

TSH Testing: Validation d'un nouveau test TSH pour le dépistage précoce de l'hypothyroïdie *et détermination de la valeur seuil pour un traitement thérapeutique*»

Anne-Sophie Gauchez



Hôpitaux de Lyon

Anne Charrié, Karim Chikh, Elisabetta Kuczewski

Catherine Ronin, Chloé Iss, Sandrine Andrei

Contexte scientifique

Pathologies thyroïdiennes: 100 millions de patients en Europe

Diagnostiquées sur le dosage de la thyrotropine (TSH) circulante

TSH: 1er marqueur protéique prescrit en analyses médicales mais pas de valeurs consensuelles sur son intervalle de normalité: aucun Système de Mesure Référencé pour le dosage de la TSH

Discordances entre les dosages (39%)

Diagnostic précoce de l'hypothyroïdie difficile

Depuis 10 ans Directives Européennes: pression sur Industriels du Diagnostic pour

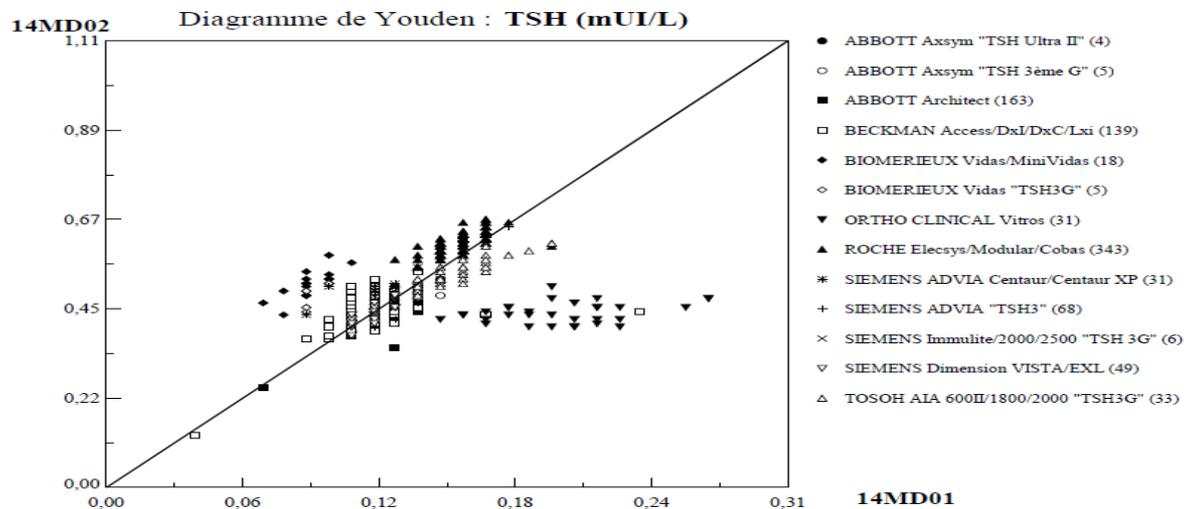
- résoudre discordances
- harmoniser dosages
- exprimer valeurs rendues en unités de masse et non plus en unités internationales

Aucune de ces difficultés résolues à ce jour

Prévalences de l'hypothyroïdie reportées par différentes études

(2000 à 2005, d'autres études ont été publiées mais les données ne sont pas accessibles).

Etude	Pourcentage de la population présentant une hypothyroïdie fruste	Pourcentage de la population présentant une hypothyroïdie franche	Commentaire
Third National Health and Nutrition Examination Survey (Hollowell, et al., 2002)	4,3%	0,3%	
Prévalence dans l'état du Colorado (Canaris, et al., 2000)	8,5%	0,4%	Population ne suivant pas de traitement pour une pathologie thyroïdienne
Etude de Brusselton (Australie) (Walsh, et al., 2005)	5,6%	/	Les personnes ayant une hypothyroïdie franche ont été exclues pour cette analyse.
D'après les résultats de l'étude du Trøndelag nord (Norvège) (Bjøro, et al., 2000)	3,84 % des hommes 5,24% des femmes	0,21 % des hommes 0,76% des femmes	



Variations des immuno-dosages

Validation d'un nouveau test TSH pour le dépistage précoce de l'hypothyroïdie (« Etude TSH testing »)

Référence du protocole : 2011.672/15

Mise en place d'une sérothèque prospective documentée:

- Promoteur: Hospices civils de Lyon (HCL)
- Investigateur principal : C. Thivolet
- Collaboratrice principale: A Charrié
- Statisticien / méthodologiste : R. Ecochard, L. Roche
- Responsable de l'entreprise partenaire : C. Ronin

Hypothèses de travail: société SiaMed'xpress

- Nouvelle calibration de TSH
- Nouveaux formats (couples Ac de capture/Ac de révélation)

Recrutement des patients (Réseau clinique):

Centre de Lyon Sud

Endocrinologie

Pr C. Thivolet, Dr C. Martin, Dr B. Mestre, Dr
J.Vouillarmet, Dr C. Simon, Dr E. Disse, Dr B. Hugues

Gériatrie

Pr M. Bonnefoy

Court Séjour Gériatrique

Dr E. Raharisondraibe, Dr S. Ait, Dr T. Gilbert

Centre de Chambéry

Endocrinologie

Dr B. Hamon, Dr A. Mayer, Dr H. Du Boullay, Dr D Guédel

Médecine Nucléaire

Dr A. François-Joubert, Dr P.Y. Brard, Dr J.C. Bourre, Dr R. Andréani

Collection d'échantillons, réalisation des sérothèques

Centre de Lyon Sud

Centre de Biologie Sud :

A. Charrié et K. Chikh

Centre de Chambéry

Service de Médecine Nucléaire :

AS. Gauchez

Société coordinatrice partenaire porteuse du projet « BIOTECS ANR »
réalisation du dispositif médical de diagnostic *in vitro* faisant l'objet de la recherche:
SiaMed'Xpress, Marseille: C. Ronin

GROUPES (nécessité d'établir des échantillons de patients pour lesquels la prévalence de l'hypothyroïdie est différente du fait des variations inter techniques importantes et des valeurs de référence des méthodes non comparables) :

GROUPES	Prévalence hypothyroïdie	N prévu
Groupe A : age < 60 ans, sans symptômes cliniques d'hypothyroïdie	1%	200
Groupe B : age < 60 ans, au moins un symptôme cliniques d'hypothyroïdie	5%	950
Groupe C : age > 60 ans	15%	500
TOTAL PATIENTS PREVUS		1650

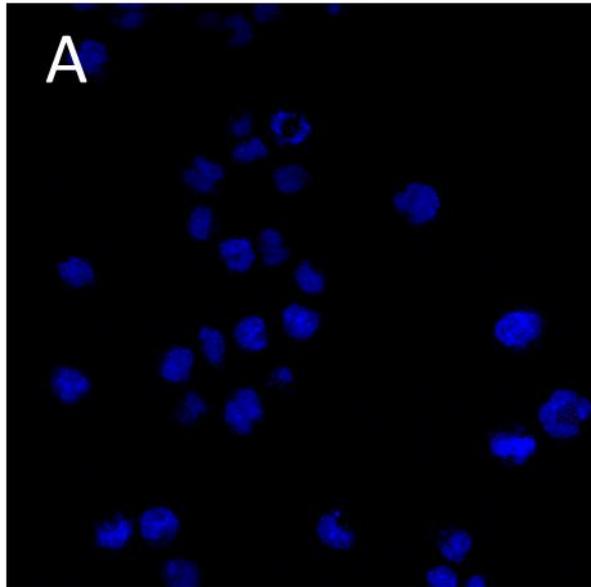
Score des symptômes et signes d'hypothyroïdie pour le diagnostic (Zulewski, et al., 1997).

Ajout d'un point supplémentaire au score final lorsque le patient est une femme de moins de 55 ans.

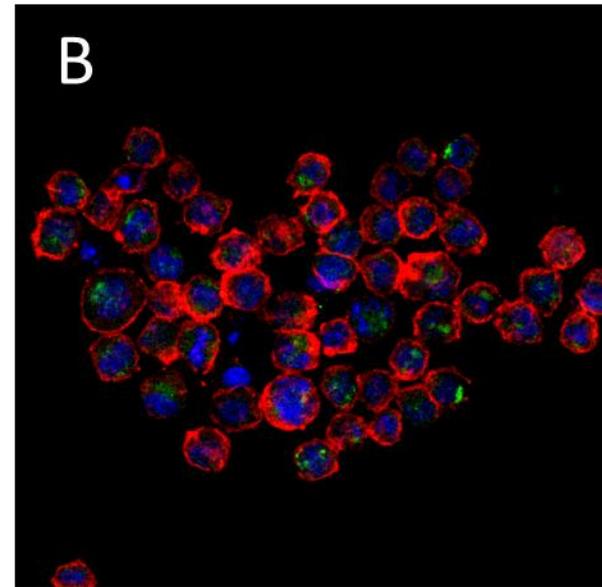
Le patient est considéré comme hypothyroïdien si le score est supérieur à 5, euthyroïdien si celui-ci est inférieur à 3 et intermédiaire entre 3 et 5.

	Evaluation selon :	Score	
		Présent	Abse nt
Symptômes			
Diminution de la transpiration	Transpiration dans une pièce chauffée ou en été	1	0
Enrouement de la voix	Voix parlée ou chantée	1	0
Paresthésies	Sensations subjectives	1	0
Sècheresse de la peau	Sècheresse évoquée spontanément ou traitée	1	0
Constipation	Difficultés de digestion et utilisation de laxatifs	1	0
Perte d'audition	Perte progressive d'audition	1	0
Prise de poids	Notification d'une prise de poids, d'une augmentation du volume corporel	1	0
Signes physiques			
Mouvements lents	En observant le patient se déshabiller	1	0
Reflex achilléen lent	Observation	1	0
Peau rugueuse	Examen des mains, des bras et des coudes pour la rugosité et la finesse de la peau	1	0
Gonflement péri orbital	Doit rendre difficile la vue de la forme de l'os zygomatique	1	0
Peau froide	Comparaison entre la température des mains de l'examineur et du patient	1	0
Somme des symptômes et signes physiques présents		12	0

Expression of TSH in CHO cells expressing a hyperactive sialyltransferase



Cells stably expressing
Recombinant TSH



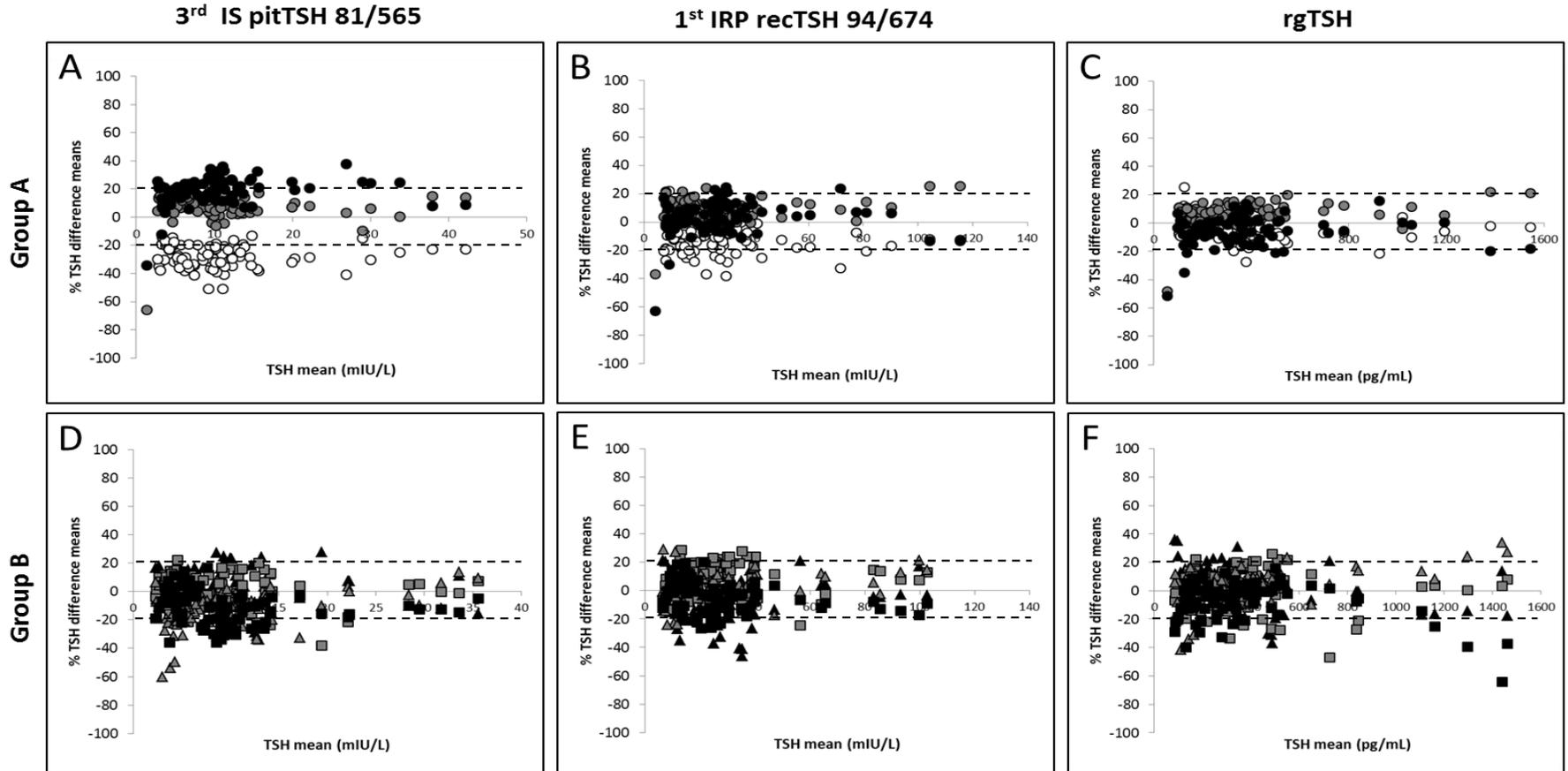
Cells stably expressing
TSH Siamed

Epitope defined strategy

The epitope of map allows constructiong 7 differents assays targeting to 2 differents clusters: group A and group B

		Assays	Slopes	R²
3rd IS pitTSH 81/565	Group A	#A1	47.244	0.9999
		#A2	30.084	0.9989
		#A3	32.689	0.9992
	Group B	#B1	46.572	0.8958
		#B2	40.128	0.9942
		#B3	42.052	0.9957
		#B4	32.396	0.9976
1st IRP recTSH 94/674	Group A	#A1	13.923	0.9983
		#A2	11.944	0.9945
		#A3	13.215	0.9919
	Group B	#B1	16.271	0.9394
		#B2	15.190	0.9969
		#B3	15.439	0.9873
		#B4	11.775	0.9976

Validation de la TSH Siamed sur des échantillons sanguins 1ers résultats



TSH Siamed is a potential calibrator to achieve standardization of TSH immunoassays

S Donadio-Andréi¹, C Iss^{1,2}, K Roget³, C Heuclin³, El Kuczewski^{4,5,6}, K Chikh^{4,5,6,7}, A Charrié^{4,5,6,7}, AS Gauchez^{2,7,8,9} and C Ronin¹

¹Siamed'Xpress, Hôtel Technologique Morandat, 1480 rue d'Arménie, 13120 Gardanne, France

²UMR-S INSERM 1037, 38000 Grenoble, France

³BiosimsTechnologies, Seine Biopolis II, 75 route de Lyons-la-Forêt, 76000 Rouen, France

⁴Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux, 69495 Pierre-Bénite, France

⁵CARMEN-INSERM U1060, Université Claude Bernard Lyon1, 69008 Lyon, France

⁶Hospices Civils de Lyon, 69002 Lyon, France

⁷Société Française de Médecine Nucléaire, Groupe de Biologie Spécialisée, Centre Antoine Bécère, 45 rue des Saints Pères, 75270 Paris, France

⁸Laboratoire du Service de Médecine Nucléaire, Centre Hospitalier de Chambéry, 73000 Chambéry, France

⁹Pôle de Biologie, Centre Hospitalier et Universitaire de Grenoble, CS 1047 38043 Grenoble Cedex 9, France

Manuscript in preparation

TSH Isoforms: About a Case of Hypothyroidism in a Down's Syndrome Young Adult

AS Gauchez, M Pizzo, D Alcaraz-Galvain, K Chikh, J Orgiazzi, G Brabant, C Ronin, A Charrie

J Thyroid Res 2010, ID 703978

Case Report

Quelle pertinence accorder au taux circulant de TSH ?

S Donadio-Andréi, K Chikh, C Iss, E Kuczewski, AS Gauchez, C Ronin, A Charrié

Immuno Anal Biol Spe 2013; 28(4): 223-39

10^{ème} Symposium Bioclinique

A noter dans vos agendas

Octobre 2016						
Dimanche	Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi	Samedi
						1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30	31	<small>©2016 Michel Zbinden. Tous droits réservés.</small>				
<small>MichelZbinden.com</small>						

Les hormones sexuelles à travers
les âges de la vie

13 - 14 octobre 2016 aux Diaconesses **PARIS** XIIème