L1 Femmes avec contracept. 40 – 69 a	0,30	0,30	0,37	0,75	1,20	1,59	2,68	2,88	2,88	33	2004
<b>L1 Femmes sans contracept</b>	0,05	0,16	0,37	1,18	1,30	1,42	3,22	4,25	66,8	187	2004
L1 Femmes sans contracept. 20 – 39 a	0,05	0,22	0,60	1,18	1,36	1,67	2,80	3,05	4,47	87	2004
L1 Femmes sans contracept. 40 – 69 a	0,05	0,14	0,37	1,01	1,27	1,42	3,22	4,25	66,8	95	2004
<b>Groupe GL2 (Sujets sains TSH* + échographies normales)</b>	0,54	0,60	0,65	1,36	1,44	1,52	3,35	3,69	4,32	631	2004
L2 Hommes	0,52	0,58	0,64	1,29	1,37	1,46	3,04	3,44	4,66	332	2004
L2 Femmes	0,51	0,63	0,72	1,40	1,52	1,64	3,49	3,82	5,29	299	2004
<b>Groupe GL3 (Crit. NACB pour TSH* + échographies normales)</b>	0,29	0,40	0,47	1,29	1,36	1,44	3,14	3,77	4,47	447	2004
L3 Hommes	0,20	0,36	0,46	1,24	1,34	1,43	3,01	3,44	5,12	274	2004
L3 Femmes	0,12	0,44	0,63	1,30	1,42	1,59	3,14	3,94	5,29	173	2004
<b>LIFE Adultes</b>	0,41	0,45	0,47	1,46	1,49	1,51	3,77	3,91	4,09	5482	2013
Tous patients masculins (sujets sains)	0,38	0,41	0,46	1,40	1,43	1,47	3,59	3,74	3,98	3169	2013
hommes <40 ans	0,49	0,81	0,98	1,78	1,92	2,08	3,92	4,33	6,17	156	2013
hommes ≥40 et <70 ans	0,39	0,45	0,48	1,39	1,42	1,46	3,47	3,67	3,86	2322	2013
hommes ≥70 ans	0,22	0,31	0,38	1,27	1,35	1,42	3,30	3,83	4,49	691	2013
Toutes les patientes féminines (sujets sains)	0,46	0,48	0,54	1,52	1,55	1,60	3,88	4,13	4,30	2313	2013
femmes <40 ans	0,16	0,50	0,86	1,73	1,91	2,23	4,57	5,10	7,25	155	2013
femmes ≥40 et <70 ans	0,48	0,54	0,58	1,53	1,57	1,62	3,86	4,07	4,31	1760	2013
femmes ≥70 ans	0,20	0,28	0,43	1,27	1,38	1,44	3,06	3,45	3,86	398	2013
<b>Résultats pour différentes localisations</b>											
Groupe A (individ. euthyroid.)		0,3			1,5			3,3		128	2003
Groupe N (Étude HUNT) femmes		0,30						3,60		70000	2000
Groupe N (Étude HUNT) hommes		0,30						3,40			2000

\* TSH mesurée sur ADVIA Centaur

② TSH	IC 95p bas (quant. 2,5 %)	Quant. 2,5 %	IC 95p haut (quant. 2,5 %)	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
µIU/mL											
<b>Femmes enceintes</b>											
1 <sup>er</sup> trimestre	0,21	0,33	0,48	1,37	1,48	1,61	3,99	4,59	5,80	418	2004
2 <sup>ème</sup> trimestre	0,21	0,35	0,41	1,38	1,52	1,60	3,61	4,10	4,80	369	2004
3 <sup>ème</sup> trimestre	0,11	0,21	0,29	1,32	1,42	1,59	2,78	3,15	7,08	170	2004
③ TSH	IC 95p bas (quant. 2,5 %)	Quant. 2,5 %	IC 95p haut (quant. 2,5 %)	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
µIU/mL											
<b>Groupe GEL Enfants, Adolescents</b>											
0 – 6 jours	0,11	0,70	4,62	3,51	4,41	5,55	8,49	15,2	27,0	103	2007
>6 jours ≤3 mois	0,09	0,72	5,81	2,88	3,72	4,79	5,79	11,0	20,9	119	2007
>3 ≤12 mois	0,08	0,73	7,03	2,43	3,19	4,21	4,16	8,35	16,8	123	2007
>1 ≤6 ans	0,06	0,70	8,52	1,89	2,58	3,50	2,75	5,97	13,0	346	2007
>6 ≤11 ans	0,04	0,60	9,02	1,53	2,14	2,99	2,07	4,84	11,3	265	2007
>11 ≤20 ans	0,03	0,51	8,89	1,30	1,86	2,66	1,75	4,30	10,6	471	2007
④ TSH	IC 95p bas (quant. 2,5 %)	Quant. 2,5 %	IC 95p haut (quant. 2,5 %)	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
µIU/mL											
<b>LIFE Enfant</b>											
>3 ≤12 mois	0,85	1,02	1,27	2,94	3,24	3,48	5,92	6,75	8,07	90	2016
>1 ≤6 ans	0,87	1,09	1,20	2,51	2,70	2,85	5,57	6,07	6,80	200	2016
>6 ≤11 ans	1,04	1,13	1,24	2,29	2,41	2,61	4,95	5,34	5,82	250	2016
>11 ≤20 ans	0,97	1,01	1,12	2,06	2,25	2,42	4,58	5,09	5,39	208	2016

La sélection des critères d'inclusion et d'exclusion a un impact net sur l'étendue de la plage. Ceci est également mis en lumière par les différents groupes GL1, GL2, GL3, LIFE Adultes et LIFE Enfants. En général : plus les critères d'inclusion et d'exclusion sont stricts, plus la plage de référence est fine.

Les plages TSH de référence montrent une dépendance claire à l'âge (voir figure 7).

Entre le 1<sup>er</sup> et le 3<sup>ème</sup> trimestres, les femmes enceintes présentent une tendance, dans les limites hautes, à des concentrations de TSH inférieures. Comme indiqué par les directives de l'American Thyroid Association, il est également recommandé d'appliquer une plage de référence de la TSH spécifique pour chaque trimestre.<sup>12</sup>

Le groupe LIFE adulte n'a révélé aucune dépendance à l'IMC qu'il soit >30 ou >35 avec un rapport taille/hanches conforme aux termes de l'OMS. Par ailleurs, les plages de référence déterminées pour les sujets non-fumeurs sains, anciens fumeurs sains, et fumeurs sains sont comparables.

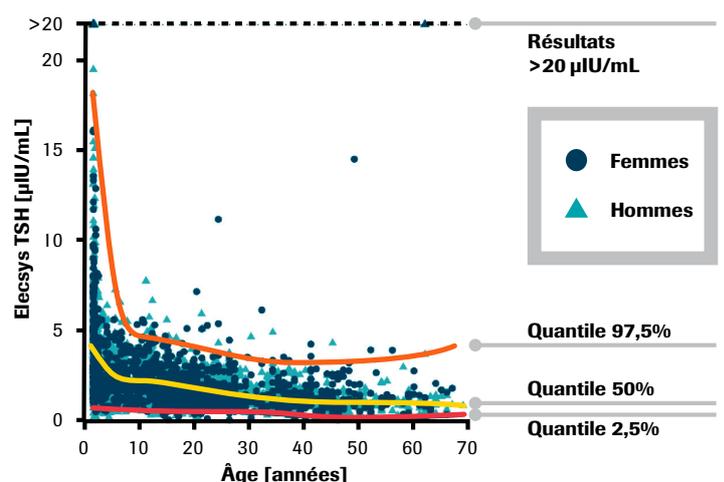


Figure 7 : Présentant des résultats des groupes GL1 et GEL, montre les données mesurées pour des enfants et des adultes de la naissance à l'âge de 70 ans, en s'appuyant sur des symboles distincts pour différencier hommes et femmes. La concentration en TSH est haute dans les premiers jours qui suivent la naissance et décroît continuellement avec l'âge. Cela met en lumière l'importance de plages de référence spécifiques par âge pour la mesure de la TSH.

# 5 Résultats et Discussion

## 5.2 Thyroxine libre – FT4

**Le taux de T4 libre a l'avantage d'être indépendant de tout changement dans les concentrations et les propriétés des protéines de liaison ; il n'est donc pas nécessaire de prévoir la mesure complémentaire d'un autre paramètre de liaison (T-uptake, TBG). Le dosage de la T4 libre est un outil utile dans les diagnostics cliniques de routine d'analyse de l'état de la thyroïde. Ce dosage devrait être associé à la mesure de la TSH s'il existe une suspicion de trouble thyroïdien et s'avère également utile pour le suivi d'une thérapie thyrosuppressives.<sup>13</sup>**

Les tableaux 5 à 12 décrivent les plages de référence Elecsys® FT4 déterminées dans différentes études pour 1. Les adultes, répartis par sexe et par âge, 2. Les femmes enceintes, réparties par trimestre de grossesse, et 3. Les enfants, répartis par âge. Pour les enfants, le nombre de sujets dans le groupe GEL étant trop bas pour calculer l'intervalle de confiance avec 95 % de niveau de confiance, deux tableaux distincts ont été créés. Le niveau de confiance a été abaissé à 90 %. Pour tous les autres groupes, le niveau de confiance était fixé à 95 %.



5 FT4	IC 95p bas (quant. 2,5 %)	Quant. 2,5 %	IC 95p haut (quant. 2,5 %)	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
	pmol/L										
<b>Fiche technique Elecsys® FT4<sup>b</sup></b>		12						22		801	1998
<b>Groupe GL1 (tous les donneurs de sang)</b>	12,3	12,7	13,0	16,0	16,2	16,5	20,4	20,8	21,4	870	2004
<b>L1 Tous les hommes</b>	12,8	13,1	13,4	16,7	16,9	17,2	20,8	21,3	22,2	445	2004
L1 Hommes 20 – 39 a	12,9	13,4	14,0	16,9	17,2	17,5	20,7	21,3	23,0	286	2004
L1 Hommes 40 – 69 a	10,3	12,5	13,2	15,8	16,2	16,8	19,9	21,2	22,2	150	2004
<b>L1 Toutes les femmes</b>	11,5	12,3	12,7	15,4	15,6	15,9	20,0	20,2	21,0	425	2004
L1 Femmes 20 – 39 a	11,7	12,4	12,9	15,4	15,7	16,0	19,9	20,4	21,7	270	2004
L1 Femmes 40 – 69 a	8,24	11,5	13,3	15,2	15,6	15,9	18,9	19,6	21,0	128	2004
<b>L1 Femmes avec contracept.</b>	11,5	12,4	12,8	15,3	15,6	16,0	19,6	20,0	21,7	236	2004
L1 Femmes avec contracept. 20 – 39 a	11,5	12,4	12,8	15,3	15,7	16,1	19,4	19,9	21,7	181	2004
L1 Femmes avec contracept. 40 – 69 a	12,3	12,3	13,2	14,1	14,9	16,1	17,1	19,0	19,0	33	2004
<b>L1 Femmes sans contracept</b>	8,24	11,7	13,3	15,4	15,7	15,9	20,0	20,4	28,6	188	2004
L1 Femmes sans contracept. 20 – 39 a	11,7	13,0	13,6	15,3	15,7	16,7	20,0	20,5	28,6	88	2004
L1 femmes sans contracept. 40 – 69 a	8,24	9,30	13,4	15,3	15,7	16,0	19,0	20,1	21,0	95	2004
<b>Groupe GL2 (Sujets sains TSH* + échographies normales)</b>	12,3	12,8	13,0	15,9	16,2	16,5	20,2	20,7	21,4	632	2004
L2 Hommes	12,7	13,1	13,4	16,7	17,0	17,3	20,4	21,3	23,0	332	2004
L2 Femmes	11,5	12,3	12,8	15,3	15,6	15,8	19,6	20,1	20,8	300	2004
<b>Groupe GL3 (Crit. NACB pour TSH* + échographies normales)</b>	12,2	12,8	13,0	15,9	16,2	16,6	20,2	20,4	21,5	448	2004
L3 Hommes	10,3	12,9	13,2	16,7	17,0	17,4	20,4	21,4	24,7	274	2004
L3 Femmes	9,30	12,2	12,8	15,3	15,5	15,8	19,2	20,0	20,7	174	2004
<b>LIFE Adultes</b>	11,8	11,9	12,1	15,6	15,7	15,7	19,9	20,1	20,3	5476	2013
Tous les patients hommes (sujets sains)	11,8	12,0	12,2	15,7	15,8	15,9	19,9	20,2	20,5	3169	2013
homme <40 ans	9,56	12,9	13,82	16,0	16,2	16,6	19,9	21,4	22,5	156	2013
homme ≥40 et <70 ans	11,7	11,9	12,2	15,7	15,8	15,9	19,8	20,2	20,5	2323	2013
homme ≥70 ans	11,6	12,1	12,3	15,7	15,8	16,0	19,8	20,2	21,0	690	2013
Toutes les patientes femmes (sujets sains)	11,7	11,8	12,0	15,4	15,5	15,6	19,5	20,0	20,3	2307	2013
femme <40 ans	10,6	11,2	11,9	14,7	15,2	15,7	18,9	19,9	21,2	155	2013
femme ≥40 et <70 ans	11,6	11,8	12,0	15,3	15,4	15,5	19,5	19,8	20,4	1754	2013
femme ≥70 ans	11,6	12,2	12,7	15,9	16,1	16,3	19,5	20,2	23,2	398	2013
<b>Résultats pour différentes localisations</b>											
Groupe A (individ. euthyroïd.)		9,75						21,3		127	2003
Groupe GHH (échantillons de routine)	11,2	11,4	11,5		15,7		21,7	22,0	22,4	5365	2004

\* TSH mesurée sur ADVIA Centaur

⑥ FT4	IC 95p bas (quant. 2,5 %)	Quant. 2,5 %	IC 95p haut (quant. 2,5 %)	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
	pmol/L										
<b>Femmes enceintes</b>											
1 <sup>er</sup> trimestre	11,8	12,1	12,4	15,1	15,4	15,7	19,2	19,6	21,4	418	2004
2 <sup>ème</sup> trimestre	9,18	9,63	10,0	12,6	12,9	13,1	16,1	17,0	18,0	369	2004
3 <sup>ème</sup> trimestre	6,95	8,39	9,31	11,6	11,9	12,3	14,8	16,0	17,8	169	2004

⑦ FT4	IC 95p bas (quant. 2,5 %)	Quant. 2,5 %	IC 95p haut (quant. 2,5 %)	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
	pmol/L										
<b>Groupe GEL Enfants, Adolescents</b>											
0 – 6 jours	7,70	11,0	15,8	16,0	17,7	19,6	26,4	32,0	38,9	112	2007
>6 jours ≤3 mois	7,73	11,5	17,1	15,6	17,4	19,4	22,8	28,3	35,1	111	2007
>3 ≤12 mois	7,75	11,9	18,2	15,3	17,2	19,3	20,3	25,6	32,3	117	2007
>1 ≤6 ans	7,71	12,3	19,7	14,8	16,9	19,2	17,6	22,8	29,5	344	2007
>6 ≤11 ans	7,58	12,5	20,7	14,4	16,6	19,2	16,2	21,5	28,4	263	2007
>11 ≤20 ans	7,44	12,6	21,3	14,2	16,5	19,1	15,6	21,0	28,2	469	2007

⑧ FT4	IC 95p bas (quant. 2,5 %)	Quant. 2,5 %	IC 95p haut (quant. 2,5 %)	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
	pmol/L										
<b>LIFE Enfant</b>											
>3 ≤12 mois	12,6	13,3	13,8	15,9	16,2	16,7	19,2	20,5	21	83	2016
>1 ≤6 ans	12,9	13,4	13,7	15,9	16,3	16,5	19,6	20,1	20,6	193	2016
>6 ≤11 ans	12,4	12,9	13,1	15,7	15,9	16,2	19,3	19,7	20,4	243	2016
>11 ≤20 ans	11,2	11,6	12,0	14,9	15,3	15,6	19,3	19,6	20,8	206	2016

9 FT4

	IC 95p bas (quant. 2,5 %)	Quant. 2,5 %	IC 95p haut (quant. 2,5 %)	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
ng/dL											
<b>Fiche technique Elecsys® FT4<sup>b</sup></b>		0,93						1,71		801	1998
<b>Groupe GL1 (tous les donneurs de sang)</b>	0,95	0,99	1,01	1,24	1,26	1,28	1,58	1,62	1,67	870	2004
<b>L1 Tous les hommes</b>	0,99	1,01	1,04	1,30	1,31	1,34	1,62	1,65	1,72	445	2004
L1 Hommes 20 – 39 a	1,00	1,04	1,09	1,31	1,33	1,36	1,61	1,65	1,79	286	2004
L1 Hommes 40 – 69 a	0,80	0,97	1,02	1,23	1,25	1,30	1,55	1,65	1,72	150	2004
<b>L1 Toutes les femmes</b>	0,89	0,95	0,99	1,20	1,21	1,23	1,55	1,57	1,63	425	2004
L1 Femmes 20 – 39 a	0,91	0,97	1,00	1,20	1,22	1,25	1,55	1,58	1,68	270	2004
L1 Femmes 40 – 69 a	0,64	0,89	1,03	1,18	1,21	1,24	1,47	1,52	1,63	128	2004
<b>L1 Femmes avec contracept.</b>	0,90	0,97	0,99	1,19	1,21	1,24	1,52	1,56	1,68	236	2004
L1 Femmes avec contracept. 20 – 39 a	0,90	0,97	0,99	1,19	1,22	1,25	1,51	1,55	1,68	181	2004
L1 Femmes avec contracept. 40 – 69 a	0,95	0,95	1,03	1,10	1,16	1,25	1,33	1,48	1,48	33	2004
<b>L1 Femmes sans contracept</b>	0,64	0,91	1,03	1,20	1,22	1,24	1,55	1,58	2,22	188	2004
L1 Femmes sans contracept. 20 – 39 a	0,91	1,01	1,05	1,19	1,22	1,30	1,55	1,59	2,22	88	2004
L1 femmes sans contracept. 40 – 69 a	0,64	0,72	1,04	1,18	1,22	1,25	1,47	1,56	1,63	95	2004
<b>Groupe GL2 (Sujets sains TSH* + échographies normales)</b>	0,95	0,99	1,01	1,23	1,26	1,28	1,57	1,61	1,67	632	2004
L2 Hommes	0,99	1,01	1,04	1,30	1,32	1,34	1,59	1,65	1,79	332	2004
L2 Femmes	0,90	0,95	0,99	1,19	1,21	1,23	1,52	1,56	1,62	300	2004
<b>Groupe GL3 (Crit. NACB pour TSH* + échographies normales)</b>	0,94	0,99	1,01	1,23	1,26	1,29	1,57	1,59	1,67	448	2004
L3 Hommes	0,80	1,00	1,02	1,30	1,32	1,35	1,58	1,67	1,92	274	2004
L3 Femmes	0,72	0,94	0,99	1,19	1,20	1,23	1,49	1,56	1,61	174	2004
<b>LIFE Adultes</b>	0,92	0,93	0,94	1,21	1,22	1,22	1,54	1,56	1,58	5476	2013
Tous les patients hommes (sujets sains)	0,91	0,93	0,95	1,22	1,23	1,24	1,55	1,57	1,59	3169	2013
homme <40 ans	0,74	1,00	1,07	1,24	1,26	1,29	1,55	1,67	1,75	156	2013
homme ≥40 et <70 ans	0,91	0,93	0,95	1,22	1,22	1,23	1,54	1,57	1,6	2323	2013
homme ≥70 ans	0,90	0,94	0,95	1,22	1,23	1,24	1,54	1,57	1,63	690	2013
Toutes les patientes femmes (sujets sains)	0,91	0,92	0,93	1,20	1,20	1,21	1,52	1,55	1,58	2307	2013
femme <40 ans	0,82	0,87	0,93	1,14	1,18	1,22	1,47	1,54	1,64	155	2013
femme ≥40 et <70 ans	0,90	0,92	0,93	1,19	1,20	1,21	1,51	1,53	1,58	1754	2013
femme ≥70 ans	0,90	0,95	0,98	1,23	1,25	1,26	1,52	1,57	1,80	398	2013
<b>Résultats pour différentes localisations</b>											
Groupe A (individ. euthyroïd.)		0,76						1,65		127	2003
Groupe GHH (échantillons de routine)	0,87	0,89	0,90		1,22		1,69	1,71	1,74	5365	2004

\* TSH mesurée sur ADVIA Centaur

⑩ FT4	IC 95p bas (quant. 2,5 %)	Quant. 2,5 %	IC 95p haut (quant. 2,5 %)	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
	ng/dL										
<b>Femmes enceintes</b>											
1 <sup>er</sup> trimestre	0,92	0,94	0,96	1,17	1,20	1,22	1,49	1,52	1,66	418	2004
2 <sup>ème</sup> trimestre	0,71	0,75	0,78	0,98	1,00	1,02	1,25	1,32	1,40	369	2004
3 <sup>ème</sup> trimestre	0,54	0,65	0,72	0,90	0,93	0,95	1,15	1,24	1,38	169	2004

⑪ FT4	IC 95p bas (quant. 2,5 %)	Quant. 2,5 %	IC 95p haut (quant. 2,5 %)	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
	ng/dL										
<b>Groupe GEL Enfants, Adolescents</b>											
0 – 6 jours	0,60	0,86	1,23	1,25	1,38	1,52	2,05	2,49	3,02	112	2007
>6 jours ≤3 mois	0,60	0,89	1,33	1,21	1,35	1,51	1,77	2,20	2,72	111	2007
>3 ≤12 mois	0,60	0,92	1,41	1,19	1,33	1,50	1,58	1,99	2,51	117	2007
>1 ≤6 ans	0,60	0,96	1,53	1,15	1,31	1,49	1,37	1,77	2,29	344	2007
>6 ≤11 ans	0,59	0,97	1,61	1,12	1,29	1,49	1,26	1,67	2,20	263	2007
>11 ≤20 ans	0,58	0,98	1,65	1,10	1,28	1,49	1,21	1,63	2,19	469	2007

⑫ FT4	IC 95p bas (quant. 2,5 %)	Quant. 2,5 %	IC 95p haut (quant. 2,5 %)	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
	ng/dL										
<b>LIFE Enfant</b>											
>3 ≤12 mois	0,98	1,04	1,07	1,23	1,26	1,30	1,49	1,59	1,63	83	2016
>1 ≤6 ans	1,00	1,04	1,06	1,23	1,26	1,28	1,52	1,56	1,60	193	2016
>6 ≤11 ans	0,97	1,00	1,02	1,22	1,24	1,26	1,50	1,53	1,58	243	2016
>11 ≤20 ans	0,87	0,90	0,93	1,16	1,19	1,21	1,50	1,53	1,62	206	2016

Les différentes cohortes montrent que la FT4 est plutôt stable au cours de la vie et qu'il n'existe pas de différence majeure des plages de référence entre les hommes et les femmes.

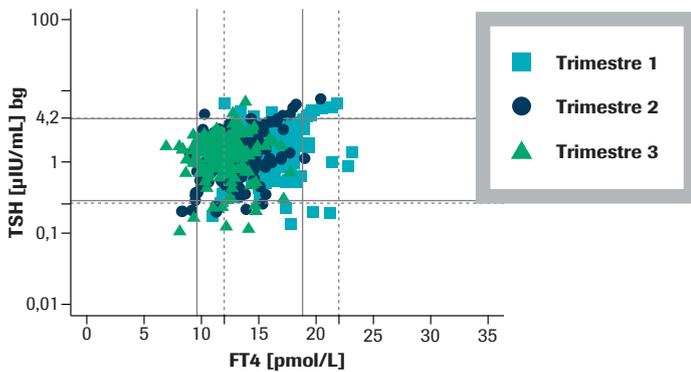
Les femmes enceintes présentent des plages de référence à tendance décroissante entre les 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres. Comme indiqué dans les directives de l'American Thyroid Association, il est également recommandé d'appliquer une plage de référence de la FT4 spécifique pour chaque trimestre de grossesse.<sup>12</sup>

Le groupe LIFE adulte n'a révélé aucune dépendance à l'IMC qu'il soit >30 ou >35 avec un rapport taille/hanches conforme aux termes de l'OMS. Par ailleurs, les plages de référence déterminées pour les sujets non-fumeurs sains, anciens fumeurs sains, et fumeurs sains sont comparables.

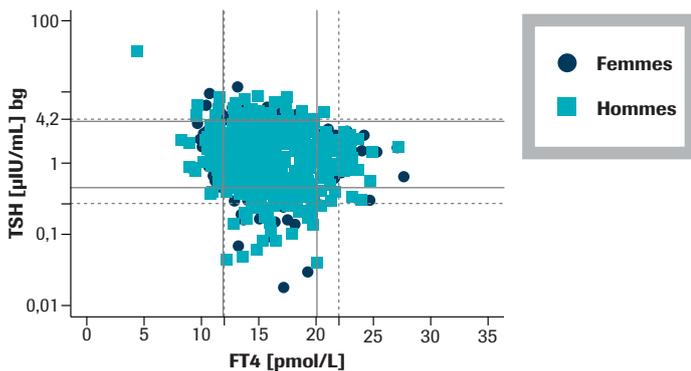
**Corrélation entre les résultats des tests Elecsys® TSH et Elecsys® FT4**

Dans la figure 8, chaque graphique montre les résultats du test Elecsys® FT4 respectivement pour les sujets des groupes GL1, GL2, GL3, femmes enceintes et LIFE adulte, comparés aux résultats Elecsys® TSH pour les mêmes échantillons. Les échantillons des individus masculins sont représentés par des rectangles et ceux issus des individus féminins par des cercles. Les lignes en pointillés correspondent aux quantiles 2,5 % et 97,5 % des intervalles de référence valides, tels que listés dans les fiches techniques. Les lignes continues représentent les plages de référence définies pour chaque groupe, ce qui est également décrit dans les légendes. Ces graphiques permettent de mettre en évidence la dépendance des valeurs de référence sur les critères d'inclusion et d'exclusion ainsi que les variations de ces valeurs au cours d'une grossesse. Ces résultats soulignent l'intérêt d'appliquer des plages de référence adaptées à chaque cohorte, comme par ex. des plages de référence spécifiques pour les femmes enceintes.

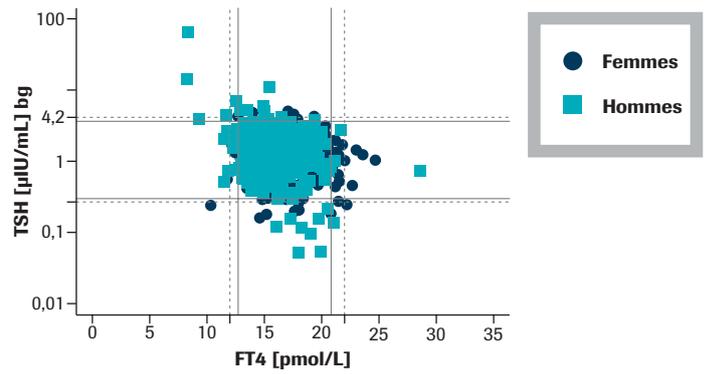
**Femmes enceintes (n = 957 : 418 1<sup>er</sup> trim., 369 2<sup>ème</sup> trim., 170 3<sup>ème</sup> trim.)**



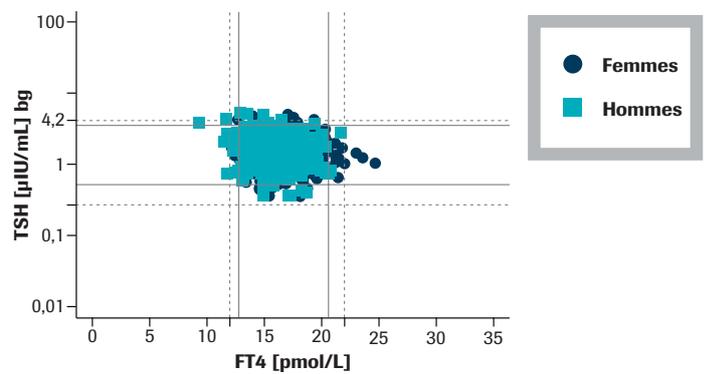
**Groupe LIFE (patients sains) (n = 5475 : 2307 femmes, 3168 hommes)**



**Groupe GL1 – tous donneurs de sang (n = 869 : 445 femmes, 424 hommes)**



**Groupe GL2 – TSH+Sono NAD (n = 643 : 338 femmes, 305 hommes)**



**Groupe GL3 (TSH NACB) (n = 447 : 274 femmes, 173 hommes)**

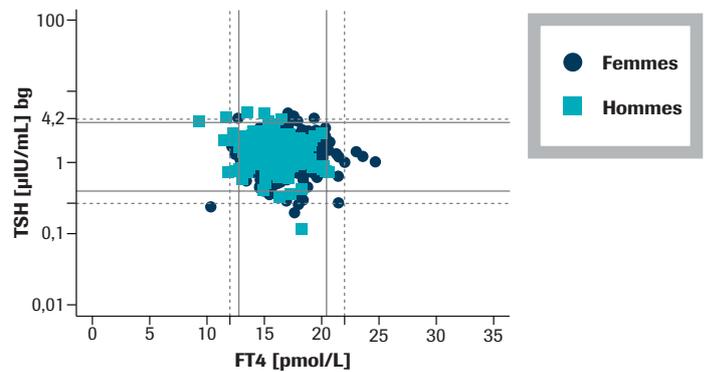


Figure 8 : Corrélation entre les résultats Elecsys® FT4 et Elecsys® TSH.

### Plages de référence du test Elecsys® FT4 sous supplémentation en L-thyroxine

La figure 9 présente les résultats du test Elecsys® FT4 pour les patients LIFE adultes sous traitement à la thyroxine, filtrée pour la TSH euthyroïde (0,27 – 4,2 µIU/mL) et les patients négatifs à l'Anti-TPO. Les résultats montrent une évolution des mesures Elecsys® FT4 vers des valeurs supérieures. L'étude de la cohorte LIFE adulte met en évidence une évolution des plages de référence pour les patients sous supplémentation en L-thyroxine à 13,61 – 28,29 pmol/L pour Elecsys® FT4.

Cette observation met l'accent sur l'importance d'ajuster les plages de référence pour les patients sous traitement de supplémentation en L-thyroxine.

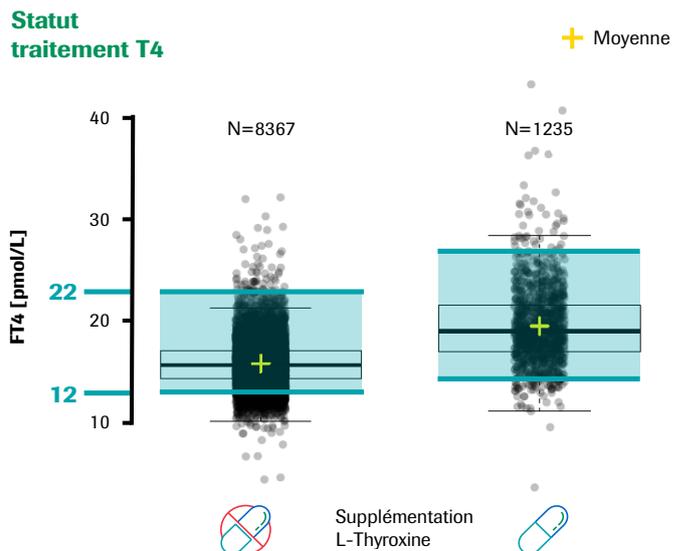


Figure 9 : Filtré – Distribution de la FT4 [pmol/L] pour des patients sous supplémentation en L-thyroxine et TSH euthyroïde.

## 5 Résultats et Discussion

### 5.3 Triiodothyronine libre – FT3

**Comme pour la T4 libre, la détermination de la T3 libre a l'avantage d'être indépendante des variations de concentrations et des propriétés de liaison des protéines de liaison ; il n'est donc pas nécessaire de prévoir la détermination complémentaire d'un paramètre de liaison (T-uptake, TBG). Par conséquent, la T3 libre est un outil utile dans le cadre des diagnostics cliniques de routine pour l'évaluation de l'état de la thyroïde. Les dosages de la T3 libre aident au diagnostic différentiel des troubles de la thyroïde, sont nécessaires pour distinguer les différentes formes d'hyperthyroïdie et pour identifier les patients atteints de thyrotoxicose T3.<sup>13-15</sup>**

Les tableaux 13 à 20 décrivent les plages de référence Elecsys® FT3 déterminées dans différentes études pour 1. Les adultes, répartis par sexe et par âge, 2. Les femmes enceintes, réparties par trimestre de grossesse, et 3. Les enfants, répartis par âge. Pour les enfants, le nombre de sujets dans le groupe GEL étant trop bas pour calculer l'intervalle de confiance avec 95 % de niveau de confiance, deux tableaux distincts ont été créés. Le niveau de confiance a été abaissé à 90 %. Pour tous les autres groupes, le niveau de confiance était fixé à 95 %.



	IC 95p bas (quant. 2,5 %)	Quant. 2,5 %	IC 95p haut (quant. 2,5 %)	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
	pmol/L										
<b>Fiche technique Elecys® FT3°</b>		3,1						6,8		5366	2004
<b>Groupe GL1 (tous les donneurs de sang)</b>	3,67	3,89	3,99	5,02	5,10	5,15	6,54	6,66	7,00	870	2004
<b>L1 Tous les hommes</b>	4,02	4,09	4,29	5,23	5,30	5,36	6,54	6,65	7,21	445	2004
L1 Hommes 20 – 39 a	4,04	4,36	4,54	5,22	5,29	5,37	6,54	6,74	7,21	286	2004
L1 Hommes 40 – 69 a	2,52	3,98	4,09	5,17	5,29	5,45	6,24	6,54	9,47	150	2004
<b>L1 Toutes les femmes</b>	3,34	3,71	3,84	4,71	4,76	4,82	6,18	6,70	7,27	425	2004
L1 Femmes 20 – 39 a	3,13	3,66	3,89	4,72	4,78	4,88	6,10	6,72	7,94	270	2004
L1 Femmes 40 – 69 a	3,52	3,74	3,97	4,54	4,68	4,81	5,94	6,11	6,85	128	2004
<b>L1 Femmes avec contracept.</b>	3,18	3,91	4,03	4,74	4,82	4,94	6,20	6,85	9,96	236	2004
L1 Femmes avec contracept. 20 – 39 a	3,18	3,91	4,08	4,72	4,80	4,91	6,02	6,31	9,96	181	2004
L1 Femmes avec contracept. 40 – 69 a	3,97	3,97	4,02	4,52	4,82	5,11	5,55	6,85	6,85	33	2004
<b>L1 Femmes sans contracept</b>	3,01	3,55	3,74	4,61	4,70	4,80	6,10	6,37	7,94	188	2004
L1 Femmes sans contracept. 20 – 39 a	3,01	3,34	3,8	4,63	4,74	4,91	5,67	6,87	7,94	88	2004
L1 femmes sans contracept. 40 – 69 a	3,52	3,71	3,92	4,47	4,63	4,77	5,94	6,11	6,37	95	2004
<b>Groupe GL2 (Sujets sains TSH* + échographies normales)</b>	3,67	3,92	4,03	4,99	5,08	5,15	6,54	6,65	7,00	632	2004
L2 Hommes	3,85	4,07	4,28	5,21	5,25	5,35	6,54	6,66	7,21	332	2004
L2 Femmes	3,13	3,80	3,92	4,7	4,75	4,82	6,12	6,31	7,27	300	2004
<b>Groupe GL3 (Crit. NACB pour TSH* + échographies normales)</b>	3,71	3,92	4,07	5,03	5,12	5,19	6,54	6,74	7,21	448	2004
L3 Hommes	2,52	4,09	4,28	5,19	5,25	5,36	6,57	6,79	8,46	274	2004
L3 Femmes	3,01	3,80	3,89	4,70	4,77	4,85	6,10	6,70	9,96	174	2004
<b>LIFE Adultes</b>	3,90	3,95	3,98	5,01	5,03	5,05	6,26	6,31	6,36	5478	2013
Tous les patients hommes (sujets sains)	4,08	4,14	4,19	5,14	5,17	5,20	6,35	6,41	6,50	3170	2013
homme <40 ans	4,19	4,50	4,67	5,41	5,51	5,57	6,49	6,86	7,88	156	2013
homme ≥40 et <70 ans	4,15	4,23	4,29	5,20	5,23	5,26	6,38	6,44	6,53	2324	2013
homme ≥70 ans	3,83	3,96	4,04	4,85	4,92	4,97	5,81	5,92	6,10	690	2013
Toutes les patientes femmes (sujets sains)	3,77	3,84	3,89	4,81	4,84	4,87	5,94	6,03	6,12	2308	2013
femme <40 ans	3,53	3,96	4,09	4,97	5,07	5,23	6,25	7,07	8,29	155	2013
femme ≥40 et <70 ans	3,79	3,86	3,90	4,83	4,85	4,89	5,94	6,02	6,13	1755	2013
femme ≥70 ans	3,53	3,64	3,86	4,62	4,67	4,73	5,60	5,80	6,01	398	2013
<b>Résultats pour différentes localisations</b>											
Groupe A (indiv. euthyroïd. 2003)		3,30						6,30		127	2003
Groupe N, Tous	2,80	3,10	3,30				6,20	6,30	6,80	604	2003
Groupe N, SKKL+Molde		3,00			4,50			6,30		367	2003
Groupe N, SKKL (patients ambulateurs)		3,60			4,80			6,50		237	2003

14 FT3	IC 95p bas (quant. 2,5 %)	Quant. 2,5 %	IC 95p haut (quant. 2,5 %)	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
	pmol/L										
<b>Femmes enceintes</b>											
1 <sup>er</sup> trimestre	3,60	3,78	3,87	4,74	4,80	4,87	5,84	5,97	6,22	416	2004
2 <sup>ème</sup> trimestre	3,08	3,21	3,28	4,02	4,09	4,18	5,25	5,45	5,75	368	2004
3 <sup>ème</sup> trimestre	2,44	3,09	3,19	3,80	3,90	3,99	4,73	5,03	6,36	169	2004

15 FT3	IC 95p bas (quant. 2,5 %)	Quant. 2,5 %	IC 95p haut (quant. 2,5 %)	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
	pmol/L										
<b>Groupe GEL Enfants, Adolescents</b>											
0 – 6 jours	1,50	2,65	4,69	4,76	5,50	6,36	8,05	9,68	11,6	109	2007
>6 jours ≤3 mois	1,60	3,00	5,61	4,97	5,82	6,83	7,57	9,28	11,4	106	2007
>3 ≤12 mois	1,68	3,30	6,48	5,12	6,07	7,21	7,19	8,95	11,1	115	2007
>1 ≤6 ans	1,76	3,69	7,75	5,19	6,27	7,59	6,64	8,46	10,8	347	2007
>6 ≤11 ans	1,75	3,88	8,59	5,04	6,18	7,58	6,20	8,02	10,4	265	2007
>11 ≤20 ans	1,71	3,93	9,03	4,81	5,96	7,39	5,88	7,70	10,1	470	2007

16 FT3	IC 95p bas (quant. 2,5 %)	Quant. 2,5 %	IC 95p haut (quant. 2,5 %)	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
	pmol/L										
<b>LIFE Enfant</b>											
>3 ≤12 mois	4,94	5,19	5,87	6,91	7,01	7,14	8,15	8,46	9,12	76	2016
>1 ≤6 ans	4,99	5,30	5,65	6,61	6,72	6,86	8,00	8,25	8,73	195	2016
>6 ≤11 ans	5,28	5,42	5,61	6,55	6,67	6,77	7,68	7,93	8,21	244	2016
>11 ≤20 ans	4,37	4,77	4,89	5,91	6,03	6,15	7,29	7,52	7,85	207	2016

	IC 95p bas (quant. 2,5%)	Quant. 2,5%	IC 95p haut (quant. 2,5%)	IC 95p bas (quant. 50%)	Quant. 50%	IC 95p haut (quant. 50%)	IC 95p bas (quant. 97,5%)	Quant. 97,5%	IC 95p haut (quant. 97,5%)	N	Année de publ.
pg/mL											
<b>Fiche technique Elecsys® FT3<sup>c</sup></b>		2,04						4,4		5366	2004
<b>Groupe GL1 (tous les donneurs de sang)</b>	2,39	2,53	2,60	3,27	3,32	3,35	4,26	4,34	4,56	870	2004
<b>L1 Tous les hommes</b>	2,62	2,66	2,79	3,40	3,45	3,49	4,26	4,33	4,69	445	2004
L1 Hommes 20 – 39 a	2,63	2,84	2,96	3,40	3,44	3,50	4,26	4,39	4,69	286	2004
L1 Hommes 40 – 69 a	1,64	2,59	2,66	3,37	3,45	3,55	4,06	4,26	6,16	150	2004
<b>L1 Toutes les femmes</b>	2,17	2,42	2,50	3,07	3,10	3,14	4,02	4,36	4,73	425	2004
L1 Femmes 20 – 39 a	2,04	2,38	2,53	3,07	3,11	3,18	3,97	4,37	5,17	270	2004
L1 Femmes 40 – 69 a	2,29	2,43	2,58	2,96	3,05	3,13	3,87	3,98	4,46	128	2004
<b>L1 Femmes avec contracept.</b>	2,07	2,55	2,62	3,09	3,14	3,22	4,04	4,46	6,48	236	2004
L1 Femmes avec contracept. 20 – 39 a	2,07	2,55	2,66	3,07	3,12	3,20	3,92	4,11	6,48	181	2004
L1 Femmes avec contracept. 40 – 69 a	2,58	2,58	2,62	2,94	3,14	3,33	3,61	4,46	4,46	33	2004
<b>L1 Femmes sans contracept</b>	1,96	2,31	2,43	3,00	3,06	3,12	3,97	4,15	5,17	188	2004
L1 Femmes sans contracept. 20 – 39 a	1,96	2,17	2,47	3,01	3,09	3,20	3,69	4,47	5,17	88	2004
L1 femmes sans contracept. 40 – 69 a	2,29	2,42	2,55	2,91	3,01	3,11	3,87	3,98	4,15	95	2004
<b>Groupe GL2 (Sujets sains TSH* + échographies normales)</b>	2,39	2,55	2,62	3,25	3,31	3,35	4,26	4,33	4,56	632	2004
L2 Hommes	2,51	2,65	2,79	3,39	3,42	3,48	4,26	4,34	4,69	332	2004
L2 Femmes	2,04	2,47	2,55	3,06	3,10	3,14	3,98	4,11	4,73	300	2004
<b>Groupe GL3 (Crit. NACB pour TSH* + échographies normales)</b>	2,42	2,55	2,65	3,27	3,33	3,38	4,26	4,39	4,69	448	2004
L3 Hommes	1,64	2,66	2,79	3,38	3,42	3,49	4,28	4,42	5,51	274	2004
L3 Femmes	1,96	2,47	2,53	3,06	3,10	3,16	3,97	4,36	6,48	174	2004
<b>LIFE Adultes</b>	2,54	2,57	2,59	3,26	3,27	3,29	4,08	4,11	4,14	5478	2013
Tous les patients hommes (sujets sains)	2,66	2,70	2,73	3,35	3,37	3,39	4,13	4,17	4,23	3170	2013
homme <40 ans	2,73	2,93	3,04	3,52	3,59	3,63	4,22	4,47	5,13	156	2013
homme ≥40 et <70 ans	2,70	2,75	2,79	3,39	3,40	3,42	4,15	4,19	4,25	2324	2013
homme ≥70 ans	2,49	2,58	2,63	3,16	3,20	3,24	3,78	3,85	3,97	690	2013
Toutes les patientes femmes (sujets sains)	2,45	2,5	2,53	3,13	3,15	3,17	3,87	3,93	3,98	2308	2013
femme <40 ans	2,30	2,58	2,66	3,24	3,30	3,40	4,07	4,60	5,40	155	2013
femme ≥40 et <70 ans	2,47	2,51	2,54	3,14	3,16	3,18	3,87	3,92	3,99	1755	2013
femme ≥70 ans	2,30	2,37	2,51	3,01	3,04	3,08	3,65	3,78	3,91	398	2013
<b>Résultats pour différentes localisations</b>											
Groupe A (indiv. euthyroïd. 2003)		2,15						4,10		127	2003
Groupe N, Tous	1,82	2,02	2,15				4,04	4,10	4,43	604	2003
Groupe N, SKKL+Molde		1,95			2,93			4,10		367	2003
Groupe N, SKKL (patients ambulatoires)		2,34			3,12			4,23		237	2003

\* TSH mesurée sur ADVIA Centaur

18 FT3	IC 95p bas (quant. 2,5 %)	Quant. 2,5 %	IC 95p haut (quant. 2,5 %)	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
pg/mL											
<b>Femmes enceintes</b>											
1 <sup>er</sup> trimestre	2,34	2,46	2,52	3,09	3,12	3,17	3,80	3,89	4,05	416	2004
2 <sup>ème</sup> trimestre	2,01	2,09	2,14	2,62	2,66	2,72	3,42	3,55	3,74	368	2004
3 <sup>ème</sup> trimestre	1,59	2,01	2,08	2,47	2,54	2,60	3,08	3,27	4,14	169	2004

19 FT3	IC 95p bas (quant. 2,5 %)	Quant. 2,5 %	IC 95p haut (quant. 2,5 %)	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
pg/mL											
<b>Groupe GEL Enfants, Adolescents</b>											
0 – 6 jours	0,98	1,73	3,05	3,10	3,58	4,14	5,24	6,30	7,58	109	2007
>6 jours ≤3 mois	1,04	1,95	3,65	3,23	3,79	4,44	4,93	6,04	7,40	106	2007
>3 ≤12 mois	1,10	2,15	4,22	3,33	3,95	4,69	4,68	5,83	7,25	115	2007
>1 ≤6 ans	1,15	2,41	5,05	3,38	4,08	4,94	4,33	5,50	7,01	347	2007
>6 ≤11 ans	1,14	2,53	5,59	3,28	4,02	4,93	4,03	5,22	6,76	265	2007
>11 ≤20 ans	1,11	2,56	5,88	3,13	3,88	4,81	3,82	5,01	6,56	470	2007

20 FT3	IC 95p bas (quant. 2,5 %)	Quant. 2,5 %	IC 95p haut (quant. 2,5 %)	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
pg/mL											
<b>LIFE Enfant</b>											
>3 ≤12 mois	3,21	3,38	3,82	4,50	4,56	4,65	5,30	5,51	5,93	76	2016
>1 ≤6 ans	3,25	3,45	3,68	4,30	4,38	4,47	5,21	5,37	5,68	195	2016
>6 ≤11 ans	3,44	3,53	3,65	4,27	4,34	4,4	5,00	5,16	5,34	244	2016
>11 ≤20 ans	2,85	3,10	3,18	3,85	3,93	4,01	4,74	4,89	5,11	207	2016

La définition des plages de valeurs de référence dans la fiche technique se base en grande partie sur des échantillons issus d'un laboratoire commercial. Les niveaux de TSH et de FT4 de ces échantillons s'avèrent être dans l'intervalle euthyroïde. Il est fréquent que les patients présentent des maladies non-thyroïdiennes susceptibles d'influencer la fonction thyroïdienne de façon générale, et plus particulièrement le niveau de FT3 (référez-vous également au chapitre 6). Cela peut expliquer les différences observées lorsqu'on compare des plages de référence obtenues pour différents groupes de population en utilisant la même méthode Elecsys® FT3. Au-delà des différences régionales d'absorption d'iode, la santé générale des individus est un élément décisif dans le résultat des intervalles de référence.

La plage de référence de la FT3 montre une dépendance à l'âge. On constate une légère différence entre les sexes, particulièrement pour le quantile 2,5 % et la médiane. Les hommes présentent des valeurs supérieures à celles des femmes.

Les concentrations en FT3 sont plus faibles chez les femmes enceintes que chez les femmes non-enceintes saines, liées à l'âge gestationnel. Comme l'indiquent les directives de l'American Thyroid Association, il est également recommandé d'appliquer une plage de référence de la TSH spécifique à chaque trimestre de grossesse.<sup>12</sup>

Le groupe LIFE adulte n'a révélé aucune dépendance à l'IMC qu'il soit >30 ou >35 avec un rapport taille/hanches conforme aux termes de l'OMS. Par ailleurs, les plages de référence déterminées pour les sujets non-fumeurs

sains, anciens fumeurs sains, et fumeurs sains sont comparables.

La figure 10 présente l'ensemble des données pour les enfants et les adultes de la naissance à l'âge de 70 ans, à l'aide de symboles différents qui permettent distinguer hommes et femmes. La concentration de FT3 décroît de façon continue avec l'âge. Cela souligne l'importance de disposer de plages de référence spécifiques par âge.

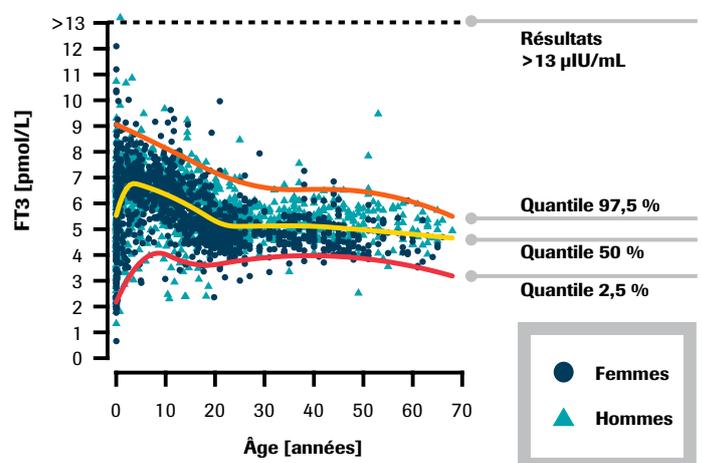


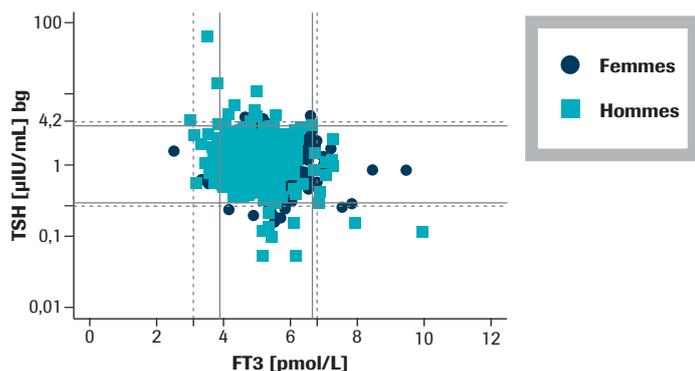
Figure 10 : Régression quantile pour Elecsys® FT3

### Corrélation des résultats de Elecsys® TSH et Elecsys® FT3

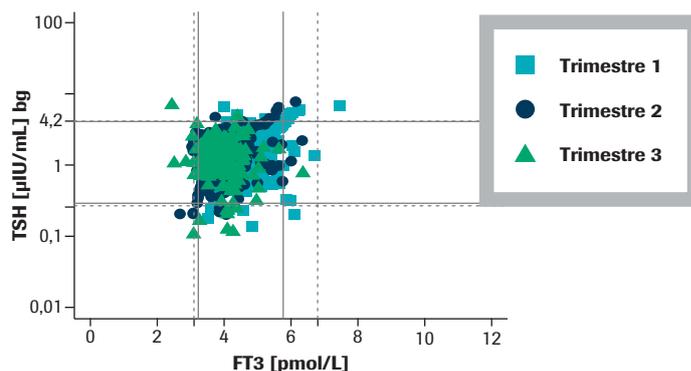
Dans la figure 11, chaque graphique montre les résultats du test Elecsys® FT3 pour les sujets de chacun des groupes GL1, GL2, GL3, femmes enceintes et LIFE adulte, respectivement, comparés aux résultats du test Elecsys® TSH pour les mêmes échantillons. Les échantillons des individus masculins sont représentés par des rectangles et ceux issus des individus féminins par des cercles. Les lignes en pointillés correspondent aux quantiles 2,5 % et 97,5 % des intervalles de référence valides, tels que listés dans la fiche technique.

Les lignes continues représentent les plages de référence définies pour chaque groupe, ce qui est également décrit dans les légendes. Ces graphiques permettent de mettre en évidence la dépendance des valeurs de référence sur les critères d'inclusion et d'exclusion ainsi que les variations de ces valeurs au cours d'une grossesse. Ces résultats soulignent l'intérêt d'appliquer des plages de référence adaptées à chaque cohorte, comme par ex. des plages de référence spécifiques pour les femmes enceintes.

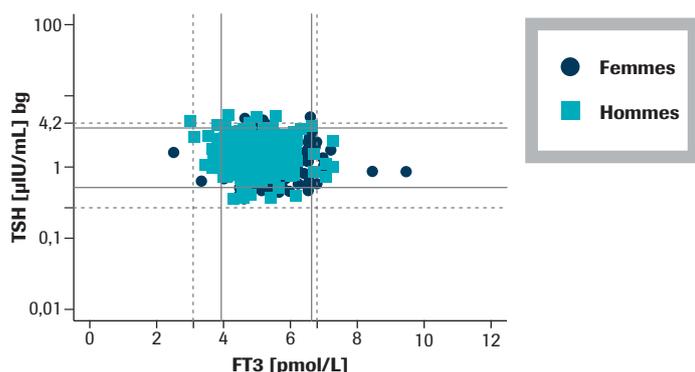
#### Groupe GL1 – tous donneurs de sang (n = 869 : 445 femmes, 424 hommes)



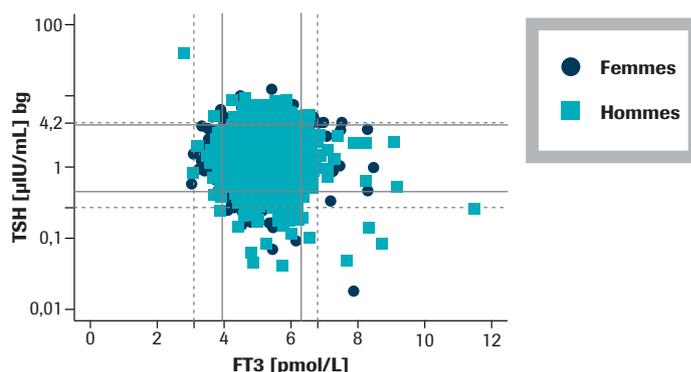
#### Femmes enceintes (n = 957 : 418 1<sup>er</sup> trim., 369 2<sup>ème</sup> trim., 170 3<sup>ème</sup> trim.)



#### Groupe GL2 – TSH+Sono NAD (n = 643 : 338 femmes, 305 hommes)



#### Groupe LIFE (patients sains) (n = 5476 : 2308 femmes, 3168 hommes)



#### Groupe GL3 (TSH NACB) (n = 447 : 274 femmes, 173 hommes)

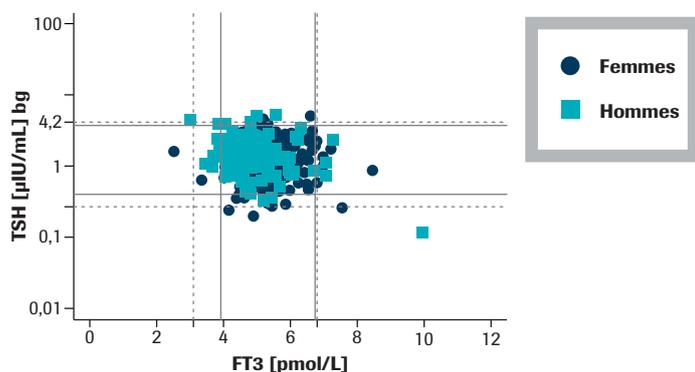


Figure 11 : Corrélation entre les résultats Elecsys® FT3 et Elecsys® TSH.

## 5 Résultats et Discussion

### 5.4 Thyroxine – T4

Il y a en principe deux approches différentes pour mesurer les hormones thyroïdiennes dans le sérum :

- Dosage des T3 et T4 totales (TT3, TT4)
- Dosage des T3 et T4 libres (FT3 ~0,3% et FT4 ~0,03% de la TT3 et TT4, respectivement)

La T4 présente dans le sérum est liée aux protéines à hauteur de 99,9 %. La protéine de liaison la plus importante est la globuline liant la thyroxine (TBG). À une fréquence bien moindre, la transthyrétine (TTR) et, à de faibles doses, l'albumine, sont des liants pour les hormones thyroïdiennes. La T3 est également liée à la TBG, mais avec une affinité 10 fois inférieure à la T4, à l'albumine et à une fréquence bien moindre également à la TTR.

Les variations dans la concentration de protéines de liaison, ou de la capacité de liaison des protéines conduisent à une évolution du niveau d'hormones global, tandis que le niveau d'hormones libres,

et par conséquent la fonction thyroïdienne, restent inchangés. Cela peut être le cas par exemple pour la grossesse, durant un traitement à certains médicaments ou avec des patients qui présentent des dysfonctionnements génétiques des protéines de liaison.

Si l'on mesure les hormones de la thyroïde de façon globale, il est recommandé de déterminer la capacité de liaison à la thyroxine pour prendre en compte l'influence des variations de la concentration en protéines de liaison. L'indice de thyroxine libre peut être calculé (par ex. dosages de TBG et T-uptake).<sup>3,16</sup>

Les tableaux 21 à 26 ci-dessous décrivent les plages de référence Elecsys® T4 définies dans différentes études, pour : 1. Les adultes, répartis par sexe et par âge, 2. Les femmes enceintes, réparties par trimestre de grossesse, et 3. Les enfants, répartis par âge.

21 T4	IC 95p bas (quant. 2,5%)	Quant. 2,5%	IC 95p haut (quant. 2,5%)	IC 95p bas (quant. 50%)	Quant. 50%	IC 95p haut (quant. 50%)	IC 95p bas (quant. 97,5%)	Quant. 97,5%	IC 95p haut (quant. 97,5%)	N	Année de publ.
	nmol/L										
<b>Elecsys® T4 – fiche technique Europe/ Japon<sup>d</sup></b>		59						154		275	1998
<b>Groupe GL1 (tous les donneurs de sang)</b>	68,3	71,5	72,7	99,4	101	103	152	158	163	870	2004
<b>L1 Tous les hommes</b>	65,8	71,6	72,7	93,5	95,9	97,3	125	128	130	445	2004
L1 Hommes 20 – 39 a	62,6	71,8	73,6	92,2	94,7	96,6	122	125	130	286	2004
L1 Hommes 40 – 69 a	52,1	68,4	75,4	95,3	97,4	100	124	129	144	150	2004
<b>L1 Toutes les femmes</b>	63,5	71,5	75,6	108	110	114	161	166	192	425	2004
L1 Femmes 20 – 39 a	70,0	76,2	80,0	113	116	119	160	166	193	270	2004
L1 Femmes 40 – 69 a	55,2	63,5	72,5	95,9	99,7	105	143	157	168	128	2004
<b>L1 Femmes avec contracept.</b>	70,0	81,8	89,4	121	124	126	166	173	209	236	2004
L1 Femmes avec contracept. 20 – 39 a	70,0	84,5	91,2	120	123	126	162	172	198	181	2004
L1 Femmes avec contracept. 40 – 69 a	75,8	75,8	83,7	105	118	135	163	168	168	33	2004
<b>L1 Femmes sans contracept</b>	55,2	68,0	71,5	92,9	95,7	99,0	126	138	170	188	2004
L1 Femmes sans contracept. 20 – 39 a	69,1	71,5	76,5	91,7	96,1	103	122	138	161	88	2004
L1 Femmes sans contracept. 40 – 69 a	55,2	59,8	70,5	92,1	95,7	101	120	127	139	95	2004
<b>Groupe GL2 (Sujets sains TSH* + échographies normales)</b>	68,3	71,4	73,1	98,4	100	103	152	160	166	632	2004
L2 Hommes	62,6	68,9	72,7	92,1	94,6	96,4	122	124	131	332	2004
L2 Femmes	68,0	71,5	76,5	109	113	116	161	166	175	300	2004
<b>Groupe GL3 (Crit. NACB pour TSH* + échographies normales)</b>	68,0	69,1	71,8	96,1	98,5	101	150	159	166	448	2004
L3 Hommes	61,8	68,4	71,8	90,6	93,0	96,3	122	125	144	274	2004
L3 Femmes	63,5	71,4	76,5	107	113	118	161	166	173	174	2004
<b>Résultats pour différentes localisations</b>											
Groupe A (euthyroïde)		71,0						162		127	2003

22 T4	IC 95p bas (quant. 2,5%)	Quant. 2,5%	IC 95p haut (quant. 2,5%)	IC 95p bas (quant. 50%)	Quant. 50%	IC 95p haut (quant. 50%)	IC 95p bas (quant. 97,5%)	Quant. 97,5%	IC 95p haut (quant. 97,5%)	N	Année de publ.
	nmol/L										
<b>Femmes enceintes</b>											
1 <sup>er</sup> trimestre	87,9	94,4	96,4	126	130	132	186	191	210	417	2004
2 <sup>ème</sup> trimestre	96,7	102	106	144	147	151	197	208	228	368	2004
3 <sup>ème</sup> trimestre	81,4	89,5	104	140	145	149	193	202	279	169	2004

23 T4	IC 95p bas (quant. 2,5%)	Quant. 2,5%	IC 95p haut (quant. 2,5%)	IC 95p bas (quant. 50%)	Quant. 50%	IC 95p haut (quant. 50%)	IC 95p bas (quant. 97,5%)	Quant. 97,5%	IC 95p haut (quant. 97,5%)	N	Année de publ.
	nmol/L										
<b>Groupe GEL Enfants, Adolescents</b>											
0 – 6 jours	45,5	64,9	92,6	128	147	170	176	239	323	93	2007
>6 jours ≤3 mois	46,8	69,6	104	117	138	161	156	219	309	99	2007
>3 ≤12 mois	47,6	73,0	112	110	131	155	143	206	299	105	2007
>1 ≤6 ans	47,7	76,6	123	101	122	148	125	189	287	341	2007
>6 ≤11 ans	46,2	77,1	129	94,9	116	142	113	178	280	264	2007
>11 ≤20 ans	44,3	76,1	131	90,8	112	139	104	170	277	470	2007

\* TSH mesurée sur ADVIA Centaur

24 T4	IC 95p bas (quant. 2,5 %)	Quant. 2,5 %	IC 95p haut (quant. 2,5 %)	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
	µg/dL										
<b>Elecsys® T4 – fiche technique Europe/Japon<sup>d</sup></b>		4,6						12		275	1998
<b>Groupe GL1 (tous les donneurs de sang)</b>	5,31	5,56	5,65	7,72	7,84	7,99	11,7	12,2	12,7	870	2004
<b>L1 Tous les hommes</b>	5,11	5,56	5,65	7,26	7,45	7,56	9,67	9,91	10,1	445	2004
L1 Hommes 20 – 39 a	4,86	5,57	5,72	7,16	7,36	7,51	9,51	9,69	10,1	286	2004
L1 Hommes 40 – 69 a	4,05	5,32	5,86	7,40	7,57	7,80	9,59	10,0	11,2	150	2004
<b>L1 Toutes les femmes</b>	4,93	5,56	5,88	8,38	8,58	8,86	12,5	12,9	14,9	425	2004
L1 Femmes 20 – 39 a	5,44	5,92	6,22	8,79	9,01	9,22	12,4	12,9	15,0	270	2004
L1 Femmes 40 – 69 a	4,29	4,93	5,63	7,45	7,75	8,17	11,1	12,2	10,0	128	2004
<b>L1 Femmes avec contracept.</b>	5,44	6,35	6,94	9,37	9,61	9,82	12,9	13,4	16,3	236	2004
L1 Femmes avec contracept. 20 – 39 a	5,44	6,64	7,09	9,34	9,57	9,82	12,6	13,3	15,4	181	2004
L1 FFemmes avec contracept. 40 – 69 a	5,88	5,88	6,50	8,17	9,14	10,5	12,6	13,0	13,0	33	2004
<b>L1 Femmes sans contracept</b>	4,29	5,29	5,56	7,21	7,43	7,69	9,80	10,7	13,2	188	2004
L1 Femmes sans contracept. 20 – 39 a	5,37	5,56	5,95	7,12	7,46	7,96	9,45	10,7	12,5	88	2004
L1 Femmes sans contracept. 40 – 69 a	4,29	4,64	5,48	7,16	7,44	7,85	9,36	9,90	10,8	95	2004
<b>Groupe GL2 (Sujets sains TSH* + échographies normales)</b>	5,31	5,55	5,68	7,64	7,81	8,01	11,8	12,4	12,9	632	2004
L2 Hommes	4,86	5,35	5,65	7,15	7,35	7,49	9,51	9,64	10,2	332	2004
L2 Femmes	5,29	5,56	5,95	8,48	8,79	9,02	12,5	12,9	13,6	300	2004
<b>Groupe GL3 (Crit. NACB pour TSH* + échographies normales)</b>	5,29	5,37	5,58	7,47	7,65	7,84	12,7	12,3	12,9	448	2004
L3 Hommes	4,80	5,31	5,58	7,04	7,23	7,48	9,51	9,71	11,2	274	2004
L3 Femmes	4,93	5,55	5,95	8,32	8,80	9,19	12,5	12,9	13,4	174	2004
<b>Résultats pour différentes localisations</b>											
Groupe A (euthyroïde)		5,52						12,6		127	2003

25 T4	IC 95p bas (quant. 2,5 %)	Quant. 2,5 %	IC 95p haut (quant. 2,5 %)	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
	µg/dL										
<b>Femmes enceintes</b>											
1 <sup>er</sup> trimestre	6,83	7,33	7,49	9,80	10,1	10,3	14,4	14,8	16,3	417	2004
2 <sup>ème</sup> trimestre	7,51	7,93	8,23	11,2	11,4	11,8	15,3	16,1	17,7	368	2004
3 <sup>ème</sup> trimestre	6,33	6,95	8,06	10,9	11,3	11,6	15,0	15,7	21,7	169	2004

26 T4	IC 95p bas (quant. 2,5 %)	Quant. 2,5 %	IC 95p haut (quant. 2,5 %)	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
	µg/dL										
<b>Groupe GEL Enfants, Adolescents</b>											
0 – 6 jours	3,54	5,04	7,19	9,94	11,4	13,2	13,7	18,5	25,1	93	2007
>6 jours ≤3 mois	3,64	5,41	8,04	9,13	10,7	12,5	12,1	17,0	24,0	99	2007
>3 ≤12 mois	3,70	5,67	8,68	8,58	10,2	12,1	11,1	16,0	23,2	105	2007
>1 ≤6 ans	3,71	5,95	9,53	7,87	9,50	11,5	9,72	14,7	22,3	341	2007
>6 ≤11 ans	3,59	5,99	9,97	7,38	9,03	11,1	8,75	13,8	21,8	264	2007
>11 ≤20 ans	3,45	5,91	10,1	7,06	8,73	10,8	8,10	13,2	21,5	470	2007

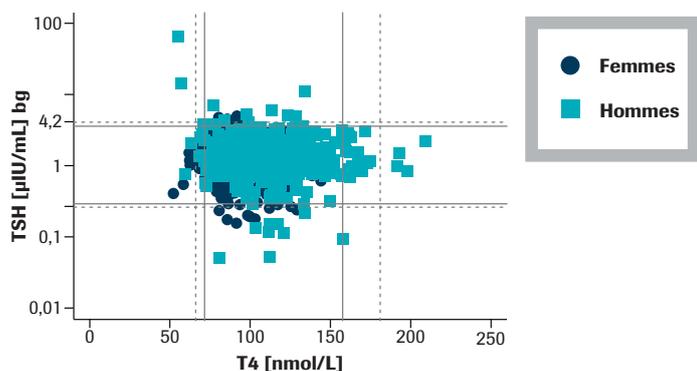
\* TSH mesurée sur ADVIA Centaur

Les données des différentes cohortes confirment la plage de référence présentée dans la fiche technique. Les limites de référence sont légèrement plus étroites pour le test Elecsys® T4, ce qui reflète les différences régionales et l'influence des critères d'inclusion/exclusion appliqués pour la sélection de la cohorte. Les données du groupe originaire d'Autriche (Groupe A) correspondent à celles du groupe de donneurs de sang. On observe une nette dépendance à l'augmentation de la concentration de TBG due à la prise d'une contraception. Les résultats Elecsys® T4 observés étaient nettement supérieurs dans le groupe de femmes sous contraception (GL1 femmes avec contraception) à ceux du groupe de femmes ne prenant pas de contraception (GL1 femmes sans contraception). Les résultats du groupe de femmes ne prenant pas de contraception s'approchent de ceux du groupe GL1 hommes. Les femmes enceintes présentent des concentrations d'Elecsys® T4 supérieures dues à l'âge gestationnel.

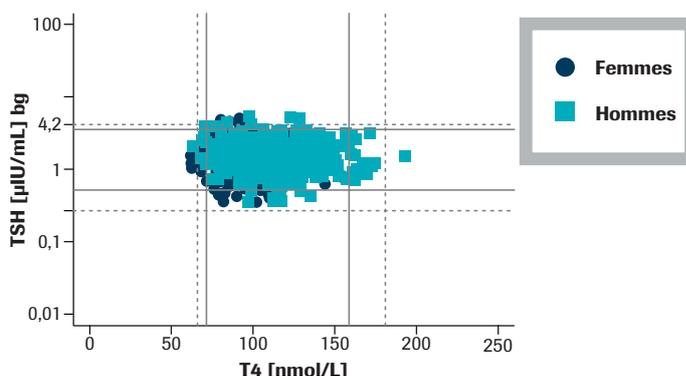
### Corrélation entre les résultats des tests Elecsys® TSH et Elecsys® T4

Dans la figure 12, chaque graphique montre les résultats Elecsys® T4 pour les sujets de chaque groupe GL1, GL2, GL3 et femmes enceintes, respectivement, comparés aux résultats Elecsys® TSH issus des mêmes échantillons. Les échantillons des individus masculins sont représentés par des rectangles et ceux issus des individus féminins par des cercles. Les lignes en pointillés correspondent aux quantiles 2,5 % et 97,5 % des intervalles de référence valides, tels que listés dans les fiches techniques. Les lignes continues représentent les plages de référence définies pour chaque groupe, ce qui est également décrit dans les légendes. Ces graphiques mettent en évidence la dépendance des valeurs de référence sur les critères d'inclusion et d'exclusion ainsi que les variations de ces valeurs au cours d'une grossesse. Ces résultats soulignent l'intérêt d'appliquer des plages de référence adaptées à chaque cohorte, comme par ex. des plages de référence spécifiques pour les femmes enceintes.

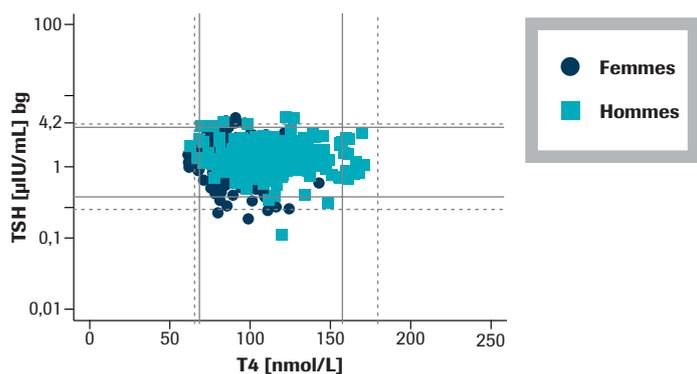
**Groupe GL1 – tous donneurs de sang (n = 869 : 445 femmes, 424 hommes)**



**Groupe GL2 – TSH+Sono NAD (n=643 : 338 femmes, 305 hommes)**



**Groupe GL3 (TSH NACB) (n=447 : 274 femmes, 173 hommes)**



**Femmes enceintes (n=957 : 418 1<sup>er</sup> trim., 369 2<sup>ème</sup> trim., 170 3<sup>ème</sup> trim.)**

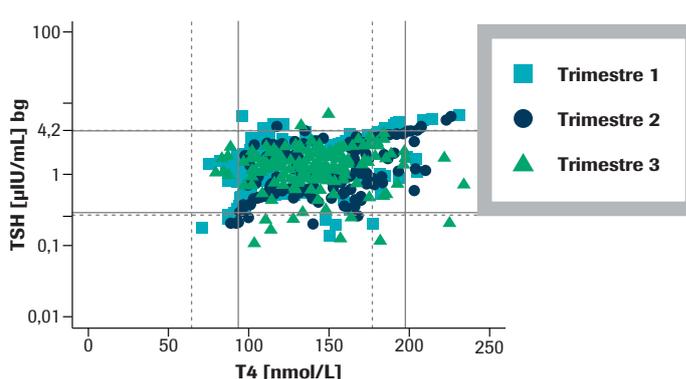


Figure 12 : Corrélation entre les résultats Elecsys® T4 et Elecsys® TSH.

## 5 Résultats et Discussion

### 5.5 Capacité de liaison à la Thyroxine Indice T4 libre – FT4I (T4/TBI)

Étant donné que la majeure partie de la quantité totale de thyroxine est destinée au transport des protéines (TBG, pré-albumine et albumine), la détermination de la quantité totale de thyroxine ne fournit d'informations pertinentes que lorsque la capacité de liaison à la thyroxine du sérum est normale. Les hormones thyroïdiennes libres concordent avec les hormones liées aux protéines porteuses. Une variation dans la concentration de TBG peut conduire à des concentrations totales de T4 élevées ou réduites bien que la concentration de T4 libres se situe bien dans l'intervalle euthyroïde.

La performance d'un essai T-uptake ou TBC donne une mesure

des sites de liaison à la thyroxine disponibles. La détermination de l'indice de thyroxine libre (FT4I) basée sur la proportion totale de T4 et de TBI (indice de liaison à la thyroxine = résultat de la détermination T-uptake) prend en compte les variations de protéines porteuses d'hormones thyroïdiennes et du niveau de thyroxine.

Les tableaux 27 à 29 ci-dessous décrivent les plages de référence Elecsys® T-uptake et FT4I définies dans différentes études, pour: 1. Les adultes, répartis par sexe et par âge, 2. Les femmes enceintes, réparties par trimestre de grossesse, et 3. Les enfants, répartis par âge.



**27** T-uptake

	IC 95p bas (quant. 2,5 %)	Quant. 2,5 %	IC 95p haut (quant. 2,5 %)	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
TBI											
<b>Elecsys® T-uptake – Fiche technique Europe/Japon*</b>		0,8			1			1,30		974	1998
<b>Groupe GL1 (tous les donneurs de sang)</b>	0,80	0,81	0,84	0,99	0,99	1,00	1,22	1,23	1,25	870	2004
<b>L1 Tous les hommes</b>	0,77	0,80	0,82	0,96	0,96	0,97	1,06	1,08	1,09	445	2004
L1 Hommes 20 – 39 a	0,77	0,80	0,83	0,96	0,97	0,97	1,05	1,07	1,09	286	2004
L1 Hommes 40 – 69 a	0,70	0,85	0,85	0,95	0,97	0,99	1,07	1,09	1,18	150	2004
<b>L1 Toutes les femmes</b>	0,75	0,85	0,87	1,04	1,05	1,07	1,25	1,26	1,30	425	2004
L1 Femmes 20 – 39 a	0,75	0,84	0,90	1,06	1,08	1,11	1,25	1,27	1,32	270	2004
L1 Femmes 40 – 69 a	0,56	0,84	0,87	0,99	1,01	1,03	1,19	1,22	1,31	128	2004
<b>L1 Femmes avec contracept.</b>	0,80	0,94	0,96	1,11	1,12	1,13	1,26	1,27	1,32	236	2004
L1 Femmes avec contracept. 20 – 39 a	0,80	0,94	0,96	1,11	1,12	1,14	1,26	1,27	1,32	181	2004
L1 Femmes avec contracept. 40 – 69 a	0,95	0,95	1,00	1,07	1,09	1,13	1,25	1,31	1,31	33	2004
<b>L1 Femmes sans contracept</b>	0,56	0,81	0,84	0,98	0,99	1,00	1,13	1,16	1,34	188	2004
L1 Femmes sans contracept. 20 – 39 a	0,73	0,81	0,85	0,98	0,99	1,00	1,12	1,16	1,34	88	2004
L1 Femmes sans contracept. 40 – 69 a	0,56	0,81	0,86	0,96	0,98	1,00	1,11	1,16	1,20	95	2004
<b>Groupe GL2 (Sujets sains TSH* + échographies normales)</b>	0,77	0,81	0,84	0,99	1,00	1,01	1,23	1,25	1,27	632	2004
L2 Hommes	0,76	0,80	0,82	0,96	0,97	0,98	1,06	1,08	1,09	332	2004
L2 Femmes	0,73	0,86	0,90	1,05	1,07	1,09	1,25	1,27	1,32	300	2004
<b>Groupe GL3 (Crit. NACB pour TSH* + échographies normales)</b>	0,77	0,81	0,83	0,98	0,99	1,00	1,22	1,25	1,27	448	2004
L3 Hommes	0,70	0,80	0,82	0,96	0,97	0,98	1,07	1,09	1,18	274	2004
L3 Femmes	0,73	0,84	0,90	1,05	1,08	1,10	1,25	1,27	1,34	174	2004

**28** T-uptake

	IC 95p bas (quant. 2,5 %)	Quant. 2,5 %	IC 95p haut (quant. 2,5 %)	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
TBI											
<b>Femmes enceintes</b>											
1 <sup>er</sup> trimestre	0,91	0,96	0,98	1,10	1,11	1,12	1,29	1,31	1,35	415	2004
2 <sup>ème</sup> trimestre	1,06	1,17	1,18	1,32	1,33	1,34	1,46	1,48	1,51	369	2004
3 <sup>ème</sup> trimestre	0,84	1,28	1,28	1,39	1,41	1,42	1,50	1,52	1,55	169	2004

\* TSH mesurée sur ADVIA Centaur

29 T-uptake	IC 95p bas (quant. 2,5 %)	Quant. 2,5 %	IC 95p haut (quant. 2,5 %)	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
	TBI										
<b>Groupe GEL Enfants, Adolescents</b>											
0 – 6 jours	0,64	0,81	1,03	0,97	1,02	1,07	1,04	1,20	1,39	60	2007
>6 jours ≤3 mois	0,62	0,81	1,06	0,95	1,01	1,07	1,02	1,21	1,43	64	2007
>3 ≤12 mois	0,61	0,81	1,08	0,94	1,00	1,07	1,01	1,21	1,45	88	2007
>1 ≤6 ans	0,59	0,81	1,12	0,93	1,00	1,07	0,99	1,22	1,49	335	2007
>6 ≤11 ans	0,57	0,81	1,15	0,92	0,99	1,07	0,97	1,22	1,53	253	2007
>11 ≤20 ans	0,56	0,81	1,17	0,92	0,99	1,07	0,96	1,22	1,56	462	2007

Les données issues de ces différents groupes confirment l'intervalle de référence actuellement fourni dans la fiche technique Elecsys® T-Uptake.

En étudiant le groupe de femmes avec ou sans contraception, on peut observer une dépendance de la T-uptake à l'augmentation de la concentration de TBG due à la prise de contraception.

La valeur médiane pour la TBI de 1,0 fixée arbitrairement pour un groupe de sujets sains (femmes sans contraception) a été corroborée par tous les groupes étudiés.

Comme attendu, les concentrations en T-uptake augmentent avec l'âge gestationnel. Les valeurs médianes des 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres diffèrent de façon très significative ( $p < 0,05$ ) entre elles.

Les tableaux 30 à 35 ci-dessous décrivent le taux de FT4I déterminé sur la base des totaux de T4 et de TBI (indice de liaison à la thyroxine = résultat de la détermination T-uptake) dans différentes études, pour : 1. Les adultes, répartis par sexe et par âge, 2. Les femmes enceintes, répartis par trimestre de grossesse, et 3. Les enfants, répartis par âge.

Les données issues de ces groupes entérinent les intervalles de référence calculés pour l'indice FT4 sur la base des taux de T4 et TBI (T4/TBI) proposés actuellement par la fiche technique Elecsys® T-Uptake.

En étudiant le groupe de femmes avec et sans contraception, on observe une dépendance de la FT4I sur l'augmentation de la concentration de TBG due à la prise d'une contraception.

Comme attendu, les concentrations de l'indice FT4 baissent avec l'âge gestationnel. Les valeurs médianes présentent des différences significatives ( $p < 0,05$ ) au cours des 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres.

30 FT4I (T4/TBI)	IC 95p bas (quant. 2,5 %)	Quant. 2,5 %	IC 95p haut (quant. 2,5 %)	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
	nmol/L										
<b>Elecsys® T-uptake – Fiche technique Europe/Japon®</b>		62,0						164		825	1998
<b>Groupe GL1 (tous les donneurs de sang)</b>	68,6	72,2	74,4	101	102	103	145	147	154	870	2004
<b>L1 Tous les hommes</b>	67,6	72,2	74,4	97,7	99,4	101	135	138	152	445	2004
L1 Hommes 20 – 39 a	67,1	73,0	75,8	97,8	98,7	101	132	136	152	286	2004
L1 Hommes 40 – 69 a	58,5	68,7	76,1	96,7	101	104	135	145	153	150	2004
<b>L1 Toutes les femmes</b>	66,0	72,9	76,3	103	105	107	147	154	176	425	2004
L1 Femmes 20 – 39 a	70,7	76,4	80,1	103	106	108	146	154	191	270	2004
L1 Femmes 40 – 69 a	48,0	66,0	74,3	97,5	101	106	131	142	165	128	2004
<b>L1 Femmes avec contracept.</b>	71,8	79,7	82,9	107	109	112	148	156	204	236	2004
L1 Femmes avec contracept. 20 – 39 a	74,6	81,8	83,4	106	109	112	146	154	204	181	2004
L1 Femmes avec contracept. 40 – 69 a	70,8	70,8	79,7	95,1	108	121	137	148	148	33	2004
<b>L1 Femmes sans contracept</b>	48,0	66,1	72,9	96,0	98,7	102	134	148	173	188	2004
L1 Femmes sans contracept. 20 – 39 a	70,1	72,9	76,8	93,8	98,4	103	125	148	173	88	2004
L1 Femmes sans contracept. 40 – 69 a	48,0	60,8	70,9	94,0	98,9	105	125	142	165	95	2004
<b>Groupe GL2 (Sujets sains TSH* + échographies normales)</b>	58,7	72,2	74,6	99,6	102	102	143	147	154	632	2004
L2 Hommes	67,1	71,8	73,8	96,5	98,1	101	134	137	153	332	2004
L2 Femmes	66,0	74,4	76,9	103	105	107	146	150	176	300	2004
<b>Groupe GL3 (Crit. NACB pour TSH* + échographies normales)</b>	68,0	71,8	73,5	97,7	100	102	137	147	154	448	2004
L3 Hommes	64,0	70,3	73,0	95,5	97,5	100	133	137	161	274	2004
L3 Femmes	60,8	72,9	76,9	100	103	107	146	153	176	174	2004

31 FT4I (T4/TBI)	IC 95p bas (quant. 2,5 %)	Quant. 2,5 %	IC 95p haut (quant. 2,5 %)	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
	nmol/L										
<b>Femmes enceintes</b>											
1 <sup>er</sup> trimestre	79,6	83,2	85,9	113	116	118	158	166	176	414	2004
2 <sup>ème</sup> trimestre	71,7	75,8	78,5	109	112	115	153	159	184	368	2004
3 <sup>ème</sup> trimestre	55,4	65,8	69,6	101	103	107	142	160	199	168	2004

32 FT4I (T4/TBI)	IC 95p bas (quant. 2,5 %)	Quant. 2,5 %	IC 95p haut (quant. 2,5 %)	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
	nmol/L										
<b>Groupe GEL Enfants, Adolescents</b>											
0 – 6 jours	43,1	65,3	98,9	119	131	146	178	268	403	53	2007
>6 jours ≤3 mois	43,7	70,5	114	113	127	143	145	232	372	55	2007
>3 ≤12 mois	43,8	73,1	122	110	125	142	130	216	357	81	2007
>1 ≤6 ans	43,3	76,3	134	105	121	139	110	193	337	330	2007
>6 ≤11 ans	41,8	76,8	141	100	117	136	98,2	179	326	249	2007
>11 ≤20 ans	40,1	76,1	144	96,5	113	133	90,7	170	320	455	2007

33 FT4I (T4/TBI)	IC 95p bas (quant. 2,5 %)	Quant. 2,5 %	IC 95p haut (quant. 2,5 %)	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
	µg/dL										
<b>Elecsys® T-uptake – Fiche technique Europe/Japon*</b>		4,8						12,7		825	1998
<b>Groupe GL1 (tous les donneurs de sang)</b>	5,33	5,61	5,78	7,85	7,94	8,03	11,2	11,5	12,0	870	2004
<b>L1 Tous les hommes</b>	5,25	5,61	5,78	7,59	7,72	7,87	10,5	10,7	11,8	445	2004
L1 Hommes 20 – 39 a	5,21	5,67	5,89	7,52	7,67	7,86	10,3	10,5	11,8	286	2004
L1 Hommes 40 – 69 a	4,54	5,34	5,91	7,51	7,83	8,08	10,5	11,2	11,9	150	2004
<b>L1 Toutes les femmes</b>	5,13	5,66	5,93	8,00	8,17	8,30	11,4	12,0	13,7	425	2004
L1 Femmes 20 – 39 a	5,49	5,94	6,22	8,03	8,20	8,41	11,4	12,0	14,9	270	2004
L1 Femmes 40 – 69 a	3,73	5,13	5,77	7,58	7,85	8,25	10,2	11,0	12,8	128	2004
<b>L1 Femmes avec contracept.</b>	5,50	6,19	6,44	8,35	8,46	8,70	11,5	12,1	15,8	236	2004
L1 Femmes avec contracept. 20 – 39 a	5,79	6,36	6,48	8,26	8,46	8,72	11,4	12,0	15,8	181	2004
L1 Femmes avec contracept. 40 – 69 a	5,50	5,50	6,19	7,39	8,41	9,37	10,7	11,5	11,5	33	2004
<b>L1 Femmes sans contracept</b>	3,73	5,13	5,66	7,46	7,67	7,91	10,4	11,5	13,5	188	2004
L1 Femmes sans contracept. 20 – 39 a	5,45	5,66	5,96	7,28	7,64	8,00	9,73	11,5	13,5	88	2004
L1 Femmes sans contracept. 40 – 69 a	3,73	4,72	5,51	7,30	7,68	8,16	9,67	11,0	12,8	95	2004
<b>Groupe GL2 (Sujets sains TSH* + échographies normales)</b>	5,34	5,61	5,79	7,74	7,89	7,99	11,1	11,4	12,0	632	2004
L2 Hommes	5,21	5,58	5,74	7,49	7,62	7,84	10,4	10,7	11,9	332	2004
L2 Femmes	5,13	5,78	5,98	7,96	8,11	8,29	11,3	11,6	13,7	300	2004
<b>Groupe GL3 (Crit. NACB pour TSH* + échographies normales)</b>	5,25	5,58	5,71	7,59	7,74	7,94	10,7	11,4	12,0	448	2004
L3 Hommes	4,98	5,46	5,67	7,42	7,57	7,77	10,4	10,7	12,5	274	2004
L3 Femmes	4,72	5,66	5,98	7,79	8,01	8,29	11,4	11,9	13,7	174	2004

34 FT4I (T4/TBI)	IC 95p bas (quant. 2,5 %)	Quant. 2,5 %	IC 95p haut (quant. 2,5 %)	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
	µg/dL										
<b>Femmes enceintes</b>											
1 <sup>er</sup> trimestre	6,18	6,46	6,68	8,78	9,02	9,20	12,3	12,9	13,7	414	2004
2 <sup>ème</sup> trimestre	5,57	5,89	6,10	8,48	8,71	8,91	11,9	12,4	14,3	368	2004
3 <sup>ème</sup> trimestre	4,30	5,11	5,41	7,82	7,98	8,31	11,0	12,4	15,5	168	2004

35 FT4I (T4/TBI)	IC 95p bas (quant. 2,5 %)	Quant. 2,5 %	IC 95p haut (quant. 2,5 %)	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
	µg/dL										
<b>Groupe GEL Enfants, Adolescents</b>											
0 – 6 jours	3,35	5,08	7,69	9,21	10,2	11,3	13,9	20,8	31,3	53	2007
>6 jours ≤3 mois	3,39	5,48	8,85	8,76	9,87	11,1	11,2	18,0	28,9	55	2007
>3 ≤12 mois	3,41	5,68	9,48	8,53	9,70	11,0	10,1	16,8	27,8	81	2007
>1 ≤6 ans	3,36	5,93	10,4	8,13	9,37	10,8	8,55	15,0	26,2	330	2007
>6 ≤11 ans	3,25	5,97	11,0	7,78	9,06	10,5	7,63	13,9	25,4	249	2007
>11 ≤20 ans	3,12	5,91	11,2	7,49	8,79	10,3	7,05	13,2	24,9	455	2007

## 5 Résultats et Discussion

### 5.6 Triiodothyronine – T3

#### Voir également 5.4 Thyroxine – T4

Les tableaux 36 à 41 ci-dessous décrivent les plages de référence Elecsys® T3 définies dans différentes études, pour : 1. Les adultes, répartis par sexe et par âge, 2. Les femmes enceintes, réparties par trimestre de grossesse, et 3. Les enfants, répartis par âge.



36 T3

	IC 95p bas (quant. 2,5 %)	Quant. 2,5 %	IC 95p haut (quant. 2,5 %)	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
nmol/L											
<b>Fiche technique Elecys® T3'</b>		1,3						3,1		514	1996
<b>Groupe GL1 (tous les donneurs de sang)</b>	1,17	1,23	1,28	1,75	1,77	1,81	2,70	2,80	2,90	870	2004
<b>L1 Tous les hommes</b>	1,17	1,28	1,31	1,68	1,72	1,75	2,24	2,29	2,47	445	2004
L1 Hommes 20 – 39 a	1,24	1,30	1,35	1,65	1,69	1,74	2,20	2,29	2,34	286	2004
L1 Hommes 40 – 69 a	0,90	1,17	1,31	1,70	1,73	1,81	2,20	2,42	3,36	150	2004
<b>L1 Toutes les femmes</b>	1,11	1,20	1,26	1,82	1,88	1,94	2,84	2,92	3,44	425	2004
L1 Femmes 20 – 39 a	1,08	1,20	1,28	1,90	1,97	2,03	2,81	2,90	3,50	270	2004
L1 Femmes 40 – 69 a	0,98	1,17	1,28	1,58	1,64	1,76	2,37	2,70	3,26	128	2004
<b>L1 Femmes avec contracept.</b>	1,20	1,33	1,48	2,06	2,12	2,19	2,89	3,26	4,00	236	2004
L1 Femmes avec contracept. 20 – 39 a	1,20	1,33	1,48	2,06	2,14	2,20	2,81	2,92	3,96	181	2004
L1 Femmes avec contracept. 40 – 69 a	1,42	1,42	1,55	1,84	1,99	2,21	2,70	3,26	3,26	33	2004
<b>L1 Femmes sans contracept</b>	0,98	1,13	1,19	1,58	1,62	1,66	2,25	2,79	2,92	188	2004
L1 Femmes sans contracept. 20 – 39 a	1,06	1,11	1,24	1,59	1,66	1,73	2,12	2,84	2,92	88	2004
L1 Femmes sans contracept. 40 – 69 a	0,98	1,14	1,23	1,50	1,57	1,64	2,20	2,40	2,77	95	2004
<b>Groupe GL2 (Sujets sains TSH* + échographies normales)</b>	1,13	1,24	1,28	1,75	1,79	1,83	2,70	2,81	2,99	632	2004
L2 Hommes	1,13	1,28	1,31	1,66	1,72	1,75	2,23	2,29	2,51	332	2004
L2 Femmes	1,08	1,23	1,28	1,85	1,92	1,99	2,88	2,97	3,50	300	2004
<b>Groupe GL3 (Crit. NACB pour TSH* + échographies normales)</b>	1,14	1,26	1,30	1,73	1,77	1,81	2,66	2,75	2,97	448	2004
L3 Hommes	0,89	1,28	1,31	1,65	1,70	1,75	2,21	2,29	2,66	274	2004
L3 Femmes	1,06	1,23	1,30	1,85	1,94	2,01	2,88	2,97	3,96	174	2004
<b>Résultats pour diverses localisations</b>											
Groupe A (euthyroïde)		1,17			1,81			2,73		126	2003
Thaïlande 1999		0,93			1,59			2,72		967	1999

37 T3

	IC 95p bas (quant. 2,5 %)	Quant. 2,5 %	IC 95p haut (quant. 2,5 %)	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
nmol/L											
<b>Femmes enceintes</b>											
1 <sup>er</sup> trimestre	1,52	1,61	1,66	2,18	2,24	2,28	3,28	3,53	3,91	415	2004
2 <sup>ème</sup> trimestre	1,83	1,98	2,15	2,77	2,84	2,91	3,79	4,03	4,40	368	2004
3 <sup>ème</sup> trimestre	1,87	2,08	2,21	3,00	3,10	3,18	3,93	4,02	5,01	169	2004

38 T3

	IC 95p bas (quant. 2,5 %)	Quant. 2,5 %	IC 95p haut (quant. 2,5 %)	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
nmol/L											
<b>Groupe GEL Enfants, Adolescents</b>											
0 – 6 jours	0,92	1,12	1,35	2,05	2,43	2,90	3,32	4,43	5,89	100	2007
>6 jours ≤3 mois	1,00	1,23	1,52	2,09	2,54	3,08	3,07	4,22	5,81	95	2007
>3 ≤12 mois	1,05	1,32	1,66	2,11	2,60	3,20	2,88	4,07	5,74	101	2007
>1 ≤6 ans	1,09	1,42	1,84	2,07	2,61	3,28	2,59	3,80	5,58	342	2007
>6 ≤11 ans	1,07	1,43	1,91	1,94	2,49	3,20	2,34	3,55	5,37	267	2007
>11 ≤20 ans	1,02	1,40	1,92	1,81	2,35	3,05	2,15	3,34	5,18	473	2007

39 T3

	IC 95p bas (quant. 2,5 %)	Quant. 2,5 %	IC 95p haut (quant. 2,5 %)	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
ng/mL											
<b>Fiche technique Elecsys® T3<sup>1</sup></b>		0,8						2,0		514	1996
<b>Groupe GL1 (tous les donneurs de sang)</b>	0,76	0,8	0,83	1,14	1,15	1,18	1,76	1,82	1,89	870	2004
<b>L1 Tous les hommes</b>	0,76	0,83	0,85	1,09	1,12	1,14	1,46	1,49	1,61	445	2004
L1 Hommes 20 – 39 a	0,81	0,85	0,88	1,07	1,10	1,13	1,43	1,49	1,52	286	2004
L1 Hommes 40 – 69 a	0,59	0,76	0,85	1,11	1,13	1,18	1,43	1,58	2,19	150	2004
<b>L1 Toutes les femmes</b>	0,72	0,78	0,82	1,18	1,22	1,26	1,85	1,90	2,24	425	2004
L1 Femmes 20 – 39 a	0,70	0,78	0,83	1,24	1,28	1,32	1,83	1,89	2,28	270	2004
L1 Femmes 40 – 69 a	0,64	0,76	0,83	1,03	1,07	1,15	1,54	1,76	2,12	128	2004
<b>L1 Femmes avec contracept.</b>	0,78	0,87	0,96	1,34	1,38	1,43	1,88	2,12	2,60	236	2004
L1 Femmes avec contracept. 20 – 39 a	0,78	0,87	0,96	1,34	1,39	1,43	1,83	1,90	2,58	181	2004
L1 Femmes avec contracept. 40 – 69 a	0,92	0,92	1,01	1,20	1,30	1,44	1,76	2,12	2,12	33	2004
<b>L1 Femmes sans contracept</b>	0,64	0,74	0,77	1,03	1,05	1,08	1,46	1,82	1,90	188	2004
L1 Femmes sans contracept. 20 – 39 a	0,69	0,72	0,81	1,04	1,08	1,13	1,38	1,85	1,90	88	2004
L1 Femmes sans contracept. 40 – 69 a	0,64	0,74	0,80	0,98	1,02	1,07	1,43	1,56	1,80	95	2004
<b>Groupe GL2 (TSH* + échographie normale + Sujets sains échographies normales)</b>	0,74	0,81	0,83	1,14	1,17	1,19	1,76	1,83	1,95	632	2004
L2 Hommes	0,74	0,83	0,85	1,08	1,12	1,14	1,45	1,49	1,63	332	2004
L2 Femmes	0,70	0,80	0,83	1,20	1,25	1,30	1,87	1,93	2,28	300	2004
<b>Groupe GL3 org (Crit. NACB pour TSH* + échographie normale)</b>	0,74	0,82	0,85	1,13	1,15	1,18	1,73	1,79	1,93	448	2004
L3 Hommes	0,58	0,83	0,85	1,07	1,11	1,14	1,44	1,49	1,73	274	2004
L3 Femmes	0,69	0,80	0,85	1,20	1,26	1,31	1,87	1,93	2,58	174	2004
<b>Résultats pour diverses localisations</b>											
Groupe A (euthyroïde)		0,76			1,18			1,78		126	2003
Thaïlande 1999		0,61			1,04			1,77		967	1999

40 T3

	IC 95p bas (quant. 2,5 %)	Quant. 2,5 %	IC 95p haut (quant. 2,5 %)	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
ng/mL											
<b>Femmes enceintes</b>											
1 <sup>er</sup> trimestre	0,99	1,05	1,08	1,42	1,46	1,48	2,14	2,30	2,55	415	2004
2 <sup>ème</sup> trimestre	1,19	1,29	1,40	1,80	1,85	1,89	2,47	2,62	2,86	368	2004
3 <sup>ème</sup> trimestre	1,22	1,35	1,44	1,95	2,02	2,07	2,56	2,62	3,26	169	2004

41 T3

	IC 95p bas (quant. 2,5 %)	Quant. 2,5 %	IC 95p haut (quant. 2,5 %)	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
ng/mL											
<b>Groupe GEL Enfants, Adolescents</b>											
0 – 6 jours	0,60	0,73	0,88	1,33	1,59	1,89	2,16	2,88	3,84	100	2007
>6 jours ≤3 mois	0,65	0,80	0,99	1,36	1,65	2,00	2,00	2,75	3,78	95	2007
>3 ≤12 mois	0,68	0,86	1,08	1,37	1,69	2,09	1,88	2,65	3,74	101	2007
>1 ≤6 ans	0,71	0,92	1,20	1,35	1,70	2,14	1,69	2,48	3,63	342	2007
>6 ≤11 ans	0,69	0,93	1,25	1,27	1,62	2,08	1,53	2,31	3,50	267	2007
>11 ≤20 ans	0,66	0,91	1,25	1,18	1,53	1,99	1,40	2,18	3,37	473	2007

En résumé, les données issues des différentes cohortes confirment les plages de référence décrites dans la fiche technique. Les limites de référence sont légèrement plus étroites pour la T3, ce qui reflète les différences régionales et l'influence des critères d'inclusion/exclusion pour la sélection de la cohorte.

La cohorte de Thaïlande présente une nette baisse des valeurs pour la plage de référence inférieure (quantile 2,5%) et la médiane.

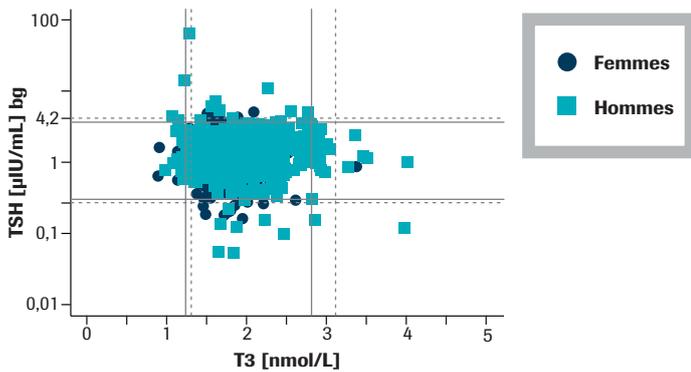
On constate une dépendance à l'augmentation de la concentration en TBG due à la prise de contraception orale. On observe des résultats Elecsys® T3 nettement plus hauts dans le groupe de femmes sous contraception (GL1 Femmes sous contraception) par rapport au groupe de femmes sans contraception (GL1 Femmes sans contraception). Les résultats du groupe de femmes sans contraception s'approchent de ceux du groupe GL1 Hommes.

Les femmes enceintes présentent des concentrations de Elecsys® T3 plus élevées, liées à l'âge gestationnel.

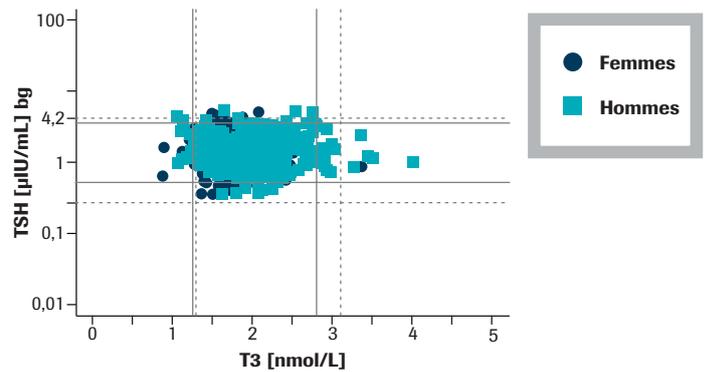
### Corrélation entre les résultats Elecsys® TSH et Elecsys® T3

Dans la figure 13, chaque graphique montre les résultats Elecsys® T3 pour les sujets des groupes GL1, GL2, GL3 et femmes enceintes, respectivement, comparés aux résultats Elecsys® TSH pour les mêmes échantillons. Les échantillons des individus masculins sont représentés par des rectangles et ceux issus des individus féminins par des cercles. Les lignes en pointillés correspondent aux quantiles 2,5 % et 97,5 % des intervalles de référence valides, tels que listés dans les fiches techniques. Les lignes continues représentent les plages de référence définies pour chaque groupe, ce qui est également décrit dans les légendes. Ces graphiques mettent en évidence la dépendance des valeurs de référence sur les critères d'inclusion et d'exclusion ainsi que les variations de ces valeurs au cours d'une grossesse. Ces résultats soulignent l'intérêt d'appliquer des plages de référence adaptées à chaque cohorte, comme par ex. des plages de référence spécifiques pour les femmes enceintes.

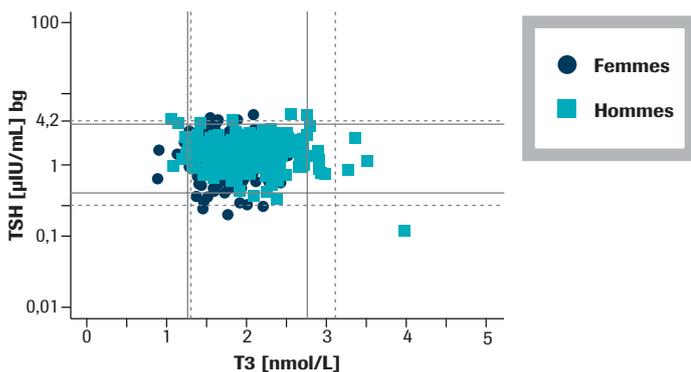
**Groupe GL1 – tous donneurs de sang (n = 869 : 445 femmes, 424 hommes)**



**Groupe GL2 – TSH+Sono NAD (n=643 : 338 femmes, 305 hommes)**



**Groupe GL3 (TSH NACB) (n=447 : 274 femmes, 173 hommes)**



**Femmes enceintes (n=957 : 418 1<sup>er</sup> trim., 369 2<sup>ème</sup> trim., 170 3<sup>ème</sup> trim.)**

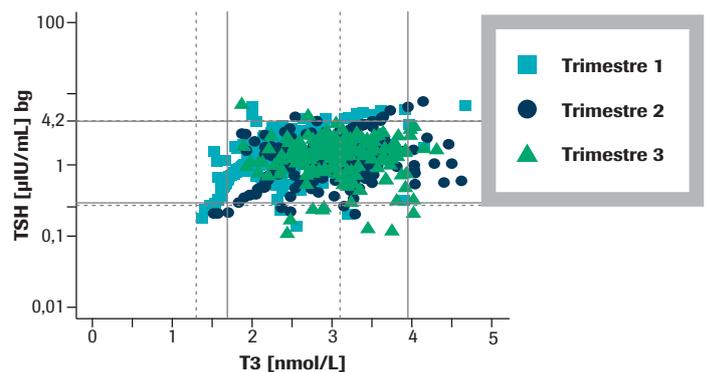


Figure 13: Corrélation entre les résultats Elecsys® T3 et Elecsys® TSH.

# 5 Résultats et Discussion

## 5.7 Anticorps anti-récepteur TSH – Anti-TSHR

L'hyperthyroïdie de la maladie de Basedow (hyperthyroïdie auto-immune) est typiquement causée par les anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH, et le dosage de ces anticorps peut être utile dans le diagnostic et la prise en charge de la maladie.<sup>3,12,15-17</sup>

Les Ac anti TSHR peuvent être définis comme stimulants, bloquants, ou neutres, selon leur mécanisme d'action. Bien que certaines de leurs actions soient similaires à la TSH, les anticorps stimulant du TSHR ne sont pas soumis aux mécanismes de rétroaction négative que l'on associe à la TSH, et qui conduisent à une activation prolongée du TSHR. Cela aboutit à des niveaux élevés d'hormone thyroïdienne et à l'état thyrotoxicose clinique associé à la maladie de Basedow.<sup>18,19</sup>

Les indications pour la détermination des Ac anti TSHR incluent :

- La détection ou exclusion de l'hyperthyroïdie auto-immune et sa distinction de l'autonomie propagée de la thyroïde. La présence de Ac anti TSHR indiquent que la thyrotoxicose du patient est d'étiologie auto-immune plutôt que liée à un goitre nodulaire toxique.<sup>20,21</sup> Étant donné que l'objectif du traitement de la maladie de Basedow n'est pas le même que le traitement d'autres formes de thyrotoxicoses, il est

clairement utile de procéder à une détermination initiale des Ac anti TSHR.

- Le suivi thérapeutique des patients atteints de la maladie de Basedow et la prédiction de rechute, constituant ainsi une aide majeure à la décision pour la gestion du traitement. Les taux d'Ac anti TSHR ont tendance à chuter durant la pharmacothérapie anti-thyroïdienne de la maladie de Basedow. Un niveau bas ou une absence d'Ac anti TSHR après une période de traitement médicamenteux peut indiquer une rémission de la maladie, et par conséquent amener à envisager un retrait du traitement.<sup>22-24</sup>
- Le dosage des Ac anti TSHR au cours du dernier trimestre de grossesse. Les Ac anti TSHR étant des anticorps de classe IgG, ils traversent le placenta et peuvent causer une maladie de la thyroïde néonatale. Ainsi, le dosage des Ac anti TSHR durant la grossesse pour les patientes présentant un antécédent de maladie thyroïdienne est important pour déterminer le risque de maladie thyroïdienne chez le nouveau-né.<sup>25,26</sup>

Les tableaux 42 et 43 décrivent les résultats d'Elecsys® Anti-TSHR déterminés pour le groupe LIFE adulte et enfant.

42 Anti-TSHR	IC 95p bas (quant. 50%)	Quant. 50%	IC 95p haut (quant. 50%)	IC 95p bas (quant. 97,5%)	Quant. 97,5%	IC 95p haut (quant. 97,5%)	N	Année de publ.
IU/L								
<b>Fiche technique Elecsys® Anti-TSHR<sup>®</sup></b>					1,22		436	2013
<b>LIFE Adultes</b>	0,90	0,90	0,90	1,30	1,36	1,44	4314	2013
tous les patients hommes (sujets sains)	0,90	0,90	0,90	1,33	1,40	1,51	2572	2013
homme <40 ans	0,90	0,90	0,90	1,06	1,10	1,83	125	2013
homme ≥40 et <70 ans	0,90	0,90	0,90	1,33	1,40	1,51	1889	2013
homme ≥70 ans	0,90	0,90	0,90	1,27	1,48	1,71	558	2013
toutes les patientes femmes (sujets sains)	0,90	0,90	0,90	1,18	1,26	1,38	1742	2013
femme <40 ans	0,90	0,90	0,90	0,95	1,07	1,84	118	2013
femme ≥40 et <70 ans	0,90	0,90	0,90	1,15	1,21	1,33	1308	2013
femme ≥70 ans	0,90	0,90	0,90	1,30	1,51	2,69	316	2013

43 Anti-TSHR	IC 95p bas (quant. 50%)	Quant. 50%	IC 95p haut (quant. 50%)	IC 95p bas (quant. 97,5%)	Quant. 97,5%	IC 95p haut (quant. 97,5%)	N	Année de publ.
IU/L								
<b>LIFE Enfant</b>								
>3 ≤12 mois	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	0,94	1,00	19	2016
>1 ≤6 ans	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	0,97	1,07	143	2016
>6 ≤11 ans	<0,3	<0,3	<0,3	0,92	1,02	1,14	170	2016
>11 ≤20 ans	<0,3	<0,3	<0,3	0,98	1,05	1,25	145	2016

Les limites supérieures Elecsys® Anti-TSHR pour la cohorte d'individus sains décrite dans la fiche technique Elecsys® Anti-TSHR est de 1,22 IU/L (97,5<sup>ème</sup> percentile). Le seuil optimal de 1,75 IU/L avec une sensibilité de 96 % et une spécificité de 99 % a été déterminé dans l'étude décrite

dans la fiche technique, en calculant la courbe de la fonction d'efficacité du récepteur (ou ROC). Les résultats générés dans les deux études sont comparables et n'ont pas permis de déceler une influence de l'âge ou du sexe.

## 5 Résultats et Discussion

### 5.8 Anticorps anti-thyropéroxydase – Anti-TPO

On constate des titres élevés d'anticorps anti-TPO dans diverses formes de thyroïdites auto-immunes.<sup>31,32</sup>

Des titres d'anti-TPO élevés sont observés pour 90 % des patients atteints de thyroïdite de Hashimoto chronique. Dans le cas de la maladie de Basedow, 70 % des patients présentent un titre élevé.<sup>32-34</sup> Bien que la sensibilité de la procédure de diagnostic puisse être améliorée par le biais d'une détermination simultanée d'autres anticorps anti-thyroïdiens (Elecsys® Anti-Tg, Elecsys® Anti-TSHR), un résultat négatif n'exclut pas l'éventualité d'une maladie auto-immune. L'ampleur du titre d'anticorps n'est pas corrélée à l'activité clinique de la maladie.<sup>33-35</sup> Des titres élevés au départ peuvent devenir négatifs après de longues périodes de maladie ou durant une rémission. Si les anticorps réapparaissent après la rémission, alors une rechute est probable.<sup>54</sup>

Il est recommandé de mesurer les Elecsys® Anti-TPO conjointement aux Elecsys® TSH :

- pour la détection de dysfonctionnements présumés, surtout concernant le risque à long-terme de développement d'une maladie thyroïdienne
- pendant et après la grossesse
- pour clarifier une hypothyroïdie subclinique

Les tableaux 44 à 47 décrivent les plages de référence du Elecsys® Anti-TPO déterminées dans différentes études pour 1. Les adultes, répartis par sexe et par âge, 2. Les femmes enceintes, réparties par trimestre de grossesse, et 3. Les enfants, répartis par âge. Pour les enfants, le nombre de sujets dans le groupe GEL étant trop bas pour calculer l'intervalle de confiance avec 95 % de niveau de confiance, deux tableaux distincts ont été créés. Le niveau de confiance a été abaissé à 90 %. Pour tous les autres groupes, le niveau de confiance était fixé à 95 %.

44 Anti-TPO	IC 95p bas (quant. 50%)	Quant. 50%	IC 95p haut (quant. 50%)	IC 95p bas (quant. 97,5%)	Quant. 97,5%	IC 95p haut (quant. 97,5%)	N	Année de publ.
	IU/mL							
<b>Fiche technique Elecsys® Anti-TPO<sup>h</sup></b>					34,00		208	2000
<b>Groupe GL1 (tous les donneurs de sang)</b>	13,7	14,1	14,7	92,5	186	287	870	2004
<b>L1 Tous les hommes</b>	13,0	13,5	14,1	32,9	37,1	63,4	445	2004
<b>L1 Toutes les femmes</b>	14,3	14,9	15,7	227	312	422	425	2004
<b>Groupe GL2 (TSH* + échographie normale + Sujets sains échographies normales)</b>	13,3	14,0	14,6	62,3	167	297	632	2004
L2 Hommes	12,8	13,4	14,1	31,7	37,0	63,4	332	2004
L2 Femmes	13,7	14,7	15,4	194	308	426	300	2004
<b>Groupe GL5 (Crit. NACB pour a-TPO) 90% cent.</b>	11,5	12,6	14,5	23,8	28,2	32,7	80	2004
<b>LIFE Adultes</b>	10,3	10,5	10,7	76,0	85,8	97,7	6080	2013
tous les patients hommes (sujets sains)	10,0	10,2	10,5	42,2	48,1	62,6	3418	2013
homme <40 ans	8,60	9,45	10,2	29,7	93,1	388	168	2013
homme ≥40 et <70 ans	10,30	10,50	10,7	43,9	52,4	68,9	2515	2013
homme ≥70 ans	9,00	9,50	9,98	30,3	38,4	46,9	735	2013
toutes patientes femmes (sujets sains)	10,6	10,9	11,2	111	137	173	2662	2013
femme <40 ans	9,30	10,4	11,6	89,4	304	384	173	2013
femme ≥40 et <70 ans	10,9	11,2	11,6	115	146	187	2044	2013
femme ≥70 ans	9,10	9,60	10,10	54,9	78,7	125	445	2013

45 Anti-TPO

	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
IU/mL								
<b>Femmes enceintes</b>								
1 <sup>er</sup> trimestre	10,8	11,3	11,8	47,0	64,4	119	410	2004
2 <sup>ème</sup> trimestre	9,98	10,5	11,4	30,1	50,8	101	362	2004
3 <sup>ème</sup> trimestre	12,4	13,3	14,6	40,0	123	171	165	2004

46 Anti-TPO

	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
IU/mL								
<b>Groupe GEL Enfants, Adolescents</b>								
0 - 6 jours	<5,0	<5,0	5,1	28	117	269	54	2007
>6 jours ≤3 mois	<5,0	5,9	8,0	29	47	158	57	2007
>3 ≤12 mois	<5,0	5,1	5,6	29	32	52	72	2007
>1 ≤6 ans	<5,0	<5,0	<5,0	13	13	16	327	2007
>6 ≤11 ans	7,4	8,1	8,8	17	18	26	247	2007
>11 ≤20 ans	6,9	7,4	8,1	20	26	36	457	2007

47 Anti-TPO

	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
IU/mL								
<b>LIFE Enfant</b>								
>3 ≤12 mois	5,69	8,79	6,87	11,4	12,4	14,5	83	2016
>1 ≤6 ans	8,05	8,65	9,60	16,3	18,1	20,9	190	2016
>6 ≤11 ans	8,01	8,72	9,20	17,3	19,8	24,3	257	2016
>11 ≤20 ans	8,22	8,22	9,70	16,7	26,5	58,6	216	2016

La sélection des critères d'inclusion et d'exclusion a une influence nette sur les niveaux de seuil. Le groupe de donneurs de sang non sélectionné (GL1), les groupes GL2 et LIFE présentent des valeurs bien plus élevées. Ces résultats sont dus au groupe de femmes, qui montraient principalement des valeurs plus hautes.

Le groupe GL5 sélectionné sur la base des critères NACB pour la détermination de l'intervalle de référence de Elecsys® Anti-TPO et Elecsys® Anti-Tg (comme les hommes de moins de 30 ans seulement) montre, avec 28,1 IU/mL, un seuil inférieur comparé à Elecsys® Anti-TPO. Le seuil de 34 IU/mL défini présentement dans la fiche technique est proche de la limite supérieure de l'intervalle de confiance de 95 % à 32,68 IU/mL dans la cohorte GL5.

Le seuil publié par EQALIS est le plus bas avec un quantile 95 % limite de 19 IU/mL.

Pour les femmes enceintes, les concentrations en Elecsys® Anti-TPO sont légèrement plus élevées au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre. On n'observe pas de différence significative entre les trois trimestres.

# 5 Résultats et Discussion

## 5.9 Anticorps anti-thyroglobuline – Anti-Tg

Le test Elecsys® Anti-Tg<sup>i</sup> est destiné au suivi de l'évolution de la thyroïdite auto-immune et pour le diagnostic différentiel :

- cas de thyroïdite auto-immune présumée d'origine inconnue avec des résultats de test Anti-TPO négatifs
- maladie de Basedow sans infiltration lymphoïde
- pour exclure l'éventualité d'une interférence des auto-anticorps anti-Tg dans le test Tg

On trouve chez les sujets atteints de thyroïdite auto-immune des concentrations élevées d'anticorps anti-Tg.<sup>37,38</sup> On observe de hautes concentrations d'Anti-Tg combinées à des Anti-TPO chez la majorité des patients atteints de thyroïdite avec infiltration lymphoïde chronique (maladie de Hashimoto).<sup>38</sup> La fréquence des anticorps anti-thyroglobuline est d'environ 50 - 80 % chez les sujets atteints de thyroïdite auto-immune, y compris la maladie de Hashimoto, et d'environ 30 - 50 % chez les individus atteints de la maladie de Basedow.<sup>38-41</sup> Le test Anti-Tg peut aussi fournir de précieuses informations pour :

- le suivi de l'évolution de la thyroïdite de Hashimoto
- le diagnostic différentiel

Cela prend en compte les cas de thyroïdite auto-immune présumée d'origine inconnue avec des résultats de tests Anti-TPO négatifs<sup>34,42</sup> et implique de distinguer la thyroïdite de Hashimoto d'un goitre nodulaire non toxique ou d'autres formes de thyroïdites.<sup>39</sup>

Les anti-Tg ont également été signalés comme un marqueur de diagnostic de substitution utile pour différencier le cancer de la thyroïde lorsque le sérum Tg est négatif<sup>43</sup> et pour exclure l'éventualité d'une interférence des auto-anticorps anti-Tg lors du dosage du sérum Tg par un test Tg.<sup>45,56</sup>

Les tableaux 48 à 51 décrivent les plages de référence du Elecsys® Anti-Tg déterminées dans différentes études pour 1. Les adultes, répartis par sexe et par âge, 2. Les femmes enceintes, réparties par trimestre de grossesse, et 3. Les enfants, répartis par âge. Pour les enfants, le nombre de sujets dans le groupe GEL étant trop faible pour calculer l'intervalle de confiance avec 95 % de niveau de confiance, deux tableaux distincts ont été créés. Le niveau de confiance a été abaissé à 90 %. Pour tous les autres groupes, le niveau de confiance était fixé à 95 %.

48 Anti-Tg	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
	IU/mL							
<b>Fiche technique Elecsys® Anti-Tg<sup>i</sup></b>					115		392	2001
<b>Groupe GL1 (tous les donneurs de sang)</b>	17,2	17,6	18,2	313	400	455	870	2004
<b>L1 Tous les hommes</b>	16,2	16,7	17,3	36,6	67,3	188	445	2004
<b>L1 Toutes les femmes</b>	18,1	18,9	20,3	443	492	623	425	2004
<b>Groupe GL2 (TSH* + échographie normale + Sujets sains échographies normales)</b>	16,4	16,9	17,6	218	350	415	632	2004
L2 Hommes	15,7	16,3	16,9	33,7	72,0	248	332	2004
L2 Femmes	17,2	18,2	19,2	402	436	531	300	2004
<b>Groupe GL5 (Crit. NACB pour a-TPO) cent. 90 %</b>	18,6	23,7	25,0	25,0	33,5	98,1	80	2004
<b>LIFE Adultes</b>	17,6	17,8	18,0	172	200	245	5047	2013
tous les patients hommes (sujets sains)	16,7	17,0	17,3	57,5	66,7	87,7	2863	2013
homme <40 ans	17,8	19,6	21,4	76,8	175	388	145	2013
homme ≥40 et <70 ans	16,9	17,2	17,6	57,7	70,1	106	2110	2013
homme ≥70 ans	15,3	15,9	16,3	29,4	38,0	63,7	608	2013
toutes les patientes femmes (sujets sains)	18,7	19,1	19,5	331	385	412	2184	2013
femme <40 ans	18,0	19,8	21,4	221	369	555	139	2013
femme ≥40 et <70 ans	19,0	19,5	20,0	340	397	422	1667	2013
femme ≥70 ans	16,6	17,5	18,0	141	273	415	378	2013

49 Anti-Tg	IC 95p bas (quant. 50%)	Quant. 50%	IC 95p haut (quant. 50%)	IC 95p bas (quant. 97,5%)	Quant. 97,5%	IC 95p haut (quant. 97,5%)	N	Année de publ.
	IU/mL							
<b>Femmes enceintes</b>								
1 <sup>er</sup> trimestre	18,1	18,7	19,8	333	398	511	418	2004
2 <sup>ème</sup> trimestre	16,0	16,5	17,4	85,2	139	195	369	2004
3 <sup>ème</sup> trimestre	17,0	17,4	17,9	37,2	62,1	370	170	2004

50 Anti-Tg	IC 95p bas (quant. 50%)	Quant. 50%	IC 95p haut (quant. 50%)	IC 95p bas (quant. 97,5%)	Quant. 97,5%	IC 95p haut (quant. 97,5%)	N	Année de publ.
	IU/mL							
<b>Groupe GEL Enfants, Adolescents</b>								
0 - 6 jours	<10,0	13	24,6	97,6	134	295	57	2007
>6 jours ≤3 mois	14,6	23	33,3	125	146	182	83	2007
>3 ≤12 mois	<10,0	13	17,0	103	130	180	91	2007
>1 ≤6 ans	11,8	13	12,9	27,0	38	57,1	337	2007
>6 ≤11 ans	12,3	13	13,7	29,7	37	77,1	253	2007
>11 ≤20 ans	13,4	14	14,6	37,8	64	191	463	2007

51 Anti-Tg	IC 95p bas (quant. 50%)	Quant. 50%	IC 95p haut (quant. 50%)	IC 95p bas (quant. 97,5%)	Quant. 97,5%	IC 95p haut (quant. 97,5%)	N	Année de publ.
	IU/mL							
<b>LIFE Enfant</b>								
>3 ≤12 mois	12,8	14,1	15,7	19,4	21,9	26,2	22,0	2016
>1 ≤6 ans	15,3	16,1	17,7	24,4	27,3	30,0	160	2016
>6 ≤11 ans	15,6	16,3	17,3	25,2	29,7	45,9	197	2016
>11 ≤20 ans	15,2	16,5	17,6	33,3	71,7	104	170	2016

Le groupe non-sélectionné de donneurs de sang, GL1, le groupe GL2 et le groupe LIFE adult présentent des valeurs nettement supérieures en comparaison à GL5. Ces résultats sont liés au groupe de femmes, qui présentait en majorité des valeurs supérieures par rapport au groupe d'hommes.

Le groupe GL5 a été sélectionné sur la base des critères NACB pour la détermination de l'intervalle de référence d'Elecsys® Anti-TPO et Elecsys® Anti-Tg (c'est-à-dire seulement les hommes de moins de 30 ans). GL5 montre avec 33 IU/mL au test Elecsys® Anti-Tg, un seuil nettement inférieur comparé à la fiche technique Elecsys® Anti-Tg (115 IU/mL). Ce seuil n'est toujours pas couvert par la limite supérieure du quantile 95 % dans le groupe GL5 (98 IU/mL). Cette observation reflète l'impact de la sélection de cohorte.

Pour les femmes enceintes, les concentrations d'Elecsys® Anti-Tg sont nettement plus élevées au 1<sup>er</sup> trimestre en comparaison avec le 2<sup>ème</sup> et le 3<sup>ème</sup> trimestre. Les résultats des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres sont presque identiques.

# 5 Résultats et Discussion

## 5.10 Thyroglobuline – Tg

La synthèse des T3 et T4 par la Thyroglobuline (Tg) est régulée par la TSH, les niveaux d'iode intra-thyroïdien et la présence d'anticorps stimulants. Durant la synthèse de la Tg par les thyrocytes et le transport de la Tg jusqu'aux follicules, de petites quantités de la protéine peuvent passer dans le flux sanguin. Ainsi, on peut détecter de faibles concentrations de Tg dans le sang d'individus sains qui ne souffrent pas de maladies thyroïdiennes.<sup>46</sup>

Des concentrations de Tg élevées ont été signalées dans de nombreuses pathologies thyroïdiennes, comme la maladie de Hashimoto, la maladie de Basedow, l'adénome de la thyroïde, et le carcinome de la thyroïde. La détermination de Tg peut aussi aider à distinguer une thyroïdite subaiguë d'une fausse thyrotoxicose. Dans les cas d'hypothyroïdie congénitale la détermination de la Tg peut être utilisée pour différencier l'absence totale de glande thyroïdienne et l'hypoplasie thyroïdienne ou d'autres troubles pathologiques.<sup>13,47,48</sup>

La principale application des tests de Tg concerne le suivi post-opératoire des patients atteints de carcinomes thyroïdiens différenciés (CTD). Une hausse générale de la prévalence de CTD a conduit à un nombre plus élevé de patients ayant subi une thyroïdectomie et qui nécessitent un suivi à vie pour maladie chronique ou récurrente.<sup>48,49</sup> Puisque la thyroïde est la seule source connue de Tg, le taux de Tg dans le sérum atteint une concentration très basse, voire indétectable, après une thyroïdectomie totale ou sub-totale et une ablation réussie des tissus thyroïdiens résiduels à l'iode radioactif. Un niveau détectable de Tg dans le sérum après une thyroïdectomie peut être un signe de CTD chronique ou récurrent. Par conséquent, des niveaux de Tg qui augmentent de façon significative sont interprétés comme un signe de récurrence de la maladie.<sup>50-56</sup> Les patients ayant subi une thyroïdectomie partielle peuvent présenter des niveaux de Tg toujours mesurables selon la quantité résiduelle de tissus après chirurgie.

Le tableau 52 ci-dessous décrit les résultats du test Elecsys® Tg déterminés dans l'étude MCE.

52 Tg	IC 95p bas (quant. 2,5 %)	Quant. 2,5 %	IC 95p haut (quant. 2,5 %)	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
	ng/mL										
Fiche technique Elecsys® Tg <sup>1</sup>		3,5						77		478	2012

# 5 Résultats et Discussion

## 5.11 Calcitonine – hCT

La calcitonine est métabolisée dans le foie et les reins et régulée par les niveaux de calcium dans le sérum. Physiologiquement, la calcitonine a des effets sur le métabolisme du calcium et du phosphore. C'est un inhibiteur de la résorption osseuse qui prévient la perte osseuse durant des périodes de stress du calcium (comme la grossesse, la lactation et la croissance).<sup>57,58</sup>

Le syndrome clinique le plus proéminent que l'on peut associer à une hypersécrétion désordonnée de hCT est le carcinome médullaire thyroïdien (CMT), une tumeur des cellules thyroïdiennes responsables de la sécrétion de calcitonine, qui constitue 5 - 10 % des cancers thyroïdiens. 75 - 80 % des cas apparaissent de façon sporadique et le reste sous la forme d'un trait autosomique dominant. Des Directives de Prise en charge du CMT ont été développées par l'American Thyroid Association et recommandent des dosages de la calcitonine dans la stratification du risque / sélection du traitement dans les CMT héréditaires et dans l'évaluation et le traitement post-thyroïdectomie.<sup>59,60</sup> Ces recommandations ont été avalisées par la European Thyroid Association puis étendues au dosage de la calcitonine dans le sérum pour les patients présentant des nodules thyroïdiens,

par un Panel d'Experts Européens.<sup>61</sup> Des niveaux de calcitonine modérément élevés peuvent être faussement positifs, soit pour des raisons techniques, soit à cause de la présence d'une autre pathologie rare (par ex. d'autres tumeurs neuroendocrines, une hyperparathyroïdie, une insuffisance rénale, etc...). Par conséquent, le Panel d'Experts Européens recommande que les sujets présentant un niveau élevé de calcitonine basale soient soumis à un test de stimulation, soit par injection de pentagastrin, soit avec une perfusion rapide de calcium. La plupart des CMT réagissent à la stimulation avec une augmentation significative des niveaux de hCT.<sup>62,63</sup>

Le tableau 53 ci-dessous décrit le résultat de la hCT déterminé dans l'étude MCE pour la calcitonine.

Les taux d'Elecsys® hCT dans le sérum pour les hommes adultes sont nettement plus hauts que ceux des femmes adultes, alors que le tabagisme peut conduire à une hausse supplémentaire du taux de calcitonine dans le sérum. Ces observations sont conformes à la documentation.<sup>64-66</sup>

53 hCT	IC 95p bas (quant. 95%)	Quant. 95%	IC 95p haut (quant. 95%)	IC 95p bas (quant. 97,5%)	Quant. 97,5%	IC 95p haut (quant. 97,5%)	N	Année de publ.
	pg/mL							
<b>Fiche technique Elecsys® hCT femme<sup>k</sup></b>				5,17	6,40	9,82	193	2013
femme fumeuse	5,91	6,81	7,49	5,91	7,49	7,49	27	2013
femme non-fumeuse	3,16	3,84	6,37	3,58	4,30	6,75	142	2013
<b>Fiche technique Elecsys® hCT homme</b>				8,31	9,52	14,3	162	2013
homme fumeur	8,31	8,47	10,9	8,31	10,9	10,9	29	2013
homme non-fumeur	6,73	7,72	14,3	7,22	9,52	14,32	102	2013

Le tableau 54 ci-dessous décrit les résultats hCT déterminés pour les enfants dans l'étude LIFE enfant.

54 hCT	IC 95p bas (quant. 50 %)	Quant. 50 %	IC 95p haut (quant. 50 %)	IC 95p bas (quant. 97,5 %)	Quant. 97,5 %	IC 95p haut (quant. 97,5 %)	N	Année de publ.
	pg/mL							
<b>LIFE Enfant de sexe féminin</b>								
>3 ≤12 mois	7,07	10,7	13,9	20,6	26,3	27,8	23	2016
>1 ≤6 ans	2,55	3,07	3,98	7,08	8,68	11,0	70	2016
>6 ≤11 ans	1,97	2,29	2,66	5,84	7,42	8,12	97	2016
>11 ≤20 ans			0,99	2,01	3,96	6,53	70	2016
<b>LIFE Enfant de sexe masculin</b>								
>3 ≤12 mois	8,65	10,6	14,0	51,5	26,6	28,4	37	2016
>1 ≤6 ans	3,33	4,12	5,54	8,59	13,0	22,7	76	2016
>6 ≤11 ans	3,31	4,01	4,71	7,38	9,81	12,1	101	2016
>11 ≤20 ans	0,67	1,12	2,06	2,14	4,11	5,45	76	2016

Les résultats d'Elecsys® hCT pour les groupes LIFE enfants de sexe féminin et masculin ne montrent pas de différences significatives. En général, les niveaux d'Elecsys® hCT sont relativement élevés chez les nourrissons, puis déclinent rapidement et sont relativement stables de l'enfance (autour de l'âge de 11 ans) jusqu'à l'âge adulte.

# 6 Concentrations d'Elecsys® TSH, Elecsys® FT4 et Elecsys® FT3 dans le sérum de patients euthyroïdiens hospitalisés et ambulatoires

Une des principales problématiques rencontrées par les médecins est de savoir dans quelle mesure les algorithmes des diagnostics thyroïdiens de laboratoire peuvent être appliqués avec fiabilité à des patients hospitalisés et ambulatoires présentant un large spectre de maladies non-endocrines. L'objectif de cet article est d'identifier les caractéristiques des diagnostics de laboratoire qui doivent être prises en compte lors de l'exclusion d'un dysfonctionnement de la thyroïde pour des patients en unité de soins intensifs (USI), présentant une maladie cardiaque (MC) ou rhumatismale (MR), un diabète de type 2 (DB2) ou une insuffisance rénale (IR). Nous présentons et comparons les déterminants généraux et particuliers à ces groupes des concentrations dans le sérum de Thyroid-Stimulating Hormone (TSH), de thyroxine libre (FT4) et de triiodothyronine (FT3) observées dans une étude du Leipzig University Hospital réalisée sur 120 patients sélectionnés pour chaque maladie, ainsi que les concentrations enregistrées dans la littérature spécialisée.

## 1. Déterminants de l'Elecsys® TSH dans le sérum

La répartition par groupe des concentrations de TSH (Figure 14) présente des valeurs nettement inférieures chez les patients USI et MR par rapport aux autres groupes.

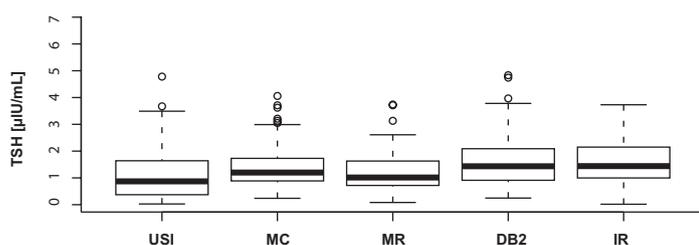


Figure 14 : Boxplot présentant les résultats de Elecsys® TSH pour différents groupes de patients.

Les concentrations médianes diffèrent légèrement entre les groupes MC, DB2 et IR. Les déterminants potentiels de la concentration d'Elecsys® TSH comprennent :

## Déterminants généraux

Les facteurs de baisse des niveaux de TSH peuvent être : une maladie aiguë (infection, etc.), le stade sévère (pré-terminal) de progression d'une maladie (comme la septicémie), la chirurgie, le jeûne, ou le tabagisme. D'autres facteurs sont principalement d'ordre pharmacologique : dopamine, héparine, inhibiteurs calciques, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

La cirrhose du foie et l'hypercholestérolémie peuvent augmenter les taux de TSH, de même que le stress ou la ménopause. Certains médicaments, comme le lithium, les bêta-bloquants, et les opiacés, ont un effet similaire.

## Déterminants spécifiques aux groupes

### • USI

Le syndrome de dyshormonémie euthyroïdienne (résultats anormaux de la fonction thyroïdienne dans un contexte exempt de maladie thyroïdienne) est courant chez les patients USI. On associe la maladie mortelle avec une régulation négative centrale de la TSH et une baisse simultanée de la FT3, et, particulièrement au stade terminal, de la FT4.

### • MR

Les glucocorticoïdes et AINS diminuent les niveaux de TSH basale, expliquant sans aucun doute la tendance à la baisse des valeurs pour ce groupe.

### • DB2

Les niveaux de TSH ont faiblement varié. Des niveaux relativement élevés, approchant de 5 mU/L, peuvent être observés individuellement chez les patients, probablement liés à une hypercholestérolémie.

### • IR

L'impact de la dialyse sur la TSH est contesté, cependant les niveaux peuvent augmenter dans certains cas.

## 2. Déterminants de l'Elecsys® FT4 dans le sérum

La répartition des concentrations d'Elecsys® FT4 par groupe (Figure 15) montre une nette diminution chez les patients USI, mais aussi une tendance à la baisse des taux chez les patients IR, par rapport aux groupes MC, DB2 et MR.

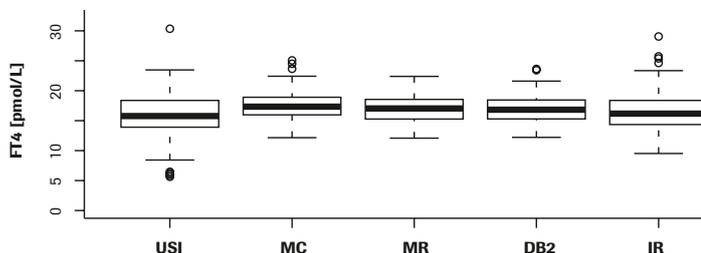


Figure 15 : Boxplot présentant les résultats de Elecsys® FT4 pour différents groupes de patients.

Pour tous les groupes, le nombre attendu de points de données pour un nombre plus ou moins pertinent de résultats Elecsys® FT4 dépassait le quantile 97,5 % chez les donneurs de sang, à savoir 22 pmol/L. Cette augmentation a été observée principalement dans les groupes USI, MC, et KI. De surcroît, on constate d'importantes variations des valeurs entre les patients USI et IR. Les déterminants potentiels pour les valeurs de FT4 comprennent :

### Déterminants généraux

Les maladies associées à des taux élevés de FT4 incluent l'anorexie mentale, la cirrhose décompensée du foie, et les troubles psychologiques aigus. Certains médicaments, comme les bêta-bloquants, l'héparine, l'aspirine/les AINS, ainsi que le furosémide, qui empêche la liaison des T4 aux protéines plasmatiques, ont un effet similaire.

Des valeurs inférieures de FT4 sérum ont été observées en réaction à certains traitements comme le fenclofénac, le furosémide, le lithium, le propranolol, le phénobarbital, le phénylbutazone et la phénytoïne.

### Déterminants spécifiques aux groupes

#### • USI

Le syndrome de dys-hormonémie euthyroïdienne est une explication courante du taux de FT4 faible chez des patients atteints d'une maladie mortelle ou critique. La régulation négative centrale de la TSH conduit à une diminution de la FT3 et, notamment au stade terminal, de la FT4.

#### • MC

Certains médicaments peuvent avoir un effet sur les concentrations d'hormone thyroïdienne chez ces patients prenant plusieurs traitements médicamenteux. Ainsi, les bêta-bloquants tels que le propranolol, qui diminue la conversion périphérique de la T4 vers la T3, peut expliquer les niveaux supérieurs de FT4 chez certains patients de ce groupe.

#### • IR

L'IR chronique fait baisser les concentrations de FT3 et FT4, expliquant la tendance à la baisse des taux pour ce groupe. Une hausse de la FT4 est observée à la suite d'une hémodialyse, ce qui peut être lié à l'administration d'héparine.

## 3. Déterminants Elecsys® FT3 dans le sérum

La répartition par groupes des concentrations de FT3 (Figure 16) montre une nette baisse chez les patients USI.

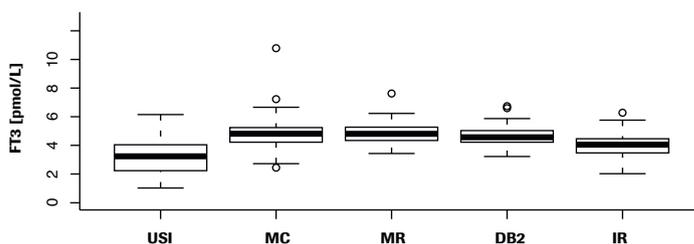


Figure 16 : Boxplot présentant les résultats de Elecsys® FT3 pour différents groupes de patients.

Les valeurs avaient également tendance à plus faibles dans le groupe IR par rapport aux patients MC, MR ou DB2. Chaque sérum MC montre une tendance vers des concentrations plus faibles. Les déterminants potentiels pour les valeurs de FT3 comprennent :

### Déterminants généraux

Les facteurs de baisse des concentrations de FT3 peuvent être une maladie aiguë (infection, etc.), le stade sévère de progression d'une maladie (comme la septicémie), un âge avancé, une IR chronique, ou une chirurgie. Certains médicaments, comme les gluco-corticoïdes et les bêta-bloquants, ont un effet similaire.

L'aspirine/les AINS augmentent la FT3 en brisant le lien de cette hormone avec les protéines plasmatiques. Le stress post-traumatique peut aussi impacter les taux de FT3 à la hausse.

## Déterminants spécifiques aux groupes

### • USI

Le syndrome de dysfonctionnement euthyroïdien est une cause courante des faibles taux de FT3 observés chez les patients atteints d'une maladie mortelle ou critique. La régulation négative centrale de la TSH conduit à une diminution de la FT3, et, particulièrement au stade terminal, de la FT4.

### • MC

Certains médicaments peuvent avoir un effet sur les concentrations d'hormone thyroïdienne chez ces patients prenant plusieurs traitements médicamenteux. Ainsi, les bêta-bloquants tels que le propranolol, qui diminue la conversion périphérique de la T4 vers la T3, peut expliquer les niveaux faibles de FT3 chez certains patients de ce groupe.

### • IR

L'IR chronique diminue les taux d'hormones libres.

## 4. Résumé

Les concentrations pathologiques des paramètres thyroïdiens TSH, FT4 et FT3 dans le sérum de patients non-thyroïdiens indiquent généralement un dysfonctionnement thyroïdien manifeste ou subclinique. Toutefois, les maladies et/ou traitements sous-jacents des patients, ainsi que d'autres facteurs, aussi bien pré-analytiques qu'analytiques peuvent aussi être à l'origine de concentrations pathologiques de TSH, FT4 et FT3, sans pour autant être le signe d'un dysfonctionnement de la thyroïde. De plus, il est important de garder à l'esprit que les plages de référence sont déterminées sur la base des quantiles 2,5 % et 97,5 % des concentrations hormonales chez les sujets euthyroïdiens. Étant donné ce contexte statistique, les tests sur les séra de 100 individus euthyroïdiens donneront 2 - 3 échantillons supérieurs ou inférieurs à la plage de référence. Nous avons étudié la répartition des concentrations d'hormones thyroïdiennes chez des patients d'une USI, gravement malades mais cliniquement euthyroïdiens, et chez des patients atteints de MC, MR, DB2 et IR. Les résultats peuvent être synthétisés comme suit :

- 1 Chez les patients les plus gravement malades, par ex. après une opération lourde ou une infection sévère, les taux de TSH et FT3 étaient plus bas, tout comme les taux de FT4 dans les cas les plus sérieux (syndrome de dysfonctionnement euthyroïdien).
- 2 Chez les patients atteints de MC, les concentrations de TSH et de FT4 étaient normales, avec un taux de FT3 plutôt inférieur pour certains cas, probablement causé par un traitement médicamenteux (bêta-bloquant).
- 3 Chez les patients atteints de MR, le traitement par glucocorticoïdes synthétiques standards et aux AINS expliquait sans nul doute la baisse de la concentration de TSH dans le sérum dans certains cas.
- 4 Chez les patients atteints de DB2, presque tous les paramètres des hormones thyroïdiennes se trouvaient dans la plage de référence. Dans de rares cas, une légère hausse des valeurs de la TSH peut être expliquée par une hypercholestérolémie.
- 5 Certains patients en IR présentaient des valeurs de FT3 et FT4 en baisse avec des concentrations en TSH normales.
- 6 Un nombre net de patients de tous les groupes présentait des concentrations qui dépassaient la limite supérieure de la plage de référence (quantile 97,5 %).

Dans la plupart des cas, on peut s'appuyer sur les algorithmes de diagnostics basés sur la détermination des TSH, FT3 et FT4 dans le sérum pour exclure une maladie de la thyroïde chez les patients hospitalisés et ambulatoires présentant un large spectre de maladies non-endocrines. Cependant, les déterminants de concentrations hormonales liés à une maladie spécifique doivent être pris en considération pour l'interprétation des valeurs observées en laboratoire.

Remerciements :

*Nous souhaitons remercier les personnes suivantes pour leur précieuse contribution :*

*Prof. Dr. J. Kratzsch et T. Kussmaul, Institute of Laboratory Medicine, Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics (Directeur : Prof. Dr. Joachim Thiery), Leipzig University Hospital, Liebigstr. 27, D-04103 Leipzig*

55

Groupe de patients	TSH (µIU/mL)		FT4 (pmol/L)		FT3 (pmol/L)	
	Médiane	Quantile	Médiane	Quantile	Médiane	Quantile
USI (n=111)	0,80	2,5 - 97,5 0,05 - 3,33	15,8	2,5 - 97,5 6,19 - 22,75	3,13	2,5 - 97,5 1,34 - 5,56
MC (n=100)	1,20	0,41 - 3,21	17,3	13,91 - 22,42	4,80	2,73 - 6,48
MR (n=99)	1,01	0,20 - 3,13	17,1	13,12 - 21,63	4,81	3,46 - 6,23
DB2 (n=109)	1,41	0,30 - 3,97	16,9	12,91 - 23,42	4,57	3,73 - 5,88
IR (n=112)	1,40	0,20 - 3,35	16,1	11,30 - 22,80	4,02	2,62 - 5,32

# 7 Conclusion

Cette brochure offre une analyse assez exhaustive des résultats des intervalles de référence sur les paramètres thyroïdiens Elecsys®. Les données évaluées couvrent la période allant du lancement des systèmes Elecsys® en 1996, à 2016.

Ceci est une vue d'ensemble des études réalisées :

- 1996 : Elecsys® TSH, Elecsys® T3
- 1998 : Elecsys® FT4, Elecsys® T4, Elecsys® T-uptake
- 2000/2001 : Elecsys® Anti-Tg, Elecsys® Anti-TPO
- 2003 : Elecsys® FT3
- 2003 : ajout de plages de référence pour les adultes, les enfants et les femmes enceintes for Elecsys® TSH, Elecsys® FT4, Elecsys® FT3, Elecsys® T4, Elecsys® T3, Elecsys® Anti-TPO, Elecsys® Anti-Tg, Elecsys® T-uptake
- 2007 : extension des données aux enfants selon les paramètres thyroïdiens observés en 2003
- 2012 : Elecsys® Tg
- 2013 : Elecsys® hCT
- 2016 : ajout de plages de référence pour les adultes et les enfants pour Elecsys® TSH, Elecsys® FT4, Elecsys® FT3, Elecsys® Anti-TSHR, Elecsys® Anti-TPO, Elecsys® Anti-Tg, Elecsys® hCT

En 2004, avec le lancement d'Elecsys FT3® II, fut publiée la première brochure sur les intervalles de référence. De plus, une nouvelle plage de référence fut initiée pour tous les paramètres thyroïdiens Elecsys® afin d'identifier s'il existait une évolution significative des plages obtenues auparavant. Un des objectifs complémentaires était de décrire de façon détaillée les facteurs qui possédaient le plus d'influence sur les paramètres thyroïdiens. En ouvrant la voie à des changements mineurs dans les valeurs de référence mesurées, liés aux compositions particulières de chaque groupe de référence, nous avons observé une stabilité remarquable des intervalles de référence des paramètres thyroïdiens Elecsys® au cours du temps.

Il existe en fait très peu de cas pour lesquels la valeur de référence établie dans la fiche technique n'était pas comprise dans l'intervalle de confiance du quantile nouvellement calculé.

Avec une cohorte de femmes enceintes, il était possible d'émettre des hypothèses complémentaires sur les intervalles pour tous les paramètres thyroïdiens selon les trimestres. Les intervalles, surtout ceux concernant les auto-anticorps thyroïdiens, doivent être évalués en prenant en compte les informations disponibles sur ces femmes enceintes.

Dans le groupe de donneurs de sang de Leipzig, Allemagne, décrit en détails, l'âge et le sexe des individus ont été identifiés comme les facteurs les plus influents. Au sein du groupe de femmes, la prise d'une contraception orale avait également un impact décisif sur les valeurs.

En 2007, une nouvelle étude menée à Leipzig, Allemagne avait pour objectif de mettre à jour et compléter les valeurs des plages de référence pour les enfants. La brochure a été mise à jour en conséquence.

Dans le groupe de patients hospitalisés et ambulatoires décrit dans le chapitre 6, l'influence de maladies non-thyroïdiennes et de la prise de médicaments a été étudiée, ce qui a permis de mettre en lumière que certaines pathologies pouvaient avoir un impact sur les résultats de TSH, FT4 et FT3.

En 2016, de nouvelles études sur les plages de référence pour la plupart des paramètres thyroïdiens Elecsys® furent initiées dans le cadre de l'étude LIFE (<http://life.uni-leipzig.de>) à Leipzig, Allemagne. Ces études concordent avec une autre enquête sur l'éventuelle présence d'évolutions significatives dans les plages obtenues auparavant. Les résultats confirmèrent - comme c'était déjà le cas dans les études de 2003 et 2007 - une stabilité remarquable des intervalles de référence pour les paramètres thyroïdiens Elecsys® au cours du temps, permettant également d'écarter des glissements de référence liés aux changements de génération pour les essais Elecsys® FT3 et Elecsys® FT4.

Dans la cohorte LIFE enfant, les plages de référence appliquées aux enfants présentent des évolutions assez spectaculaires durant la petite enfance pour les taux de presque tous les paramètres thyroïdiens. Cela était déjà présenté et signalé dans les études précédentes pour des enfants à Erlangen et Leipzig, Allemagne. Ainsi, il est vivement recommandé de d'appliquer des plages de référence basées sur l'âge, au moins pour les TSH, FT3, T3 et hCT.

Grâce aux données générées pour la cohorte LIFE adulte, des plages de référence sont désormais disponibles pour des âges allant jusqu'à 80 ans. L'influence de l'âge a pu être observée, particulièrement sur les TSH et FT3, ce qui conduit à la préconisation d'appliquer des plages de référence en fonction de l'âge des patients.

La cohorte LIFE adulte a permis de calculer les plages de référence pour le groupe de patients ayant en commun une supplémentation en L-thyroxine, ce qui a mis en lumière l'effet de ce traitement sur les plages de référence.

**De façon générale, il revient aux laboratoires de vérifier la transférabilité des plages de référence. Cette brochure d'intervalles de référence pour adultes, enfants et femmes enceintes doit permettre un diagnostic plus précis et clair des troubles de la thyroïde, et donner aux laboratoires la possibilité d'appliquer des intervalles de référence spécifiques à chaque groupe de façon à fournir une haute qualité de diagnostic à leurs patients.**

# Description courte

La description détaillée est proposée au chapitre.

## **Groupe GEL**

Nouveaux-nés, nourrissons, enfants et adolescents entre 0 et 20 ans, Erlangen et Leipzig, Allemagne 2003, 2004, 2007.

## **Groupe GL1**

Donneurs de sang, hommes et femmes, pas de critère d'exclusion. Adultes Leipzig, Allemagne 2003, 2004.

## **Groupe GL2**

Échographie normale de la thyroïde (volume et structure), TSH ADVIA Centaur située dans la plage de référence. Adultes Leipzig, Allemagne 2003, 2004.

## **Groupe GL3**

Critères d'inclusion et d'exclusion basés sur la Recommandation 22 de la National Academy of Clinical Biochemistry (NACB), États-Unis 2002.<sup>3</sup> Adultes Leipzig, Allemagne 2003, 2004.

## **Groupe GL5**

Critères d'inclusion et d'exclusion basés sur la Recommandation 33 de la NACB, États-Unis 2002<sup>3</sup>. Adults Leipzig, Allemagne 2003, 2004.

## **Groupe P**

Femme en bonne santé apparente, dans le 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse sans complication. Essen et Hamburg, Allemagne.

## **LIFE Adulte**

adultes en apparente bonne santé, Leipzig, Allemagne 2013.

## **LIFE Child**

enfants en apparente bonne santé, Leipzig, Allemagne 2016.

## **Groupe N**

adultes en apparente bonne santé, Molde and Sandefjord, Norway 2000<sup>97</sup>.

## **Groupe GHH**

adultes en apparente bonne santé, Hamburg, Allemagne 2003.

## **Groupe A**

adultes en apparente bonne santé, Vienne, Autriche 2003.

## **Thailand**

adultes en apparente bonne santé, Thaïlande 1999.

# Notes

## Références

- 1 Ebert, C. et al. (1998). Elecsys® TSH, FT4, T4, T-uptake, FT3 and T3 Clinical results of a multicenter study. *Wien Klin Wochenschr.* **110**, Suppl 3, 27-40.
- 2 Hermesen et al. (2009). Technical evaluation of the first fully automated assay for the detection of TSH receptor autoantibodies. *Clinica Chimica Acta* **401**, 84-89.
- 3 Demers, LM., Spencer, CA. (2002). National Academy of Clinical Biochemistry (NACB): Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease.
- 4 Bjoro, T., Holmen, Y., Krüger, O., Midthjell, K., Hundstad, KD., Schreiner, T. et al. (2000). Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). *Eur J Endocrin* **143**, 639-647.
- 5 www.CLSI.org
- 6 Rieger, Kristin, M. V. (2016). Referenzintervalle für eisenabhängige Blutparameter bei Kindern und Jugendlichen: Ergebnisse einer populationsgestützten Kohortenstudie (LIFE Child). *J Lab Med*, 31-41.
- 7 Wu, AHB. (2006). Tietz Clinical Guide To Laboratory Tests. Saunders Elsevier, Philadelphia, 4<sup>ème</sup> édition, section II, 1040-1043.
- 8 Surks, MI., Chopra, IJ., Mariash, CN. et al. (1990). American Thyroid Association Guidelines for the Use of Laboratory Tests in Thyroid Disorders. *JAMA* **263**, 1529-1532.
- 9 Keffer, JH. (1996). Preanalytical Considerations in Testing Thyroid Function. *Clin Chem* **42(1)**, 125-135.
- 10 Ladenson, PW. (1996). Optimal laboratory testing for diagnosis and monitoring of thyroid nodules, goiter and thyroid cancer. *Clin Chem* **42(1)**, 183-187.
- 11 Nicoloff, JT., Spencer, CA. (1990). The use and misuse of the sensitive thyrotropin assays. *J Clin Endocr Metab* **71**, 553-558.
- 12 Alexander, E.K. et al. (2017). Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. [www.thyroid.org](http://www.thyroid.org).
- 13 Kronenberg, HM., Melmed, S., Polonsky, KS. et al. (2011). Williams Textbook of Endocrinology. Saunders Elsevier, Philadelphia, 12<sup>ème</sup> édition, chapitre 10, 301-311.
- 14 Wu, AHB. (2006). Tietz Clinical Guide To Laboratory Tests. Saunders Elsevier, Philadelphia, 4<sup>ème</sup> édition, section II, 1076-1077.
- 15 Brent, GA. (2010). Thyroid Function Testing. Springer, Berlin, 1<sup>ère</sup> édition, chapitre 5, 86-88.
- 16 Zigman, JM., Cohen, SE., Garber, JR. (2003). Impact of Thyroxine-Binding Globulin in Thyroid Hormone Economy During Pregnancy. *Thyroid* **13(12)**, 1169-1175.
- 17 McIntosh, RS., Asghar, MS., Weetman, AP. (1997). The antibody response in human autoimmune thyroid disease. *Clin Sci* **92**, 529-541.
- 18 Schott, M., Seifler, J., Scherbaum WA. (2006). Diagnostic testing for autoimmune thyroid diseases. *J Lab Med.* **34(4)**, 254-257.
- 19 Feldt-Rasmussen, U. (1996). Analytical and clinical performance goals for testing autoantibodies to thyroperoxidase, thyroglobulin, and thyrotropin receptor. *Clin Chem* **42(1)**, 160-163.
- 20 Farid, NR., Szkudlinski, MW. (2004). Minireview: structural and functional evolution of the thyrotropin receptor. *Endocrinology* **145(9)**, 4048-4057.
- 21 Rapoport, B., Chazenbalk, GD., Jaume, JC. et al. (1998). The thyrotropin (TSH) receptor: interaction with TSH and autoantibodies. *Endocrine Reviews* **19(6)**, 673-716.
- 22 Michalek, K., Morshed, SA., Latif, R. et al. (2009). TSH receptor autoantibodies. *Autoimmun Rev.* **9(2)**, 113-116.
- 23 Chiamolera, MI., Wondisford, FE. (2009). Minireview: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism. *Endocrinology* **150**, 1091-1096.
- 24 Paunkovic, J., Paunkovic, N. (2006). Does autoantibody-negative Graves' disease exist? A second evaluation of the clinical diagnosis. *Horm Metab Res* **38**, 53-56.
- 25 Sturniolo, G., Gagliano, E., Tonante, A. et al. (2013). Toxic multinodular goitre. Personal case histories and literature review. *G Chir* **34(9-10)**, 257-259.
- 26 Quadbeck, B., Hoermann, R., Roggenbuck, U. et al. (2005). Sensitive thyrotropin and thyrotropin-receptor antibody determinations one month after discontinuation of antithyroid drug treatment as predictors of relapse in Graves' disease. *Thyroid* **15**, 1047-1054.
- 27 Okamoto, Y., Tanigawa, SI., Ishikawa, K. et al. (2006). TSH receptor antibody measurements and prediction of remission in Graves' disease patients treated with minimum maintenance doses of antithyroid drugs. *Endocr J* **53(4)**, 467-472.
- 28 Zöphel, K., Wunderlich, G., Kopprasch, C. et al. (2003). Predictive value of thyrotropin receptor antibodies using the second generation TRAb human assay after radiiodine treatment in Graves' disease. *Nuklearmedizin* **42**, 63-70.
- 29 Barbésino, G., Tomer, Y. (2013). Clinical Utility of TSH Receptor Antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* **98**, 2247-2255.
- 30 Kamijo, K. (2007). TSH-receptor antibodies determined by the first, second and third generation assays and thyroid-stimulating antibody in pregnant patients with Graves' disease. *Endocr J* **54(4)**, 619-624.
- 31 Suzuki, K., Kawashima, A., Yoshihara, A. et al. (2011). Role of thyroglobulin on negative feedback autoregulation of thyroid follicular function and growth. *J Endocrinol* **209**, 169-174.
- 32 Efrimidis, G., Wiersinga, WM. (2014). Autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol* **170(6)**, 241-252.
- 33 Volpé, R. (1997). Rational Use of Thyroid Function Tests. *Crit Rev Clin Lab Sci* **34(5)**, 405-438.
- 34 Feldt-Rasmussen, U. (1996). Analytical and clinical performance goals for testing autoantibodies to thyroperoxidase, thyroglobulin, and thyrotropin receptor. *Clin Chem* **42(1)**, 160-163.
- 35 Utiger, RD. (1991). The pathogenesis of autoimmune thyroid disease. *N Eng J Med* **325**, 278-279.
- 36 Schott, M., Eckstein, A., Willenberg, HS. et al. (2007). Improved prediction of relapse of Graves' thyrotoxicosis by combined determination of TSH receptor and thyroperoxidase antibodies. *Horm Metab Res* **39(1)**, 56-61.
- 37 Ruf, J., Ferrand, M., Durand-Gorde, JM. et al. (1993). Significance of thyroglobulin antibodies cross-reactive with thyroperoxidase (TGPO antibodies) in individual patients and immunized mice. *Clin Exp Immunol* **92(1)**, 65-72.
- 38 Thomas, L. (1998). Thyroid function. Thyroglobulin antibodies. In: Thomas L (ed.). Deutsch: Labor und Diagnose. TH-Books, Frankfurt. 5<sup>th</sup> edition 1998:1043. English: Clinical Laboratory Diagnosis. 1<sup>ère</sup> édition:1021.
- 39 Slatosky, J., Shipton, B., Wahba, H. (2000). Thyroiditis: differential diagnosis and management. *Am Fam Physician* **61(4)**, 1047-1052.
- 40 Garber, JR., Cobin, RH., Gharib, H. et al. (2012). Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and The American Thyroid Association. *Thyroid* **22(12)**, 1200-1235.
- 41 Iddah, MA., Macharia, BN. (2013). Autoimmune thyroid disorders. *ISRN Endocrinol* **509764**.
- 42 Lazarus, J., Brown, RS., Daumerie, C. et al. (2014). European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J* **3**, 76-94.
- 43 Nam, HY., Paeng, JC., Chung, JK. et al. (2014). Monitoring differentiated thyroid cancer patients with negative serum thyroglobulin. Diagnostic implication of TSH-stimulated antithyroglobulin antibody. *Nuklearmedizin* **53(2)**, 32-38.
- 44 Spencer, CA., Takeuchi, M., Kazarosyan, M. et al. (1998). Serum Thyroglobulin Antibodies: Prevalence, Influence on Serum Thyroglobulin Measurement, and Prognostic Significance in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrin Metabol* **83(4)**, 1121-1127.
- 45 Spencer, C. (2001). International Thyroid Testing Guidelines. *National Academy of Clinical Biochemistry*, Section 3E,11-14.
- 46 De Vijlder, JJM., Ris-Stalpers, C., Vulsma, T. (1999). On the origin of circulating thyroglobulin. *Eur J Endocrinol* **140(1)**, 7-8.
- 47 Torrén, JI., Burch, HB. (2001). Serum thyroglobulin measurement. Utility in clinical practice. *Endocrinol Metab Clin North Am* **30(2)**, 429-467.
- 48 Pacini, F., Pinchera, A. (1999). Serum and tissue thyroglobulin measurement: Clinical applications in thyroid disease. *Biochemie* **81**, 463-467.
- 49 Davies, L., Welch, HG. (2014). Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* **140(4)**, 317-22.

- 50 Spencer, C., LoPresti, J., Fatemi, S. (2014). How sensitive (second-generation) thyroglobulin measurement is changing paradigms for monitoring patients with differentiated thyroid cancer, in the absence or presence of thyroglobulin autoantibodies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 21(5), 394-404.
- 51 Pacini, F., Schlumberger, M., Dralle, H. et al. (2006). European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 154, 787-803.
- 52 Cooper, DS., Doherty, GM., Haugen, BR. et al. (2009). Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 19(11), 1-48.
- 53 Pitoia, F., Ward, L., Wohllk, N. et al. (2009). Recommendations of the Latin American Thyroid Society on diagnosis and management of differentiated thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metab* 53(7), 884-897.
- 54 Mazzaferri, EL., Robbins, RJ., Spencer, CA. et al. (2003). A Consensus Report of the Role of Serum Thyroglobulin as a Monitoring Method for Low-Risk Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 88, 1433-1441.
- 55 Zucchelli, G., Iervasi, A., Ferdeghini, M. et al. (2009). Serum thyroglobulin measurement in the follow-up of patients treated for differentiated thyroid cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 53, 482-489.
- 56 Elisei, R., Pinchera, A. (2012). Advances in the follow-up of differentiated or medullary thyroid cancer. *A Nat Rev Endocrinol* 8, 466-475.
- 57 Inzerillo, AM., Zaidi, M., Huang, CL. (2004). Calcitonin: physiological actions and clinical applications. *J Pediatr Endocrinol Metab* 17(7), 931-940.
- 58 Austin, LA., Heath, H. (1981). 3<sup>rd</sup> Calcitonin: physiology and pathophysiology. *New Engl J Med* 304(5), 269-278.
- 59 Kloos, RT., Eng, C., Evans, DB. et al. (2009). Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 19(6), 565-612.
- 60 Wells, SA. Jr., Asa, SL., Dralle, H. et al. (2015). Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 25(6), 567-610.
- 61 Elisei, R., Romei, C. (2013). Calcitonin estimation in patients with nodular goiter and its significance for early detection of MTC: European comments to the guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid Res* 6, Suppl 1, 2.
- 62 Kratzsch, J., Petzold, A., Raue, F. et al. (2011). Basal and stimulated calcitonin and procalcitonin by various assays in patients with and without medullary thyroid cancer. *Clin Chem* 3, 467-474.
- 63 Kudo, T., Miyauchi, A., Ito, Y. et al. (2011). Serum calcitonin levels with calcium loading tests before and after total thyroidectomy in patients with thyroid diseases other than medullary thyroid carcinoma. *Endocr J* 58(3), 217-221.
- 64 Mitchell, DM., Jüppner, H. (2010). Regulation of calcium homeostasis and bone metabolism in the fetus and neonate. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 17, 25-30.
- 65 Machens, A., Hoffmann, F., Sekulla, C. et al. (2009). Importance of genderspecific calcitonin thresholds in screening for occult sporadic medullary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 16, 1291-1298.
- 66 D'Herbomez, M., Caron, P., Bauters, C. et al. (2007). Reference range of serum calcitonin levels in humans: influence of calcitonin assays, sex, age, and cigarette smoking. *Eur J Endocrinol* 157(6), 749-755.
- 67 Bjoro, T., Holmen, Y., Krüger, O., Midthjell, K., Hundstad, KD., Schreiner, T. et al. (2000). Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). *Eur J Endocrinol* 143, 639-647.
- f. Fiches techniques Elecsys T3 v26.0, 01-2019 (cobas e411/e601/e602) et v5.0, 03-2019 (cobas e801)
- g. Fiches techniques Elecsys Anti TSHR v1.0, 05-2019 (cobas e411/601/602) et v5.0, 01-2019 (cobas e801)
- h. Fiches techniques Elecsys Anti-TPO v7.0, 03-2019 (cobas e411/601/602) et v3.0, 04-2019 (cobas e801)
- i. Fiches techniques Elecsys Anti-Tg v7.0, 02-2019 (cobas e411/601/602) et v3.0, 03-2019 (cobas e801)
- j. Fiches techniques Elecsys Tg v4.0, 03-2019 (cobas e411/601/602) et v2.0, 03-2019 (cobas e801)
- k. Fiches techniques Elecsys hCT v5.0, 11-2018 (cobas e411/601/602) et v2.0, 03-2019 (cobas e801)

#### Références fiches techniques

- a. Fiches techniques Elecsys TSH v25.0, 05-2019 (cobas e411/601/602) et v3.0, 01-2019 (cobas e801)
- b. Fiches techniques Elecsys FT4 III v2.0, 04-2019 (cobas e411/601/602) et v2.0, 05-2019 (cobas e801)
- c. Fiches techniques Elecsys FT3 III v4.0, 02-2019 (cobas e411/601/602) et v3.0, 03-2019 (cobas e801)
- d. Fiches techniques Elecsys T4 v21.0, 02-2019 (cobas e411/601/602) et v4.0, 05-2019 (cobas e801)
- e. Fiches techniques Elecsys T-Uptake v22.0, 01-2019 (cobas e411/601/602) et v4.0, 01-2019 (cobas e801)