

DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

BEKHLOUF Samira

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN SCIENCES BIOLOGIQUES

Spécialité : Biochimie Appliquée

THÈME

L'Intérêt du Sérum de Contrôle de Qualité en phase pré-Analytique dans l'Analyse de Paramètres Thyroïdiens dans la Localité de Mostaganem (Algérie)

Soutenu le : Juin 2025

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président	Aït Saada Djamel	Professeur	U. Mostaganem
Encadrant	Benakriche Ben Mehel	Professeur	U. Mostaganem
Co-Encadrant	Néant	Grade	U. Mostaganem
Examineur	Grar Hadria	MC A	U. Mostaganem
Invité d'honneur	Ettalhi Mehdi	Professeur	Labo Analyses Bio

Année universitaire 2024/2025

Remerciements



وكان فضل الله عليك عظيماً

Tout d'abord, je tiens à remercier *ALLAH*, glorifié soit-il, qui m'a donné le courage, la force, et la volonté pour mener à bien ce travail, et pour m'avoir permis d'arriver jusqu'ici.

« *Alhamdulillah* »

Je remercie mes *chers parents* pour leur soutien moral, leurs sacrifices, leur patience et leur amour, qui ont été essentiels à mon parcours académique.

A mon encadreur Docteur *BEN AKRICHE*, Je vous suis infiniment reconnaissant pour l'honneur que vous m'avez fait en dirigeant ce travail. Veuillez accepter l'expression de ma gratitude profonde et de mes remerciements sincères.

Je suis vraiment reconnaissant envers le *Dr. ETTALHI* et à toute l'équipe du laboratoire pour leur accueil et leur soutien, avec une mention particulière dédiée à *Amína*.



Dédicaces

*À ma chère mère ADDA Souad, pour son amour
inépuisable, ses prières silencieuses et son soutien sans
faillle.*

*À mon père BEKHLLOUF Medjahed Aek, pour ses
sacrifices, ses encouragements et sa confiance en moi.
Je dédie ce travail à vous, issu de vos efforts, de votre
patience et de votre bienveillance.*

A mes amis de la promotion de biologie 2024/2025.

Samira

Liste des tableaux

Tableau 1. Source d'erreurs de laboratoire et leur répartition dans les différentes phases des processus d'essai.	7
Tableau 2. Composition et volumes des calibres de TSH.	59
Tableau 3. Composition et volumes des calibres de FT4.	59
Tableau 4. Composition et volumes des calibres de FT4.	59
Tableau 5. Composants des réactifs pour le dosage immunologique des paramètres thyroïdiennes.	60

Liste des figures

Figure 1 : Résumé des facteurs pré-analytiques influençant la métabolomique sanguine et urinaire.	13
Figure 2 : Représentation schématique d'un intervalle de référence, de limites de référence, d'intervalles de confiance (IC) des limites, et d'un intervalle de tolérance.	33
Figure 3 : Représentation schématique de la thyroïde.	41
Figure 4 : Mécanisme de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes.	45
Figure 5 : Schéma de la structure et de la fonction de la Tg.	48
Figure 6 . Schéma représente le principe de la technique CLIA.	61
Figure 7 : Répartition des sujets sans perturbations thyroïdiennes durant les années 2020 à Mai 2025 dirigé vers le laboratoire d'analyse médicales du Dr. ETTALHI. M. [<i>N= 203 femmes, N=122 hommes</i>].	63
Figure 8 : Répartition des femmes sans perturbations thyroïdiennes en deux tranches d'âge (25 – 39 ans et 40 – 45 ans) durant les années 2020 à Mai 2025. [<i>N= 141 femmes âgées entre 25 et 39 ans, N= 62 femmes âgées entre 40 et 45 ans</i>].	64
Figure 9 : Répartition des hommes sans perturbations thyroïdiennes en deux tranches d'âge (25 – 49 ans et de 50 ans et plus) durant les années 2020 à Mai 2025. [<i>N= 58 hommes âgés entre 25 et 49 ans, N= 64 hommes âgés de 50 ans et plus</i>].	65
Figure 10 : Evolution des taux moyens de TSH chez les femmes sans perturbations thyroïdiennes durant les années 2020 à Mai 2025. [<i>N= 325 sujets sans perturbations thyroïdiennes</i>].	66
Figure 10 Bis : Evolution des taux moyens de TSH chez les hommes sans perturbations thyroïdiennes durant les années 2020 à Mai 2025. [<i>N= 325 sujets sans perturbations thyroïdiennes</i>].	67
Figure 11 : Evolution des concentrations moyennes de FT4 chez femmes sans perturbations thyroïdiennes durant les années 2020 à Mai 2025. [<i>N= 325 sujets sans perturbations thyroïdiennes</i>].	68

Figure 11 Bis : Evolution des concentrations moyennes de FT4 chez hommes sans perturbations thyroïdiennes durant les années 2020 à Mai 2025. <i>[N= 325 sujets sans perturbations thyroïdiennes].</i>	68
Figure 12 : Evolution des concentrations moyennes de FT3 chez femmes sans perturbations thyroïdiennes durant les années 2020 à Mai 2025. <i>[N= 325 sujets sans perturbations thyroïdiennes].</i>	69
Figure 12 Bis : Evolution des concentrations moyennes de FT4 chez hommes sans perturbations thyroïdiennes durant les années 2020 à Mai 2025. <i>[N= 325 sujets sans perturbations thyroïdiennes].</i>	69
Figure 13 : Répartition des sujets avec hypothyroïdie durant les années 2020 à Mai 2025. <i>[N= 158 femmes, N=137 hommes].</i>	70
Figure 14 : Répartition des femmes avec hypothyroïdie durant les années 2020 à Mai 2025. <i>[N= 89 femmes âgées entre 25 et 39 ans, N= 69 femmes âgées entre 40 et 45 ans].</i>	71
Figure 15 : Répartition des hommes avec hypothyroïdie durant les années 2020 et Mai 2025. <i>[N= 64 hommes âgés entre 25 et 49 ans, N= 73 hommes âgés de 50 ans et plus].</i>	72
Figure 16 : Variation des niveaux moyens de TSH chez les femmes atteintes d'hypothyroïdie, répartis par tranche d'âge durant les années 2020 à Mai 2025. <i>[N= 295 sujets atteints d'hypothyroïdie].</i>	73
Figure 16 Bis : Variation des niveaux moyens de TSH chez les hommes atteints d'hypothyroïdie, répartis par tranche d'âge durant les années 2020 à Mai 2025. <i>[N= 295 sujets atteints d'hypothyroïdie].</i>	73
Figure 17 : Fluctuations des niveaux moyens de FT4 chez les femmes atteintes d'hypothyroïdie, répartis par tranche d'âge durant les années 2020 à Mai 2025. <i>[N= 295 sujets atteints d'hypothyroïdie].</i>	74
Figure 17 Bis : Fluctuations des niveaux moyens de FT4 chez les hommes atteints d'hypothyroïdie, répartis par tranche d'âge durant les années 2020 à Mai 2025. <i>[N= 295 sujets atteints d'hypothyroïdie].</i>	75
Figure 18 : Variations des taux moyennes de FT3 chez les femmes atteintes d'hypothyroïdie, répartis par tranche d'âge durant les années 2020 à Mai 2025. <i>[N= 295 sujets atteints d'hypothyroïdie].</i>	76

Figure 18 Bis : Variations des taux moyennes de FT3 chez les hommes atteints d'hypothyroïdie, répartis par tranche d'âge durant les années 2020 à Mai 2025. [N= 295 sujets atteints d'hypothyroïdie].	76
Figure 19 : Répartition des sujets avec hyperthyroïdie durant les années 2020 à Mai 2025. [N= 149 femmes, N=129 hommes].	77
Figure 20 : Répartition des femmes atteintes l'hyperthyroïdie en deux tranches d'âge (25 – 39 ans et 40 – 45 ans) durant les années 2020 à Mai 2025 [N= 82 femmes âgées entre 25 et 39 ans, N= 67 femmes âgées entre 40 et 45 ans].	78
Figure 21 : Répartition des hommes atteints l'hyperthyroïdie en deux tranches d'âge (25 – 39 ans et 40 – 45 ans) durant les années 2020 à Mai 2025 [N= 63 hommes âgées entre 25 et 39 ans, N= 66 femmes âgées entre 40 et 45 ans].	79
Figure 22 : Variation des niveaux moyens de TSH chez les femmes atteintes d'hyperthyroïdie, répartis par tranche d'âge durant les années 2020 à Mai 2025. [N= 278 sujets atteints d'hypothyroïdie].	80
Figure 22 Bis : Variation des niveaux moyens de TSH chez les hommes atteints d'hyperthyroïdie, répartis par tranche d'âge durant les années 2020 à Mai 2025. [N= 278 sujets atteints d'hypothyroïdie].	80
Figure 23 : Variation des niveaux moyens de FT4 chez les femmes atteintes d'hyperthyroïdie, répartis par tranche d'âge durant les années 2020 à Mai 2025. [N= 278 sujets atteints d'hypothyroïdie].	81
Figure 23 Bis : Variation des niveaux moyens de FT4 chez les hommes atteints d'hyperthyroïdie, répartis par tranche d'âge durant les années 2020 à Mai 2025. [N= 278 sujets atteints d'hypothyroïdie].	82
Figure 24 : Variation des taux moyens de FT3 chez les femmes atteintes d'hyperthyroïdie, répartis par tranche d'âge durant les années 2020 à Mai 2025. [N= 278 sujets atteints d'hypothyroïdie].	83
Figure 24 Bis : Variation des taux moyens de FT3 chez les hommes atteints d'hyperthyroïdie, répartis par tranche d'âge durant les années 2020 à Mai 2025. [N= 278 sujets atteints d'hypothyroïdie].	84

GLOSSAIRE

La boucle cerveau-cerveau (George Lundberg) : désigne l'ensemble du processus préanalytique, du raisonnement clinique initial au résultat interprété.

La norme ISO15189 : encadre la qualité et la compétence des laboratoires médicaux, assurant fiabilité, traçabilité et amélioration continue des résultats.

Working Group on Laboratory Errors and Patient Safety (WGLEPS) : et vise à améliorer la sécurité et réduire les erreurs médicales.

International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) : une fédération internationale promouvant les standards scientifiques et la qualité en chimie clinique et biologie de laboratoire.

Federation of European Societies for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine – Working Group on Preanalytical Phase (FEFLMWG-PRE) : élabore des recommandations pour améliorer la phase pré-analytique en biologie médicale à l'échelle européenne.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) : établit des normes internationales pour garantir la qualité, la sécurité et l'exactitude dans les laboratoires cliniques et médicaux.

Le National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) : est une enquête américaine évaluant santé, nutrition et données biologiques de la population.

La ligne directrice EP28A3c : définit les procédures d'établissement de valeurs de référence biologiques en laboratoire pour une population spécifique.

L'article 5.5.5 de la norme ISO 15189 : concerne la vérification des performances des équipements pour garantir des résultats fiables.

Les Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) : sont des réglementations américaines garantissant la qualité, l'exactitude et la fiabilité des tests de laboratoire.

L'ophtalmopathie de Graves (OG) : est une maladie auto-immune affectant les yeux, souvent associée à l'hyperthyroïdie, provoquant inflammation et exophtalmie.

Électrodes sélectives d'ions (ISE) : mesurent l'activité spécifique d'ions en solution grâce à une membrane ionique sélective.

TABLE DES MATIERES

Remerciements

Dédicace

Résumé

Introduction

CHAPITRE I : LES PARAMETRES PRE-ANALYTIQUES

1. Généralités	1
2. Les paramètres pré-analytique	4
2. 1. Qualité de l'échantillon sanguin	5
2. 2. Échantillon hémolysé, lipémique et ictérique	6
3. L'harmonisation et la standardisation de la phase pré-analytique	7
3. 1. Activités du groupe de travail de la Fédération européenne de chimie clinique et de médecine de laboratoire (EFLM) pour la phase pré-analytique (WG-PRE)	9
3. 1. 1. Projets finalisés	9
3. 1. 2. Projets en cours	9
3. 2. Préparation du patient et état de jeûne	10
3. 3. Harmonisation des procédures de prélèvement sanguin	10
3. 4. Identification des patients et des tubes de sang	11
4. L'impact des facteurs pré-analytique sur les échantillons du sang et des urines	12
5. Les erreurs dans la biochimie clinique	13
5. 1. Les erreurs de la phase pré-analytique	14
5. 1. 1. La prescription	14
5. 1. 2. La préparation du patient	14
5. 1. 3. Le prélèvement	15
5. 1. 4. L'identification	16
5. 1. 5. Le transport	16
5. 1. 6. La réception	16
5. 1. 7. Le traitement pré-analytique	17
5. 1. 8. La conservation	17

5. 2. Les erreurs de la phase analytique	17
5. 3. Les erreurs de la phase post-analytique	18
6. Impact de la formation du personnel sur la réduction des erreurs pré analytiques	18
7. Pré-évaluation, formation des techniciens et post-évaluation du personnel technique	18
CHAPITRE II : L'INTERET DES VALEURS DE REFERENCES EN BIOLLOGIE CLINIQUE	
1. L'importance des valeurs de référence dans la biologie clinique	25
2. L'établissement des intervalles de références	28
2. 1. Établir des intervalles de référence directs	29
2. 1. 1. Sélection des individus de référence	29
2. 1. 2. Aspects pré-analytiques et analytiques	30
2. 1. 3. Évaluation statistique pour établir des intervalles de référence directs	31
2. 2. Établir des intervalles de référence indirects	31
2. 3. Utilisation d'intervalles de référence provenant d'une source externe	32
3. La détermination et la validation des valeurs de références	33
4. Valeurs de référence et état de santé	34
5. Détermination d'un intervalle de référence	35
5. 1. Approches générales :	35
5. 2. Les variations affectant les valeurs de références	35
6. Transfert d'un intervalle de référence	35
7. Validation d'un intervalle de référence	37
7. 1. Évaluation subjective	37
7. 2. Validation à l'aide d'un petit nombre d'individus de référence	37
7. 3. Validation à l'aide d'un grand nombre d'individus de référence	37
8. Les éléments déterminants des intervalles de référence de la TSH	38
8. 1. L'âge	38
8. 2. Le sexe	39
8. 3. Apport en iode et région	39
CHAPITRE III : La thyroïde	
1. La glande thyroïde	41
1. 1. Anatomie de la thyroïde	41
1. 2. Rôle de la thyroïde	42
2. Physiologie thyroïdienne	42

2. 1. Synthèse et sécrétion hormonale	42
2. 1. 1. Captation de l'iode	43
2. 1. 2. Fixation de l'iode sur les groupes tyrosyl de la thyroglobuline	43
2. 1. 3. Couplage	43
2. 1. 4. Stockage	43
2. 1. 5. Libération	44
3. Mécanismes de régulation hormonale	44
4. Métabolisme et catabolisme des hormones thyroïdiennes	45
4. 1. Métabolisme	45
4. 2. Catabolisme	46
4. 3. Distribution	46
4. 3. 1. Hormones circulantes	46
4. 3. 2. Captation tissulaire et transformation de T4 en T3	46
5. Rôle physiologique des hormones thyroïdiennes et de calcitonine	47
6. Mécanismes de conversion des iodothyronines	47
7. Les perturbations thyroïdiennes :	48
7. 1. Le goitre (l'augmentation du volume de la glande thyroïde)	48
7. 2. Les nodules thyroïdiens, cancéreux ou non	49
7. 3. L'hyperthyroïdie	49
7. 4. L'hypothyroïdie	49
7. 5. L'hypothyroïdie peut être provoquée par deux causes principales	49
8. Rôle d'iode	49
9. Thyroglobuline	50
10. Régulation de la fonction thyroïdienne	51
11. Mode d'action des hormones thyroïdiennes	52
11.1. Les hormones et leurs dosages	52
11.1.1. La TSH (Thyroid Stimulating Hormone)	52
11.1.2. Hormones thyroïdiennes : T3 et T4 totales, T3 et T4 libres	53
11.1.2.1. T3 libre et totale	53
11.1.2.2. T4 libre et totale	53
12. Les anticorps antithyroïdiens	54
12. 1. Anticorps anti-thyro-peroxydase ATPO	54
12. 2. Anticorps anti thyro-globuline ATG	55
12. 3. Anticorps anti-récepteur de l'hormone thyroïdienne (ARTSH)	55
12. 4. Autres anticorps : anticorps antiT3 et antiT4, anticorps anti NIS A	55

12. 4. 1. Anticorps antiT3 et antiT4	55
12. 4. 2. Anticorps anti NIS A	56
POPULATION ET METHODES	
1. Problématique	57
2. Objectif	57
3. Lieu d'étude	57
4. Population étudiée	57
5. Matériels et Méthodes	58
5.1 Matériels	58
5.1.1. Appareillage utilisé	58
5.2 Réactifs	58
5.3 Méthodes	60
5. 3. 1 Calibration des paramètres thyroïdiens	61
5 .3 .2 Dosage de TSH	61
5 .3 .3 Dosage de FT4/FT3	63
RESULTATS	64
DISCUSSION	86
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	94
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	95

ملخص:

يلعب مخبر التحاليل الطبية دورًا محوريًا في تشخيص الأمراض، حيث إن تحليل المؤشرات البيولوجية لدى الإنسان يتطلب وجود قيمة مرجعية محددة يُبنى عليها تفسير النتائج، والتي تُعد الأساس في إصدار أول تشخيص سريري من قبل الطبيب المختص. غير أن هذه القيمة المرجعية، التي تقدمها أطقم التحاليل التجارية، يتم تحديدها من قبل مختبرات المراقبة النوعية الوطنية التابعة للدولة المصنعة، وذلك وفقًا لخصائص سكانية محددة تنتمي لتلك الدولة. نتيجة لذلك، تصبح هذه القيم بمثابة مرجع افتراضي يُستخدم في دول أخرى، رغم اختلاف خصائص سكانها البيولوجية والفسولوجية وحتى البيئية.

يهدف عملنا إلى تقييم مدى انتشار اضطرابات الغدة الدرقية لدى الرجال والنساء في ولاية مستغانم خلال الفترة الممتدة من سنة 2020 إلى ماي 2025، كما نسعى إلى مقارنة القيم المرضية المكتشفة مع القيم المرجعية التي توفرها أطقم التحاليل التجارية، وكذلك مع تلك التي تم تحديدها انطلاقًا من مصل مراقبة الجودة المصمم خصيصًا ليتلاءم مع خصائص سكان منطقتنا.

أجرينا دراسة بأثر رجعي شملت مجموعتين:

المجموعة الأولى تتضمن أفرادًا لا يعانون من أي اضطرابات درقية، تضم 203 امرأة و122 رجلًا.

أما المجموعة الثانية، فتشمل أفرادًا يعانون من اضطرابات درقية سواء قصورًا أو فرطًا في نشاط الغدة، وتضم 307 امرأة و266 رجلًا.

تم تصنيف المشاركين في كل مجموعة إلى فئتين عمريتين:

النساء اللواتي تتراوح أعمارهن بين 25 و39 سنة، وأخريات بين 40 و45 سنة.

الرجال الذين تتراوح أعمارهم بين 25 و49 سنة، وآخرين يبلغون 50 سنة فما فوق.

وقد تبين لنا من خلال هذه الدراسة أن القيم المرجعية المعتمدة في الأطقم التجارية غير مناسبة مع المعايير البيولوجية والفسولوجية والإقليمية لسكان مستغانم. كما لاحظنا تزايدًا تدريجيًا في نسبة اضطرابات الغدة الدرقية على مدى السنوات الخمس الأخيرة (من 2020 إلى ماي 2025).

وقد اعتمدنا في تحليل البيانات على المعلومات التي جُمعت من مخبر خاص للتحاليل الطبية في المنطقة

تنطلق فرضيتنا الأساسية من مقارنة مصل مراقبة الجودة، الذي تم تطويره محليًا، مع نتائج تحاليل لأشخاص يعانون أو لا يعانون من اضطرابات درقية ضمن سكان منطقتنا.

الكلمات المفتاحية:

اضطرابات الغدة الدرقية - القيمة المرجعية للمجموعة التجارية - مصل مراقبة الجودة - FT3 - FT4 - TSH.

Résumé :

Le laboratoire d'analyse médicale joue un rôle capital dans le diagnostic des maladies, le dosage des paramètres biologiques chez l'humains nécessitent une valeur de référence spécifique sur laquelle repose le résultat pour se prononcer sur le premier pronostic par le clinicien. Cependant, cette valeur de référence fournie par le Kit commerciale de l'appareillage est établie par un laboratoire de contrôle de qualité national du pays fournisseur selon des caractéristiques bien précises de la population de ce dernier. Cette valeur de référence deviens une valeur de référence par défaut pour des populations dont les caractéristiques souvent bien différentes de celles d'autres pays.

Notre travail consiste préparer un sérum de contrôle de qualité intra-laboratoire ensuite d'évaluer la prévalence des perturbations de la thyroïde chez les hommes et les femmes dans la région de Mostaganem de l'année 2020 jusqu'à mai 2025. En l'occurrence mettre en comparaison les valeurs pathologiques avec les valeurs de référence du Kit commercial et celles du sérum de contrôle de qualité élaboré au sein de notre population.

Nous avons réalisé une étude rétrospective sur deux groupes, le groupes des sujets sans perturbation thyroïdienne portent 203 femmes et 122 hommes, et le second groupe des sujets atteints les perturbations thyroïdiennes hypo ou hyperthyroïdie portent 307 femmes et 266 hommes. Dans chaque groupe, les sujets ont été répartis selon deux tranches d'âge : les femmes entre 25 et 39 ans et entre 40 et 45 ans ; les hommes entre 25 et 49 ans et 50 ans et plus.

Nous avons constaté que les intervalles de références des Kit commercial ne sont pas adapté avec les critères biologique, physiologique et régionale de notre population, on a remarqué au cours de l'investigation une augmentation progressive des perturbations thyroïdiennes au fil des dernières cinq années (2020 jusqu'à Mai 2025). Nous avons réalisé notre étude sur les données collecter dans le laboratoire des analyses médicales privé.

L'hypothèse formulée de mon objectif c'est de comparer notre sérum de contrôle de qualité avec des sujets avec et sans perturbations thyroïdiennes de notre population

Mots clés : TSH - FT4 - FT3 - Perturbations thyroïdiennes - Valeur de Référence du Kit Commerciale - Sérum de Contrôle de Qualité.

Abstract:

The medical analysis laboratory plays a vital role in the diagnosis of diseases, as the determination of biological parameters in humans requires a specific reference value on which to base the result that gives the clinician his or her first prognosis. However, this reference value, supplied by the commercial kit, is established by a national quality control laboratory in the supplier's country, according to the precise characteristics of the latter's population. This reference value has become a default reference value for populations whose characteristics are often very different from those of other countries.

The aim of our work is to assess the prevalence of thyroid disorders in men and women in the Mostaganem region from 2020 to May 2025. And to compare the pathological values with the reference values of the commercial Kit and those of the quality control serum developed within our population.

We carried out a retrospective study on two groups: the group of subjects with no thyroid disorders included 203 women and 122 men, and the second group of subjects with thyroid disorders (hypo or hyperthyroidism) included 307 women and 266 men. Within each group, subjects were divided into two age brackets: women aged between 25 and 39 years old, 40 and 45 years old; men aged between 25 and 49 years old and 50 years old and over.

We found that the reference intervals of the commercial Kit are not adapted to the biological, physiological and regional criteria of our population. During the investigation, we noticed a progressive increase in thyroid disturbances over the last five years (2020 to May 2025). We based our study on data collected in a private medical analysis laboratory.

The hypothesis of my objective is to compare our quality control serum with subjects with and without thyroid disorders from our population.

Key words:

TSH - FT4 - FT3 - Thyroid disturbances - Commercial Kit Reference Value - Quality Control Serum.

Introduction :

Les analyses médicales est un élément essentiel et crucial pour l'évaluation de l'état de la santé humaine et pour le diagnostic active des maladies, avec pour but d'améliorer la qualité des soins et la prise en charge des patients.

Dans le domaine de la santé humaine, l'importance de l'analyse biologique nécessite un contrôle de qualité constant et régulière.

Plusieurs facteurs pré-analytiques, géographiques, biologiques et physiologiques peuvent influencer la qualité des tests médicaux. En d'autres termes, il n'y a pas de véritable standardisation des critères définissant la qualité des analyses médicales à travers le monde. Chaque pays établit ses propres valeurs de référence adaptées à sa population et à sa localité.

L'évaluation de la fonction thyroïdienne constitue un des tests essentiels pour examiner le fonctionnement métabolique de l'organisme. Les hormones thyroïdiennes réagissent spécifiquement à différents éléments externes (le lieu de résidence, l'assimilation d'iode, la pollution, le style de vie, le fait de fumer, etc.) et internes (le stress, la génétique, l'âge, le genre etc.). En d'autres termes, le diagnostic d'un trouble thyroïdien basé sur un intervalle de référence définie dans une population différente pourrait mener à une mauvaise évaluation. Cela met en évidence l'importance pour chaque région ou nation de déterminer et d'implémenter ses propres standards « valeurs de références » spécifiques, adaptés aux traits ethniques et biologiques de sa population.

L'objectif de notre étude biologique est d'évaluer un sérum de contrôle de qualité des paramètres de la fonction thyroïdienne comparé à la valeur de référence du Kit commercial chez des sujets demandeurs de bilan thyroïdien mais leurs diagnostics s'avèrent normal. Dans un deuxième objectif, nous avons déterminé à partir de dossiers médicaux les différents paramètres thyroïdiens de patients atteints de dysfonctionnement de la thyroïde (hypo et hyper thyroïdite) selon l'âge et le sexe.

Plus précisément, cette étude visait à examiner la relation entre l'hormone thyroïdienne et l'âge/sexe au sein d'une population locale de la Wilaya de Mostaganem (Algérie) de 898 personnes âgées de 25 à 60 ans résidant dans des localités méditerranéennes où l'eau domestique est issue d'une usine de dessalement de l'eau de mer.

**ACUALITES ET SYNTHÈSE
BIBLIOGRAPHIQUE**

CHAPITRE I :
LES PARAMETRES PRE-
ANALYTIQUES

1. Généralités :

Le terme « pré-analytique » a ensuite été introduit par Statland *et al.* En 1977.

Historiquement, les processus de la phase pré-analytique s'étendent de la collecte des échantillons au traitement des échantillons avant l'analyse.

Toutefois, d'un point de vue technique, le processus pré-analytique commence avec l'intention du clinicien de demander des tests de laboratoire spécifiques, sélectionnés sur la base de l'analyse de l'échantillon. Spécifiques, sélectionnés sur la base de l'état de santé du patient.

Ces dernières années, la définition de la phase pré-analytique a été élargie pour inclure la sélection des tests de laboratoire, ouvrant ainsi un vaste champ d'amélioration par la mise en œuvre de stratégies visant à éviter l'utilisation abusive des tests de laboratoire.

Négligeant l'importance évidente de ces résultats, il a fallu attendre 15 à 20 ans pour que les laboratoires reconnaissent au moins les facteurs d'influence pré-analytiques intra-laboratoire.

De même, l'intérêt scientifique pour la pré-analytique s'est développé de manière continue depuis la fin des années 70 jusqu'à aujourd'hui (**Cadamuro. J & Simundic, A. M, 2023**).

Selon des données fiables, les erreurs pré-analytiques représentent encore près de 60 à 70 % de tous les problèmes survenant dans les diagnostics de laboratoire, la plupart d'entre elles étant imputables à de mauvaises procédures de manipulation pendant la collecte, la manipulation, la préparation ou le stockage des spécimens (**Lippi. G *et al.*, 2011**).

Dans la boucle cerveau-cerveau décrite par George Lundberg, la phase pré-analytique est définie comme toutes les parties du processus de test total (TTP) qui se produisent depuis la conception de l'exigence du test jusqu'au moment où l'échantillon est prêt pour l'analyse, en passant par l'obtention de l'échantillon, le transport vers le laboratoire et la préparation de l'échantillon.

Il est largement admis que 60 à 70 % des erreurs commises en médecine de laboratoire sont imputables à la phase pré-analytique.

Le terme « phase pré-analytique » est apparu pour la première fois dans la littérature dans un article de Statland et Winkel. Depuis lors, l'intérêt pour la phase pré-analytique s'est accru : la fréquence du mot-clé « preanalytical » dans PubMed a augmenté pour atteindre 160 occurrences en 2018. En fait, le terme « erreur de laboratoire » est apparu pour la première fois en 1954, et depuis lors, il est apparu que la phase pré-analytique est une étape importante de l'amélioration de la santé publique.

Ils ont démontré qu'en contrôlant les indicateurs clés de performance (ICP) dans la phase pré-analytique, ils ont réduit de manière significative la fréquence des erreurs de 0,47 % à 0,309 %.

De nombreux progrès en matière d'équipement ont contribué à améliorer la qualité et la stabilité des échantillons : dispositifs de collecte d'urine au Moyen-Âge, introduction de tubes de sang de base dans les années 1800, centrifugation dans les années 1850, anticoagulants dans les années 1930, séparateurs de sérum dans les années 1990 et, enfin, dispositifs de sécurité pour la phlébotomie afin d'éviter les blessures par piqûre d'aiguille dans les années 2000. Cette idée de contrôler la phase préanalytique nous amène là où nous sommes aujourd'hui.

Grâce aux exigences de la norme ISO15189, aux travaux du WGLEPS de l'IFCC et du groupe de travail sur la phase préanalytique de la Fédération européenne de médecine de laboratoire (FEFLMWG-PRE), 94 % des laboratoires collectent désormais

des données relatives à la qualité de la phase pré-analytique et sont conscients que la majorité des erreurs de laboratoire se produisent au cours de cette phase.

Une série de conférences européennes biannuelles organisées par l'EFLMWGPRES ont été consacrées à la phase pré-analytique,

Ces conférences ont permis d'identifier huit aspects pré-analytiques, de les classer par ordre de priorité en vue de leur normalisation et de résumer les progrès accomplis en 2016. Les questions abordées avec succès dans certains de ces domaines sont les suivantes :

- L'échantillonnage du sang veineux pour lequel une récente directive EFLM sur la phlébotomie veineuse.
- les indicateurs de qualité pour la phase pré-analytique
- les recommandations sur les exigences normalisées en matière de jeûne
- les recommandations sur l'identification du patient
- Recommandations sur l'ordre de prélèvement

Les domaines dans lesquels les travaux sont en cours sont les suivants :

- L'adéquation de la commande de tests
- Gestion des échantillons inappropriés
- Stabilité des échantillons
- Conseils sur les prélèvements sanguins en pédiatrie et en néonatalogie.

Même pour l'indicateur pré-analytique le plus couramment évalué, à savoir les indices d'hémolyse, d'ictère et de lipémie (HIL), la manière dont les résultats de ces indices sont traités varie considérablement, allant de la simple documentation des résultats au rejet de l'ensemble de l'échantillon. Ces études devraient permettre de dégager des lignes directrices en matière de bonnes pratiques afin d'harmoniser le processus ou, à tout le moins, de garantir l'existence d'une base de données solide. De

s'assurer qu'il existe une base de données solide pour soutenir l'approche d'un laboratoire individuel (Cornes. M, 2020).

2. Les paramètres pré-analytique :

L'exactitude des résultats diagnostiques des tests de laboratoire clinique est primordiale pour prendre des décisions éclairées en matière de soins de santé et pour prodiguer des soins efficaces aux patients. Alors que l'accent était traditionnellement mis sur la phase analytique, l'attention s'est déplacée vers l'optimisation de la phase pré-analytique en raison de sa contribution significative au nombre total d'erreurs de laboratoire. Cette étude met en lumière les erreurs pré-analytiques, leurs sources et les mesures de contrôle permettant d'améliorer la qualité des tests de laboratoire. La qualité de l'échantillon sanguin est une préoccupation essentielle, des facteurs tels que l'hémolyse, la lipémie et l'ictère conduisant à des résultats erronés. Les sources d'erreurs pré-analytiques comprennent les demandes de test inappropriées, les lacunes dans la préparation du patient et les erreurs lors du prélèvement, de la manipulation et du transport des échantillons. L'atténuation de ces erreurs passe par des efforts d'harmonisation, des programmes d'éducation et de formation, des méthodes automatisées d'évaluation de la qualité des échantillons et le contrôle de la qualité. La collaboration entre le personnel de laboratoire et les professionnels de la santé est cruciale pour la mise en œuvre et le maintien de ces mesures afin d'améliorer la précision et la fiabilité des résultats diagnostiques et, en fin de compte, d'améliorer les soins prodigués aux patients.

L'exactitude des résultats diagnostiques est d'une importance capitale, car elle sert de base aux décisions en matière de soins de santé et de prise en charge des patients. Il est communément admis que les performances d'un laboratoire de diagnostic se reflètent dans la qualité de la phase analytique. Cependant, au fil des ans, l'objectif de la performance des laboratoires s'est étendu de la précision de la phase analytique à l'optimisation de la phase pré-analytique.

Le processus de test total du laboratoire (TTP) comprend les phases pré-analytique, analytique et post-analytique. La phase pré-analytique commence dès la commande du test (phase pré-analytique) et se termine lorsque l'échantillon est prêt pour l'analyse. Les erreurs pré-analytiques représentent environ 60 à 70 % des erreurs de laboratoire. Cela est dû à l'implication d'activités qui se déroulent en dehors du laboratoire et à la manipulation manuelle de l'échantillon au cours de cette phase. Les erreurs pré-analytiques peuvent affecter de manière significative la fiabilité et la précision des résultats des tests, compromettant les soins aux patients et augmentant la charge financière des soins de santé.

Malgré une prise de conscience croissante chez les laborantins, les erreurs pré-analytiques restent une préoccupation importante dans la pratique du laboratoire, contribuant à une part substantielle du total des erreurs de laboratoire. Il est essentiel de s'attaquer à ces problèmes pour garantir la qualité des tests de laboratoire et améliorer les résultats des soins aux patients.

2. 1. Qualité de l'échantillon sanguin :

La mauvaise qualité de l'échantillon sanguin est l'essence même de la variable pré-analytique, contribuant à 80-90 % des erreurs pré-analytiques. La qualité de l'échantillon peut prendre la forme de modifications biologiques in vitro de la composition du sang (dus par exemple à une préparation inappropriée du patient avant le prélèvement de l'échantillon) ou de modifications in vivo de la composition du sang (dus par exemple à un prélèvement et à une manipulation incorrecte de l'échantillon). La plupart des publications concluent que les échantillons hémolysés sont la principale source de mauvaise qualité des échantillons sanguins (40-70%), suivis par un volume d'échantillon inapproprié (10-20%), l'utilisation d'un mauvais récipient (5-15%) et un échantillon coagulé (5-10%).

2. 2. Échantillon hémolysé, lipémique et ictérique :

Du point de vue des erreurs pré-analytiques, l'échantillon hémolysé se réfère principalement à la dégradation *in vivo* des globules rouges (GR), qui se traduit par des concentrations accrues d'hémoglobine libre dans le sérum ou le plasma. L'hémolyse est due à des conditions non biologiques, en particulier lors du prélèvement et de la manipulation de l'échantillon. L'hémolyse entraîne la libération d'analytes intracellulaires tels que le potassium, le magnésium, le phosphate, des enzymes telles que la lactate déshydrogénase (LDH), l'aspartate et l'alanine transaminases (ALT, AST), et la dilution de composants extracellulaires tels que le Na⁺. En outre, les modifications de l'absorbance spectrale dues à la présence d'hémoglobine acellulaire interfèrent avec divers analytes biochimiques mesurés à l'aide de la méthode de spectrophotométrie. Les changements ictériques et lipémiques sont d'autres formes de détérioration de la qualité de l'échantillon. La bilirubine présente dans les échantillons ictériques interfère avec les réactions couplées à la peroxydase, ce qui entraîne une mesure faussement basse du glucose, du cholestérol, des triglycérides et de l'acide urique. La lipémie est définie comme la turbidité d'un échantillon causée par l'accumulation de lipoprotéines, principalement des lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et des chylomicrons. Elle entraîne une augmentation de la phase solide par rapport à la phase aqueuse dans les échantillons de sérum du patient, ce qui conduit à une pseudo-hyponatrémie, qui se produit principalement dans la méthode de mesure indirecte par électrodes sélectives d'ions (ISE). En outre, certains analytes biochimiques tels que la créatinine, le potassium, le sodium, le chlorure, le glucose, la bilirubine directe et l'urée donneront des résultats variables en raison de l'interférence spectrale et de l'effet de déplacement de volume de la lipémie (**Nordin. N *et al.*, 2024**).

Phase du processus de test	Source d'erreur
Pré-analytique	a. Demande de test inappropriée ; b. Erreurs de saisie de la commande ; c. Formulaire de demande de test égaré ; d. Impossibilité de déterminer le demandeur du test ; e. Mauvaise identification du patient ; f. Tube inapproprié Mauvais prélèvement d'échantillon (hémolyse, coagulation, volume insuffisant) ; g. Échantillon prélevé sur le site de perfusion ; h. Manipulation, stockage et transport inappropriés de l'échantillon ; i. Erreur d'étiquetage de l'échantillon ; j. Erreurs de tri et d'acheminement ; k. Erreurs de traitement de l'échantillon (centrifugation, décapsulation, aliquotage, etc.)
Analytique	a. Perte d'échantillon ; b. Mélange/interférence d'échantillons ; c. Défaut non détecté dans le contrôle de la qualité ; d. Dysfonctionnement de l'équipement erreurs analytiques
Post-analytique	a. Perte de résultats de tests ; b. Validation erronée des résultats de tests ; c. Erreur de transcription ; d. Interprétation incorrecte des résultats.

Tableau 1. Source d'erreurs de laboratoire et leur répartition dans les différentes phases des processus d'essai.

3. L'harmonisation et la standardisation de la phase pré-analytique :

Après avoir pris conscience du manque de normalisation dans de nombreux processus de la phase pré-analytique, des efforts ont été entrepris à différents niveaux pour combler cette lacune. L'une des initiatives à grande échelle est le groupe de travail « Preanalytical Phase » (WG-PRE) de la Fédération européenne de chimie clinique (EFLM), créé en 2013. Ce groupe de travail vise à améliorer l'harmonisation de la phase

pré-analytique dans les sociétés membres européennes et autres. Ses activités comprennent l'élaboration de lignes directrices et de recommandations sur divers aspects de la phase pré-analytique et l'organisation d'ateliers, de formations et d'activités éducatives. Ces initiatives fournissent un cadre de normalisation et d'harmonisation pour les laboratoires du monde entier **(Nordin. N et al., 2024)**.

Le groupe de travail pour la phase pré-analytique (WG-PRE) a été officiellement créé par la Fédération européenne de chimie clinique et de médecine de laboratoire (EFLM) en 2013, dans le but d'améliorer l'harmonisation de la phase pré-analytique dans les sociétés membres européennes. Depuis sa création, le WG-PRE a déjà mené à bien un certain nombre de projets, notamment l'harmonisation de la définition de l'état de jeûne, l'identification du patient et des tubes de sang, le code couleur des tubes de prélèvement sanguin, la séquence des tubes pendant la prise de sang et la participation à l'élaboration d'indicateurs de qualité pré-analytique appropriés. Le WG-PRE a également fourni des conseils sur la validation locale des tubes de prélèvement sanguin, a réalisé deux enquêtes européennes sur les procédures de prélèvement sanguin et a organisé quatre réunions européennes pour promouvoir l'importance de la qualité dans la phase pré-analytique. Les activités futures comprennent le développement et la validation d'un système d'évaluation externe de la qualité axé sur les variables pré-analytiques, le développement et la diffusion d'une enquête sur la gestion locale des échantillons inappropriés dans les laboratoires cliniques, ainsi que la publication des lignes directrices de l'EFLM en matière de phlébotomie **(Lippi. G & Simundic. A. M, 2018)**.

Il existe aujourd'hui des preuves solides que les erreurs de diagnostic sont principalement imputables au manque de normalisation ou d'harmonisation de nombreuses activités manuelles intensives appartenant à la phase pré-analytique. Contrairement aux erreurs commises dans d'autres parties du cycle total des tests, l'identification des erreurs pré-analytiques reste difficile parce que la grande majorité de ces activités sont réalisées en dehors des limites physiques des laboratoires cliniques, avec une orientation insuffisante ou souvent sans la supervision directe des

professionnels de laboratoire. Cela peut s'expliquer par le manque d'éducation et de formation des professionnels de la santé en matière de bonnes pratiques dans la phase pré-analytique, notamment lors de la collecte d'échantillons biologiques, ainsi que par une diffusion et une application insuffisante des lignes directrices et des recommandations existantes.

3. 1. Activités du groupe de travail de la Fédération européenne de chimie clinique et de médecine de laboratoire (EFLM) pour la phase pré-analytique (WG-PRE) :

3. 1. 1. Projets finalisés :

- Harmonisation de l'état de jeûne.
- Harmonisation de l'identification du patient et des tubes de sang.
- Harmonisation du code couleur des tubes de prélèvement sanguin.
- Harmonisation de la séquence des tubes de sang à suivre lors de la prise de sang.
- Harmonisation des indicateurs de qualité pré-analytique.
- Guide sur la validation locale des tubes de prélèvement sanguin.
- Réalisation et publication de deux enquêtes européennes sur les procédures de prélèvement sanguin.
- Organisation de quatre réunions internationales.
- Prix Walter Guder de préanalyse.

3. 1. 2. Projets en cours :

- Développement et validation d'un système d'évaluation externe de la qualité (EQA) sur les variables pré-analytiques.
- Développement et diffusion d'une enquête sur la gestion locale des échantillons inappropriés.
- Publication des lignes directrices de l'EFLM en matière de phlébotomie.

- Organisation de webinaires pour l'harmonisation des activités pré-analytiques.

3. 2. Préparation du patient et état de jeûne :

La normalisation de la préparation du patient avant le test est une question cruciale, qui englobe de nombreuses sources potentielles de variabilité telles que le rythme circadien, l'activité physique, la posture pendant le prélèvement de l'échantillon et, enfin et surtout, le fait d'être à jeun. Plusieurs sources de données ont montré que le prélèvement de sang après la prise d'aliments (ou de boissons) peut être une cause importante de biais cliniquement pertinents dans les résultats des tests. Cela peut être dû à un effet direct de l'hémodilution, à l'augmentation des composants alimentaires (par exemple le glucose, les triglycérides) ou de leurs métabolites dans le sang, ou aux effets indirects des aliments sur les hormones et d'autres composés endogènes. Conformément à ces conclusions, le WG-PRE a récemment publié un document contenant des indications claires sur l'état de jeûne avant le prélèvement sanguin. En bref, selon le WG-PRE, le sang destiné aux tests de laboratoire doit être prélevé de préférence entre 7h00 et 9h00, le patient doit être à jeun depuis au moins 12 heures, l'alcool doit être évité pendant au moins 24 heures avant le prélèvement sanguin, tandis que les cigarettes, le café et le thé ne doivent pas être autorisés immédiatement avant le prélèvement sanguin.

3. 3. Harmonisation des procédures de prélèvement sanguin :

À l'aube du troisième millénaire, alors que les tests sanguins non invasifs restent un objectif à atteindre, le prélèvement d'échantillons de sang veineux (ou artériel) reste pratiquement inévitable pour obtenir des matériaux biologiques (sang total, sérum ou plasma) qui peuvent être utilisés de manière fiable pour des tests de laboratoire. La phlébotomie - et ses synonymes, la ponction veineuse, le prélèvement de sang et la prise de sang - est probablement la procédure « peu invasive » la plus fréquemment pratiquée dans le domaine des soins de santé. Malgré cela, il existe des preuves objectives que la pratique de la collecte de sang est mal harmonisée à travers l'Europe et que la formation des professionnels de santé ayant des responsabilités en

matière de collecte de sang est dramatiquement insuffisante. En 2013, le GT-PRE a élaboré et diffusé un questionnaire spécifique sur l'éducation et la formation à la phlébotomie dans les pays européens. Ce projet a permis de dégager des conclusions intéressantes, qui peuvent être brièvement décrites comme suit : (i) il existe un besoin urgent d'auditer la qualité des pratiques actuelles et d'identifier les étapes les plus vulnérables de la phlébotomie ; (ii) de nombreux pays européens n'ont pas développé de directives locales sur la phlébotomie, ni recommandé l'utilisation des recommandations internationales disponibles ; (iii) la mise en œuvre et le respect des directives sur la phlébotomie dans différents environnements de soins de santé sont nettement insuffisants ; (iv) les sociétés nationales de l'EFLM devraient s'engager davantage dans le développement de programmes éducatifs et dans la mise en place de cours de formation continue pour le personnel de phlébotomie dans les soins de santé. Après avoir discuté des données obtenues avec cette première enquête, un second projet a été développé par le GT-PRE. Une liste de contrôle structurée en 29 points a été élaborée et diffusée dans toute l'Europe afin d'étudier le niveau d'adhésion des procédures nationales de phlébotomie au document H3-A6 du Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Il est intéressant de noter que la collecte de données dans 12 pays européens a permis de constater que la conformité au document H3-A6 du CLSI était extrêmement faible. En outre, l'identification précise des patients et l'étiquetage des tubes ont été identifiés comme les étapes les plus vulnérables, nécessitant une action immédiate.

3. 4. Identification des patients et des tubes de sang :

Les données critiques issues des deux enquêtes du WG-PRE ont clairement démontré que l'identification des patients et des tubes à sang reste une question vitale pour la qualité de l'ensemble du processus d'analyse. Les nombreuses erreurs encore imputables à une identification inexacte des patients et à un étiquetage inapproprié des tubes de sang sont bien connues de tous ceux qui travaillent dans les laboratoires cliniques, mais sont en quelque sorte sous-estimées ou négligées par une grande partie du personnel de santé ayant des responsabilités en matière de collecte de sang. Cette

constatation a persuadé le WG-PRE d'élaborer des recommandations pour aider à accroître la standardisation de ces deux étapes pré-analytiques cruciales. Pour l'essentiel, le WG-PRE recommande actuellement que (i) établissements de santé établissent une tolérance zéro pour les erreurs d'identification des patients ; (ii) pas moins de deux (de préférence trois) identifiants uniques du patient sont nécessaires pour une identification précise du patient, l'un d'entre eux pouvant être le nom complet du patient ; (iii) la vérification de l'identité du patient avec les étiquettes des échantillons doit être effectuée en présence du patient ; (iv) un ensemble de procédures opérationnelles standard pour l'identification des patients et des tubes de sang doit être mis à la disposition du personnel de phlébotomie par les établissements de santé ; (v) une politique de détection systématique des erreurs d'identification des patients et des tubes de sang doit être mise en place dans les établissements de santé ; et (vi) une politique de détection systématique des erreurs d'identification des patients doit être mise en place ; (v) une politique de détection et d'enregistrement systématique des erreurs d'identification doit être mise en place localement par chaque établissement de santé ; (vi) une éducation et une formation supplémentaires du personnel de phlébotomie doivent être planifiées ; (vii) les sociétés membres de l'EFLM ont le devoir de mettre en œuvre et d'auditer le respect de ces recommandations au niveau national et local ; (viii) ces recommandations doivent être prises en compte par les organisations supranationales de qualité et de normalisation telles que le CLSI ou l'Organisation internationale de normalisation lors de l'élaboration ou de la révision de leurs documents (Lippi. G & Simundic. A. M, 2018).

4. L'impact des facteurs pré-analytique sur les échantillons du sang et des urines :

La phase pré-analytique comprend diverses étapes liées à la manipulation des échantillons avant l'analyse, notamment le prélèvement, le prétraitement, l'aliquotage, le transport, le stockage et la décongélation des échantillons. De nombreuses études ont démontré que chacune de ces étapes pré-analytiques a un impact important sur les niveaux de métabolites détectés dans les échantillons

biologiques, comme cela a été récemment le cas pour le sang et l'urine (González-Domínguez. R *et al.*, 2020).

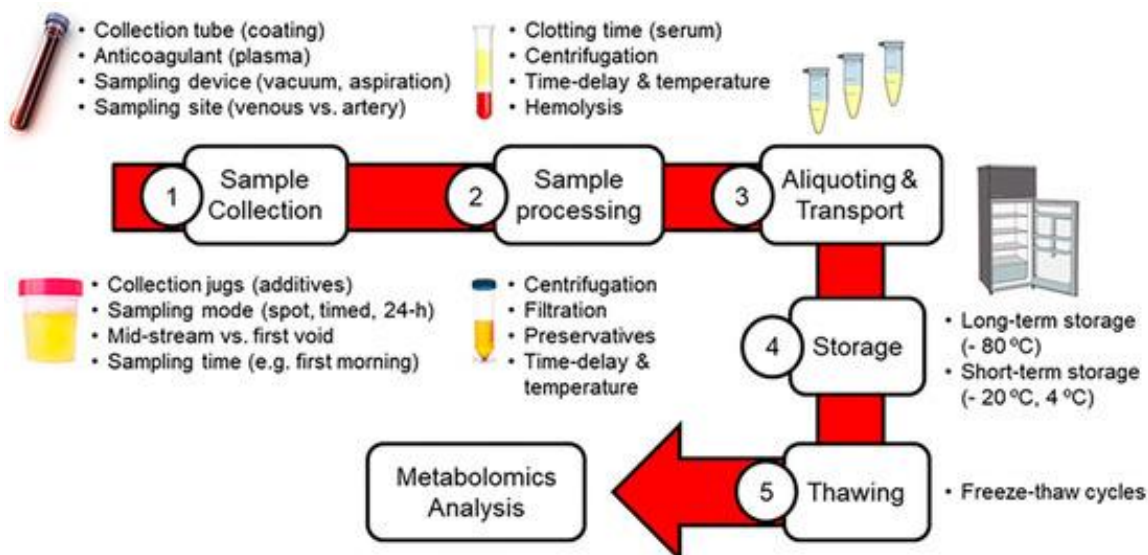


Figure 1. Résumé des facteurs pré-analytiques influençant la métabolomique sanguine et urinaire.

5. Les erreurs dans la biochimie clinique :

L'analyse biologique est constituée d'une série d'étapes interdépendantes les unes des autres : une étape d'analyse proprement dite, précédée d'une phase pré-analytique dont l'acteur principal est le prélèvement et suivie d'une phase post analytique s'articulant autour du résultat. Chaque phase constitue à elle seule une source majeure d'erreurs. L'assurance qualité a pour objectif de lutter contre ces erreurs afin de les annuler ou à défaut de les maintenir dans des limites acceptables. Cette démarche nécessite la connaissance des différentes étapes de chaque phase et l'identification des sources potentielles d'erreurs. Si la phase pré-analytique représente en moyenne 57% du temps alloué à la réalisation de la demande (20% hors laboratoire et 37% dans le laboratoire), elle est l'origine de 85% des erreurs, les phases analytiques et post-analytiques étant à l'origine respectivement de 4 et de 11% des erreurs, pour des volumes horaires respectifs de 25 et 18%, et il est important de les maîtriser pour bien gérer les non conformités. Cette approche rentre dans le cadre

global aussi bien des normes internationales relatives à la qualité, que des référentiels réglementaires nationaux.

5. 1. Les erreurs de la phase pré-analytique :

La phase pré-analytique est définie par une série d'étapes commençant chronologiquement par la prescription des analyses par le clinicien et comprenant la demande d'analyse, la préparation du patient, le prélèvement et l'étiquetage du spécimen, le transport et l'acheminement du prélèvement jusqu'au laboratoire et aux postes de travail, la préparation de l'échantillon à analyser et sa conservation éventuelle, et finissant au début de la phase analytique. Les erreurs de la phase pré-analytique comprennent celles liées à la prescription de la demande d'analyse, celles liées à la préparation du patient et celles relatives aux prélèvements.

5. 1. 1. La prescription :

La demande d'analyse peut être illisible à cause d'une mauvaise écriture. Dans ce cas, la généralisation de l'informatisation aux différents postes et principalement au niveau de la prescription peut résoudre le problème. La demande d'analyse peut également comporter une fausse transcription de l'analyse ou une analyse erronée. La coordination entre le laboratoire et les services de soins, ainsi que le maintien d'un flux continu d'informations et de sensibilisation avec les services cliniques, sont fortement recommandés pour limiter le nombre de ces erreurs, et ces échanges d'informations doivent être aussi conduits entre les biologistes de libre pratique et les prescripteurs aussi.

5. 1. 2. La préparation du patient :

Certaines analyses nécessitent une position particulière parce que le passage d'une position à une autre s'accompagne d'une variation importante du paramètre étudié. De plus, les valeurs de référence sont établies selon une position bien déterminée. L'exemple type de ces paramètres est l'aldostérone qui varie selon la position du patient. Il faut donc informer tout le personnel préleveur, aussi bien des

services cliniques et que des salles de prélèvement, de toutes les recommandations nécessaires, et ceci pour une interprétation adéquate des résultats. Il faut aussi standardiser la préparation des patients, en équipant les salles de prélèvement d'un nombre suffisant de chaises assurant un temps minimum de repos, nécessaire avant le prélèvement. Pour les paramètres ayant un rythme biologique, le moment du prélèvement est important : c'est le cas du cortisol ou de l'ACTH qui présentent un cycle nyctéméral, ou encore de toutes les hormones participant au cycle menstruel de la femme pour lesquelles le prélèvement doit se faire entre J3 et J4 du cycle. Il faut également vérifier qu'un jeûne de 10h au minimum a été respecté par le patient, notamment pour le bilan lipidique et s'il y a une notion de prise de médicaments qu'il faudrait préciser.

5. 1. 3. Le prélèvement :

Les erreurs rencontrées lors du prélèvement proprement dit peuvent se résumer en un mauvais choix du récipient ou du milieu biologique : sérum, plasma, urines fraîches, urines des 24 heures, ... De plus, pour un récipient et un milieu correct, les proportions anticoagulant/sang, ou les modalités de prélèvement sang artériel/veineux (pour la détermination des gaz du sang), peuvent ne pas être respectées et causer des erreurs. Lors de la réalisation de la ponction veineuse, il ne faut pas trop serrer le garrot, ni le poser longtemps, ce qui peut modifier certains paramètres (acide lactique, K⁺). La durée optimale est d'une minute : ainsi, après six minutes de pose du garrot, la CK augmente de 10%, les protéines de 8 à 10% et la kaliémie de 0,8 mmol/L. De plus, le risque d'hémolyse augmente, ce qui entraînerait l'augmentation des activités enzymatiques des transaminases et de la LDH, du potassium et du magnésium. Il y a aussi l'ordre des tubes à prélever qui devrait être connu par tous les préleveurs, en particulier pour les analyses relatives à l'hémostase. Une bonne information du personnel, une planification de cycles de formation continue, une charge de travail convenable et une mise à la disposition du personnel d'un système documentaire, peuvent constituer des solutions à ces problèmes de prélèvement.

5. 1. 4. L'identification :

Le préleveur devrait en premier lieu, au moment du prélèvement, s'assurer de l'identité réelle du prélevé. Elle doit se faire dans les mêmes conditions (temps et espace) que la ponction pour éviter une mauvaise identification entraînant une inversion de tubes ou un étiquetage non conforme à l'analyse prescrite. Un étiquetage illisible ou labile peut se rencontrer, l'identification par code à barres diminue ce problème en collant la même étiquette sur la demande et sur l'échantillon biologique.

5. 1. 5. Le transport :

Si le prélèvement n'est pas réalisé au sein du laboratoire, son acheminement jusqu'au lieu de l'analyse peut constituer une source d'erreurs : délais inappropriés d'arrivée des échantillons au laboratoire, non-respect des règles d'hygiène et de sécurité, température et milieu de transport non respectés, ... Dans ce cas, les actions correctives peuvent porter sur l'indication de l'heure de prélèvement sur la demande d'analyse, l'élaboration de procédures écrites précisant les règles de sécurité et enfin l'information du personnel à propos des températures et des milieux appropriés pour certaines analyses.

5. 1. 6. La réception :

Dès son arrivée au laboratoire, le prélèvement et la demande d'analyse doivent être validés avant leur acheminement aux salles d'analyse. Parmi les difficultés rencontrées lors de la réception du prélèvement, on peut citer un étiquetage illisible ou non conforme entre le tube de prélèvement et la demande. L'informatisation et l'installation d'un système d'identification à code à barres constituent la solution la mieux appropriée pour résoudre ce problème. De plus, nous pouvons avoir un prélèvement non étiqueté ou une demande sans précision de la nature du prélèvement surtout pour les liquides rarement analysés tels que les liquides de ponction, de drain, d'ascite, d'épanchement pleural ou de genou (liquide synovial). Dans ce cas, il faut insister sur la sensibilisation du personnel chargé du prélèvement concernant l'identification adéquate des prélèvements.

5. 1. 7. Le traitement pré-analytique :

Certains prélèvements nécessitent un traitement pré-analytique : centrifugation, extraction, concentration, ... Pour éviter d'éventuelles erreurs au cours de cette étape, il est préconisé de mettre à la disposition du personnel des procédures, des instructions et des modes opératoires écrits précisant la durée, la température et la vitesse de centrifugation ainsi que la nature du solvant d'extraction et du support de concentration.

5. 1. 8. La conservation :

Pour les analyses différées, celles à sous-traiter ou celles soumises à une réglementation particulière, des procédures écrites fixant la température optimale, la durée maximale et les conditions de conservation (obscurité, durée, identification, ...) sont indispensables.

5. 2. Les erreurs de la phase analytique :

La biologie clinique n'étant pas une science exacte, toute analyse est entachée d'erreurs qu'il faudrait donc enlever ou à défaut minimiser à l'extrême et les maintenir dans des limites les plus basses possibles. L'idéal de la phase analytique serait donc un état le plus proche possible de ce « parfait » avec une distribution très homogène des différentes valeurs mesurées et une dispersion extrêmement faible autour d'une « valeur vraie » appelée aussi « valeur cible X_0 ». L'erreur totale d'une mesure est donc la différence entre le résultat obtenu et la valeur conventionnellement vraie, et elle est constituée d'une composante d'erreurs aléatoires et d'une composante d'erreurs systématiques. Si nous représentons le manipulateur en biochimie comme un tireur, et la valeur cible du paramètre à doser comme le centre d'une cible de tir, une manipulation parfaite donnera des impacts de tirs bien regroupés (les dosages et les tirs sont précis) et en même temps très proches du centre de la cible (les dosages et les tirs sont exacts).

5. 3. Les erreurs de la phase post-analytique :

La phase post analytique est définie par l'ensemble des étapes qui suivent l'analyse jusqu'à la transmission des résultats au prescripteur. Elle comprend la validation technique et biologique (qui peut faire partie de la phase analytique selon les auteurs), l'enregistrement des résultats et si nécessaire, l'adjonction de commentaires sur la qualité du prélèvement et/ou sur le résultat et enfin la transmission des résultats aux prescripteurs. Toutes ces étapes peuvent constituer des sources potentielles d'erreurs. Lors de la transcription, on peut assister à une inversion des résultats ou à une confusion des termes (urée/urates, etc.) ; c'est pour cela que la relecture des résultats écrits est fortement recommandée avant leur transmission, sans oublier que l'informatisation réduit considérablement les erreurs de la phase post-analytique.

Pour l'expression des résultats, il faut utiliser les unités du système international et se référer aux tables de conversion pour éviter un facteur de mesure erroné (**Neffati. F et al., 2024**).

6. Impact de la formation du personnel sur la réduction des erreurs pré-analytiques :

Il a été observé que la raison la plus fréquente des erreurs dans le cadre pré-analytique est l'erreur humaine (82,6 %) par rapport aux erreurs techniques qui ne représentent que 4,3 %. C'est pourquoi il est essentiel de sensibiliser aux erreurs pré-analytiques et de dispenser une formation sur la phlébotomie et la manipulation des échantillons à l'ensemble du personnel impliqué dans les examens de laboratoire. Malgré l'existence de lignes directrices, il convient de veiller à leur mise en œuvre et au maintien de leurs pratiques. Des études ont montré que la formation du personnel médical a permis de réduire de manière significative le pourcentage d'erreurs pré-analytiques. Si la formation du personnel de laboratoire est simple, celle du personnel de santé non spécialisé dans la manipulation des échantillons sanguins reste difficile. Diverses méthodes de formation peuvent être utilisées, notamment l'enseignement

direct, l'apprentissage en ligne ou la fourniture de rapports sur la qualité des échantillons. Une étude a démontré qu'un modèle de jeu de rôle pour la formation des internes sur l'importance de la phase pré-analytique a donné des résultats positifs car il simule des situations réelles. Il est essentiel que la formation soit continue pour assurer la continuité du transfert des compétences et des connaissances. Outre l'amélioration des connaissances et la formation aux compétences techniques, les compétences pratiques en matière de communication avec les patients sont essentielles. Une étude a fait état d'un manque de communication avec les patients lors de la préparation à la phlébotomie (**Nordin. N et al., 2024**).

7. Pré-évaluation, formation des techniciens et post-évaluation du personnel technique :

Tous les participants à l'étude ont reçu 10 QCM pour évaluer leurs connaissances et leurs compétences. Le temps imparti pour chaque question était de 45 secondes. Ces QCM comprenaient des questions portant sur des variables pré-analytiques telles que la préparation du patient (à jeun et post prandial), le prélèvement d'échantillons, les tubes à code couleur utilisés pour le prélèvement d'échantillons, les différents anticoagulants utilisés dans diverses analyses, l'influence du régime alimentaire sur certains paramètres, les fourchettes normales de certains paramètres. Nous avons organisé plusieurs cours de formation hebdomadaires trois fois par semaine sur des sujets cruciaux tels que la préparation du patient, le prélèvement d'échantillons, l'ordre de prélèvement, le transport des échantillons, les valeurs critiques, la gestion des déchets biomédicaux, les facteurs d'interférence dans divers dosages biochimiques, les anticoagulants, l'analyse des gaz du sang artériel, les conservateurs d'urine et le prélèvement à la seringue par rapport au prélèvement dans un tube sous vide. Après les cours de formation, les connaissances et les compétences ont à nouveau été évaluées à l'aide d'un questionnaire sur ces sujets. Les compétences ont été évaluées par observation directe : les compétences qui ont été incluses dans l'observation directe comprennent la méthode de nettoyage du site de phlébotomie en utilisant 70 % d'alcool isopropylique dans un mouvement circulaire de l'intérieur

vers l'extérieur, l'utilisation de tubes vacutainer correctement codés par couleur pour divers tests biochimiques, la méthode de prise de sang, le recapuchonnage des aiguilles/la destruction de l'aiguille après utilisation. Des cours de formation ont été dispensés à l'ensemble du personnel technique au mois d'octobre, trois fois par semaine, chaque session durant deux heures. Cette formation comprenait des travaux pratiques, une série de conférences, des discussions par QCM, des travaux de projet et des préparations de tableaux. Après la formation, des évaluations similaires ont été menées, comme lors des évaluations préalables.

La fréquence des erreurs a diminué avant et après la formation du personnel, en ce qui concerne l'identification incorrecte de l'échantillon de 0,35 % à 0,17 %, les échantillons manqués de 0,06 % à 0,04 %, l'échantillon provenant de la zone d'écoulement IV de 0,09 % à 0,05 %, l'échantillon inadéquat de 1,68 % à 0,37 %, le mauvais moment pour le prélèvement de l'échantillon de 0,08 % à 0,04 % et l'échantillon hémolysé de 2,28 % à 1,35 %. Dans le cas des échantillons lipidiques, les chiffres varient de 0,15 % à 0,42 % **(B.J. S & C. S, 2019)**.

CHAPITRE II :

L'INTERET DES VALEURS DE

REFERENCES EN BIOLLOGIE CLINIQUE

Les intervalles de référence en laboratoire clinique sont définis comme les ensembles de valeurs utilisés pour interpréter les résultats pour les patients en fonction de l'âge, du sexe et des conditions démographiques. Environ 80 % des décisions médicales sont basées sur les résultats des tests fournis par les laboratoires. Un résultat de test en soi a peu de valeur s'il n'est pas accompagné d'informations appropriées en tant qu'intervalle de référence. L'établissement d'un intervalle de référence et de son processus de vérification est donc une nécessité dans le scénario actuel, bien qu'il s'agisse d'un travail de longue haleine.

Les intervalles de référence dans les laboratoires médicaux sont les valeurs par lesquelles les résultats cliniques de chaque patient doivent être considérés en fonction de l'âge, du sexe et d'autres conditions environnementales. Environ 80 % des décisions médicales des médecins sont basées sur les informations fournies par les rapports de laboratoire.

Un résultat de test en soi n'a que peu de valeur s'il n'est pas accompagné des informations appropriées, lesquelles sont fournies sous la forme d'un intervalle de référence. Le concept d'intervalle de référence a été introduit par Grasbeck et Saris en 1969 en réponse à une prise de conscience croissante, exprimée avec une grande clarté dans un document de réflexion de Schneider.

Cerioti (2019) a défini l'intervalle de référence comme un intervalle qui, appliqué à la population desservie par le laboratoire, inclut la plupart des sujets ayant des caractéristiques similaires au groupe de référence et exclut les autres groupes.

Comme toutes les données scientifiques, le résultat d'un test de laboratoire clinique n'a aucune valeur en soi. Il doit y avoir un contrôle, une norme ou une valeur de référence pour la comparaison.

La dernière édition des lignes directrices approuvées par le Clinical and Laboratory Standards Institute (Inde) indique que la définition, l'établissement et la vérification des intervalles de référence dans le laboratoire clinique sont des tâches ardues. Ce groupe de travail révèle également que les laboratoires et les fabricants se

réfèrent à des études réalisées il y a plusieurs décennies, alors que les méthodes et la population étaient extrêmement différentes.

La plupart des laboratoires choisissent de ne pas établir leurs propres intervalles de référence, mais plutôt de vérifier les intervalles de référence communiqués par le fabricant ou établis par un autre laboratoire, ce qui peut s'avérer faux car, dans de nombreux cas, les détails de l'étude de référence, tels que sa conception, les critères d'inclusion et d'exclusion utilisés pour sélectionner les recrues saines, les sources de variation pré-analytiques, sont inadéquats.

Pour établir l'intervalle de référence, il faut être vigilant quant à la demande de tests particuliers, car certains tests de laboratoire ne sont pas seulement utilisés pour le diagnostic, mais aussi pour prendre des décisions cliniques spécifiques. Par exemple, la mesure de l'hémoglobine glycosylée est souvent utilisée pour le diagnostic et l'évaluation de la progression du diabète, ainsi que pour déterminer l'effet d'un médicament sur le taux de glucose plasmatique. Dans de telles circonstances, une concentration particulière de l'analyte, connue sous le nom de « limite de décision », doit être définie. La limite de décision est alors la référence pour la comparaison.

En ce qui concerne le concept et la nécessité des intervalles de référence requis, la Fédération internationale de chimie clinique (IFCC) a convenu de plusieurs définitions depuis 1986, qui se poursuivent après de nombreux efforts et consultations pour appliquer la théorie et la pratique des intervalles de référence au scénario actuel.

La définition des termes par la Fédération internationale de chimie clinique (IFCC) en relation avec la définition de l'intervalle de référence est la suivante comme suit -

1. L'individu de référence est l'individu sélectionné pour la comparaison en utilisant des critères définis.

2. La population de référence est constituée d'un nombre maximum d'individus de référence. Son nombre est généralement inconnu, il s'agit donc d'une entité hypothétique.
3. Le groupe d'échantillons de référence est constitué d'un certain nombre d'individus de référence choisis pour représenter la population de référence. Idéalement, ils devraient être choisis au hasard dans la population de référence.
4. La valeur de référence est le résultat du test obtenu par la mesure d'une valeur particulière sur un individu appartenant à un échantillon de référence.
5. La distribution de référence est la distribution statistique des valeurs de référence. Les paramètres de la distribution hypothétique de la population de référence peuvent être estimés en utilisant la distribution de référence pour le groupe d'échantillons de référence et des méthodes statistiques adéquates.
6. La limite de référence est dérivée de la distribution de référence et est utilisée à des fins d'élaboration.
7. L'intervalle de référence est l'intervalle qui se situe entre deux limites de référence et qui les inclut. Le terme « intervalle de référence » a été réprouvé parce que, statistiquement, l'intervalle est la différence entre la valeur la plus élevée et la valeur la plus basse d'un ensemble de nombres.
8. La valeur observée est définie comme la quantité obtenue en effectuant des tests par différentes méthodes pour prendre une décision médicale. Elle peut être comparée à des valeurs de référence, à des distributions de référence, à des limites de référence.

Pour établir l'intervalle de référence, les étapes suivantes doivent être franchies :

- Définition de la population de référence
- Sélection des individus de référence
- Mesure de l'analyte chez les individus de référence
- Examen statistique des données mesurées, c'est-à-dire détermination des limites de référence.

L'établissement de l'intervalle de référence et son processus de vérification suscitent donc des controverses car il y aura toujours un certain niveau d'incertitude avec un protocole de sélection donné, non seulement en raison de la définition de la santé par rapport aux références susmentionnées, mais aussi en raison de la possibilité très réelle que certains des sujets sélectionnés soient atteints d'une maladie subclinique.

Le recrutement d'un groupe valide de sujets de référence et la définition de la référence dans des scénarios récents est une tâche fastidieuse, longue et pratiquement très difficile pour la plupart des laboratoires. Le défi est encore plus grand lorsqu'il s'agit d'établir des intervalles de référence pour différents groupes d'âge, par exemple les patients pédiatriques et gériatriques, et pour des types d'échantillons inhabituels tels que le liquide céphalorachidien. Les prélèvements programmés, les tests de provocation et les mesures en série constituent également un défi en termes de coût.

La majorité des laboratoires de notre pays (Inde) n'ont pas établi leur propre intervalle de référence bien qu'ils disposent de données volumineuses.

La raison peut en être un travail fastidieux, des protocoles difficiles, des controverses, une population variée et des facteurs écologiques. Mais le fait est que ces intervalles de référence que nous utilisons peuvent induire les médecins en erreur car ils sont principalement basés sur une population étrangère.

En Chine, les fourchettes de référence sont élaborées à partir de leur propre population dans différentes régions. Trois groupes différents en Chine ont travaillé indépendamment pour trouver la relation entre les intervalles de référence de l'hémoglobine et les divisions géographiques de la Chine chez les hommes et les femmes adultes.

L'Arabie Saoudite a également développé l'intervalle de référence pour sa propre population pour les nourrissons et les adolescents de la population saoudienne.

Ainsi, en utilisant des intervalles de référence qui ne correspondent pas à nos propres exigences démographiques et références, nous ne fournissons pas les bons diagnostics et traitements aux patients (**Gupta. G. N *et al.*, 2019**).

1. L'importance des valeurs de référence dans la biologie clinique :

La médecine de laboratoire fondée sur des données probantes est indispensable aux pratiques de soins de santé. Les valeurs ou intervalles de référence sont nécessaires à l'interprétation des tests de laboratoire clinique et aux soins ultérieurs des patients. Près de 70 % des décisions médicales prises par les médecins reposent uniquement sur les informations fournies par les résultats des tests de laboratoire. En 1968, Gräsbeck et Fellman ont publié une étude intitulée « Normal Value and Statistics ». Le terme « valeurs de référence » a été utilisé après avoir constaté que le concept de « valeurs normales » était insuffisant et même partiellement inexact par la suite. Un résultat de test en soi n'a que peu d'importance s'il n'est pas accompagné d'informations adéquates pour l'interpréter. Classiquement, ces informations sont fournies sous la forme d'une plage de référence, d'un intervalle de référence ou d'une valeur normale. Selon les recommandations de la Fédération internationale de chimie clinique (IFCC), le terme « intervalle » est préférable à « plage ». Le terme « plage » ne doit concerner que la différence entre les limites supérieure et inférieure d'un intervalle. Par exemple, la teneur en sodium du sérum aurait un intervalle de référence de 10 mmol/L et un intervalle de référence de 135 à 145 mmol/L.

La comparaison du résultat d'un test de laboratoire d'un patient avec un intervalle de référence ou « normal » est essentielle à la prise de décision médicale. Les médecins comparent les valeurs des rapports de laboratoire à des plages de référence spécifiées pour prendre des décisions sur l'état de santé d'une personne dans le cadre d'un diagnostic clinique, d'un traitement et d'un suivi. Les intervalles de référence sont également exigés par les organismes professionnels d'accréditation et de réglementation tels que l'Organisation internationale de normalisation 15189, qui recommande que chaque laboratoire réévalue régulièrement son propre intervalle de référence. De même, dans la directive européenne 98/79 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, les producteurs de kits de diagnostic sont tenus de fournir à leurs clients les intervalles de référence appropriés à utiliser avec les réactifs de leurs kits de dosage. Malheureusement, en raison des difficultés liées à l'obtention d'un nombre suffisant de personnes en bonne santé et du coût élevé de l'analyse des échantillons, la majorité des laboratoires cliniques ne sont pas en mesure d'élaborer leurs propres intervalles de référence.

Pour la formulation des intervalles de référence, une population de référence présélectionnée est échantillonnée, des mesures sont effectuées, puis les intervalles de référence sont calculés selon l'approche directe, une méthode classique pour produire des valeurs de référence.⁶ L'utilisation des données normales de laboratoire enregistrées dans le système d'information du laboratoire pour dériver les intervalles de référence selon une approche indirecte est cependant devenue de plus en plus populaire. L'étude visant à comparer les méthodologies traditionnelles (directes) et alternatives (indirectes) pour la détermination des intervalles de référence est actuellement menée par le comité de l'IFCC et de la médecine de laboratoire sur les intervalles de référence et les limites de décision. La plupart des intervalles de référence utilisés se réfèrent aux 95 % centraux de la population de référence des sujets de l'étude. Par définition, 5 % de tous les résultats provenant d'individus « sains » s'écarteront de la valeur de référence publiée et seront considérés comme anormaux. Les lignes directrices du Clinical and Laboratory Standards Institute

conseillent d'établir une valeur de référence en choisissant un groupe statistiquement significatif comprenant au moins 120 sujets de référence en bonne santé. Les organisations internationales approuvent également des intervalles de référence de laboratoire clinique spécifiques à la population, étant donné que le sexe, l'âge, l'origine ethnique, la race, le régime alimentaire, la situation géographique et d'autres facteurs peuvent affecter la valeur physiologique d'un paramètre biochimique.

Les directives du Clinical and Laboratory Standards Institute conseillent d'établir une valeur de référence en choisissant un groupe statistiquement significatif avec un minimum de 120 sujets de référence en bonne santé. Les organisations internationales approuvent également des intervalles de référence de laboratoire clinique spécifiques à la population, car le sexe, l'âge, l'origine ethnique, la race, le régime alimentaire, la situation géographique et d'autres facteurs peuvent affecter la valeur physiologique d'un paramètre biochimique.

Plusieurs études menées dans des populations asiatiques et africaines ont également montré des différences dans les intervalles de référence par rapport aux valeurs occidentales établies, et des différences significatives dans les valeurs de référence par sexe sont présentes dans divers groupes de population (**Saeed. M et al., 2023**).

Les valeurs de référence sont universellement acceptées comme le matériel le plus puissant qui aide le laboratoire clinique dans son processus de prise de décision et de mise en œuvre. Ces valeurs peuvent être influencées par la situation géographique, les habitudes alimentaires et d'autres changements de mode de vie des personnes qui s'adressent au laboratoire clinique.

Les valeurs de référence sont universellement acceptées comme le matériel le plus puissant qui aide le laboratoire clinique à prendre des décisions. Les laboratoires cliniques fournissent des services aux cliniciens et aux patients afin d'évaluer l'état de santé, le diagnostic de la maladie, le degré de la maladie, la dose de médicament et parfois l'intervention chirurgicale à l'aide des tests qu'ils mesurent. Les valeurs et les

intervalles de référence constituent la base de l'interprétation des résultats des tests de laboratoire et aident le clinicien à faire la distinction entre les individus sains et les individus malades. C'est pourquoi chaque laboratoire clinique doit déterminer les valeurs de référence et l'intervalle de référence de sa propre population ou prouver que les valeurs actuelles conviennent à la population.

L'importance des intervalles de référence (IR) a été reconnue dans la législation des États-Unis, et le Clinical Laboratory Improvement Amendments demande aux laboratoires qui proposent, modifient ou développent leurs propres mesures du système de test approuvé par la FDA, ainsi qu'aux fabricants, de vérifier que les IR sont compatibles avec leur propre population de patients. L'article 5.5.5 de la norme ISO 15189 sur les conditions particulières de qualité et de compétence, qui est une norme d'accréditation des laboratoires cliniques, concerne les IR. En conséquence, avant l'analyse et après chaque mise à jour des procédures d'analyse, les IR sont examinés et les modifications nécessaires sont apportées par les spécialistes du laboratoire (Örkmez. M & Tarakcioglu. M, 2023).

2. L'établissement des intervalles de références :

Les intervalles de référence pour la pratique clinique générale sont censés couvrir les valeurs non pathologiques, mais aussi refléter la variation biologique sous-jacente présente dans les populations de patients spécifiques à l'âge et au sexe. Les intervalles de référence peuvent être déduits des données de routine des patients, mesurées à grande échelle à l'aide d'approches paramétriques.

L'établissement d'IR pour une utilisation dans des contextes cliniques généraux peut être une tâche futile, car ces patients présentent probablement des états pathologiques, ce qui augmente le taux de faux positifs dans la détection d'états réellement pathologiques par les médecins au cours des tests de routine. L'utilisation des résultats d'analyse d'une population générale a longtemps été préconisée pour fournir une meilleure base à l'établissement d'IR cliniquement pertinents. Cela n'est pas sans limites, car on ne sait souvent pas a priori quelle gamme exacte de mesures

doit être prise en compte pour l'estimation de l'IR à partir de ces données réelles, et lesquelles doivent être exclues. L'identification et l'élimination des valeurs aberrantes est une étape essentielle de l'inférence directe de l'IR, qui contribue sans doute davantage aux estimations obtenues que la méthode d'inférence statistique (**Blatter. T. U et al., 2024**).

En médecine clinique de laboratoire, les résultats des tests des patients sont souvent interprétés par comparaison avec les intervalles de référence (IR), qui sont généralement définis comme les 95 % centraux des résultats des tests de laboratoire obtenus à partir d'une population de référence saine. Par conséquent, l'exactitude des IR des analyses de laboratoire fait partie intégrante du processus d'interprétation correcte des résultats des tests de laboratoire clinique.

2. 1. Établir des intervalles de référence directs :

Le protocole recommandé pour établir un intervalle de référence direct consiste à réaliser une étude d'intervalle de référence direct conformément aux procédures standard publiées. Les IR sont dérivés d'une distribution de référence, généralement d'un intervalle de 95 %, et décrivent une population spécifique. Le concept des IR est désormais bien établi et la cascade classique est définie à partir d'individus de référence, d'une population de référence, d'un groupe d'échantillons de référence, de valeurs de référence, d'une distribution de référence, de limites de référence et d'IR. Les individus de référence forment le groupe d'échantillons de référence pour la mesure des valeurs de la population de référence. L'analyse statistique de la distribution des valeurs obtenues permet de calculer les limites de référence. Ces limites définissent alors l'IR.

2. 1. 1. Sélection des individus de référence :

La santé est un état relatif qui n'a pas de définition universelle. La désignation d'un bon état de santé et la détermination de la normalité d'un individu de référence candidat peuvent impliquer une variété d'examen, tels que l'anamnèse et l'examen physique et/ou certains tests de laboratoire clinique. Les critères d'inclusion,

d'exclusion et de répartition peuvent être mis en œuvre de manière appropriée au moyen d'un questionnaire bien conçu. Les critères d'exclusion sont des caractéristiques qui empêchent l'individu d'être inclus dans l'échantillon de référence. Bien que certains critères, tels que l'alcool, le tabac et certains facteurs environnementaux, puissent constituer des critères d'exclusion potentiels, les quantités d'alcool et de tabac consommées peuvent être enregistrées en détail dans le questionnaire de l'échantillon et les effets sont évalués statistiquement, principalement à l'aide d'une analyse de régression multiple. Le consentement éclairé des participants est nécessaire pour chaque personne de référence qui accepte de participer à l'étude. Le formulaire de consentement doit indiquer clairement que le personnel de laboratoire est autorisé à prélever des échantillons et à utiliser les valeurs de laboratoire associées et les informations du questionnaire pour déterminer les IR.

2. 1. 2. Aspects pré-analytiques et analytiques :

Les considérations pré-analytiques impliquent des facteurs biologiques (c'est-à-dire le moment de l'échantillonnage par rapport aux rythmes biologiques, à jeun ou non et à l'activité physique) et méthodologiques (c'est-à-dire les techniques de prélèvement des échantillons, le type d'additifs, avec ou sans garrot et le matériel d'échantillonnage, la manipulation des échantillons, le transport, la durée et la vitesse de centrifugation, et les conditions de stockage). Pour assurer la reproductibilité et la normalisation, il est essentiel que les aspects pré-analytiques soient définis et décrits avec précision, car on sait que la phase pré-analytique est celle qui comporte le plus d'erreurs dans l'ensemble du processus d'essai. Certains facteurs pré-analytiques affectent les résultats et doivent donc être pris en compte lors des études d'IR, de l'examen de la littérature ou de l'application des intervalles aux résultats des patients. Il s'agit par exemple du sérum ou du plasma hépariné pour la mesure du potassium ou des protéines totales, de l'heure du prélèvement pour le cortisol ou la testostérone sériques, de la manipulation de l'échantillon, comme le temps écoulé jusqu'à la centrifugation pour la mesure du potassium, et des interférences courantes, comme l'hémolyse pour le potassium, la CK, l'AST et la LDH. Les aspects analytiques

comprennent la variabilité analytique de la méthode utilisée pour la mesure, l'équipement/l'instrumentation, les réactifs, les normes d'étalonnage et les méthodes de calcul. Différentes méthodes commerciales peuvent être utilisées dans le cadre d'une approche basée sur la justesse du système de mesure de référence, ce qui permet d'obtenir des résultats traçables au système et donc de produire des résultats comparables dans les laboratoires cliniques. Lors d'une étude d'IR, les systèmes de mesure de référence et les matériaux de référence standard sont d'une grande importance pour garantir la traçabilité des résultats des tests dans les comparaisons.

2. 1. 3. Évaluation statistique pour établir des intervalles de référence directs :

Le calcul des IR comprend des méthodes de calcul paramétriques et non paramétriques, la détection des valeurs aberrantes, le partitionnement et les intervalles de confiance. Dans la méthode de calcul paramétrique, la méthode de transformation la plus appropriée doit être sélectionnée (par exemple, logarithmique, puissance de Box-Cox ou toute autre fonction) et des tests sont ensuite appliqués pour déterminer si les valeurs de référence transformées sont conformes à la distribution gaussienne. La transformation de puissance de Box-Cox a souvent été utilisée pour transformer les données en une distribution gaussienne pour le calcul paramétrique des IR.

2. 2. Établir des intervalles de référence indirects :

L'exploration de données, ou « big data », est le processus qui consiste à utiliser des données générées antérieurement pour identifier de nouvelles informations. Les bases de données pathologiques de routine contiennent souvent des milliers ou des millions de résultats provenant de centaines ou de milliers de patients, qui peuvent être utilisés pour établir des IR. L'utilisation des données dans le but de déterminer les IR de la population par des techniques indirectes est un exemple d'exploration de données (data mining). Outre l'établissement d'IR, les données des bases de données pathologiques peuvent être utilisées pour le contrôle interne de la qualité, l'évaluation externe de la qualité, la validation des intervalles de référence et la détermination des

données de variation biologique. Par définition, la population sera dérivée d'une ou plusieurs bases de données pathologiques de routine. Avant d'entamer toute analyse statistique, il est nécessaire de prendre en compte certaines considérations de base pour déterminer quels résultats de l'ensemble de données doivent être inclus.

2. 3. Utilisation d'intervalles de référence provenant d'une source externe :

Dans la plupart des laboratoires cliniques, les IR restent obsolètes et incomplets en raison de la complexité de leur processus d'établissement. Par conséquent, au lieu d'élaborer des IR directement à partir d'une population apparemment saine, la plupart des laboratoires reçoivent des IR à usage clinique provenant de diverses sources (par exemple, les notices des fabricants, les publications, les manuels, les études multicentriques, les recommandations publiées par des groupes d'experts nationaux ou internationaux, les lignes directrices, les groupes d'experts locaux ou l'exploration de données existantes). Toutefois, il peut exister plusieurs différences entre les procédures de collecte d'échantillons et les opérations de laboratoire du laboratoire à l'origine de l'étude d'IR et le laboratoire local recevant l'IR. Il est donc essentiel pour un laboratoire local de répondre à la question suivante avant de recevoir des IR d'une source externe : « Cette IR est-elle adaptée aux processus de collecte, à la méthode et à la population de mon laboratoire ? ». La ligne directrice EP28A3c fournit des recommandations pour le transfert et la vérification des IR établis par des sources externes pour un laboratoire local. Cette approche est avantageuse pour de nombreux laboratoires, car elle ne nécessite pas un recrutement important d'individus de références saines, ce qui permet d'économiser du temps et de l'argent (**Ozarda. Y, 2020**).

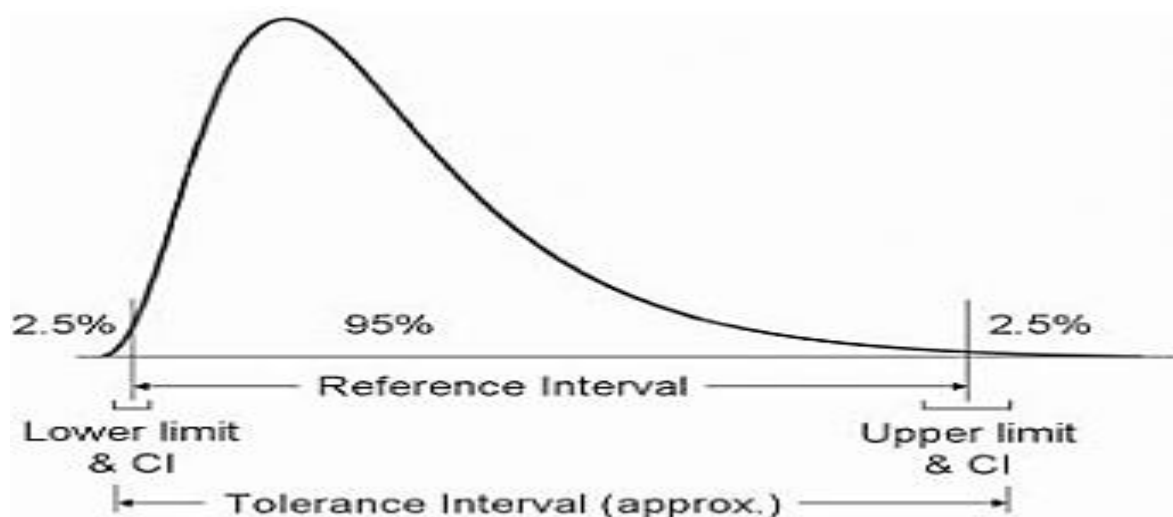


Figure 2 : Représentation schématique d'un intervalle de référence, de limites de référence, d'intervalles de confiance (IC) des limites, et d'un intervalle de tolérance.

3. La détermination et la validation des valeurs de références :

Les valeurs de référence sont utilisées pour décrire la dispersion des variables chez les individus en bonne santé. Elles sont généralement présentées sous forme d'intervalles de référence (IR) basés sur la population et comprenant 95 % de la population en bonne santé. Selon les recommandations internationales, la méthode privilégiée est la détermination non paramétrique a priori à partir d'au moins 120 individus de référence, mais les méthodes alternatives acceptables comprennent le transfert ou la validation à partir d'IR précédemment établis. Les étapes les plus critiques de la détermination des valeurs de référence sont la sélection des individus de référence sur la base de critères d'inclusion et d'exclusion largement documentés et l'utilisation de procédures analytiques de qualité contrôlée. Lorsque l'on ne dispose que d'un petit nombre de valeurs, les IR peuvent être estimés par de nouvelles méthodes, mais les limites de référence ainsi obtenues peuvent être très imprécises. Ces recommandations constituent un défi en pathologie clinique vétérinaire, en particulier lorsque l'on ne dispose que d'un petit nombre d'individus de référence.

Le concept de valeurs de référence a été introduit en 1969 par Grasbeck et Saris pour décrire les fluctuations des concentrations d'analytes sanguins dans des groupes

d'individus bien caractérisés. Il était destiné à remplacer le concept plus ambigu de valeurs normales et à « établir une nomenclature bien définie et des procédures recommandées dans ce domaine ». Dans cette première publication, il y avait une distinction claire entre les valeurs de référence saines mesurées dans des populations ou des individus en bonne santé et les valeurs de référence des patients mesurées chez des patients souffrant de diverses maladies. Il est aujourd'hui communément admis que les valeurs de référence décrivent les fluctuations observées dans des populations ou des individus sains, ce qui fait de la définition de la santé ou de la caractérisation de l'état de santé une étape critique.

Une valeur observée, ou résultat d'un test de laboratoire pour un patient, est la valeur obtenue chez un sujet testé qui est comparée à des valeurs de référence, à des distributions de référence, à des limites de référence ou à des IR.

4. Valeurs de référence et état de santé

Depuis le début, et selon la définition de l'IFCC, les valeurs de référence sont mesurées dans une population bien caractérisée d'individus sélectionnés selon des critères prédéfinis tels que l'âge, le sexe, la race, l'état nutritionnel et le régime alimentaire. En outre, on suppose que les individus de référence sont en bonne santé, ce qui soulève la question de la définition de la santé. Il n'existe pas de consensus sur la définition de la santé. La définition de l'Organisation mondiale de la santé est inadéquate, même pour les humains, et n'est pas transposable aux animaux, car il est impossible de définir des critères objectifs pour caractériser un « bien-être physique, mental et social complet ». Par conséquent, l'étape initiale et probablement la plus problématique dans la détermination d'un IR consiste à définir les critères utilisés pour caractériser la santé. Ces critères doivent être clairement décrits et documentés, « afin que d'autres puissent évaluer l'état de santé de l'échantillon de référence ».

5. Détermination d'un intervalle de référence :

5. 1. Approches générales :

Il existe trois moyens possibles d'obtenir l'IR d'un analyte donné pour une population donnée :

(1) déterminer l'IR de novo à partir de mesures effectuées sur des individus de référence ;

(2) transférer un IR préexistant lors d'un changement de méthode/instrument ;

(3) valider un IR précédemment établi ou transféré.

5. 2. Les variations affectant les valeurs de références :

Les facteurs de variation pré-analytiques, analytiques et biologiques pour chaque analyte doivent être déterminés par une recherche bibliographique. Le contrôle des facteurs de variation cliniquement significatifs minimisera la variabilité des résultats obtenus. Certains facteurs de variation peuvent être utilisés comme critères d'exclusion ou de séparation (par exemple, la grossesse). Il peut être difficile de contrôler certains facteurs de variation pré-analytiques chez les sujets de référence, tels que le jeûne (lorsque les animaux sont présentés pour un examen de bien-être) ou le stress chez les chats. Il est difficile d'évaluer objectivement le stress et de prendre des décisions concernant le degré de stress tolérable chez les sujets de référence. Cela est particulièrement vrai pour les animaux sauvages chez lesquels le niveau de stress est très différent, par exemple, chez les animaux élevés dans les zoos par rapport à ceux capturés dans la nature.

6. Transfert d'un intervalle de référence :

Le transfert est utilisé depuis des décennies dans de nombreux laboratoires lors de l'introduction d'un nouvel instrument ou d'une nouvelle technique, mais il est désormais accepté par l'IFCC-CLSI pour une application plus large.

Les trois conditions suivantes doivent être remplies pour que le transfert soit acceptable :

1. L'IR à transférer doit avoir été obtenu correctement et sa génération ainsi que les autres procédures de validation doivent être entièrement documentées et disponibles pour examen. Dans les laboratoires de pathologie clinique vétérinaire, certains IR ne disposent pas d'une documentation complète sur les paramètres de la population de référence ou les spécifications analytiques, une situation qui devrait être rectifiée à l'avenir.

2. Les systèmes analytiques doivent être comparables. Une procédure classique de comparaison des méthodes est utilisée pour déterminer si la corrélation entre les systèmes analytiques est suffisamment élevée pour utiliser les statistiques de régression afin de calculer un nouvel IR à partir du précédent. Même lorsque la corrélation est excellente, il peut y avoir une différence significative entre les résultats du système existant et ceux du nouveau système en raison d'un biais, ce qui peut entraîner des différences entre les anciens et les nouveaux IR. Pour que les méthodes de régression soient utilisées correctement, les valeurs d'essai doivent avoir un rapport de gamme suffisamment important et l'ordonnée à l'origine doit être petite par rapport à l'IR ; même dans ce cas, les méthodes de régression peuvent ne pas convenir.

3. Les populations de patients doivent être comparables. Cela implique que des informations démographiques complètes sur le groupe d'échantillons de référence initial soient disponibles et correspondent aux données démographiques de la nouvelle population. Cela ne pose pas de problème lorsqu'une méthode est modifiée au sein d'un même laboratoire, mais peut s'avérer très important lorsque les IR sont transférés dans des régions ou des pays différents.

7. Validation d'un intervalle de référence :

La validation d'un IR préexistant ou transféré permet d'éviter l'énorme quantité de travail et les dépenses nécessaires à la détermination a priori d'un IR. La validation de l'IR est proposée depuis plus de 15 ans et, selon la norme C28-A3, elle est acceptable en adhérant à l'une des trois procédures suivantes.

7. 1. Évaluation subjective :

L'acceptabilité est basée sur l'opinion d'un expert après un examen minutieux de toutes les conditions dans lesquelles l'IR a été initialement déterminé. Ces conditions doivent correspondre à celles du laboratoire destinataire.

7. 2. Validation à l'aide d'un petit nombre d'individus de référence :

L'acceptabilité est basée sur « l'examen d'un petit nombre d'individus de référence ($n = 20$) de la population du laboratoire receveur et la comparaison de ces valeurs de référence avec l'étude originale plus large et plus complète ». La probabilité de rejet erroné d'un IR par cette méthode est de 1 % lorsqu'un ou plusieurs ensembles de 20 individus de référence sont utilisés (test binomial). Toutefois, cette méthode ne permet pas d'identifier avec précision les IR qui sont trop larges pour la nouvelle population.

7. 3. Validation à l'aide d'un grand nombre d'individus de référence :

Cette procédure est à peu près analogue à la détermination a priori d'un IR, sauf que le nombre d'individus de référence est supérieur à 120. Dans ce cas, comme l'indiquent les lignes directrices IFCC-CLSI, « la disponibilité de techniques statistiques robustes offre une autre alternative » (**GEFFRE. A & Freidrichs. K, 2009**).

8. Les éléments déterminants des intervalles de référence de la TSH :

De nombreuses études ont rapporté que l'intervalle de référence de la thyroïdostimuline (TSH) est sensible à des facteurs externes, tels que l'âge, le sexe, la race, la région et l'apport en iode. Cependant, aucune méta-analyse n'a exploré de manière exhaustive l'effet de ces facteurs sur l'intervalle de référence de la TSH.

8. 1. L'âge :

La National Health and Nutrition Survey III (NHANES III) a suggéré que la concentration de TSH sérique augmentait avec l'âge chez les adultes sans maladie thyroïdienne.³⁸ En outre, Jonklaas et Razvi ont indiqué que l'augmentation de la TSH sérique liée à l'âge était similaire chez les deux sexes. Surks *et al* ont rapporté que le percentile 97,5 de la TSH augmentait de 3,56 mIU/L dans le groupe des 20-29 ans à 7,49 mIU/L dans le groupe des plus de 80 ans. Dans cette étude, la concentration de TSH a également augmenté avec l'âge. Certains chercheurs ont suggéré que l'augmentation progressive de la concentration de TSH avec le vieillissement pourrait être due à une augmentation de la prévalence des maladies thyroïdiennes auto-immunes acquises et à une augmentation des anticorps antithyroïdiens. Plusieurs modifications de la thyroïde peuvent également contribuer à l'augmentation de la TSH sérique avec l'âge, comme une diminution de la sensibilité de la TSH à la rétroaction négative de l'hormone thyroïdienne, une diminution de l'activité biologique de la TSH liée à l'âge et une anomalie de la thyroxine libre (FT4), et la boucle de rétroaction de la TSH peut conduire à une augmentation de la concentration de TSH. D'autres études ont confirmé que l'augmentation de la TSH avec l'âge est due au phénomène compensatoire normal chez les personnes âgées. Cependant, la concentration de TSH diminue avec l'âge dans quelques régions carencées en iode comme l'Italie et l'Allemagne. Van de Ven *et al* ont rapporté que la concentration de TSH dans les régions carencées en iode était inversement proportionnelle à l'âge. En conclusion, la tendance à la variation entre l'âge et la concentration de TSH n'est pas fixe, et l'intervalle de référence de la TSH dans les différents pays sera différent en raison de l'influence des

habitudes et de l'environnement de vie. Les résultats de cette étude et de la plupart des autres études suggèrent que la concentration de TSH augmente avec l'âge.

8. 2. Le sexe :

En comparant les valeurs moyennes de TSH entre les hommes et les femmes, les courbes de variation de la concentration de TSH dans diverses régions ont été obtenues. Les résultats ont montré une concentration de TSH plus élevée chez les femmes que chez les hommes dans la plupart des régions. L'œstrogène est un facteur important qui affecte la concentration de TSH. Un faible taux d'œstrogènes peut provoquer une hypothyroïdie et entraîner une augmentation de la concentration de TSH.⁴⁹ Les femmes ménopausées constituaient le groupe type, et la concentration de TSH augmentait de manière significative. C'est peut-être l'une des raisons pour lesquelles la TSH est généralement plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Jonklaas et Razvi ont également supposé que les femmes avaient tendance à avoir des concentrations de TSH plus élevées que les hommes parce que cette augmentation était due à un statut positif en anticorps antithyroïdienne peroxydase.

Bien que cette étude ne puisse pas représenter la relation de la concentration de TSH entre les hommes et les femmes dans toutes les régions, c'est une tendance générale que la concentration de TSH est plus élevée chez les femmes que chez les hommes.

8. 3. Apport en iode et région :

L'apport en iode est un facteur important qui pourrait expliquer en partie la variation de l'intervalle de référence de la TSH dans différentes études. Dans le même temps, la différence entre les intervalles de référence de la TSH dans les différentes régions est également étroitement liée à l'apport en iode. Park et al ont constaté que l'intervalle de référence de la TSH en Corée était significativement plus élevé que dans les pays occidentaux. Dans leur étude, la valeur moyenne et la limite supérieure de l'intervalle de référence de la TSH étaient respectivement de 2,16 et 7,03 mUI/L, alors que la NHANES III des États-Unis rapportait des valeurs de 1,40 et 4,12 mUI/L,

respectivement. Ces différences peuvent s'expliquer par l'état de l'apport en iode entre les pays occidentaux et coréens. D'autres études ont rapporté que les limites supérieures et inférieures de l'intervalle de référence de la TSH dans des régions comme l'Amérique du Nord et l'Asie de l'Est, où l'iode est abondant, sont souvent plus élevées que dans des régions déficientes en iode comme l'Europe. Les niveaux d'apport en iode varient non seulement d'un pays à l'autre, mais aussi d'une région à l'autre de la Chine, où ils vont de légers à excessifs.

Guan *et al* ont suggéré qu'il était nécessaire de prendre en compte l'apport en iode lors de l'établissement de l'intervalle de référence de la TSH. Leur étude a été menée à Panshan, Zhangwu et Huanghua, des régions où l'apport en iode est respectivement légèrement déficient, plus qu'adéquat et excessif, et les niveaux moyens de TSH à Panshan, Zhangwu et Huanghua étaient respectivement de 1,15, 1,28 et 1,93 mIU/L. Par conséquent, la carence ou l'excès d'iode affectera l'établissement de l'intervalle de référence de la TSH. Actuellement, l'apport en iode dans la plupart des pays européens est déficient et les concentrations de TSH sont faibles dans ces populations. En revanche, l'Asie et l'Amérique du Nord sont des pays où l'apport en iode est suffisant et où les populations présentent des concentrations de TSH relativement élevées. Il a été rapporté que le sel dans les régions où l'apport en iode est insuffisant devrait être supplémenté en iode en fonction du degré de carence en iode. Sinon, l'incidence de l'hyperthyroïdie augmente chez les personnes présentant une carence en iode qui augmentent soudainement leur consommation d'iode. Par conséquent, l'apport en iode et la répartition régionale sont des facteurs importants qui influencent l'établissement de l'intervalle de référence de la TSH (Xing. D *et al.*, 2021).

CHAPITRE III

LA THYROÏDE

1. La glande thyroïde :

La thyroïde est une glande endocrine. Elle est située dans la partie inférieure et antérieure du cou et est responsable de la formation et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes et de l'homéostasie de l'iode dans le corps humain. La thyroïde produit environ 90 % d'hormones thyroïdiennes inactives, ou thyroxine (T4), et 10 % d'hormones thyroïdiennes actives, ou triiodothyronine (T3). L'hormone thyroïdienne inactive est convertie par voie périphérique en hormone thyroïdienne activée ou en une autre hormone thyroïdienne inactive (**Armstrong. M et al., 2023**).

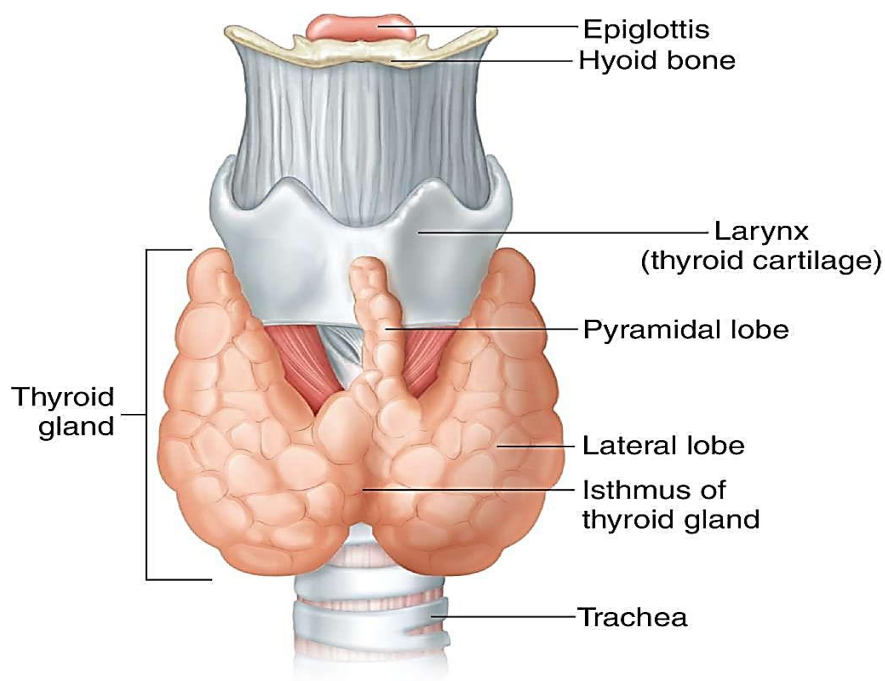


Figure 3 : Représentation schématique de la thyroïde.

1. 1. Anatomie de la thyroïde :

La glande thyroïde est une glande endocrine de couleur brun-rouge, très vascularisée et en forme de papillon, qui se situe au milieu de la partie antérieure du cou. Dans des conditions normales, elle s'étend de la 5^{ème} vertèbre cervicale (C5) à la première vertèbre thoracique (T1). En moyenne, la glande pèse entre 15 et 25 g et est la plus grande des glandes endocrines (**Khodja. D. L, 2023**).

1. 2. Rôle de la thyroïde :

La thyroïde sécrète les hormones thyroïdiennes qui contrôlent la vitesse des fonctions chimiques de l'organisme (métabolisme de base). Les hormones thyroïdiennes influencent le métabolisme de base de 2 façons :

- En stimulant presque tous les tissus de l'organisme pour produire des protéines.
- En augmentant la quantité d'oxygène utilisée par les cellules.

Les hormones thyroïdiennes affectent de nombreuses fonctions vitales de l'organisme, comme la fréquence cardiaque, la vitesse à laquelle les calories sont brûlées, l'intégrité de la peau, la croissance, la production de chaleur, la fertilité et la digestion (**Boucai. L, 2024**).

2. Physiologie thyroïdienne :

2. 1. Synthèse et sécrétion hormonale :

La biosynthèse des hormones résulte de réactions biochimiques complexes puisqu'elle fait intervenir successivement une captation de l'iode par la thyroïde selon un mécanisme actif, une organification de l'iode grâce à la thyroperoxydase (TPO) par un mécanisme radicalaire, le couplage des iodo-tyrosines de la thyroglobuline (Tg) en iodo-thyronines, enfin la digestion de la Tg qui aboutit à la sécrétion hormonale. Ainsi, on conçoit, compte tenu de la complexité des différentes étapes, que les troubles de l'hormonogénèse thyroïdienne soit encore souvent difficiles à préciser (**Racadot. A, 1991**).

La synthèse des hormones thyroïdiennes comporte plusieurs étapes : iodation des résidus tyrosyl de la thyroglobuline qui est une protéine glycosylée de 670 Kda, couplage de ces résidus pour former les hormones et libération des hormones par hydrolyse de la thyroglobuline.

2. 1. 1. Captation de l'iode :

L'iode sous forme d'iodure est capté préférentiellement par la thyroïde. Sa captation par la cellule thyroïdienne ou thyrocyte est liée au cotransport de sodium pour la traversée de la membrane basale et à l'existence de deux types de canaux anioniques pour le passage dans le colloïde. La captation d'iodure qui entraîne une clearance plasmatique d'environ 15 ml/mn est stimulée par la TSH et inhibée par des anions comme le thiocyanate, SCN^- et le perchlorate, ClO_4^- .

L'iodure est parallèlement éliminé par le rein. Sa clearance plasmatique totale résultant de sa fixation thyroïdienne et de son élimination rénale est d'environ 45 à 60 ml/mn, ce qui correspond à une demi-vie d'environ 5 heures. Ces résultats ont été obtenus avec un apport physiologique d'iodure.

2. 1. 2. Fixation de l'iode sur les groupes tyrosyl de la thyroglobuline :

L'iodure, qui arrive dans le colloïde, partie centrale du follicule thyroïdien est activé par la peroxydase thyroïdienne ou thyroperoxydase, enzyme à sélénium, en I^- ou I^+ qui se fixe sur les noyaux tyrosine de la thyroglobuline pour former des résidus de monoiodotyrosine (MIT) et de diiodotyrosine (DIT).

2. 1. 3. Couplage :

Un résidu de monoiodotyrosine et un résidu de diiodotyrosine se combinent pour former la triiodothyronine, T3, et deux résidus de diiodotyrosine pour former la tétraiodothyronine ou thyroxine, T4. T3 et T4 sont fixées à la thyroglobuline. En cas de déficience en iode il y a augmentation relative de la synthèse de T3 par rapport à T4.

2. 1. 4. Stockage :

L'ensemble thyroglobuline avec ses molécules T3, T4, MIT et DIT, est stocké dans la colloïde.

2. 1. 5. Libération :

Après son passage par microendocytose du colloïde dans la cellule épithéliale, la thyroglobuline est hydrolysée par des enzymes protéolytiques libérant ainsi les hormones thyroïdiennes T3 et T4 qui sont ensuite sécrétées dans le plasma. La DIT et la MIT, ainsi libérées par hydrolyse de la thyroglobuline sont en grande partie désiodées dans la cellule épithéliale et l'iodure récupéré pour une nouvelle synthèse hormonale. Une partie de la T3 libérée par les thyrocytes provient de la transformation de T4 en T3 sous l'influence de la 5'-désiodase.

Ces étapes, notamment la libération, sont activées par la TSH dont la sécrétion est freinée par les hormones thyroïdiennes (**Allain. P, 2016**).

3. Mécanismes de régulation hormonale :

La synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes sont sous le contrôle de l'hormone adénohypophysaire thyroïdostimuline (thyroid-stimulating hormone [TSH]) et des hormones thyroïdiennes elles-mêmes.

La production de TSH est directement corrélée à celle de la thyroïdolibérine hypothalamique (thyrotropin-releasing hormone [TRH]) qui active les cellules thyroïdotropes adénohypophysaires par l'intermédiaire des vaisseaux portes de la tige pituitaire. La TRH se fixe sur les cellules lactotropes et somatotropes de l'adénohypophyse, et stimule la sécrétion de prolactine et d'hormone de croissance. Sa production respecte un rythme nyctéméral, avec un pic de sécrétion la nuit. Elle est accrue par le froid et diminuée par le stress.

La TSH stimule toutes les étapes de biosynthèse des hormones thyroïdiennes (captation des iodures, synthèse des iodothyronines, pinocytose, libération sanguine des hormones), induit une élévation du débit sanguin de la glande thyroïde et présente un effet trophique en augmentant le volume et le poids de la thyroïde.

Ces hormones exercent un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Lorsque les concentrations de T3 et de T4 libre s'élèvent, les niveaux de TSH diminuent et inversement.

La synthèse des hormones thyroïdiennes est également régulée par le pool d'iodures intrathyroïdien. Une surcharge en iodures induit l'arrêt de la production endocrine, c'est l'effet Wolff-Chaikoff (**Bessaguet. F et al., 2023**).

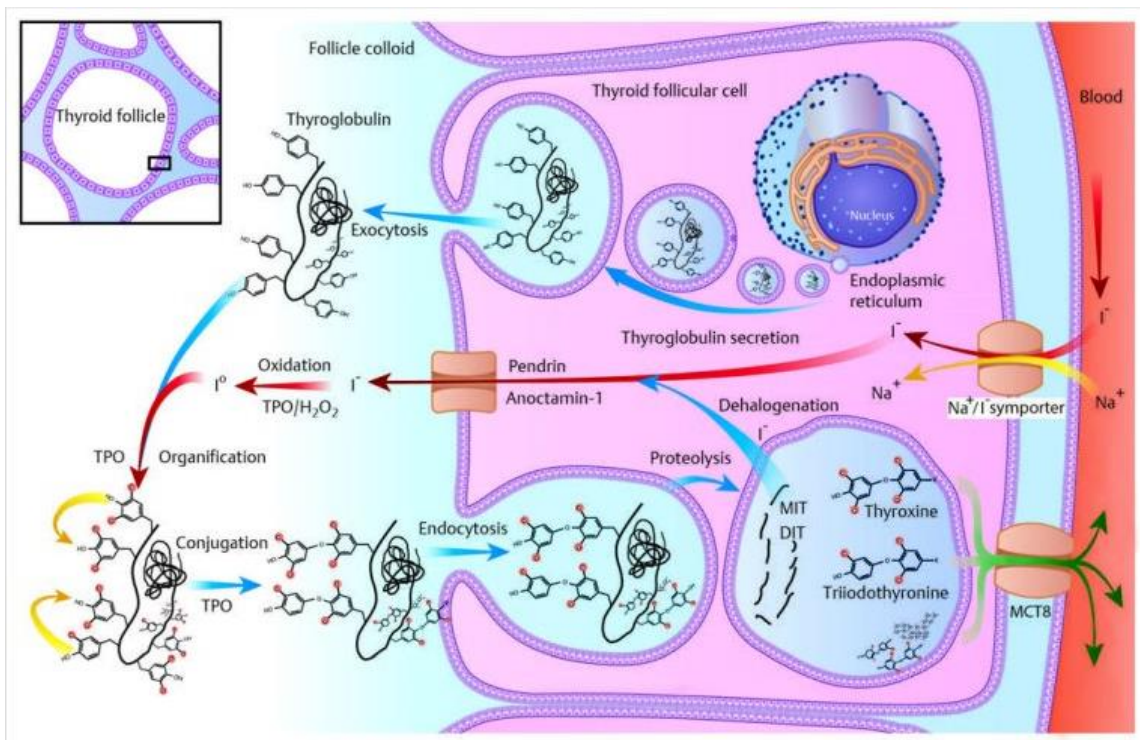


Figure 4 : Mécanisme de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes.

4. Métabolisme et catabolisme des hormones thyroïdiennes :

4. 1. Métabolisme :

L'iode est indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Il est apporté par l'alimentation sous forme d'iodure, I^- ou d'iodate IO_3^- qui sont absorbés par le tube digestif. On trouve dans le plasma des concentrations de 2 à 4 microgrammes d'iode minéral par litre. Mais la concentration totale d'iode dans le plasma, représentée pour l'essentiel par l'iode des hormones thyroïdiennes, surtout la thyroxine, est de 40 à 80 microgrammes par litre.

Un apport d'iode en quantité suffisante dans l'alimentation est nécessaire pour éviter les hypothyroïdies chez l'adulte et surtout chez l'enfant. Pour un adulte, un apport quotidien de 100 à 150 microgrammes est conseillé.

Lorsque l'élimination urinaire d'iode est inférieure à 50 microgrammes par gramme de créatinine, il y a risque de déficience et lorsqu'elle est inférieure à 25 microgrammes la déficience peut être considérée comme certaine.

4. 2. Catabolisme :

- La T3 est transformée par désiodation en diiodo-thyronine inactive.
- La T3 et la T4 sont de plus inactivées par glucuronoconjugaison et sulfatation.
- La T3 et la T4 sont également métabolisées en TRIAC (triiodo-acetic-acid) et TETRAC (tetraiodo-acetic-acid) qui conservent une activité thyromimétique.

4. 3. Distribution :

4. 3. 1. Hormones circulantes :

Dans le plasma, les hormones thyroïdiennes T4 et T3 se fixent sur des protéines, en particulier la **TBG** (thyroxine binding globulin) et la **TBPA** (thyroxine binding pre-albumin). La concentration plasmatique de TBG est augmentée par les estrogènes et diminuée par les androgènes. La concentration normale de T4 est de 70 à 150 nmol / L et celle de FT4 (thyroxine libre) est comprise entre 10 et 22 picomol / L. La concentration normale de FT3 (T3 libre) est comprise entre 3 et 6 picomol/L. La demi-vie de T3 est d'environ 1 jour, celle de T4 environ 7 jours.

4. 3. 2. Captation tissulaire et transformation de T4 en T3 :

La T4 et la T3 sous forme libre sont captées par les tissus par des mécanismes mal connus. Dans les tissus, notamment le foie, la T4 peut être transformée en T3 qui est la véritable molécule active, ou transformée en rT3 (reverse triiodothyronine dépourvue d'activité thyromimétique). La transformation de T4 en T3 est assurée par une enzyme l'iodothyronine 5'-désiodase dont on distingue deux types : le type I présent dans la thyroïde, le foie, le rein et le type II présent notamment dans le

cerveau. La 5'-désiodase de type I est une enzyme à sélénium, cet élément étant incorporé dans une sélénocystéine.

En principe, les hormones thyroïdiennes ne traversent pas la barrière placentaire (**Allain. P, 2016**).

5. Rôle physiologique des hormones thyroïdiennes et de calcitonine :

La T3 est responsable de l'action sur de nombreux organes et tissus dans l'ensemble de l'organisme, ce qui peut, en résumé, avoir pour effet d'augmenter le taux métabolique et la synthèse des protéines. Les cellules parafolliculaires, ou cellules C, sont responsables de la production et de la sécrétion de calcitonine. La calcitonine s'oppose à l'hormone parathyroïdienne en diminuant le taux de calcium dans le sang et en maintenant l'homéostasie calcique.

6. Mécanismes de conversion des iodothyronines :

La glande thyroïde produit des iodothyronines, au nombre de 3. Le principal produit sécrétoire est la thyroxine inactive, ou T4, une prohormone de la triiodothyronine, ou T3. La T4 est convertie en T3 de manière périphérique par la déiodinase de type 1 dans les tissus à fort débit sanguin, tels que le foie et les reins. Dans le cerveau, la T4 est convertie en T3 active par la déiodinase de type 2 produite par les cellules gliales. La troisième iodothyronine est appelée T3 inverse ou rT3. La rT3 est inactive et se forme par l'activité de la déiodinase de type 3 sur la T4.

Ces iodothyronines sont composées de thyroglobuline et d'iode. La thyroglobuline est formée à partir d'acides aminés de manière basale à apicale dans les cellules thyroïdiennes. La thyroglobuline est ensuite sécrétée dans la lumière folliculaire, où elle est combinée enzymatiquement avec l'iode pour former la thyroglobuline iodée. Les endosomes contenant cette thyroglobuline iodée fusionnent ensuite avec les lysosomes, qui libèrent enzymatiquement la thyroglobuline de l'hormone thyroïdienne résultante. Les hormones thyroïdiennes sont libérées de la cellule tandis que la thyroglobuline restante est déiodée et recyclée en vue d'une utilisation ultérieure (**Armstrong. M et al., 2023**).

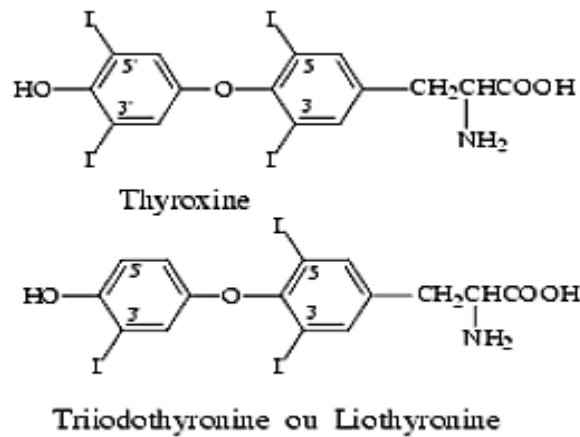


Figure 5 : Représentation moléculaire des hormones thyroïdiennes.

7. Les perturbations thyroïdiennes :

Les troubles endocriniens peuvent être difficiles à détecter au moment de l'autopsie car ils se manifestent principalement par un déséquilibre hormonal. Des observations anatomiques, telles que des nodules ou une organomégalie, peuvent suggérer une anomalie qui doit faire l'objet d'un examen microscopique ou de tests de laboratoire plus approfondis. Les troubles thyroïdiens se présentent sous des formes très diverses et peuvent affecter de nombreux systèmes organiques différents.

7. 1. Le goitre (l'augmentation du volume de la glande thyroïde) :

Un goitre peut avoir pour cause :

- La maladie de Basedow – dans laquelle la thyroïde augmente de volume et produit trop de thyroxine.
- La thyroïdite (inflammation de la thyroïde) – qui peut avoir plusieurs causes, notamment une infection virale.
- Une carence en iode – la glande thyroïde a besoin d'iode pour produire ses hormones. Si votre régime alimentaire est pauvre en iode, la thyroïde augmente de volume pour produire assez d'hormones
- Une médication – certains médicaments, comme l'amiodarone, l'interféron alpha et le lithium, peuvent provoquer un goitre

- Des facteurs héréditaires – certaines personnes peuvent hériter d'une hypertrophie de la thyroïde.

7. 2. Les nodules thyroïdiens, cancéreux ou non :

Les nodules thyroïdiens peuvent avoir pour cause :

- Tumeurs bénignes : kystes liquides ou adénomes.
- Tumeurs cancéreuses (rares) : cancer papillaire ou cancer folliculaire.

7. 3. L'hyperthyroïdie :

La thyroïde est trop active, elle produit plus d'hormones que le corps en a besoin. L'hyperthyroïdie peut résulter de la maladie de Basedow ou de nodules thyroïdiens.

7. 4. L'hypothyroïdie :

La thyroïde n'est pas suffisamment active et le niveau d'hormones est faible.

7. 5. L'hypothyroïdie peut être provoquée par deux causes principales :

Les causes auto-immunes (les cellules thyroïdiennes sont détruites par les globules blancs qui attaquent la thyroïde) et les causes iatrogènes (suite à l'ablation complète ou partielle de la thyroïde). Parmi les autres causes rares, il y a l'insuffisance thyroïdienne congénitale, une complication d'une infection virale ou un effet secondaire de certains médicaments (**Les pathologies de la thyroïde, 2022**).

8. Rôle d'iode :

L'iode est le constituant des hormones thyroïdiennes (la tri-iodothyronine ou T3 et la tétra-iodothyronine ou thyroxine ou T4). Ces hormones iodées sont essentielles à la vie en stimulant les métabolismes, la croissance des os et celle du système nerveux. Après liaison sur leurs récepteurs intracellulaires, les hormones thyroïdiennes sont dégradées dans le lysosome et l'iode est éliminé. Il faut donc

renouveler l'iode continuellement par une alimentation iodée. La carence est fréquente dans le monde, pouvant conduire à une hypothyroïdie avec goitre ; l'utilisation de sels supplémentés en iode permet d'assurer des apports suffisants, sinon il faut y ajouter des hormones thyroïdiennes, la thyroxine essentiellement. Les hyperthyroïdies sont tout aussi redoutables et sont de diverses origines ; le traitement est chirurgical ou chimique avec l'emploi d'antithyroïdiens. Les hormones iodées T3 et T4 sont essentielles à la vie en stimulant les métabolismes **(Baudin. B, 2024)**.

9. Thyroglobuline :

La thyroglobuline (TG) est une glycoprotéine dimérique de 660 kDa produite exclusivement par les cellules folliculaires de la thyroïde et stockée dans l'espace extracellulaire de la thyroïde, dans la lumière apicale. La TG joue un rôle crucial dans l'organification de l'iode et constitue une matrice organique pour la synthèse des iodothyrosines **(Berlińska. A & Świątkowska-Stodulska. R, 2024)**.

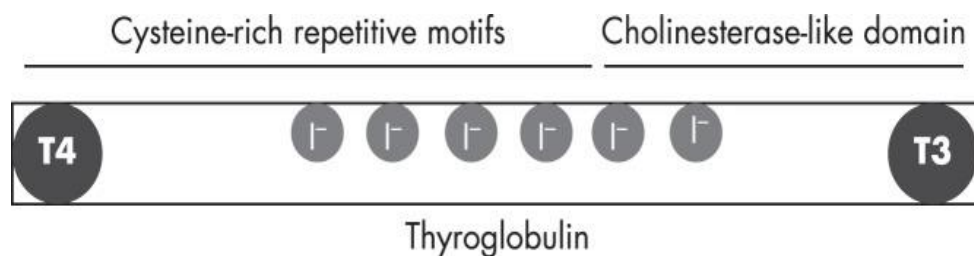


Figure 5 : Schéma de la structure et de la fonction de la Tg.

La thyroglobuline est synthétisée spécifiquement par le follicule thyroïdien (ou thyrocyte folliculaire) sain ou tumoral. Elle sert de substrat pour la synthèse des hormones thyroïdiennes (iodation et couplage des résidus tyrosine). La thyroglobuline est détectable dans le sérum des individus normaux et peut s'élever dans la plupart des pathologies thyroïdiennes. La principale indication de son dosage est le suivi des cancers différenciés de la thyroïde après thyroïdectomie totale. Dans ce cas, en l'absence de tissu thyroïdien, la concentration de thyroglobuline doit être effondrée. C'est une molécule hétérogène qui peut avoir une composition différente en cas de cancer thyroïdien et donc une immunogénicité particulière. Ces variabilités de teneur

en hydrate de carbone et de niveaux de glycosylation entraînent une fluctuation de la structure de la thyroglobuline d'un individu à l'autre. Cette hétérogénéité explique la variabilité des concentrations de thyroglobuline observées lors de son dosage par des systèmes de mesure différents même si ceux-ci sont calibrés sur le même standard. C'est pourquoi il est recommandé de suivre les dosages de thyroglobuline d'un même patient par la même technique. Toutes les méthodes actuelles de dosage de la thyroglobuline sont sensibles, dans des proportions diverses, à l'interférence des anticorps antithyroglobuline. Une approche nouvelle, non encore standardisée, utilise la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse ; elle pourrait permettre dans le futur le dosage de la thyroglobuline en présence d'anticorps antithyroglobuline (**Gauche. A. S, 2023**).

Les concentrations sériques de Tg reflètent principalement trois facteurs : **a)** la masse de tissu thyroïdien différencié présent ; **b)** toute lésion physique ou inflammation de la glande thyroïde ; et **c)** l'ampleur de la stimulation des récepteurs de la thyrotropine (Spencer *et al.* 1996). L'hyperplasie thyroïdienne et le goitre caractéristiques de la carence en iode augmentent les taux de Tg sérique et, dans ce contexte, la concentration de Tg sérique reflète l'alimentation en iode sur une période de plusieurs mois ou années (OMS 2007) (**Bílek. R et al.2020**).

10. Régulation de la fonction thyroïdienne :

L'hypothalamus sécrète l'hormone de libération de la thyrotropine (TRH), un tripeptide qui stimule la sécrétion hypophysaire de la thyrostimuline (TSH) qui, à son tour, induit la production et la libération de TH dans la circulation par les thyrocytes. De manière significative, les concentrations de TH en circulation peuvent inhiber à la fois la sécrétion de TRH et de TSH pour permettre la régulation coordonnée par rétroaction négative de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien (**Sinha. R. A & Yen. P. M, 2024**).

11. Mode d'action des hormones thyroïdiennes :

Les hormones thyroïdiennes modulent l'expression des gènes dans pratiquement tous les tissus vertébrés ; leurs actions sont finement réglées par une série de voies conservées, qui orchestrent le déclenchement de processus physiologiques cruciaux pour le développement normal, la croissance et le métabolisme énergétique. Depuis le clonage des récepteurs des hormones thyroïdiennes en 1986, trois décennies de recherches intenses ont permis d'éclairer nos connaissances sur les bases moléculaires de l'action des hormones thyroïdiennes **(Mendoza. A & Hollenberg. A. N, 2017)**.

11.1. Les hormones et leurs dosages :

11.1.1. La TSH (Thyroid Stimulating Hormone):

L'hormone stimulant la thyroïde, également connue sous le nom de TSH, est une hormone glycoprotéique produite par l'hypophyse antérieure. Elle est le principal stimulus de la production d'hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde. Elle exerce également des effets de croissance sur les cellules folliculaires de la thyroïde, ce qui entraîne une hypertrophie de la thyroïde. L'axe hypothalamo-hypophysaire régule la libération de TSH. Plus précisément, les neurones de l'hypothalamus libèrent la TRH, ou hormone de libération de la thyroïde, qui stimule la sécrétion de TSH par les thyrotrophes de l'hypophyse antérieure. La TSH, à son tour, stimule les cellules folliculaires de la thyroïde pour qu'elles libèrent des hormones thyroïdiennes sous forme de T3 ou de T4. La triiodothyronine, ou T3, est la forme active de l'hormone thyroïdienne. Bien qu'elle ne représente que 20 % de l'hormone libérée, la majorité de la T3 provient de la conversion périphérique de la T4 en T3. La tétraiodothyronine, également connue sous le nom de thyroxine ou T4, constitue plus de 80 % de l'hormone sécrétée. Lorsqu'elle est libérée dans la circulation, elle forme la T3 par le processus de désiodation. La T4 et la T3 peuvent alors exercer une rétroaction négative sur l'antéhypophyse, des niveaux élevés de T3/T4 diminuant la sécrétion de TSH et des niveaux faibles de T3/T4 augmentant la libération de TSH **(Pirahanchi. Y *et al.*, 2023)**.

11.1.2. Hormones thyroïdiennes : T3 et T4 totales, T3 et T4 libres :

11.1.2.1. T3 libre et totale :

Le test de la triiodothyronine (T3) mesure le taux de T3 dans un échantillon de votre sang. Il est utilisé pour aider à diagnostiquer une maladie thyroïdienne.

Les hormones thyroïdiennes agissent ensemble pour contrôler la façon dont tout le corps utilise l'énergie. Elles influencent le poids, le cœur, la température corporelle, la force musculaire et même l'humeur. Chez les enfants, les hormones thyroïdiennes influencent également la croissance.

Il existe deux formes de T3 dans le sang :

- La T3 libre est la forme active qui pénètre dans les tissus où elle est nécessaire.
- La T3 liée est attachée à certaines protéines qui l'empêchent de pénétrer dans les tissus. La plus grande partie de la T3 est liée.

Il existe différents tests pour mesurer la T3 :

Le test de la T3 totale mesure à la fois la T3 liée et la T3 libre. Les experts médicaux pensent que ce test est le plus précis pour mesurer la T3 (**Triiodothyronine (T3) Tests, 2024**).

11.1.2.2. T4 libre et totale :

La thyroxine est également appelée T4. La T4 est une hormone fabriquée par la glande thyroïde. Un test de T4 mesure le niveau de T4 dans un échantillon de sang. Un taux trop élevé ou trop faible de T4 peut être le signe d'un problème thyroïdien.

La T4 est la principale hormone fabriquée par la thyroïde. Elle se présente sous deux formes dans le sang :

La T4 libre est la forme active de l'hormone thyroxine qui pénètre dans les tissus de l'organisme où il en a besoin.

La T4 liée est la thyroxine qui s'attache ou se lie à certaines protéines qui l'empêchent de pénétrer dans les tissus de l'organisme. Elle reste dans la circulation sanguine comme "réserve de secours" jusqu'à ce que les tissus en aient besoin.

Les niveaux de T4 peuvent être mesurés à l'aide d'un test de T4 libre ou d'un test de T4 totale :

Le dosage de la T4 libre mesure la quantité de T4 libre dans le sang. Les experts médicaux estiment que ce test est plus précis que le test de la T4 totale, c'est pourquoi il est utilisé plus souvent. Le dosage de la T4 totale mesure la T4 libre et la T4 liée ensemble.

Le dosage de la T4 seule ne fournit pas suffisamment d'informations pour diagnostiquer les problèmes de thyroïde. C'est pourquoi il est généralement accompagné d'un dosage sanguin de la TSH (**Thyroxine (T4) Test, 2024**).

12. Les anticorps antithyroïdiens :

Les anticorps thyroïdiens sont produits lorsque le système immunitaire lance des attaques contre des protéines et des tissus spécifiques liés à la glande thyroïde, ce qui entraîne une inflammation de la thyroïde, des lésions tissulaires et des perturbations du bon fonctionnement de la thyroïde. La présence d'anticorps thyroïdiens dans un état euthyroïdien peut augmenter le risque d'une future maladie thyroïdienne. La présence d'anticorps thyroïdiens dans les états d'hypo et d'hyperthyroïdie est utilisée pour identifier les AITD.

12. 1. Anticorps anti-thyro-peroxydase ATPO:

Les anticorps TPO ciblent une enzyme appelée thyroïde peroxydase. La thyroïde peroxydase joue un rôle crucial dans la synthèse des hormones thyroïdiennes. Plus de 90 % des personnes diagnostiquées avec la thyroïdite de Hashimoto sont positives à ces anticorps. Il convient de noter que si les anticorps TPO sont fortement associés à la thyroïdite de Hashimoto, ils peuvent également être détectés dans d'autres pathologies thyroïdiennes, notamment dans 70 % des cas de maladie de Graves.

12. 2. Anticorps anti thyro-globuline ATG :

Les anticorps TG ciblent la thyroglobuline, une protéine impliquée dans la synthèse, le stockage et la libération des hormones thyroïdiennes. Les anticorps anti-TG sont détectés chez les patients moins fréquemment que les anticorps anti-TPO. Bien que les anticorps anti-TG soient principalement utilisés pour confirmer le diagnostic de la maladie d'Hashimoto, ils peuvent être présents dans d'autres pathologies thyroïdiennes. La prévalence des anticorps anti-TG est de 20 à 90 % dans la thyroïdite de Hashimoto, de 30 à 60 % dans la maladie de Graves et de 10 à 27 % chez les adultes en bonne santé (Cloyd ND. J, 2025).

12. 3. Anticorps anti-récepteur de l'hormone thyroïdienne stimulante : (ARTSH)

Les auto-anticorps du récepteur de l'hormone thyroïdienne stimulante (TRAbs) jouent un rôle crucial en tant qu'anticorps pathogènes dans le diagnostic et la prise en charge de la maladie de Graves (MG). La maladie de Graves, une maladie auto-immune résultant d'une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux, est la cause la plus fréquente d'hyperthyroïdie. Grâce aux progrès de la technologie de détection des TRAb et à la disponibilité de kits commerciaux automatisés, les TRAb sont devenus un marqueur de laboratoire clinique essentiel pour le diagnostic de la maladie de Basedow, ainsi que des manifestations extra-thyroïdiennes telles que l'ophtalmopathie de Graves (OG) (Gao. Y *et al.*, 2024).

12. 4. Autres anticorps : anticorps antiT3 et antiT4, anticorps anti NIS A

12. 4. 1. Anticorps antiT3 et antiT4 :

Les interactions des auto-anticorps des hormones thyroïdiennes (THAA) avec la thyroxine (T4) ou la triiodothyronine (T3) sont moins fréquentes que les interactions des anticorps de la thyroglobuline, de la peroxydase thyroïdienne microsomale et du récepteur de la thyroïdienne (TSH). Néanmoins, ces THAA ont été signalés comme étant à l'origine de résultats erronés des tests de la fonction thyroïdienne (TFT), ce qui

indique que les résultats des TFT ne reflètent pas toujours avec précision l'état clinique du patient et ne sont pas nécessairement cohérents.

12. 4. 2. Anticorps anti NIS A :

Le symporteur Na⁺/I⁻ (NIS) est une glycoprotéine intégrale de la membrane plasmique qui assure le transport actif de l'I⁻ dans les cellules folliculaires de la thyroïde, première étape de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes. Le transport de l'I⁻ thyroïdien médié par le NIS de la circulation sanguine vers la colloïde est un processus vectoriel rendu possible par le ciblage sélectif du NIS sur la membrane basolatérale. Le NIS assure également le transport actif de l'I⁻ dans d'autres tissus, notamment les glandes salivaires, la muqueuse gastrique et la glande mammaire d'allaitement, dans laquelle il transloque l'I⁻ dans le lait pour la biosynthèse des hormones thyroïdiennes par le nouveau-né allaité. Le NIS constitue la base d'un diagnostic efficace et d'une prise en charge thérapeutique du cancer de la thyroïde et de ses métastases à l'aide de l'iode radioactif **(Dohán. O *et al.*, 2003).**

Des anticorps contre le symporteur Na/I (anti-NIS) ont été trouvés chez des patients adultes atteints de maladies thyroïdiennes auto-immunes. Facilement accessible au système immunitaire, le NIS peut jouer un rôle dans la phase initiale des maladies thyroïdiennes auto-immunes **(Kucharska. M *et al.*, 2012).**

La recherche d'anticorps contre le symporteur Na⁺/I⁻ (NIS) a donné des résultats contradictoires au fil des ans. Avant le clonage du NIS, Raspe et al ont constaté que les sérums inhibiteurs de l'absorption de l'iodure étaient rares dans les maladies thyroïdiennes auto-immunes, tandis qu'après le clonage, d'autres ont signalé la présence d'anticorps dans 12 à 15 % des cas de thyroïdite de Hashimoto (HT) et dans 30 à 84 % des cas de maladie de Graves (GD) **(Chin. H *et al.*, 2000).**

POPULATION ET METHODES

1. Problématique :

Les perturbations thyroïdiennes ne cessent de prendre de l'ampleur au fil des années dans les populations rurales particulièrement située sur la côte méditerranéenne. Il présente un problème de santé publique avec de lourde conséquence sur la collectivité et l'économie de la santé.

2. Objectif :

Notre premier objectif est d'évaluer la fréquence des perturbations thyroïdiennes chez les hommes et les femmes dans la localité de Mostaganem dans la période de 2020 jusqu'à Mai 2025.

Notre deuxième objectif est de comparer les valeurs pathologiques aux valeurs de références du Kit commercial et avec le sérum de contrôle de qualité réalisé au sein de notre population.

3. Lieu d'étude :

Cette étude s'est effectuée au niveau de laboratoire des analyses médical privé **Dr. ETTALHI. M** situés dans la ville de Mostaganem.

4. Population étudiée :

La population de recherche de cette étude abrite 898 personnes réparties en deux groupes. Le premier groupe des sujets qui ne présentent aucun symptôme ou trouble de maladie de la thyroïde (203 femmes et 122 hommes). Cela est suivi du deuxième groupe des patients qui ont reçu un diagnostic de troubles liés à la thyroïde, à savoir soit l'hyperthyroïdie ou l'hypothyroïdie. Avec 307 femmes et 266 hommes. Tous les sujets ont été sélectionnés dans un unique laboratoire d'analyses médicales « **Laboratoire des analyses médical Dr. ETTALHI** », ce qui assure une uniformité dans les conditions de prélèvement et d'analyse.

5. Matériels et Méthodes :

5.1 Matériels :

5.1.1. Appareillage utilisé :

➤ Centrifugeuse TDZ4-WS :

Il est nécessaire de réaliser les tests hormonaux sur le sérum, ce qui implique que notre échantillon sanguin doit être centrifugé pendant 5 minutes à 4000 tours par minute ; le tube d'échantillon est inséré dans un rotor qui se trouve dans la cuve de la centrifugeuse. La rotation provoque une accélération qui pousse les particules plus denses vers le bas du tube, facilitant ainsi la distinction entre le culot et le surnageant.

➤ Automate MACCURA i 800 :

Un appareil innovant qui utilise la technologie de dosage immunologique par chimiluminescence directe à l'Ester d'Acridinium (AE).

Il y a 10 racks, chacun ayant la capacité de supporter 10 tubes, donc il peut accueillir jusqu'à 50 tubes simultanément.

5.2 Réactifs :

5.2.1. Solution de lavage :

✓ Le CLIA Wash Buffer :

Ce Wash est destiné à nettoyer les tuyaux et se présente en flacons de 250 ml (deux flacons par boîte). On le verse dans un conteneur plus grand relié à l'automate par des tuyaux, puis on y ajoute 4 L d'eau distillée.

✓ Le WS Wash Buffer :

Le second Wash, employé pour le nettoyage de l'aiguille entre chaque analyse et autre, se présente sous la forme d'une cartouche à un seul puits.

5.2.2. Les calibres :

Les calibres permettent d'ajuster les valeurs mesurées par ces derniers en fonction d'une norme ou d'un étalon connu.

➤ Calibreur de TSH :

	Composition	Volume
Cal 1	Antigène recombinant de la TSH	50 µL
Cal 2	Antigène recombinant de la TSH	50 µL

Tableau 2. Composition et volumes des calibres de TSH.

➤ Calibreur de FT4 :

	Composition	Volume
Cal 1	Antigène de la thyroxine	25 µL
Cal 2	Antigène de la thyroxine	25 µL

Tableau 3. Composition et volumes des calibres de FT4.

➤ Calibreur de FT3 :

	Composition	Volume
Cal 1	Triiodothyronine	50 µL
Cal 2	Triiodothyronine	50 µL

Tableau 4. Composition et volumes des calibres de FT4.

Les réactifs :

Le paramètre	Composition	Volume
TSH	R1 : Anticorps monoclonal anti-TSH de souris (1-5) µg/L. R2 : Anticorps monoclonal de TSH (souris) marqué à l'ester d'Acridinium (0,1 - 0,5) µg/L.	50 µL
FT4	R1 : Anticorps monoclonal anti-T4 de souris (0,04 - 4) µg/L ; Microparticules magnétiques (0,2 - 1) mg/mL. R2 : T3 marquée à l'ester d'Acridinium (0,001- 0,1) µg/L. R3 : Tampon tris.	25 µL
FT3	R1 : Anticorps monoclonal anti-T3 de souris (0,02 - 2) µg/mL ; microparticules magnétiques (0,2 - 1) mg/mL. R2 : T3 marqué à l'ester d'Acridinium (0.001-0.1) µg/L.	50 µL

Tableau 5. Composants des réactifs pour le dosage immunologique des paramètres thyroïdiennes.

5.3 Méthodes :**Prélèvement et préparation des échantillons :**

Le prélèvement d'échantillons de sang pour les analyses thyroïdiennes à s'effectuer le matin à jeun, avec un rythme circadien stable et cohérent. Le sang est prélevé par ponction veineuse à l'aide d'une aiguille dans un tube sec sans anticoagulant (bouchon rouge). Par la suite, le tube est placé dans une étuve à 37°C pendant 10 à 15 minutes, permettant ainsi une coagulation complète du sang pour éviter la formation de fibrine après la centrifugation.

Principe CLIA directe à l'Ester d'Acridinium (AE) :

Dans le domaine du dosage hormonal, une méthode innovante exploitant la chimiluminescence permet d'émettre de la lumière lors de réactions chimiques. L'utilisation de l'ester d'Acridinium en tant qu'agent de détection garantit des résultats précis et sensibles. Cette technique présente des avantages notables par rapport aux

méthodes traditionnelles, notamment une sensibilité accrue, une rapidité d'analyse, une large gamme de dosage et une réduction des risques de contamination.

5.3.1 Calibration des paramètres thyroïdiens :

On effectue la calibration pour le MACCURA i800 dès qu'une calibration est requise ou suite à l'ouverture d'une nouvelle boîte de réactifs.

Chaque paramètre thyroïdien a deux calibreurs, Cal1 et Cal2, qui sont fournis avec la boîte de réactifs sous forme des petits tubes avec un bouchons.

Par la suite, nous sortons les réactifs du réfrigérateur et les laissons pendant 30 minutes pour qu'ils atteignent la température ambiante.

Une fois que les calibrons ont atteint la température ambiante, nous les installons dans le rack 2001 conçu spécialement pour eux. Ensuite, nous plaçons le rack 2001 rempli de calibrons sur la plateforme de chargement des échantillons et programmons la calibration des paramètres thyroïdiens avant de lancer l'opération sur l'automate pour qu'il commence à calibrer.

Après l'insertion du Track, l'automate commence à scanner les codes-barres des calibrons et à afficher les noms ou les informations relatives aux calibrons sur l'écran.

Après environ 15 minutes, les résultats commencent à s'afficher à l'écran de l'appareil.

Si la calibration est réussie, l'automate affichera un message de succès.

5.3.2 Dosage de TSH :

Immunodosage « sandwich » de microparticules chimiluminescentes.

✓ Principe :

Le CLIA sandwich est une méthode de détection combinant la méthode du double sandwich antibactérien et la méthode de détection par chimiluminescence. Elle comprend généralement de nombreuses étapes, présentées ci-dessous. Tout d'abord,

la plaque de microtitration a été pré-enduite avec un anticorps spécifique à l'analyte. Ensuite, des étalons ou des échantillons sont ajoutés dans les puits appropriés de la plaque de microtitration, l'analyte dans les étalons et les échantillons se lie à l'Ab immobilisé. Ensuite, un anticorps conjugué à la biotine est ajouté et se lie à l'analyte absorbé sur la plaque. Le complexe de deux anticorps et des analytes dans les puits agit comme une structure « sandwich ». Après lavage de l'anticorps non lié conjugué à la biotine, de la peroxydase de raifort conjuguée à l'avidine (HRP) est ajoutée à chaque puits de microplaque. Après incubation, du luminol est ajouté dans les micropuits, puis les valeurs de luminosité relative (RLU) sont scannées par un lecteur à compteur de photons ("**Principle of Sandwich Chemiluminescent Immunoassay (CLIA)**", 2025).

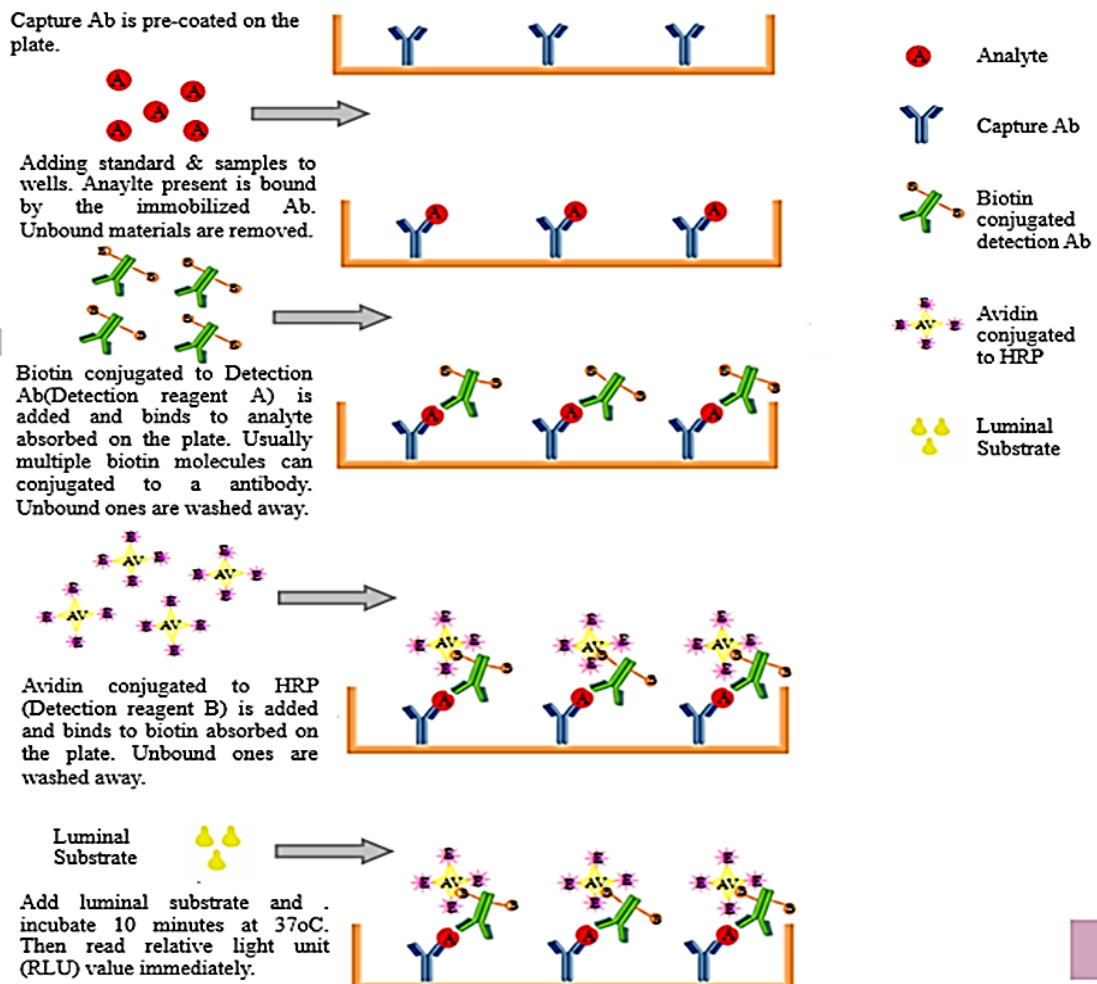


Figure 6 : Schéma représente le principe de la technique CLIA.

5 .3 .3 Dosage de FT4/FT3 :

Un essai immunologique compétitif par chimiluminescence sur microparticules.

✓ Principe :

La technologie de l'immunodosage comporte deux méthodes : l'une consiste à déterminer les substances antigéniques des petites molécules par la méthode de compétition ; l'autre consiste à mesurer les substances antigéniques des grandes molécules par la méthode du double anticorps en sandwich.

Les particules de poudre magnétique en phase solide utilisées dans cet instrument sont extrêmement petites, avec un diamètre de seulement 1,0 μm . Cela permet d'augmenter considérablement la surface de revêtement, d'accroître la quantité d'antigène ou d'anticorps adsorbés, d'accélérer la réaction et de faciliter le nettoyage et la séparation.

Le processus de réaction de base :

(1) Réaction compétitive : Utiliser un excès d'anticorps recouvert de particules magnétiques et ajouter l'antigène à tester et l'antigène ester d'Acridinium marqué quantitativement dans la coupelle de réaction pour l'incubation. Il existe deux types de liaison de la réponse immunitaire. L'une consiste à lier l'antigène marqué et l'anticorps pour former un complexe, et l'autre à déterminer la liaison de l'antigène et de l'anticorps.

(2) Méthode sandwich à double anticorps : L'anticorps marqué et l'antigène à tester sont combinés à l'anticorps d'enrobage pour former une forme de réaction, c'est-à-dire un complexe anticorps d'enrobage-antigène déterminant-anticorps luminescent (**Four types of Chemiluminescence Immunoassay, 2021**).

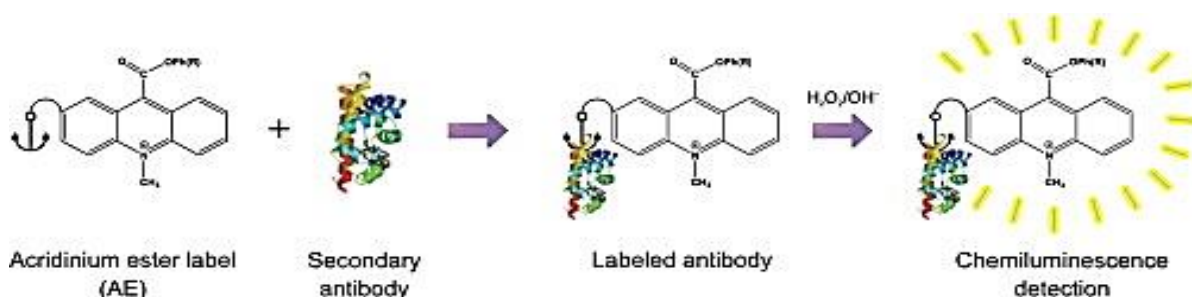


Figure 7 : Principe de la technique chimiluminescence à l'aide d'un anticorps marqué par l'ester d'Acridinium.

RESULTATS

Notre travail de recherche repose sur une étude rétrospective s'étendant sur les cinq dernières années de 2020 jusqu'au 2025 (Janvier à mai) avec un nombre total de 898, la population d'étude renferme des sujets présentant ou non des troubles thyroïdiens pour un bilan thyroïdien. Le nombre de sujets sans dysfonctionnement thyroïdien ayant subi une évaluation complète de la thyroïde est de 325 patients (203 femmes et 122 hommes). Le nombre de patient avec perturbations thyroïdiennes est 307 femmes et 266 hommes. Nos résultats montrent que les femmes sont statistiquement requérantes de bilan thyroïdien que les hommes. Cette population d'étude concerne une évaluation de la valeur du sérum de contrôle de qualité (SCQ) communément appelé en anglais **Quality Control Serum (QCS)**. Toute les analyses du bilan thyroïdien de notre population d'étude ont été réalisées au sein du laboratoire d'analyses médicales du Dr. ETTALHI M.

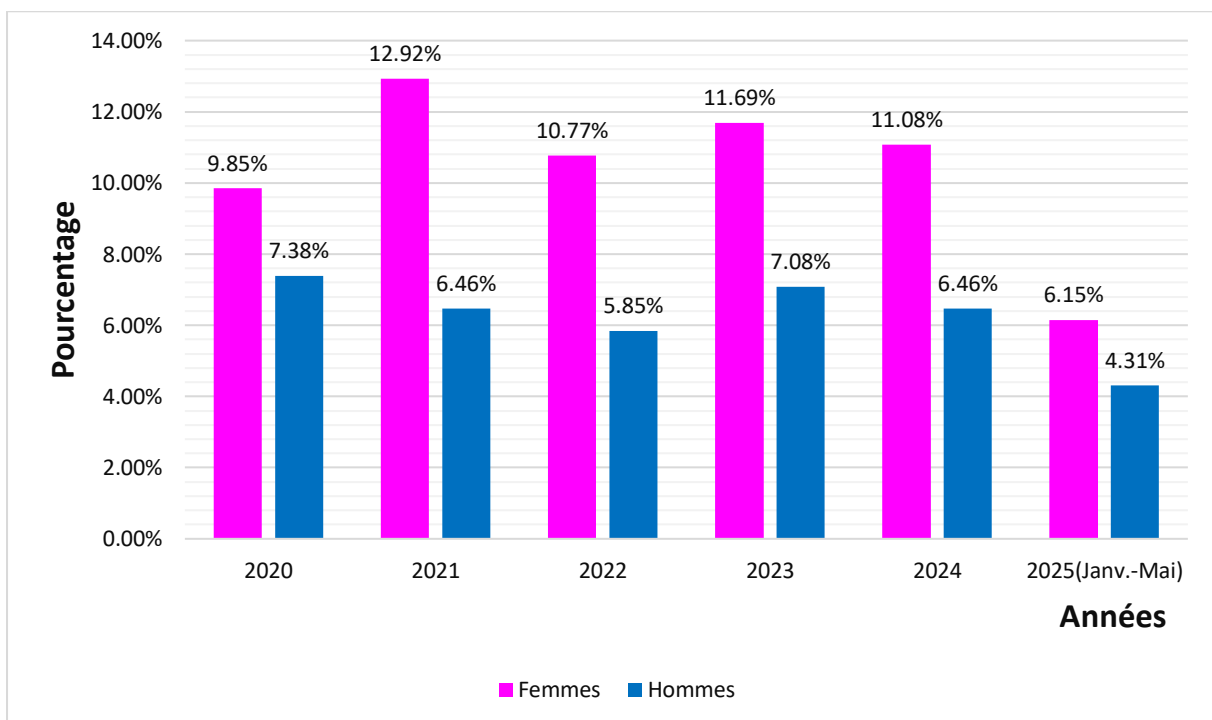


Figure 7 : Répartition des sujets sans perturbations thyroïdiennes durant les années 2020 à Mai 2025 dirigé vers le laboratoire d'analyse médicales du Dr. ETTALHI. M. [$N=203$ femmes, $N=122$ hommes].

La fréquence de la demande de bilan thyroïdien ne cesse de croître au cours de années, particulièrement durant les cinq premiers mois de l'année 2025 où la situation paraît alarmante par rapport aux années précédente (6,15% Vs 9,85% chez les femmes et 7,38% Vs 4,31% chez les femmes).

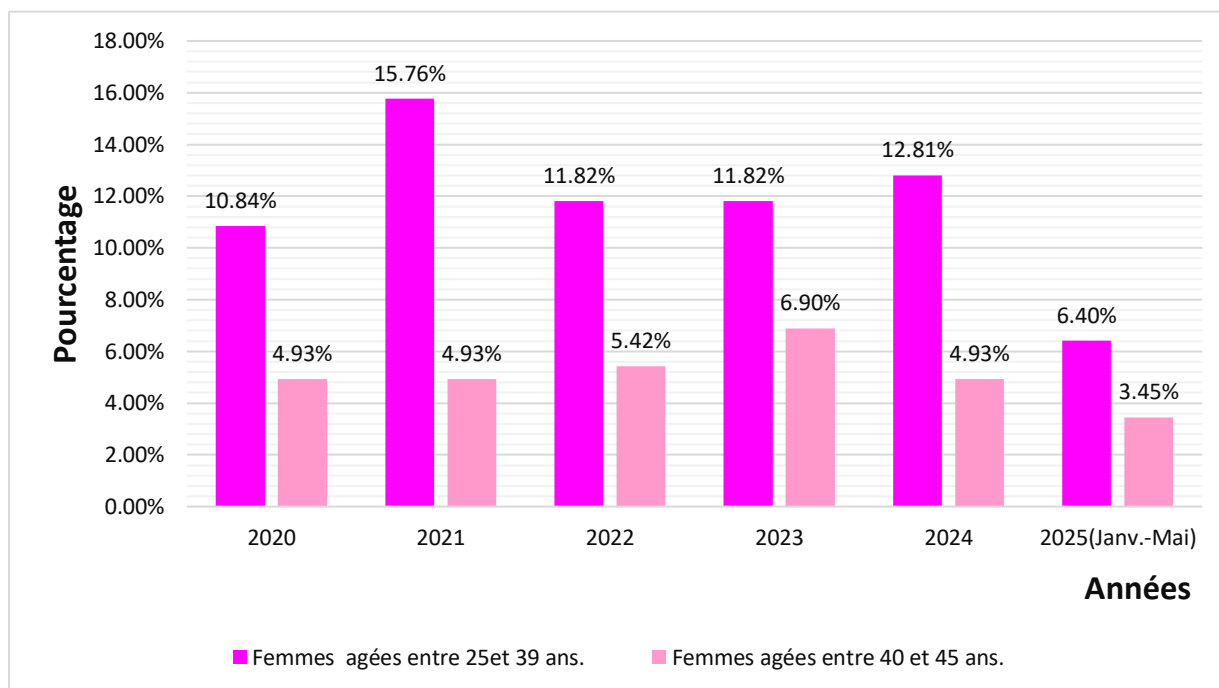


Figure 8 : Répartition des femmes sans perturbations thyroïdiennes en deux tranches d'âge (25 – 39 ans et 40 – 45 ans) durant les années 2020 à Mai 2025. [N= 141 femmes âgées entre 25 et 39 ans, N= 62 femmes âgées entre 40 et 45 ans].

Le pourcentage le plus élevé a toujours été observé parmi les femmes âgées de 25 à 39 ans depuis dans le début de notre investigation clinique, avec un pic atteint durant l'année 2021 avec 15,76%. La tranche d'âge des femmes de 40 à 45 ans reste légèrement stationnaire avec une fréquence statistiquement inférieure par rapport aux femmes âgées de 25 à 39 ans. La particularité repose toujours dans les deux tranches d'âges durant les cinq premiers mois de l'année 2025.

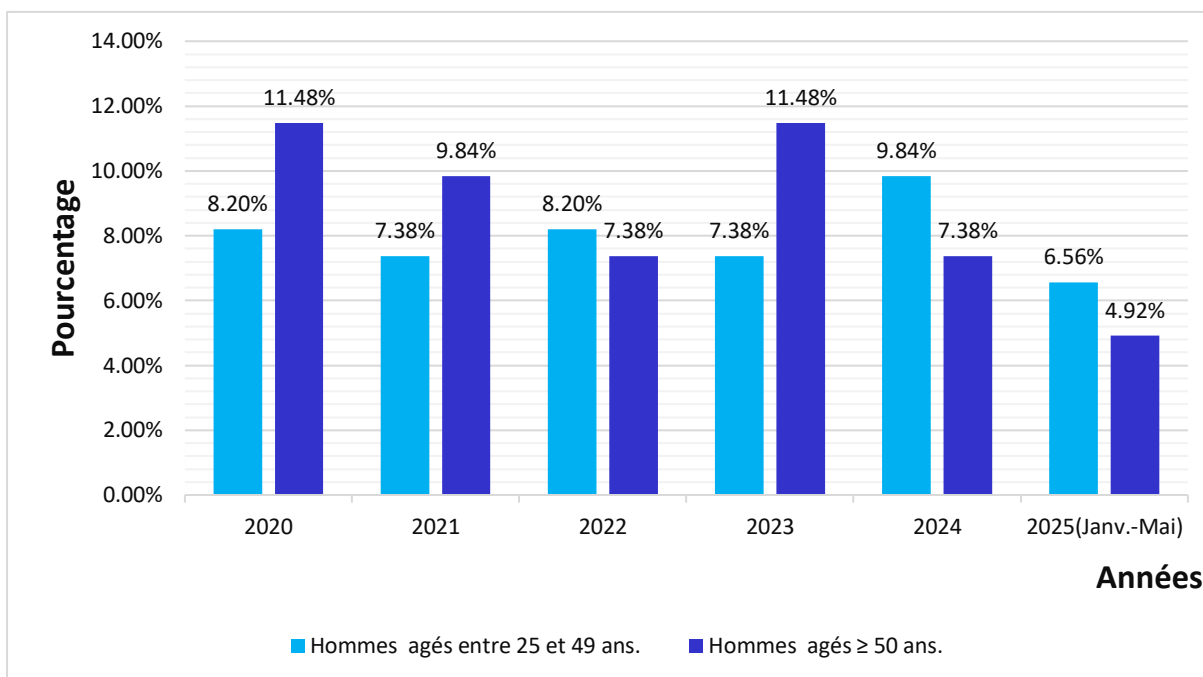


Figure 9 : Répartition des hommes sans perturbations thyroïdiennes en deux tranches d'âge (25 – 49 ans et de 50 ans et plus) durant les années 2020 à Mai 2025. [N= 58 hommes âgés entre 25 et 49 ans, N= 64 hommes âgées de 50 ans et plus].

En 2020, le pourcentage était plus élevé chez les hommes de 50 ans et plus (11,48%) comparé aux 25 - 49 ans (8,20%). Nous avons remarqué une forte demande de bilan thyroïdien chez les hommes de 50 ans et plus représentent particulièrement durant l'année 2023 (11,48%) par rapport à ceux âgés de 25 à 49 ans (7,38%).

Durant les cinq premiers mois de l'année 2025 demeure toujours critique quant à la demande du bilan thyroïdien.

La demande du bilan thyroïdien de la population masculine semble plus élevée chez les hommes de plus de 50 ans surtout en 2020 et 2023, toujours une augmentation sensible dur les cinq premiers mois de l'année 2025.

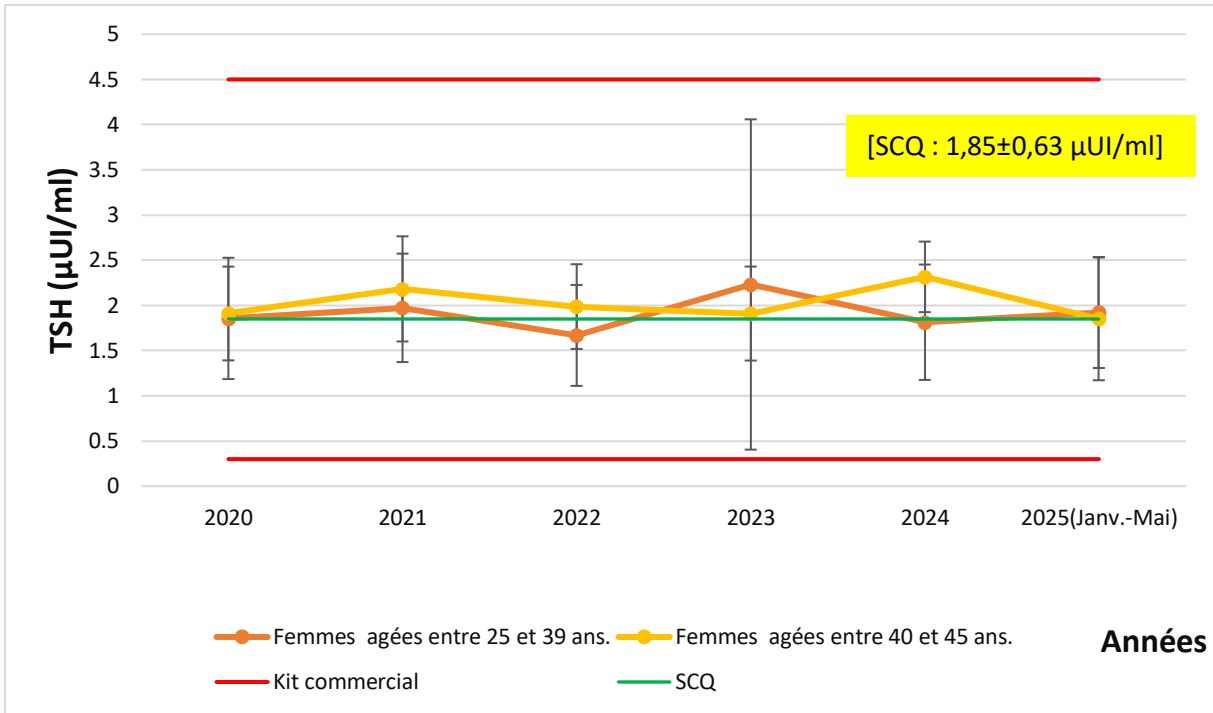


Figure 10 : Evolution des taux moyens de TSH chez les femmes sans perturbations thyroïdiennes durant les années 2020 à Mai 2025. [N= 325 sujets sans perturbations thyroïdiennes].

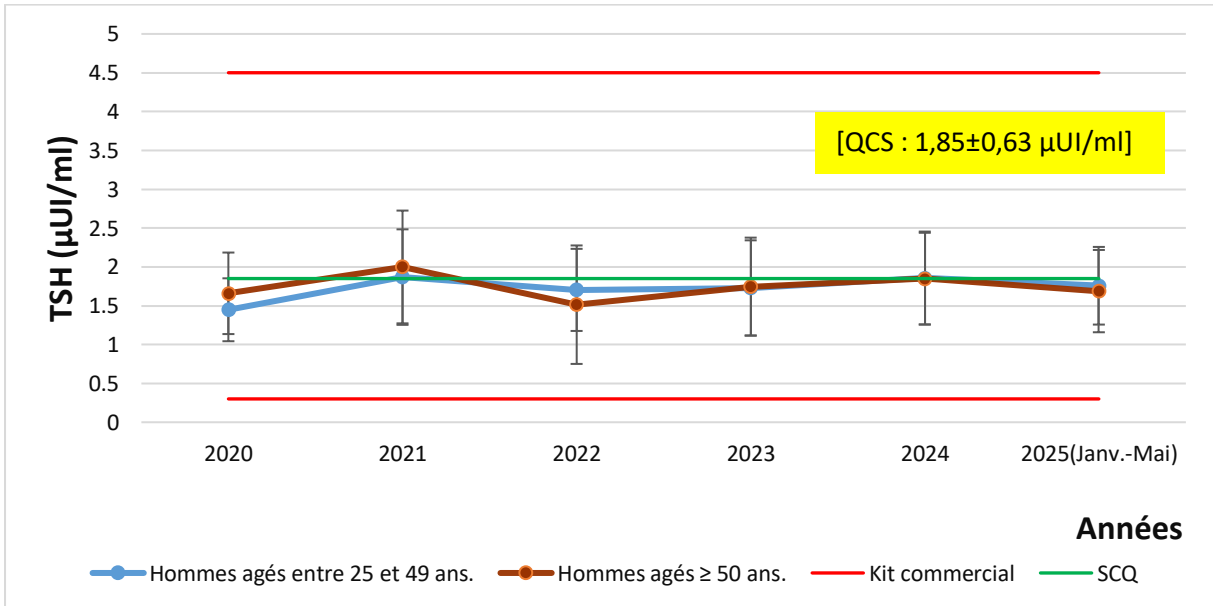


Figure 10 Bis : Evolution des taux moyens de TSH chez les hommes sans perturbations thyroïdiennes durant les années 2020 à Mai 2025. [N= 325 sujets sans perturbations thyroïdiennes].

Les valeurs de la TSH varient légèrement pour tous les tranches d'âges, mais généralement restent proches de la valeur du SCQ ($1,85 \pm 0,63 \mu\text{UI/ml}$). Alors que la valeur de référence du Kit commercial varie entre 0,3 et 4,5 $\mu\text{UI/ml}$, cette dernière un large éventail (4,2 $\mu\text{UI/ml}$) qui semble énorme pour se prononcer avec une précision requise pour un bon diagnostic propre à notre population locale soumise à un régime alimentaire, un environnement et à une prédisposition génétique non discutable. Néanmoins, nous sommes conscient qu'une valeur de référence biologique doit être établie par un centre de contrôle de qualité selon des paramètres bien spécifiques comme la précision, l'exactitude, la spécificité, la reproductibilité etc.

Malgré que la valeur de référence du Kit commercial soit établie pour une population sans distinction de sexe ou de tranches d'âges, nous avons constaté que les femmes âgées de 25 à 39 ans présentent une TSH très rapprochée à l'exception de celle de l'année 2024 (2,5 $\mu\text{UI/ml}$). Les hommes de 50 ans et plus affichent des valeurs plus stables et/ou légèrement inférieures, autour de 1,5 $\mu\text{UI/ml}$.

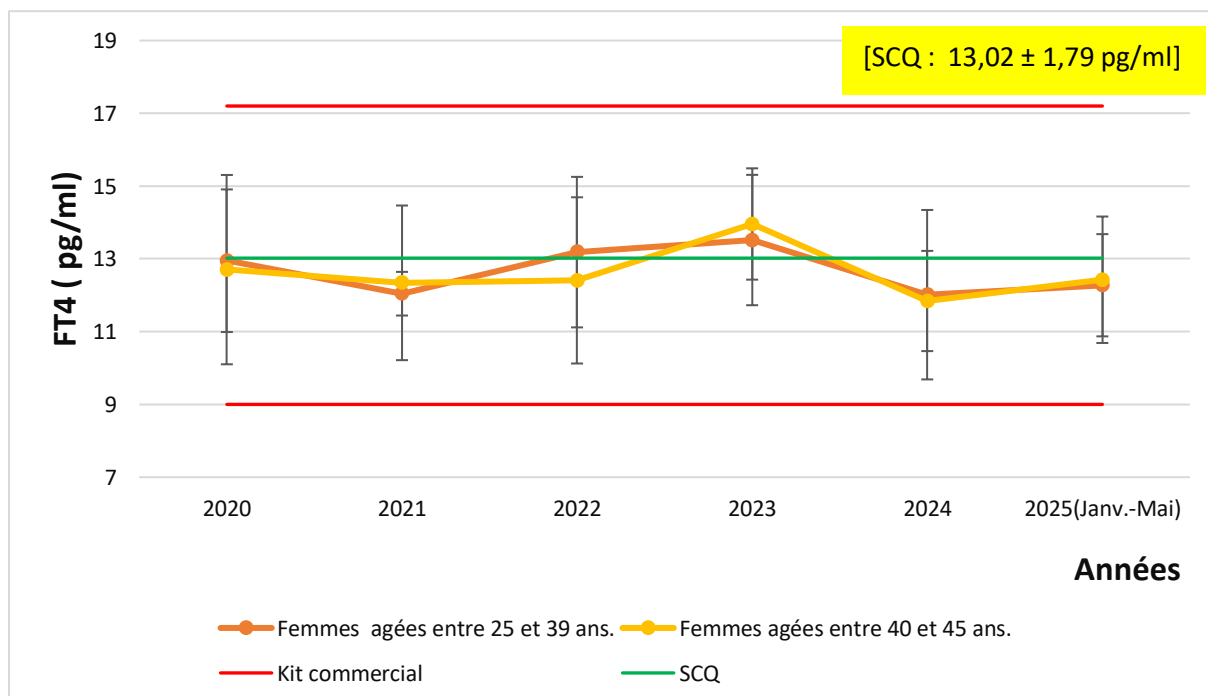


Figure 11 : Evolution des concentrations moyennes de FT4 chez femmes sans perturbations thyroïdiennes durant les années 2020 à Mai 2025. [N= 325 sujets sans perturbations thyroïdiennes].

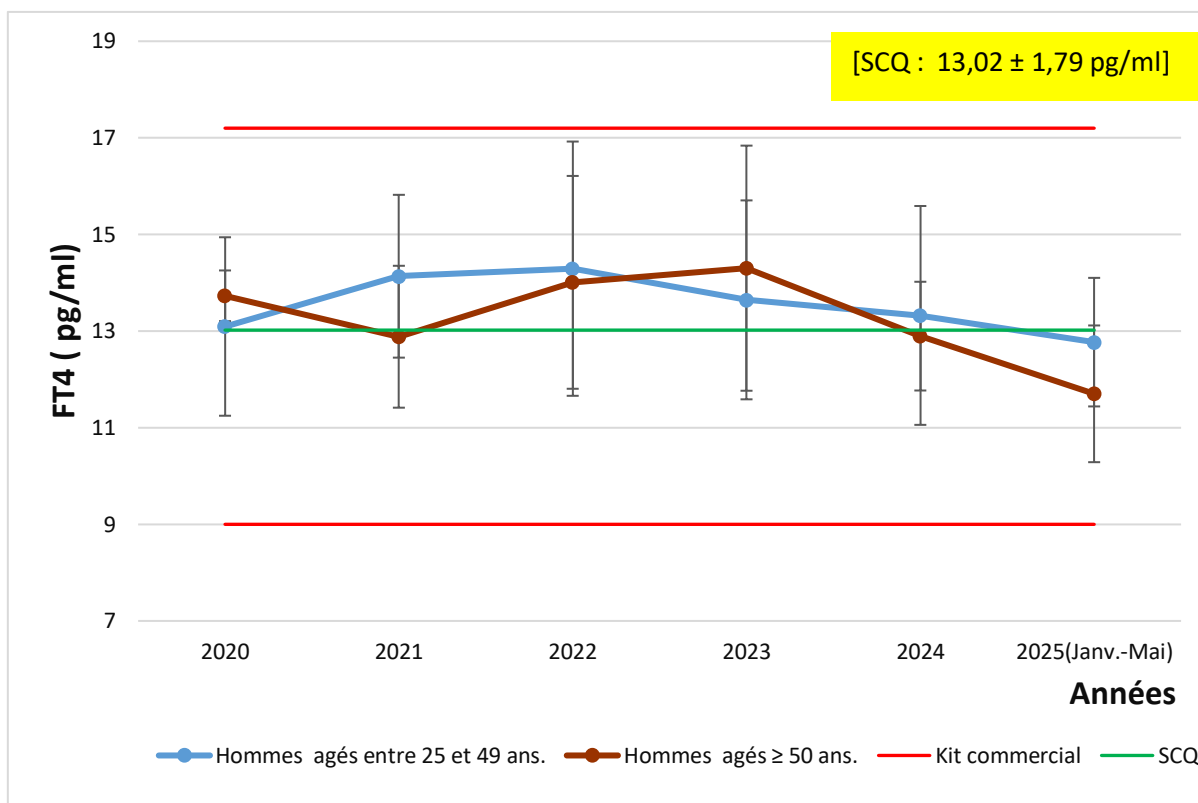


Figure 11 Bis : Evolution des concentrations moyennes de FT4 chez hommes sans perturbations thyroïdiennes durant les années 2020 à Mai 2025. [N= 325 sujets sans perturbations thyroïdiennes].

Nous constatons des variations légères pour ce qui est des valeurs de la free thyroxine (FT4) chez les deux groupes de sexe et les différentes tranches d'âges. Ces valeurs s'installent généralement au centre de la fourchette de l'intervalle de référence du kit commercial (9 à 17,20 pg/ml).

Comme dans toutes les situations, les valeurs se relèvent dans la zone de sérum de contrôle de qualité (13,02 ± 1,79 pg/ml), qui présente la valeur approximative de la valeur de référence approprié pour notre population.

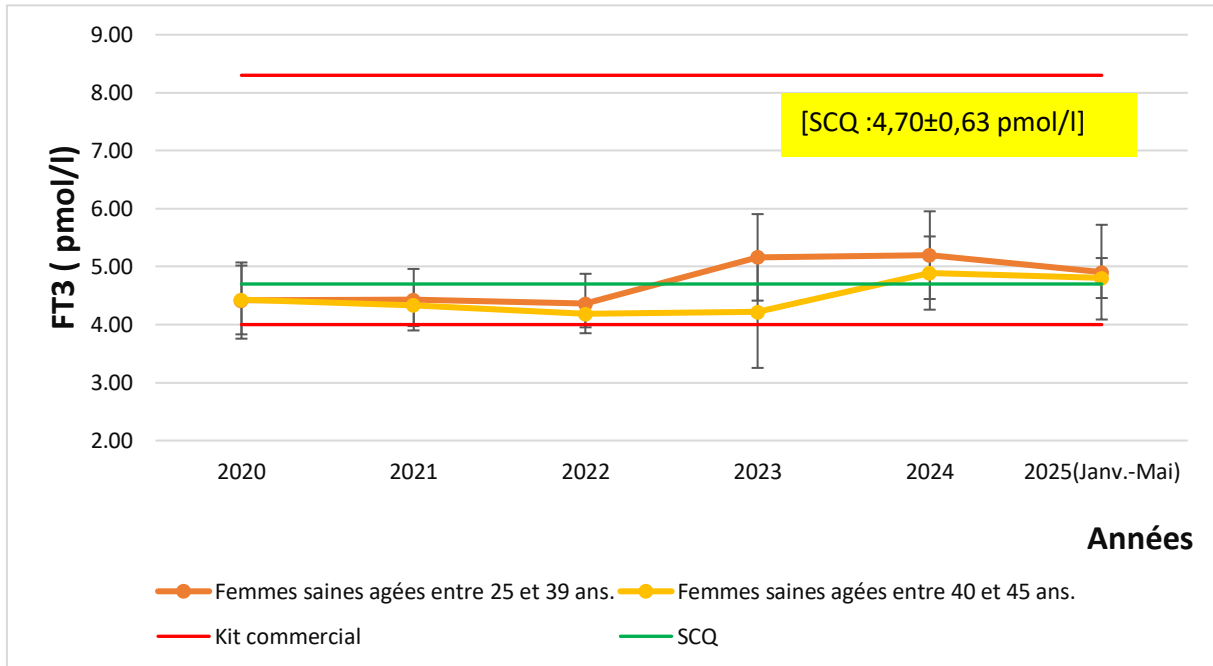


Figure 12 : Evolution des concentrations moyennes de FT3 chez femmes sans perturbations thyroïdiennes durant les années 2020 à Mai 2025. [N= 325 sujets sans perturbations thyroïdiennes].

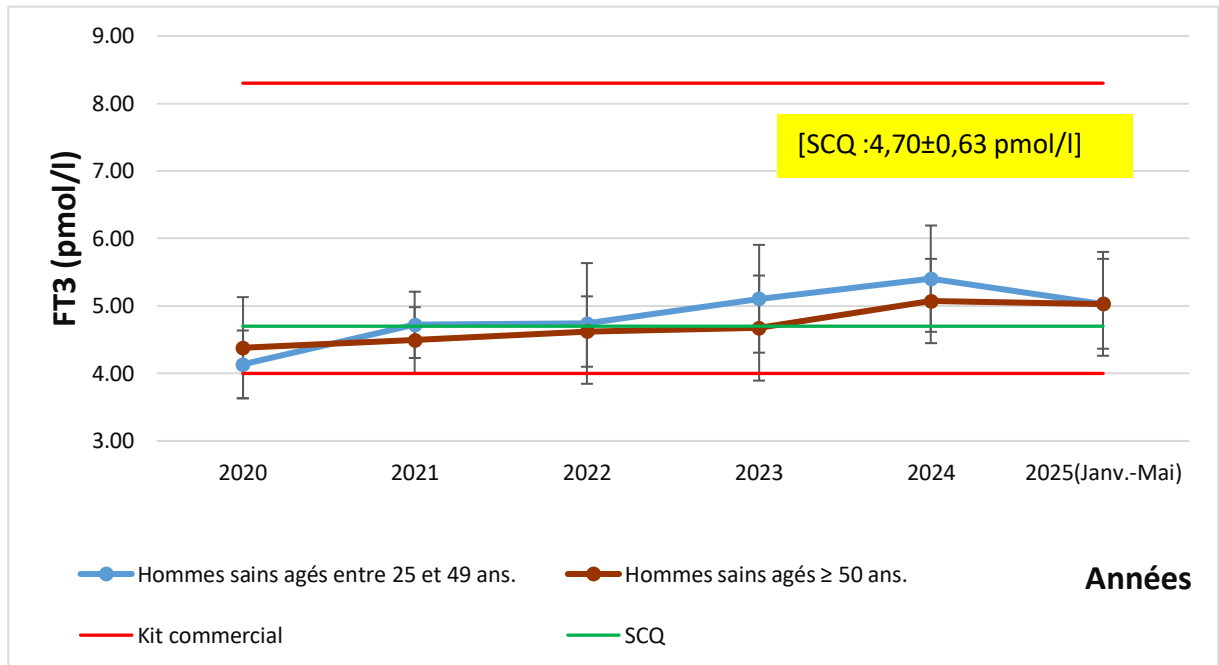


Figure 12 Bis : Evolution des concentrations moyennes de FT4 chez hommes sans perturbations thyroïdiennes durant les années 2020 à Mai 2025. [N= 325 sujets sans perturbations thyroïdiennes].

Dans la période de ces cinq dernières années (2020 - Mai 2025), les valeurs de la FT3 restent extrêmement proches les unes aux autres ce qui reflète une homogénéisation dans résultats. On peut également noter que les valeurs ont conservé une fréquence particulière pendant toute la période des cinq années, puisqu'elles se situent entre $4,14 \pm 0,50$ pmol/l et $5,40 \pm 0,79$ pmol/l, très proche de la valeur minimale de l'intervalle du kit commercial (4 - 8,3 pmol/l). En plus, la valeur de la FT3 se joint à la valeur de SCQ ($4,70 \pm 0,63$ pmol/l), a fortiori, elle correspond à la valeur correcte pour notre population.

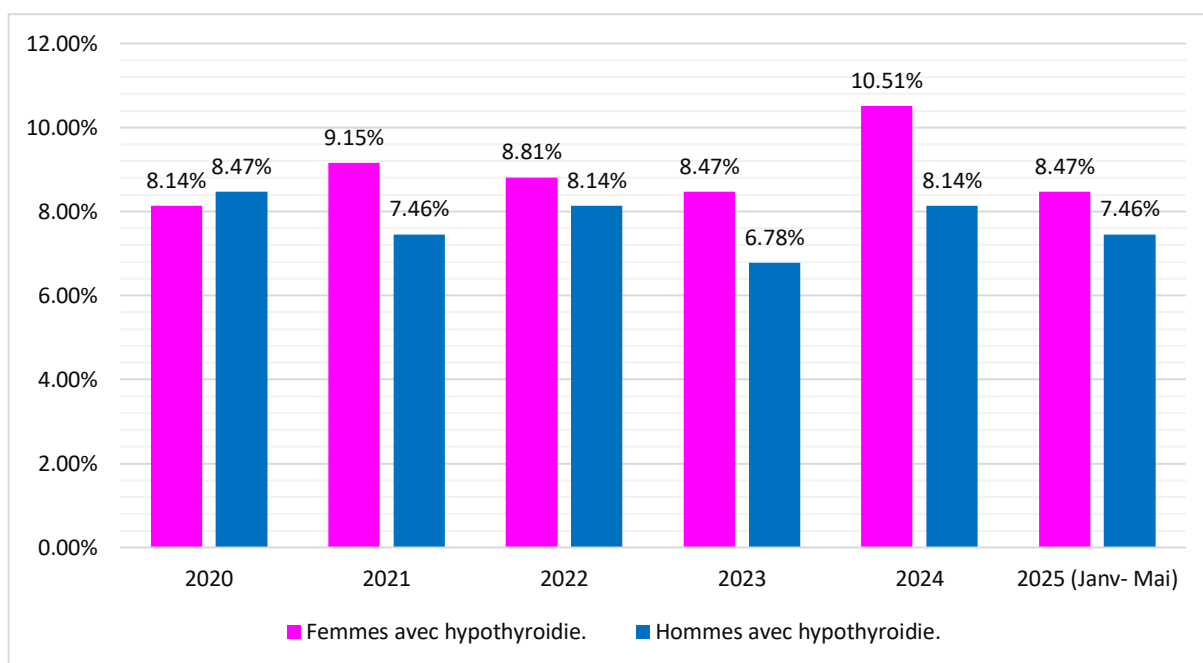


Figure 13 : Répartition des sujets avec hypothyroïdie durant les années 2020 à Mai 2025. [N= 158 femmes, N=137 hommes].

La prévalence de l'hypothyroïdie ne s'arrête de progresser au fil des années spécialement dans les dernières cinq années. Le pourcentage de la maladie dans les dernières cinq mois janvier à mai 2025 est équivalent à la proportion d'une années complète (cas de l'année 2023). Ce qui nous pousse à accorder une attention particulière pour cette situation.

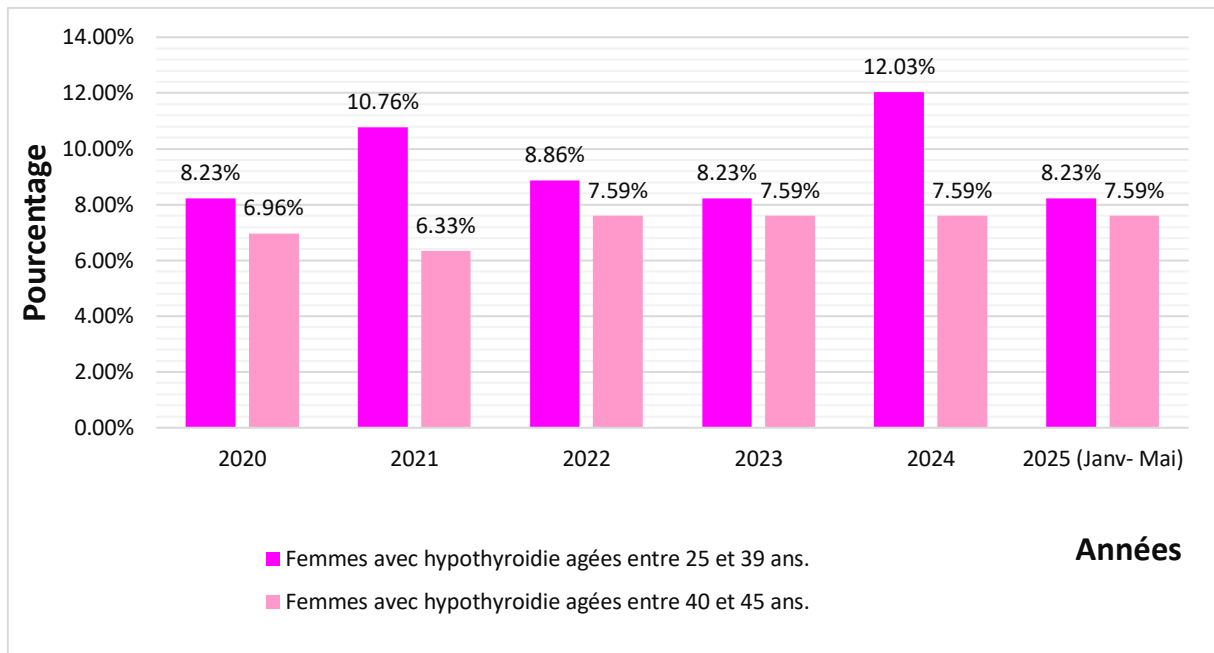


Figure 14 : Répartition des femmes avec hypothyroïdie durant les années 2020 à Mai 2025. [N= 89 femmes âgées entre 25 et 39 ans, N= 69 femmes âgées entre 40 et 45 ans].

La proportion la plus élevée a été enregistrer chez les femmes âgées de 25 à 39 ans par rapport à celles de 40 à 45 ans. Depuis le début de notre étude.

Le taux des femmes âgées entre 25 et 39 ans atteintes d'hypothyroïdie a marqué un pic en 2024 (12,03 %).

Le pourcentage remarqué dans les 12 mois en 2022 et 2023 est équivalent à celle observée dans les 5 première mois de 2025 pour les deux catégories d'âge.

La tranche des femmes âgées 40 à 45 ans a présenté des variations légères tout au long le processus d'investigation, et reste toujours inférieure a la proportion des femmes âgées entre 25 à 39 ans.

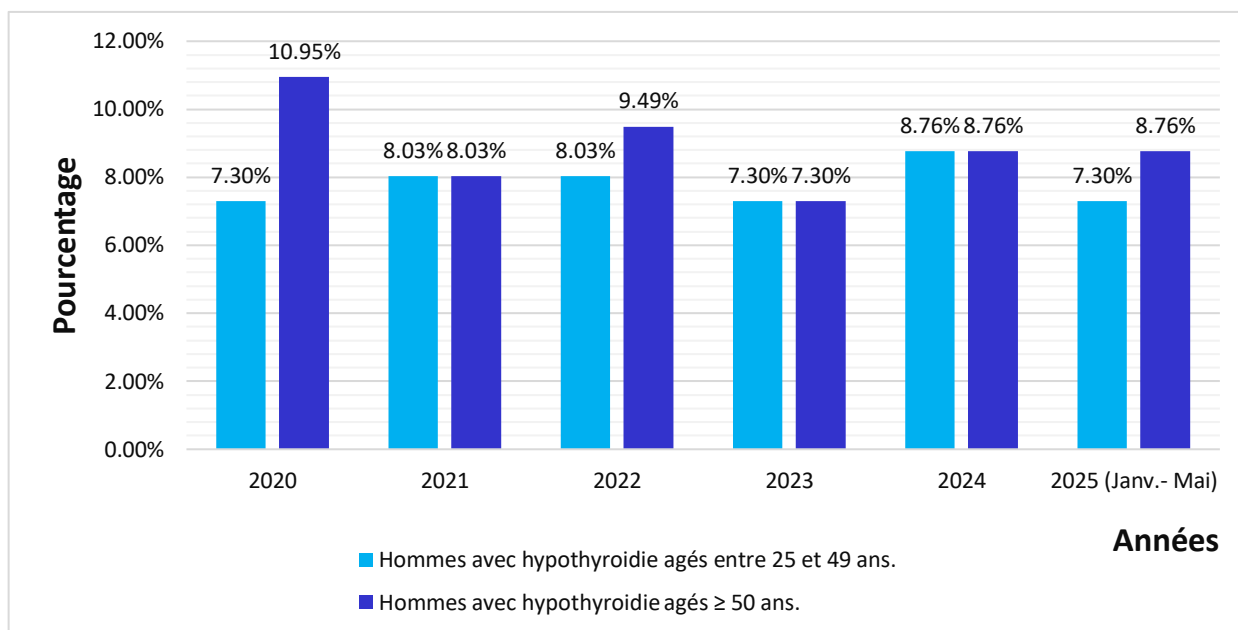


Figure 15 : Répartition des hommes avec hypothyroïdie durant les années 2020 et Mai 2025. [N= 64 hommes âgés entre 25 et 49 ans, N= 73 hommes âgés de 50 ans et plus].

En 2020, les hommes âgés de 50 ans et plus, a représenté un pic (10,95%), par rapport au sein des hommes âgés entre 25 à 49 ans (7,30%). Le taux des hommes âgés de 50 ans et plus atteints l'hypothyroïdie généralement semble plus élevé au cours des années. La particularité reste toujours remarquer dans les cinq premiers mois de l'années 2025 qui représente un pourcentage équivalent à un pourcentage enregistré en 12 mois.

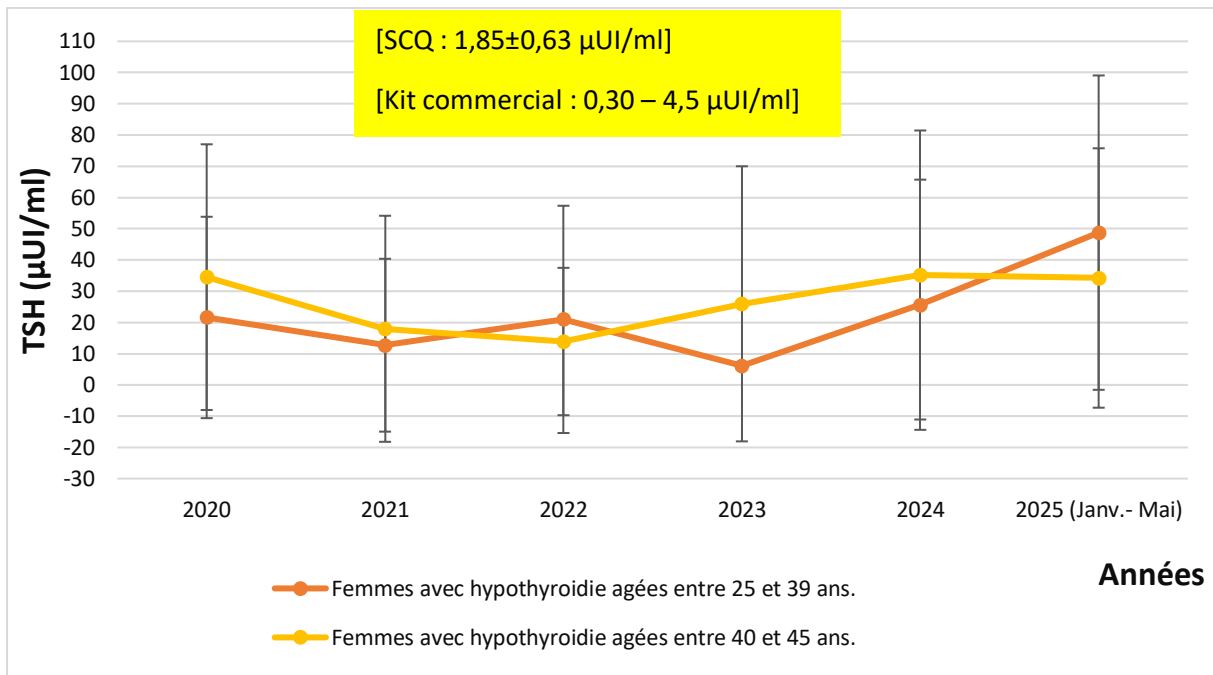


Figure 16 : Variation des niveaux moyens de TSH chez les femmes atteintes d’hypothyroïdie, répartis par tranche d’âge durant les années 2020 à Mai 2025. [N= 295 sujets atteints d’hypothyroïdie].

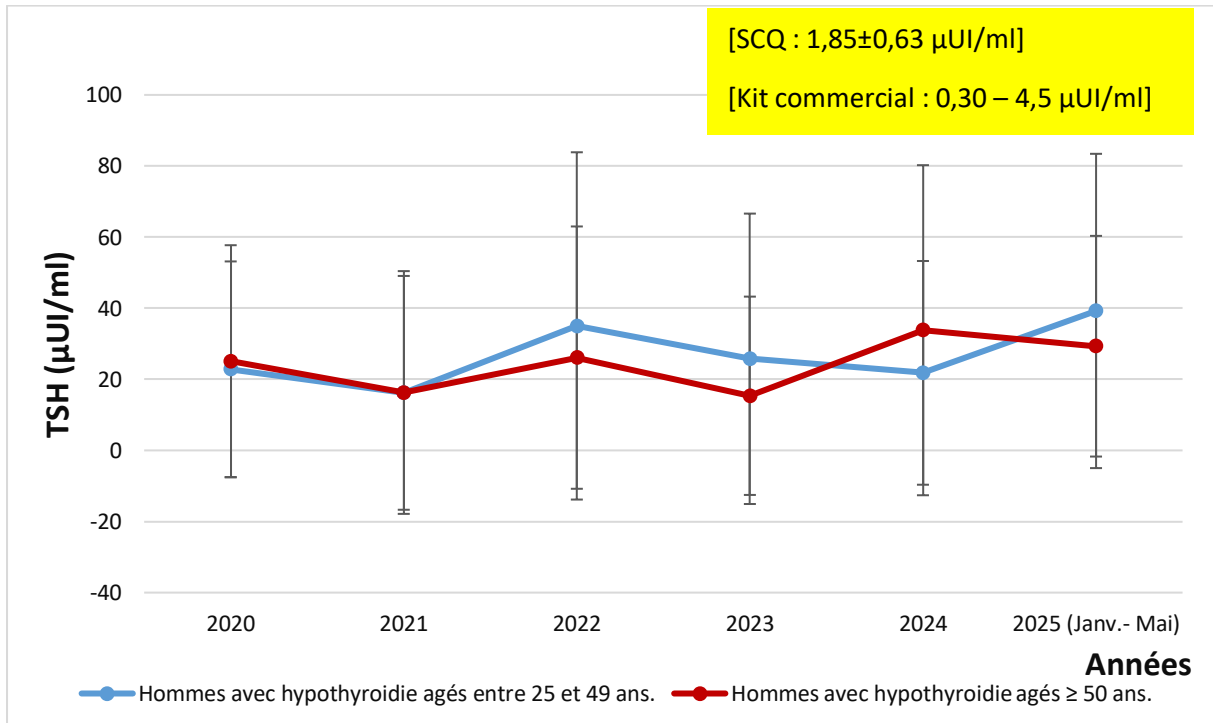


Figure 16 Bis : Variation des niveaux moyens de TSH chez les hommes atteints d’hypothyroïdie, répartis par tranche d’âge durant les années 2020 à Mai 2025. [N= 295 sujets atteints d’hypothyroïdie].

Le groupe des femmes atteintes l'hypothyroïdie a marquée des variations plus ou moins significative durant l'étude par rapport aux hommes. La valeur de la TSH la plus élevée dans les dernières cinq années a été enregistrée par le groupe des femmes âgées entre 25 à 39 ans ($48,75 \pm 50,33 \mu\text{UI/ml}$) en janvier – mai 2025. Ce qui reflète la gravité du développement rapide et continu de l'épidémie des perturbations thyroïdiennes. Chez les femmes âgées entre 40 et 45 ans, nous avons remarqué que la moyenne de la TSH est plus élevée durant toute les années ($26,95 \pm 39,02 \mu\text{UI/ml}$) par rapport au hommes âgés de 50 ans et plus ($24,33 \pm 34,84 \mu\text{UI/ml}$), Toutes les valeurs des sujets ont été très supérieure à la valeur maximale du Kit commercial ($4,5 \mu\text{UI/ml}$) et à la moyenne SCQ configurer pour s'adapter avec notre population ($1,85 \pm 0,63 \mu\text{UI/ml}$).

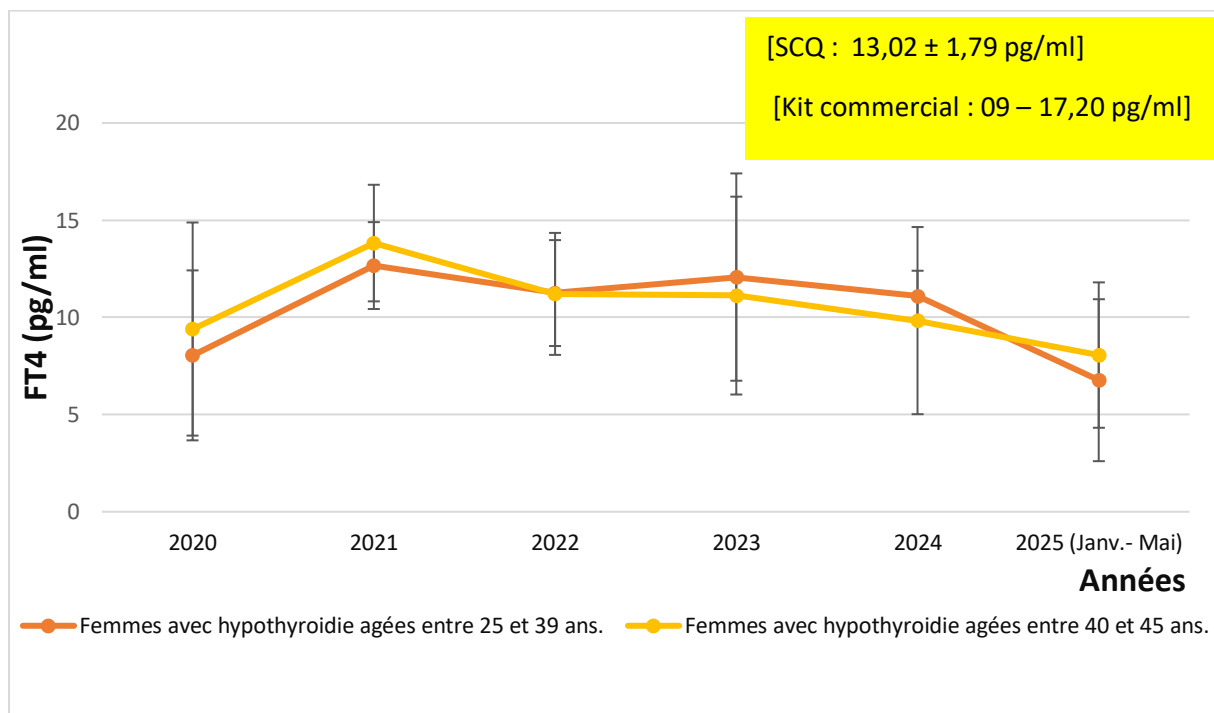


Figure 17 : Fluctuations des niveaux moyens de FT4 chez les femmes atteintes d'hypothyroïdie, répartis par tranche d'âge durant les années 2020 à Mai 2025. [N= 295 sujets atteints d'hypothyroïdie].

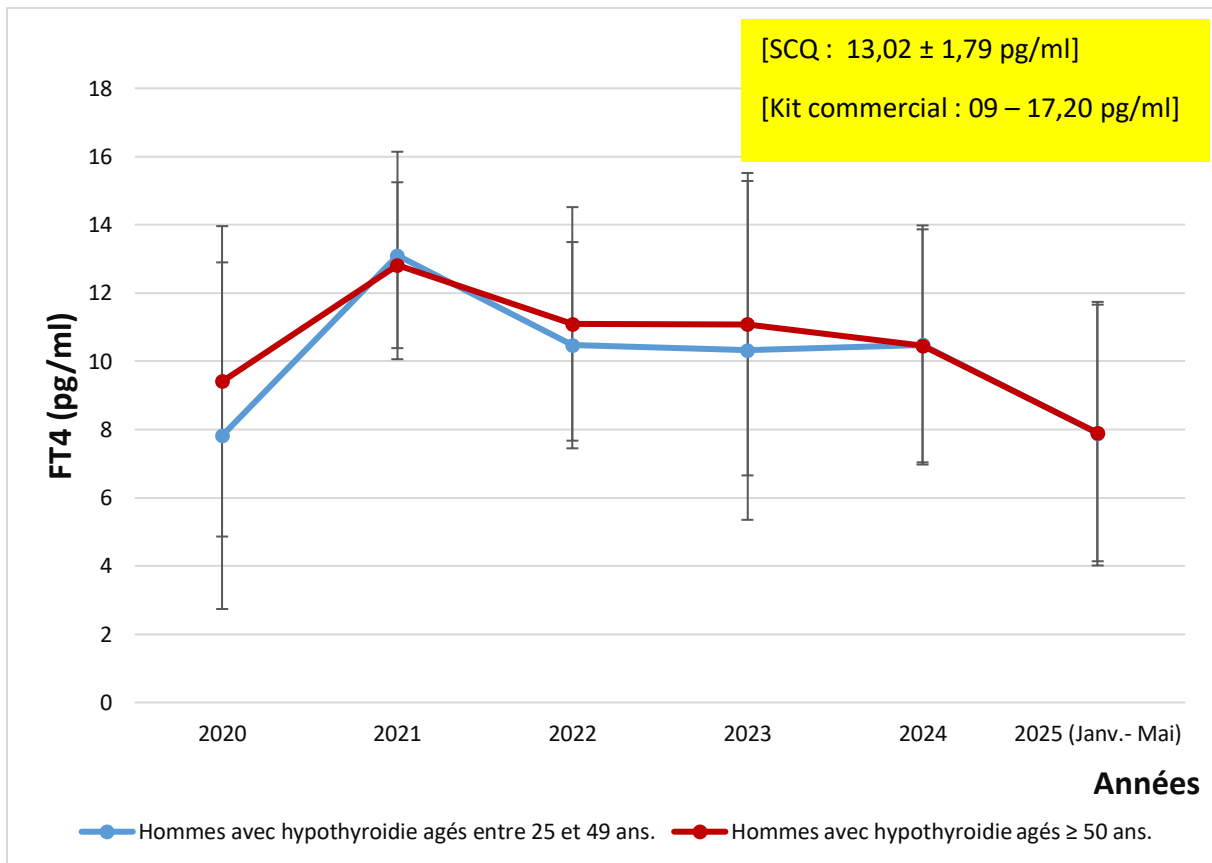


Figure 17 Bis : Fluctuations des niveaux moyens de FT4 chez les hommes atteints d'hypothyroïdie, répartis par tranche d'âge durant les années 2020 à Mai 2025. [N= 295 sujets atteints d'hypothyroïdie].

L'évolution de l'hypothyroïdie chez les deux groupes féminin et masculin est très remarquable depuis de début de notre investigation. La valeur minimale de la FT4 a été constaté chez les femmes âgées de 25 à 39 ans dans les cinq premiers mois de l'années 2025 ($6,77 \pm 4,17$ pg/ml). Cette valeur décrit la sensibilité hormonale de cette tranche d'âge des femmes et la gravité de l'année 2025 par rapport aux autres années.

Les valeurs moyennes marqué chez les femmes et les hommes peu importe le leur âge est à tendance semblable les unes aux autres $10,44 \pm 3,78$ pg/ml pour le groupe des femmes et $10,24 \pm 3,79$ pg/ml. Ces derniers sont situés dans la fourchette de Kit commercial (9 à 17,20 pg/ml), mais au même temps sont significativement inférieure a la valeur SCQ ($13,02 \pm 1,79$ pg/ml).

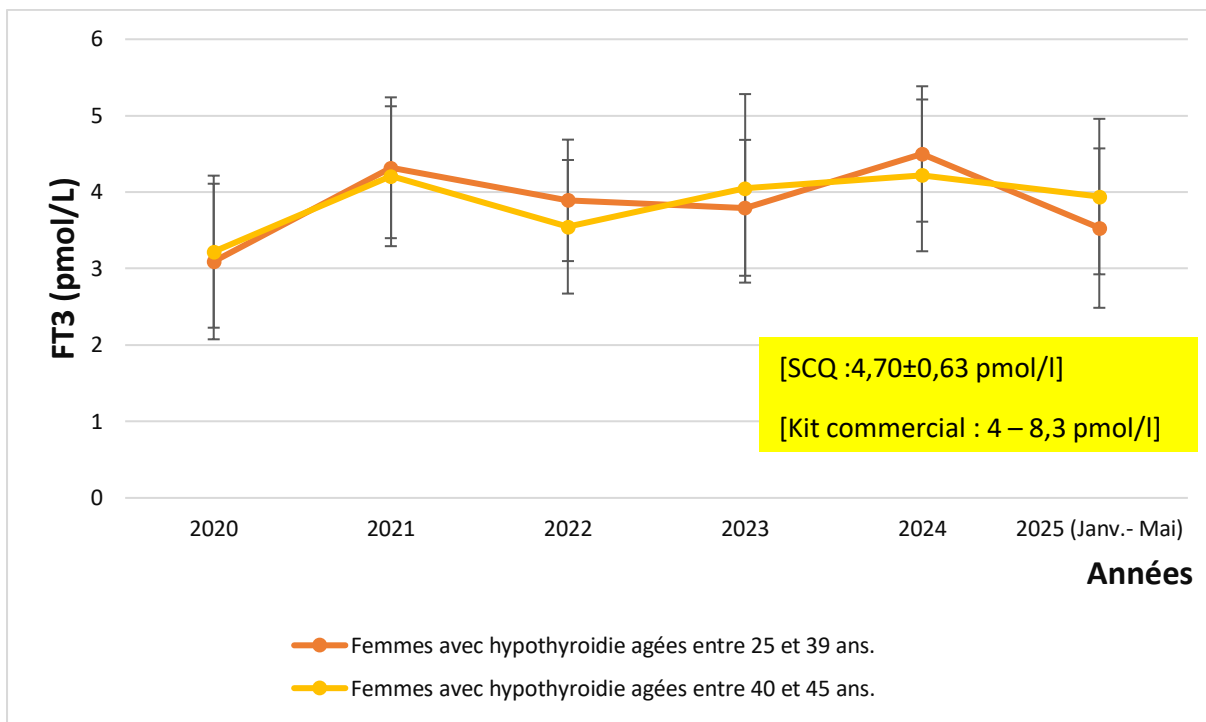


Figure 18 : Variations des taux moyennes de FT3 chez les femmes atteintes d’hypothyroïdie, répartis par tranche d’âge durant les années 2020 à Mai 2025. [N= 295 sujets atteints d’hypothyroïdie].

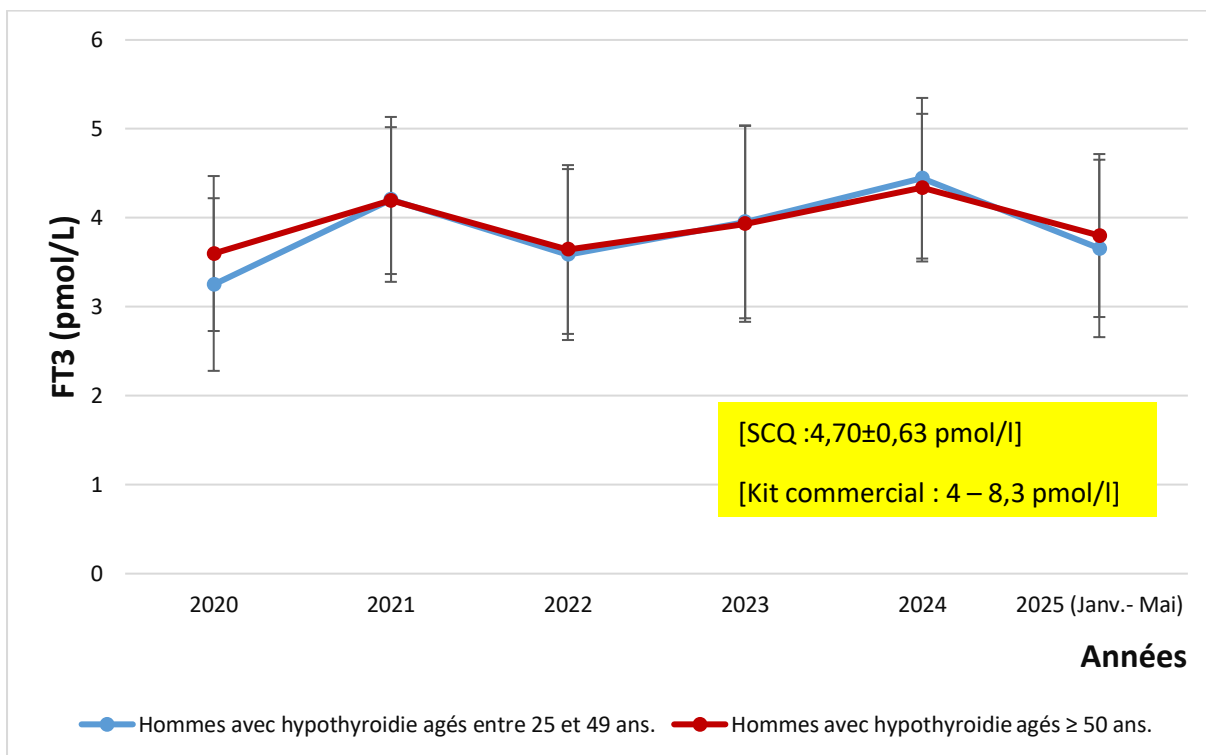


Figure 18 Bis : Variations des taux moyennes de FT3 chez les hommes atteints d’hypothyroïdie, répartis par tranche d’âge durant les années 2020 à Mai 2025. [N= 295 sujets atteints d’hypothyroïdie].

Les deux figures présentent des données similaires avec des variations légères des valeurs de la FT3 au cours des années. La moyennes des valeurs de la FT3 pour les deux groupes de sexe et les différentes tranches d'âges est très proches les unes aux autres. Et demeurent inférieures par rapport à la valeur minimale du Kit commercial (4 – 8,3 pmol/l) aussi en comparaison par la valeur de notre sérum de contrôle de qualité ($4,70 \pm 0,63$ pmol/l). La différence entre les valeurs de la FT3 des patients et la valeur du Kit commercial n'est pas significative pour un diagnostic par contre les valeurs de FT4, c'est la raison que les médecins demandent beaucoup plus le dosage de la TSH et de la FT4 pour évaluer le fonctionnement thyroïdien.

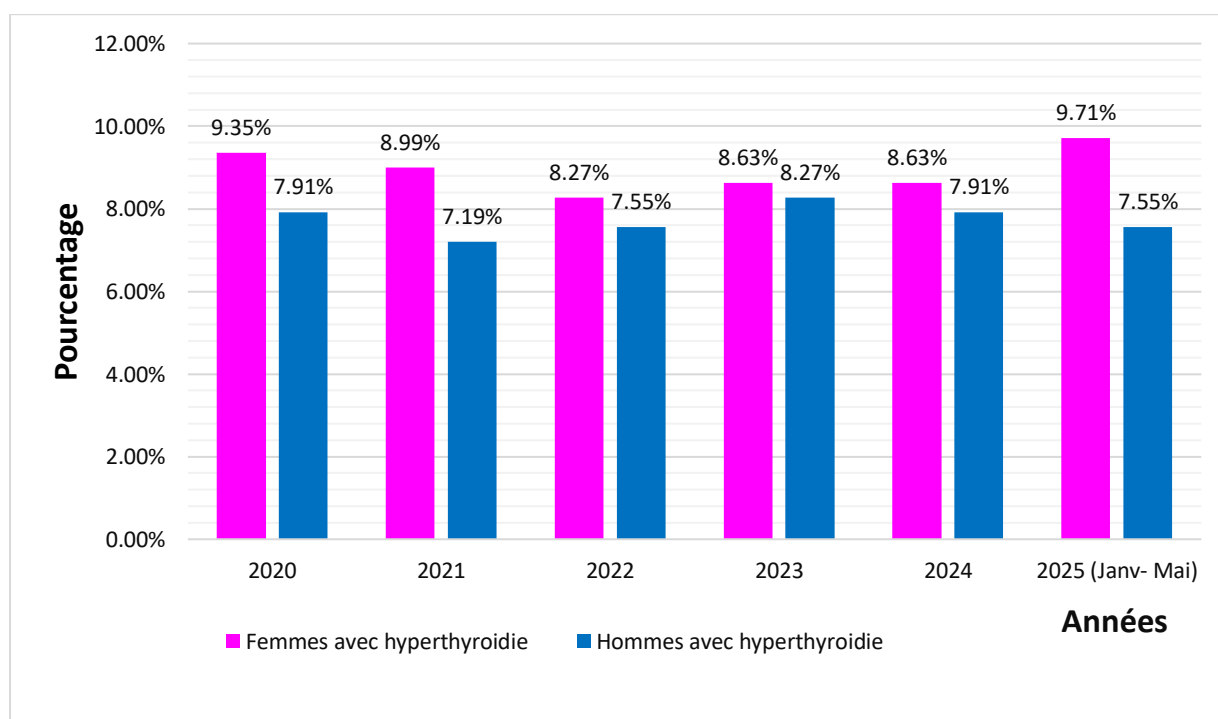


Figure 19 : Répartition des sujets avec hyperthyroïdie durant les années 2020 à Mai 2025. [$N= 149$ femmes, $N=129$ hommes].

La **figure 19** présente l'évolution progressive et continu de l'hypothyroïdie chez les deux sexes au fil des dernières cinq années. Les pourcentages des femmes et des hommes varient légèrement tout au long des années, Le pic est marqué chez les

femmes dans les cinq derniers mois de l'année 2025 (9,71%), il reflète que les femmes sont la catégorie la plus sensible aux fluctuations hormonales, et nous conduit à mettre en évidence sur la situation sanitaire actuel. Le taux des hommes atteints l'hyperthyroïdie toujours demeurent inférieure au sein des femmes. Que signifie que les hommes sont moins sensibles aux variations hormonales que les femmes.

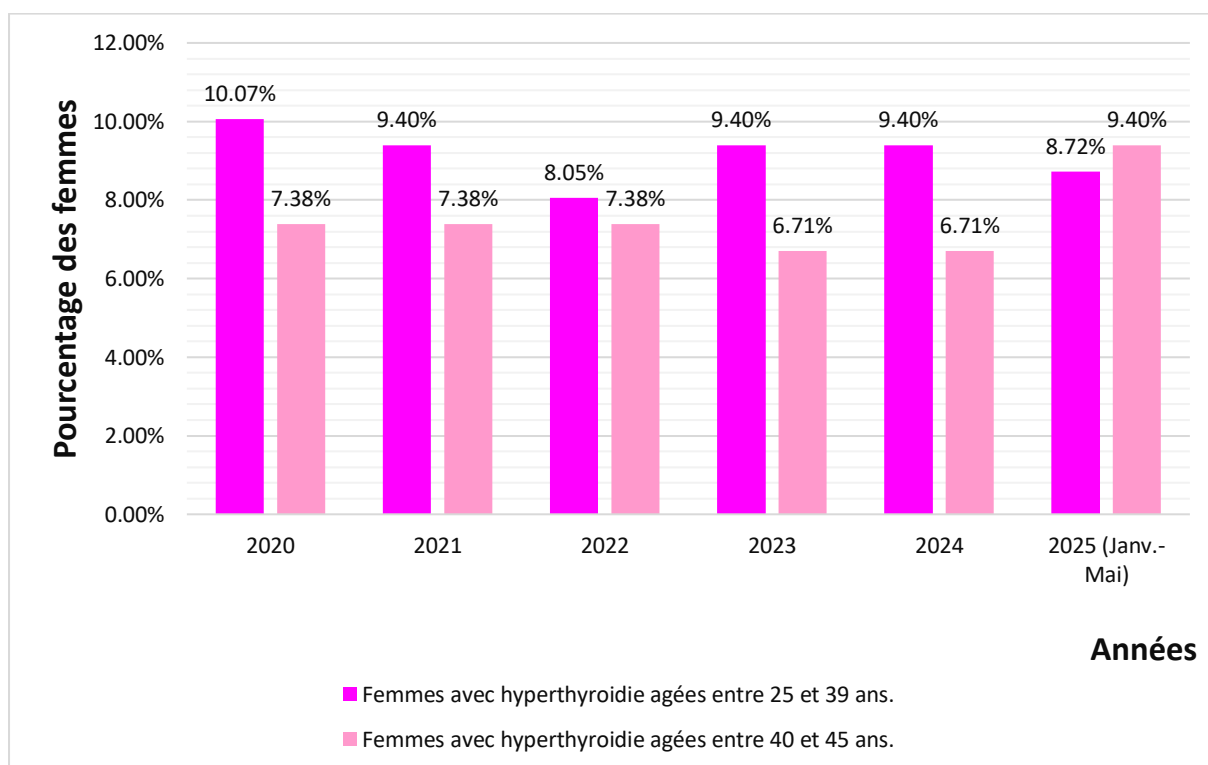


Figure 20 : Répartition des femmes atteintes l'hyperthyroïdie en deux tranches d'âge (25 – 39 ans et 40 – 45 ans) durant les années 2020 à Mai 2025 [N= 82 femmes âgées entre 25 et 39 ans, N= 67 femmes âgées entre 40 et 45 ans].

En 2020, le taux les femmes avec hyperthyroïdie âgées entre 25 et 39 ans atteint un pic par 10,07%, tandis que le pourcentage a diminué légèrement dans les années suivantes. Le pourcentage des femmes âgées entre 40 et 45 ans demeure inférieure en comparaison par l'autre groupe à l'exception dans les derniers cinq mois de 2025 où il a atteint la proportion la plus élevée dans les dernières cinq années avec 9,40%.

Dans les cinq premier mois (Janvier à Mai) 2025, le taux des femmes des deux tranches d'âges demeurent plus au moins équivalent à la proportion d'une années entière (8,72% Vs 10,07% et 9,40% Vs 7,38%). Ce qui donne un attribue spécifique des deux tranches d'âges lors des cinq premiers mois de l'année 2025.

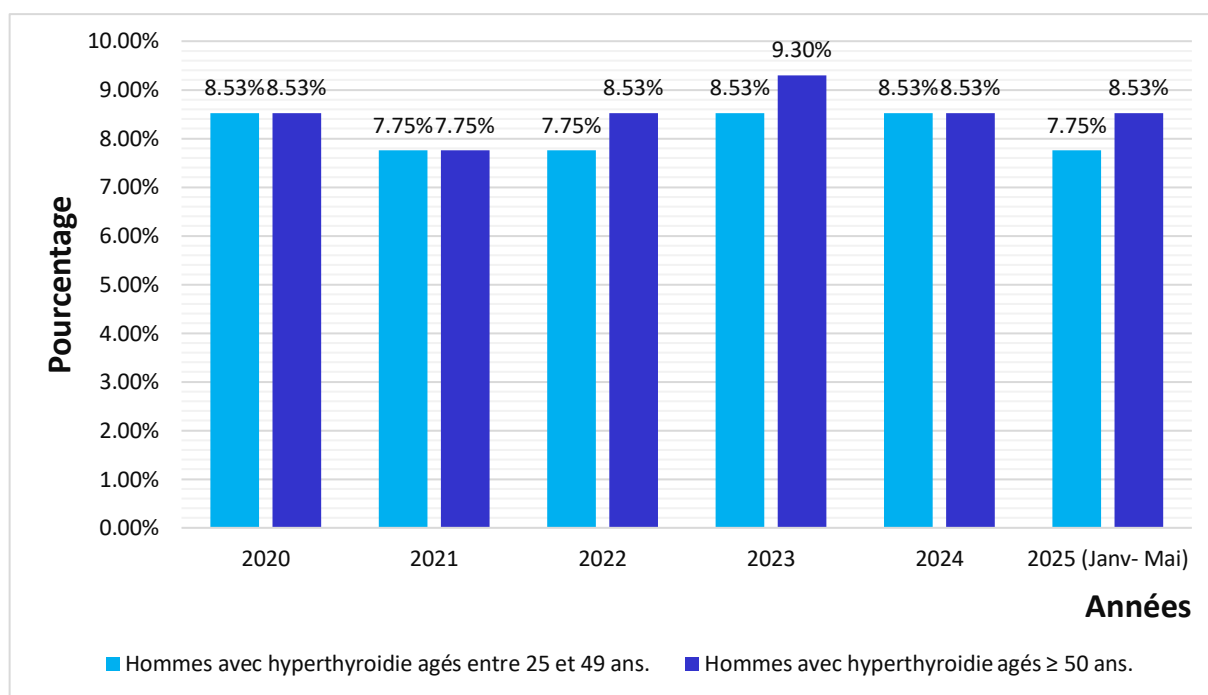


Figure 21 : Répartition des hommes atteints l'hyperthyroïdie en deux tranches d'âge (25 – 39 ans et 40 – 45 ans) durant les années 2020 à Mai 2025 [N= 63 hommes âgés entre 25 et 49 ans, N= 66 hommes âgés de 50 ans et plus].

Les pourcentages des hommes varient légèrement tout au long des dernières cinq années, les proportions des hommes des deux tranches d'âges en Janvier a mai 2025 est similaires de l'années 2022 (7,75% hommes avec hyperthyroïdie âges entre 25 à 49 ans et 8,53% hommes âgés de 50 ans et plus).

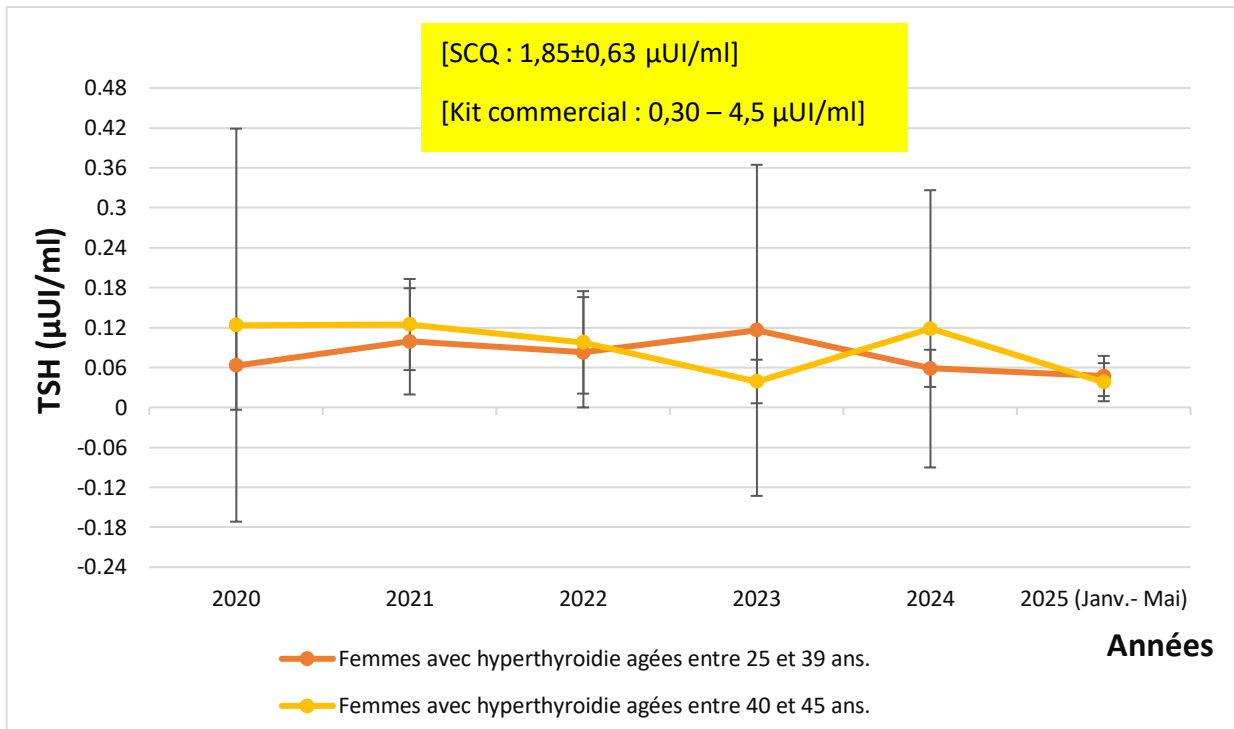


Figure 22 : Variation des niveaux moyens de TSH chez les femmes atteintes d'hyperthyroïdie, réparties par tranche d'âge durant les années 2020 à Mai 2025. [N= 278 sujets atteints d'hypothyroïdie].

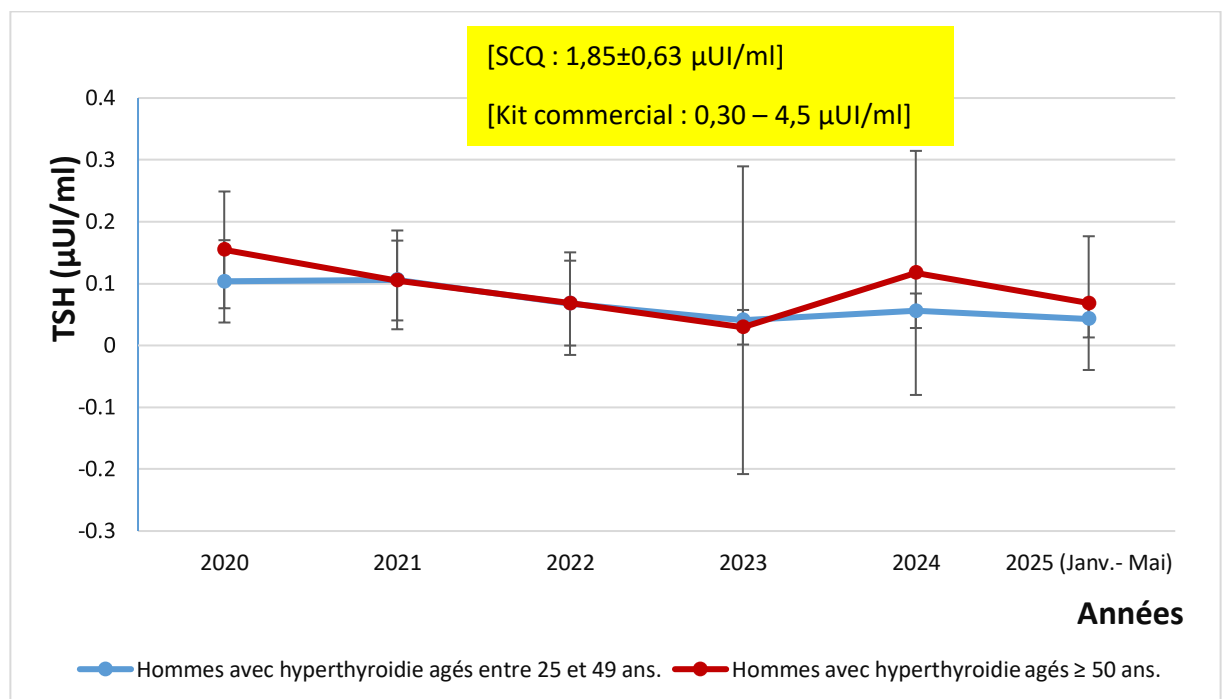


Figure 22 Bis : Variation des niveaux moyens de TSH chez les hommes atteints d'hyperthyroïdie, réparties par tranche d'âge durant les années 2020 à Mai 2025. [N= 278 sujets atteints d'hypothyroïdie].

Les taux de TSH chez les femmes et hommes des différents tranches d'âges varient légèrement tout au long notre étude. La moyenne des valeurs de TSH des patients est très inférieure à la valeur de référence du Kit commercial (0,3 à 4,5 $\mu\text{UI/ml}$) et à celle du notre sérum de contrôle de qualité ($1,85 \pm 0,63 \mu\text{UI/ml}$).

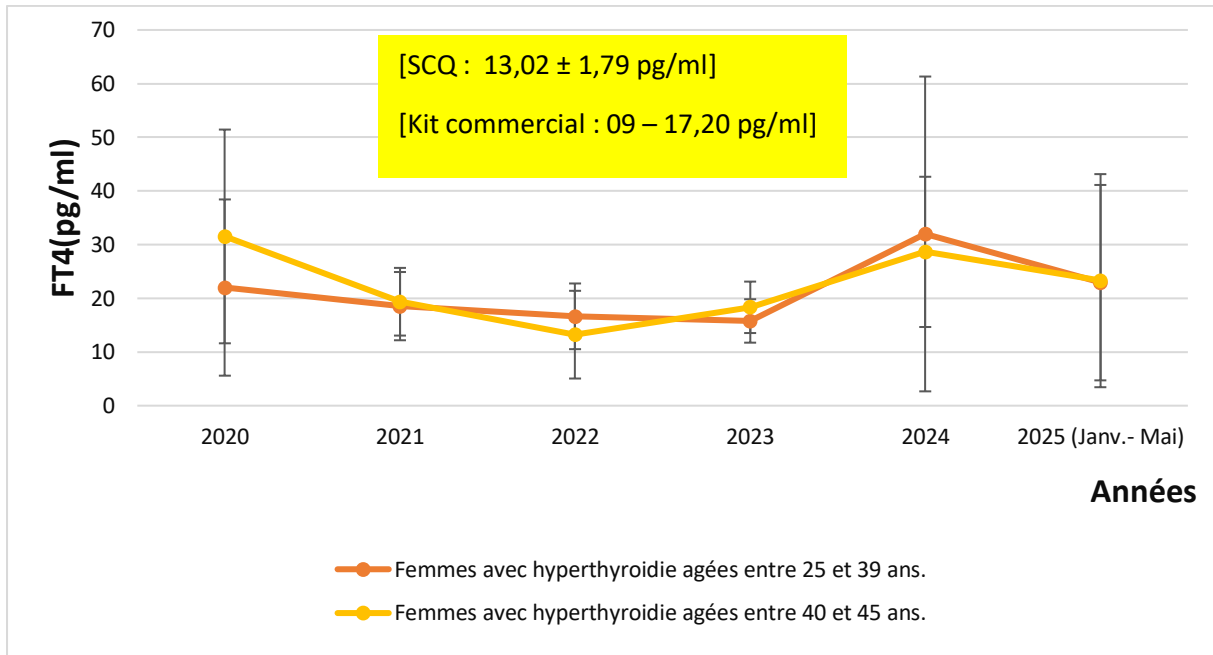


Figure 23 : Variation des niveaux moyens de FT4 chez les femmes atteintes d'hyperthyroïdie, répartis par tranche d'âge durant les années 2020 à Mai 2025. [N= 278 sujets atteints d'hypothyroïdie].

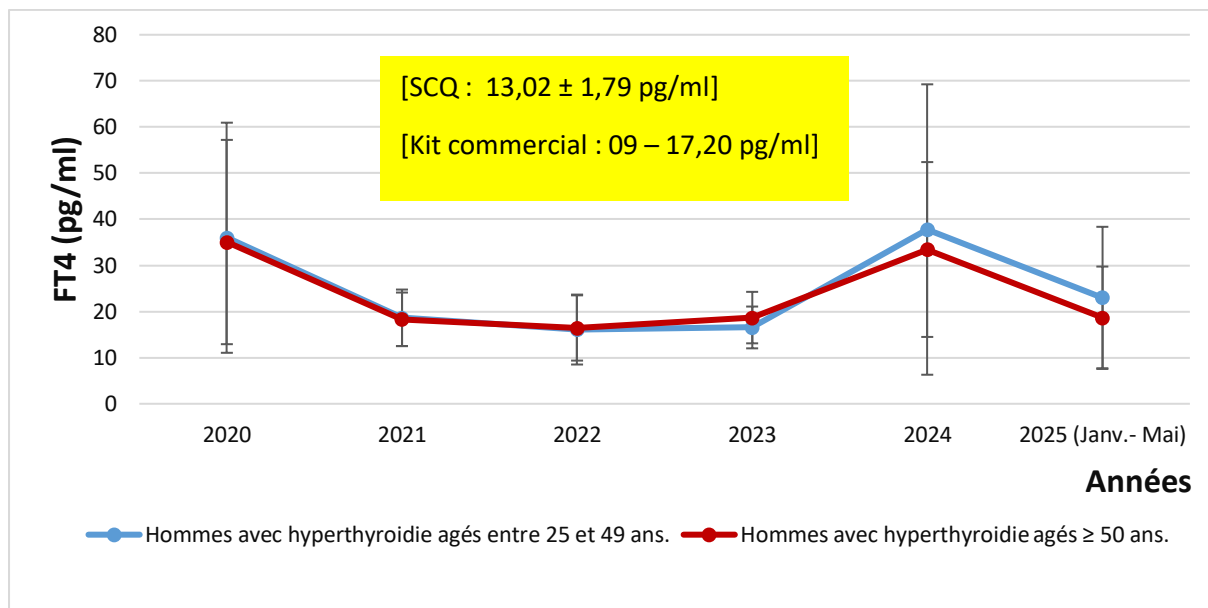


Figure 23 Bis : Variation des niveaux moyens de FT4 chez les hommes atteints d'hyperthyroïdie, répartis par tranche d'âge durant les années 2020 à Mai 2025. [N= 278 sujets atteints d'hypothyroïdie].

En 2024, on peut observer une augmentation significative des valeurs de FT4 chez les deux sexes et les différentes tranches d'âges. Toutes les valeurs moyennes de FT4 marquée par les femmes atteintes l'hyperthyroïdie (femmes âgées entre 25 et 39 ans $21,32 \pm 13,41$ pg/ml, femmes âgées entre 40 et 45 ans $22,40 \pm 12,17$ pg/ml) et les hommes atteints l'hyperthyroïdie (hommes âgés entre 25 et 49 ans $24,68 \pm 15,00$, hommes âgés de 50 ans et plus $23,43 \pm 11,77$) sont très élevés par rapport à l'extrémité de Kit commercial (9 à 17,20 pg/ml) de même à la valeur du SCQ ($13,02 \pm 1,79$ pg/ml) appropriée à notre population.

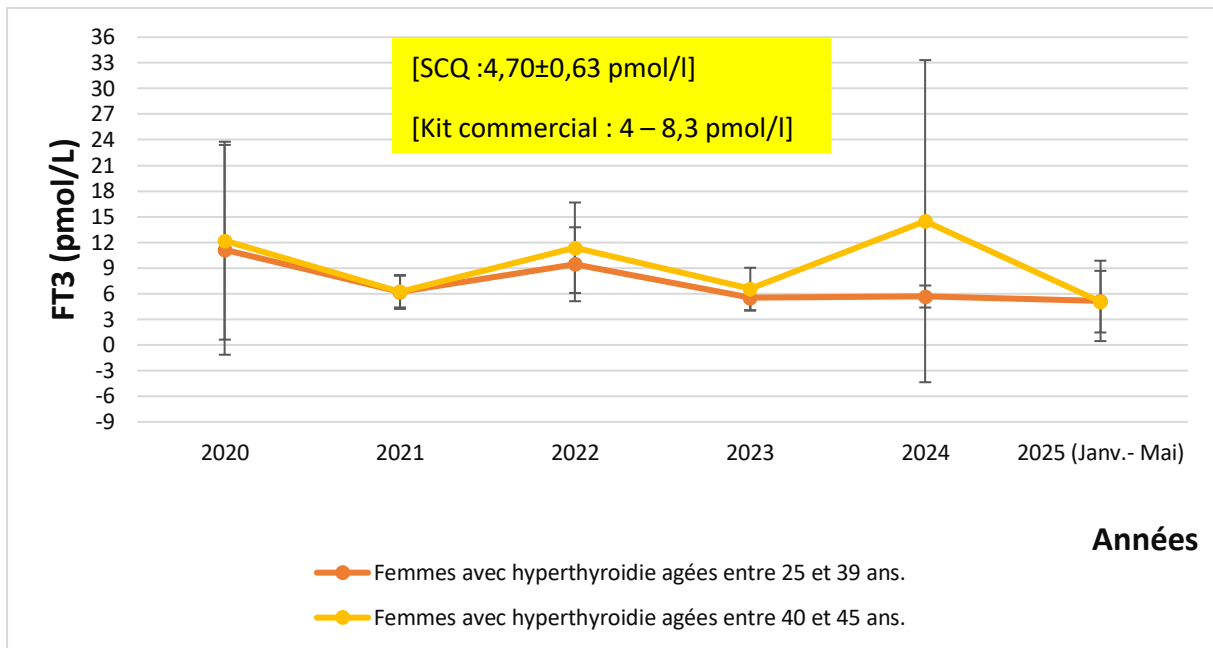


Figure 24 : Variation des taux moyens de FT3 chez les femmes atteintes d'hyperthyroïdie, répartis par tranche d'âge durant les années 2020 à Mai 2025. [N= 278 sujets atteints d'hypothyroïdie].

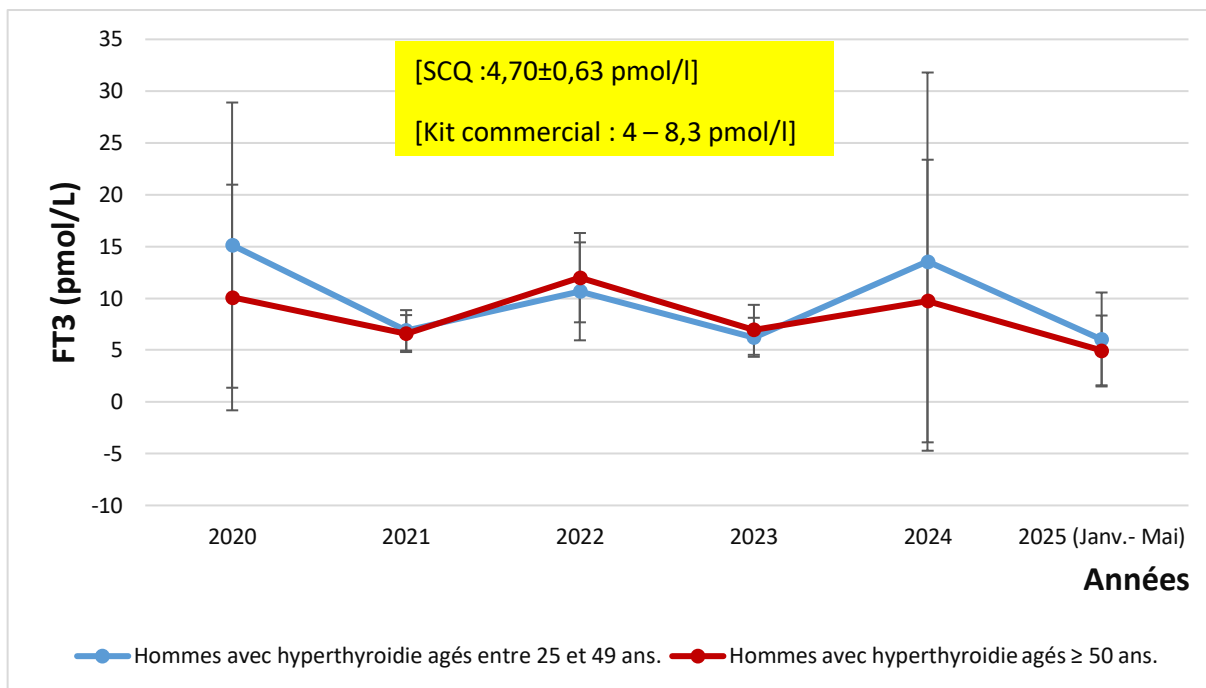


Figure 24 Bis : Variation des taux moyens de FT3 chez les hommes atteints d'hyperthyroïdie, répartis par tranche d'âge durant les années 2020 à Mai 2025. [N= 278 sujets atteints d'hypothyroïdie].

Les valeurs moyennes de FT3 enregistrées par chaque groupe des patients atteints d'hyperthyroïdie des deux sexes féminins et masculins (7,18±4,70 pmol/l, 9,32±3,60 pmol/l, 9,75±4,54 pmol/l, 8,39±3,37 pmol/l) sont plus au moins proches à la valeur maximale de l'intervalle de référence du Kit commercial (4 à 8,3 pmol/l), mais en comparaison de ces valeurs avec la valeur du SCQ (4,70±0,63 pmol/l) on peut constater qu'il y a une différence significative entre la valeur hyper et la valeur de SCQ, cela nous incite à demander la réalisation d'un intervalle de référence adapté avec les particularités spécifiques de notre population.

DISCUSSION

En biologie clinique, il est indispensable de disposer de mesures fiables et comparables dans le temps et entre les laboratoires afin de permettre un dépistage et un suivi appropriés des patients. Dans cette présente étude, les données de 325 participants sans dysfonctionnement thyroïdien ont été analysées pour établir une valeur de référence dite sérum de contrôle de qualité propre à notre population locale selon les facteurs génétiques, environnementales et le régime alimentaire, ensuite d'autres données de 573 patients atteints de perturbations thyroïdiennes selon les tranches d'âge chez les femmes et les hommes.

La fréquence de la morbidité thyroïdienne a été évaluée et comparée en fonction de la valeur de référence du Kit commercial de l'automate et notre valeur de sérum de contrôle de qualité.

Nos résultats montrent une prédominance de sexe féminine dans la demande de bilan thyroïdien que soit chez les sujets sans perturbations thyroïdiennes ou avec perturbations. Cette observation est cohérente avec les résultats rapportés par une étude faite sur une grande population (**Javaid. U et al., 2022**). 28% de la population locale a fait tester sa fonction thyroïdienne au moins une fois en 2018, avec des différences significatives selon le sexe (28,2% de femmes contre 23,4% d'hommes). Une étude effectuée sur la population du Québec montre que la prévalence de la prise de médicaments pour la thyroïde chez les résidents du Québec était de 7,5 % (tous âges confondus) ; la prévalence chez les résidents ≥ 35 était de 10,3 %. Les femmes avaient près de quatre fois plus de chances de prendre des médicaments pour la thyroïde que les hommes (**Stoll. K, 2019**). Ce qui est démontré par notre résultat.

Notre étude effectuée sur la population urbaine de Mostaganem montre que les femmes âgées entre 25 et 39 ans atteintes des perturbations thyroïdiennes sont plus que les femmes âgées entre 40 à 45 ans notamment l'hypothyroïdie ça peut être due à la carence de régime alimentaire en iode. Nos résultats sont en accord avec ceux trouvés dans l'étude de la population iranienne qui prouvent que la prévalence de

l'hypothyroïdie était de 93/1000 et l'incidence de 15/1000 de la population, respectivement. Les femmes avaient cinq fois plus de risques de souffrir d'hypothyroïdie, et elles développaient généralement cette maladie entre 30 et 39 ans. Manger moins de sel (iodé) augmentait également le risque d'hypothyroïdie (**Khosravi. M et al., 2024**). Les femmes plus jeunes sont plus touchées par les perturbations thyroïdiennes due à des plusieurs facteurs d'ethnicité, génétiques, environnementales, le mode de vie, l'apport en iode, le stress, et les variations hormonales causés par le cycle menstruel la grosses, etc. Malgré ça, plus la femme est âgée plus le risque de développer des troubles thyroïdiens s'accroît., cette tendance a également été rapportée dans l'étude suivante. Avec l'âge, la glande thyroïde subit une fibrose et une atrophie progressives, entraînant une réduction du volume de la thyroïde, ce qui la rend difficile à palper. La prévalence des auto-anticorps augmente avec l'âge, atteignant jusqu'à 20 % chez les femmes de plus de 60 ans, et peut être en partie responsable des modifications anatomiques de la glande thyroïde. Les lésions néoplasiques de la thyroïde augmentent avec l'âge, la rendant plus nodulaire. La synthèse des hormones thyroïdiennes est régulée par l'axe hypothalamo-pituitaire-thyroïdien (HPT) et l'état de l'iode dans l'organisme. L'axe HPT est intact dans la régulation de la synthèse thyroïdienne, même chez les personnes âgées. Le statut en iode des personnes âgées est faible par rapport à celui des jeunes adultes en raison des restrictions alimentaires en sel et de la diminution de l'absorption due aux comorbidités (**Ajish. T & Jayakumar. R, 2012**).

Le pourcentage des hommes atteints les perturbations thyroïdiennes demeurent toujours inférieures par rapport aux femmes tout au long de notre investigation. De manière générale, cela pourrait être attribue à la physiologie différente des hommes que des femmes et les fluctuations hormonales sont plus stables et moins brusques par rapport aux femmes, ce qui rend les hommes moins vulnérables à certains maladies thyroïdiennes auto-immunes, il existe une certaine concordance avec la littérature, En partant des chiffres bruts de la prévalence, nous savons que les maladies thyroïdiennes touchent 500 % plus de femmes que d'hommes.

Tout d'abord, il est facile de soupçonner que l'environnement œstrogénique et le modèle cyclique particulier des variations hormonales sont de puissants promoteurs des dysfonctionnements thyroïdiens chez les femmes. Deuxièmement, la prévalence des maladies auto-immunes est plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Les maladies thyroïdiennes sont les facteurs endocriniens les plus courants chez les femmes en âge de procréer. Les hormones thyroïdiennes ont un impact puissant sur l'ensemble du processus, de la puberté à la menstruation (qui peut être précoce ou tardive). Les cycles menstruels peuvent être courts et légers ou plus longs et abondants, et l'irrégularité des règles peut conduire à l'aménorrhée. La phase d'ovulation, au cours de laquelle l'ovule humain est libéré en vue de la fécondation, est souvent affectée par une thyroïde hyperactive ou inactive, pouvant aller jusqu'à l'anovulation complète. L'hypersécrétion de prolactine, observée dans les cas d'hypothyroïdie sévère, contribue à bloquer l'ovulation et à induire la production de lait par les seins **(Roberto. C & Marco. C, 2019)**. Au moment du diagnostic, les symptômes d'une maladie auto-immune manifeste tendent à être plus apparents et plus spécifiques chez les hommes que chez les femmes, mais chez ces dernières, les symptômes persistent plus longtemps et sont moins bien pris en charge par le traitement.

Le taux des femmes et des hommes atteints d'hypothyroïdie, respectivement 27% et 23% est plus élevé par rapport au pourcentage des femmes et des hommes atteints d'hyperthyroïdie 25 et 21%. Cette répartition peut causer par plusieurs facteurs notamment, l'apport en iode. Ce qui met en évidence la déficience en iode qui affecte notre population. Une recherche faite en 2015 prouve que le statut en iode est également un facteur déterminant des troubles thyroïdiens chez l'adulte. Une carence en iode sévère provoque un goitre et une hypothyroïdie car, malgré une augmentation de l'activité thyroïdienne pour maximiser l'absorption et le recyclage de l'iode dans ce contexte, les concentrations d'iode restent trop faibles pour permettre la production d'hormones thyroïdiennes. En cas de carence en iode légère à modérée, l'augmentation de l'activité thyroïdienne peut compenser la faible consommation

d'iode et maintenir l'euthyroïdie chez la plupart des individus, mais à un certain prix : la stimulation chronique de la thyroïde entraîne une augmentation de la prévalence du goitre nodulaire toxique et de l'hyperthyroïdie dans les populations. Cette forte prévalence de l'autonomie nodulaire entraîne généralement une nouvelle augmentation de la prévalence de l'hyperthyroïdie si l'apport en iode est ensuite augmenté par l'iodation du sel. Toutefois, cette augmentation est transitoire car la suffisance en iode normalise l'activité thyroïdienne, ce qui, à long terme, réduit l'autonomie nodulaire. L'augmentation de l'apport en iode dans une population carencée en iode est associée à une légère augmentation de la prévalence de l'hypothyroïdie subclinique et de l'auto-immunité thyroïdienne ; il n'est pas certain que ces augmentations soient également transitoires. Les variations de l'apport en iode dans la population n'affectent pas le risque de maladie de Graves ou de cancer de la thyroïde, mais la correction de la carence en iode pourrait faire évoluer les sous-types de cancer de la thyroïde vers des formes moins malignes. L'optimisation de l'apport en iode de la population est donc un élément important des soins de santé préventifs visant à réduire la prévalence des troubles thyroïdiens (**Zimmermann. M & Boelaert. K, 2015**).

L'étude montre les valeurs moyennes de TSH, FT4 et FT3 chez les sujets sains forment le sérum de contrôle de qualité (SCQ) adapté avec notre population (TSH : $1,85 \pm 0,63$ $\mu\text{UI/ml}$; FT4 : $13,02 \pm 1,79$ pg/ml ; FT3 : $4,70 \pm 0,63$ pmol/l), ces valeurs nous donnent une plage d'exactitude des paramètres thyroïdiens utilisés dans le diagnostic, la différence entre les valeurs du SCQ et le Kit commercial nous oblige à calibrer les intervalles de référence sur la population locale. Dans une étude réalisée en Turquie sur les intervalles de références a trouvé qu'il y a une différence en pourcentage pour les LRL (limite inférieure de référence) et les URL (limite supérieure de référence) entre les IR (intervalle de référence) calculés dans cette étude et ceux fournis par le fabricant était inférieure aux VRC (souvent interprétées comme des variations significatives sur le plan clinique) correspondantes pour la TSH et la FT4, mais pas pour la FT3. Les IR fournis par le fabricant étaient donc cliniquement différents de

nos IR basés sur la population pour la FT3, mais pas pour la FT4 et la TSH. Les LRL des études varient entre 0,17-0,75 mIU/L et les URL entre 2,84-5,32 mIU/L pour la TSH ; même 4 études sur la même plateforme (Roche) que la nôtre, les LRL et les URL varient entre 0,43-0,75 et 3,93-5,32 mIU/L, respectivement. Notre IR TSH se situe au milieu de cette fourchette (**Yildiz. Z & Dağdelen. L, 2023**). Une autre étude établis en Darfour, Soudan a souligné l'importance pour chaque pays pour produire leurs propres intervalles de référence. Suite au lancement du programme d'iodation universelle du sel en 1996, la Chine est devenue suffisante en iode. Il est donc utile d'établir les valeurs de référence pour les hormones thyroïdiennes dans les différents contextes. Nous avons récemment montré que l'IR de la TSH était de 0,776-4,550 chez les femmes soudanaises non enceintes à Khartoum. A notre connaissance, il s'agit de la première étude publiée pour établir les IR des hormones thyroïdiennes en Afrique, qui a été réalisée dans une région du Soudan auparavant déficiente en iode, mais aujourd'hui plus qu'adéquate en iode. Notre limite supérieure du taux de TSH sérique (3,0 mUI/l) était plus élevée que le taux de TSH rapporté en Allemagne (2,12 mUI/l)7 mais plus basse que le taux de TSH rapporté dans différents contextes ; par exemple, le taux de TSH est de 0,43-5,51 mUI/l en Chine, de 0,44-4,93 mUI/l au Japon et de 0,34-5,1 mUI/l en Thaïlande. Il convient de mentionner que les résultats de notre étude et ceux des études ultérieures doivent être comparés avec précaution car des méthodes différentes ont été utilisées pour étudier ces hormones (**Ali. N et al., 2018**). La différence de TSH dans les différents contextes pourrait s'expliquer par les différences de race et d'état nutritionnel en iode. Ainsi, les IR pour la TSH, la T4 et la T3 dans ce contexte étaient différents des niveaux fournis par les fabricants. Les IR étaient différents dans les différents groupes d'âge.

Cette étude a été menée sur un échantillon de la population rubanaire de Mostaganem, ce qui indique que les valeurs du sérum de contrôle de qualité que nous avons trouvées peuvent pas être généralisés à toute la population de Mostaganem. En plus, le processus pour synthétiser un sérum de contrôle nécessite un laboratoire de contrôle de qualité qui a l'accès, le droit et la capacité pour manipuler les données des

personnes de la localité et des individus en bonne santé n'atteint aucune maladie. Cette observation corrobore ceux d'une recherche effectuée dans la Chine, Dans cette étude, nous avons recueilli des données sur toutes les populations d'exams physiques en bonne santé à partir du système d'information His de la deuxième université affiliée de Zhejiang de 2019 à 2020. L'étude comprenait 6021 participants au total, en supprimant ceux qui ne répondaient pas aux critères d'éligibilité **(Huang. X & Yang. X, 2024)**. Une étude distincte appliquée sur la population d'Italie, cette étude est la première à analyser un pourcentage élevé (40 %) d'individus issus d'une population caucasienne ethniquement homogène. Les résultats obtenus soulignent la possibilité de définir les IR TSH en fonction de l'âge, du sexe et de la race, en plus des méthodes de dosage, et fournissent des informations supplémentaires sur le rôle possible du statut en iode **(Tozzoli. R et al., 2018)**.

Les données présentées dans cette étude indiquent à un état hygiénique critique démontré par le nombre élevé des cas des hommes et des femmes atteints l'hypo ou l'hyperthyroïdie dans les dernières cinq mois de 2025 seulement par rapport le nombre des sujets collecter dans une année, reflète la dangerosité qui menace notre population, ce risque peut être attribué à plusieurs facteurs, comme une étude prend l'initiative dans une recherche sur les facteurs environnementales causent les maladies thyroïdiennes, ils ont cité parmi les facteurs la susceptibilité génétique. L'importance de la susceptibilité génétique a été suggérée par le regroupement familial de l'AITD (Maladie thyroïdienne auto-immune) (20-30% dans la fratrie des sujets atteints, avec un rapport de risque de fratrie d'environ ; prévalence élevée de l'ATA (Anticorps antithyroïdiens) (environ 50%) dans la fratrie des patients atteints d'AITD). Le taux de concordance des études sur les jumeaux monozygotes varie de 0,3 à 0,6 contre 0,00-0,1 pour les jumeaux dizygotes ; l'héritabilité de l'ATA est de 70 %, celle de la GD (Maladie de Basedow) de 79%. Facteurs environnementaux, les facteurs environnementaux influencent la survenue de l'AITD dans une proportion d'environ 20%, car ils sont associés à l'activation de la réponse immunitaire innée et au développement de l'AITD chez les personnes prédisposées. Et L'iode, l'iode est

essentiel à la fonction thyroïdienne. Une prophylaxie constante à l'iode et un apport accru en iode réduisent progressivement les troubles thyroïdiens liés à la carence en iode. Dans la population danoise, l'incidence de l'hypothyroïdie spontanée manifeste (probablement auto-immune) est 53 % plus élevée en cas de carence en iode légère qu'en cas de carence en iode modérée. L'excès d'iode, dû à une forte exposition à l'iode dans l'environnement et à une surveillance insuffisante, est un facteur environnemental qui précipite le développement de l'AITD. Des quantités excessives d'iode ont été associées à l'apparition d'une thyroïdite auto-immune (**Ferrari. S. M et al., 2017**).

Sensibiliser les responsables de santé publique de l'importance de l'élaboration d'un sérum de contrôle spécifique à notre population pour le dosage des hormones thyroïdiennes.

Il est nécessaire de mettre en évidence les différences entre les valeurs de référence utilisées pour une population étrangère et celles qui semblent plus appropriées à notre population et situation locale.

En outre, cette étude s'efforce de promouvoir l'emploi de sérums de contrôle adaptés pour renforcer la fiabilité analytique et l'interprétation clinique des résultats d'examen.

Malgré que le transfert de technologie depuis les pays développés sur le plan scientifique particulièrement en biologie clinique vers les pays en développement, le savoir et le savoir faire est une condition indiscutable pour le diagnostic de l'analyse. La valeur de référence des paramètres biologiques du kit commercial répond aux critères de l'automate (Coulter), elle est établie selon les facteurs physiologique, alimentaire, environnementale et épidémiologique de la maladie de la population du pays de fabrication de l'appareillage. Il est souhaitable voir judicieux d'établir une valeur de référence répondant aux critères de la population autochtone. Ceci nécessite et relève de la juridiction scientifique de laboratoire de contrôle de qualité nationale spécifique de telle ou telle spécialité médicale (endocrinologie, hématologie, biochimie, immunologie...).

La création de laboratoire de contrôle de qualité à l'échelle nationale et/ou régionale dans notre pays est une valeur ajoutée bénéfique et indispensable pour la santé humaine en terme de d'économie de la santé.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Cette étude menée sur les paramètres thyroïdiens chez notre population a mis en évidence une différence significative entre la valeur de sérum de contrôle de qualité que nous avons trouvée à la base des résultats de notre population et l'intervalle de référence du Kit commerciale, ce qui engendre une erreur dans la crédibilité du diagnostic, et souligne l'importance capitale pour élaborer avec rigueur un intervalle de référence adapté aux critères biologiques et physiologiques à notre communauté.

Notre investigation sur les perturbations thyroïdiennes au cours des cinq dernières années 2020 à 2024 en particulière les cinq premiers mois de l'année 2025, signale une augmentation non négligeable et croissante de la morbidité des perturbations thyroïdiennes chez les femmes et les hommes, c'est la conséquence de l'état sanitaire de l'environnement de la localité de Mostaganem comme région méditerranéenne.

Au terme de cette étude, l'incidence des perturbations thyroïdiennes ne cesse de prendre de l'ampleur dans la localité de Mostaganem. Il est recommandé de prendre en considération la consommation de régime alimentaire et le choix du traitement médicamenteux anti-perturbateur de la fonction thyroïdienne ainsi que la prise en considération de l'état sanitaire de l'environnement dans la localité de Mostaganem comme zone méditerranéenne.

Finalement, la création d'un laboratoire de contrôle de qualité national et régional dans chaque discipline de biologie clinique (analyse et contrôle biologique médicale) est une nécessité indispensable pour une politique de santé communautaire.

Références bibliographiques :

Ajish, T., & Jayakumar, R. (2012). Geriatric thyroidology : An update. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16(4): 542.

<https://doi.org/10.4103/2230-8210.98006>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22837913/>

Ali, N. I., Alamoudi, A. O., & Adam, I. (2018). Reference intervals of thyroid hormones in a previously iodine-deficient area in Darfur, Sudan. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 9(9): 293-297.

<https://doi.org/10.1177/2042018818781299>

<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2042018818781299?icid=int.sj-abstract.similar-articles.3>

Baudin, B. (2024). Iode et hormones thyroïdiennes. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2024(565) : 38-44.

[https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(24\)00303-4](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(24)00303-4)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1773035X24003034?via%3DiHub>

Berlińska, A., & Świątkowska-Stodulska, R. (2024). Clinical use of thyroglobulin : Not only thyroid cancer. *Endocrine*, 84(3): 786-799.

<https://doi.org/10.1007/s12020-023-03658-3>

<https://link.springer.com/article/10.1007/s12020-023-03658-3>

Bessaguet, F., Suteau, V., & Desmoulière, A. (2023). La glande thyroïde. *Actualités Pharmaceutiques*, 62(631) : 53-56.

<https://doi.org/10.1016/j.actpha.2023.10.013>

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0515370023004421?via%3DiHub>

Beynon, M. E., & Pinneri, K. (2016). An overview of the thyroid gland and thyroid-related deaths for the forensic pathologist. *Academic Forensic Pathology*, 6(2): 217-236.

<https://doi.org/10.23907/2016.024>

<https://journals.sagepub.com/doi/10.23907/2016.024>

Bílek, R., Dvořáková, M., Grimmichová, T., & Jiskra, J. (2020). Iodine, thyroglobulin and thyroid gland. *Physiological Research*, 69 (Suppl. 2): S225-S236.

<https://doi.org/10.33549/physiolres.934514>

https://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/2020/69_S225.pdf

Bj, S., & C, S. (2019). Study on « pre-analytical errors in a clinical biochemistry laboratory: » the hidden flaws in total testing. *Biochemistry & Analytical Biochemistry*, 08(01).

<https://doi.org/10.35248/2161-1009.19.8.374>

<https://www.walshmedicalmedia.com/open-access/study-on-preanalytical-errors-in-a-clinical-biochemistry-laboratory-the-hidden-flaws-in-total-testing-37467.html>

Blatter, T. U., Nakas, C. T., & Leichtle, A. B. (2024). Direct, age- and gender-specific reference intervals : Applying a modified M-estimator of the Yeo-Johnson transformation to clinical real-world data. *Journal of Laboratory Medicine*, 48(5): 239-250.

<https://doi.org/10.1515/labmed-2024-0076>

<https://www.degruyterbrill.com/document/doi/10.1515/labmed-2024-0076/html>

Cadamuro, J., Simundic, A.-M. (2023). The preanalytical phase – from an instrument-centred to a patient-centred laboratory medicine. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 61(5): 732-740.

<https://doi.org/10.1515/cclm-2022-1036>

<https://www.degruyterbrill.com/document/doi/10.1515/cclm-2022-1036/html>

Chin, H. S., Chin, D. K. H., Morgenthaler, N. G., Vassart, G., & Costagliola, S. (2000). Rarity of Anti-Na⁺ /i⁻ symporter (Nis) antibody with iodide uptake inhibiting activity in autoimmune thyroid diseases(AITD). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(10): 3937-3940.

<https://doi.org/10.1210/jcem.85.10.6884>

<https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/85/10/3937/2856107?redirectedFrom=fulltext>

Cornes, M. (2020). The preanalytical phase – Past, present and future. *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine*, 57(1): 4-6.

<https://doi.org/10.1177/0004563219867989>

<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0004563219867989>

Dohán, O., De La Vieja, A., Paroder, V., Riedel, C., Artani, M., Reed, M., Ginter, C. S., & Carrasco, N. (2003). The sodium/iodide symporter (Nis) : Characterization, regulation, and medical significance. *Endocrine Reviews*, 24(1): 48-77.

<https://doi.org/10.1210/er.2001-0029>

<https://academic.oup.com/edrv/article-abstract/24/1/48/2424244?redirectedFrom=fulltext>

Ferrari, S. M., Fallahi, P., Antonelli, A., & Benvenga, S. (2017). Environmental issues in thyroid diseases. *Frontiers in Endocrinology*, 8.

<https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00050>

<https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2017.00050/full>

G N Gupta, Dr. Menka Kapil, & Dr. Rateesh Sareen. (2019). Entrenching reference intervals in clinical laboratory – need of hour. *MAT JOURNALS*, 1(1) : 21-23.

<https://doi.org/10.5281/ZENODO.2606278>

<https://zenodo.org/records/2606278>

Gao, Y., Qiu, L., Yu, S., & Cheng, X. (2024). Thyroid stimulating receptor autoantibodies. *Clinica Chimica Acta*, 559, 119700.

<https://doi.org/10.1016/j.cca.2024.119700>

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009898124019417?via%3Dihub>

Gauche, A.-S. (2024). *Thyroglobuline*. EMC - Biologie Médicale, 19(1) : 1–4.

[https://doi.org/10.1016/S2211-9698\(23\)43484-X](https://doi.org/10.1016/S2211-9698(23)43484-X)

[Thyroglobuline - EM consulte](#)

Geffré, A., Friedrichs, K., Harr, K., Concordet, D., Trumel, C., & Braun, J. (2009). Reference values : A review. *Veterinary Clinical Pathology*, 38(3): 288-298.

<https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2009.00179.x>

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-165X.2009.00179.x>

González-Domínguez, R., González-Domínguez, Á., Sayago, A., & Fernández-Recamales, Á. (2020). Recommendations and best practices for standardizing the pre-analytical processing of blood and urine samples in metabolomics. *Metabolites*, 10(6) : 229.

<https://doi.org/10.3390/metabo10060229>

<https://www.mdpi.com/2218-1989/10/6/229>

Huang, X., & Yang, X. (2024). Establishment of reference intervals of thyroid-related hormones for adults with normal liver function in Zhejiang Province by indirect method. *Frontiers in Endocrinology*, 15, 1441090.

<https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1441090>

<https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2024.1441090/full>

Javaid, U., Kennedy, D., Addison, C., Tsalidis, V., & Razvi, S. (2022). Frequency, determinants and costs of thyroid function testing in a laboratory serving a large population. *European Journal of Endocrinology*, 186(5) : 553-560.

<https://doi.org/10.1530/EJE-21-1172>

<https://academic.oup.com/ejendo/article-abstract/186/5/553/6853667>

Khosravi, M., Azizi, R., Fallahzadeh, H., & Mirzaei, M. (2024). Prevalence, incidence, and risk factors of hypothyroidism in adult residents of yazd greater area, 2015–2021 : Results of yazd health study. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 49(10): 623-631.

<https://doi.org/10.30476/ijms.2023.99865.3208>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39449774/>

Kucharska, A. M., Czarnocka, B., & Demkow, U. (2012). Anti-sodium/iodide symporter antibodies and other anti-thyroid antibodies in children with turner's syndrome. In M. Pokorski (Éd.), *Respiratory Regulation—The Molecular Approach* (131-138). Springer.

https://doi.org/10.1007/978-94-007-4549-0_17

https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-007-4549-0_17

Lippi, G., & Simundic, A.-M. (2018). The EFLM strategy for harmonization of the preanalytical phase. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 56(10):1660-1666.

<https://doi.org/10.1515/cclm-2017-0277>

<https://www.degruyterbrill.com/document/doi/10.1515/cclm-2017-0277/html>

Lippi, G., Chance, J. J., Church, S., Dazzi, P., Fontana, R., Giavarina, D., Grankvist, K., Huisman, W., Kouri, T., Palicka, V., Plebani, M., Puro, V., Salvagno, G. L., Sandberg, S., Sikaris, K., Watson, I., Stankovic, A. K., & Simundic, A.-M. (2011). Preanalytical quality improvement : From dream to reality. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 49(7):1113-26.

<https://doi.org/10.1515/CCLM.2011.600>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21517699/>

Mendoza, A., & Hollenberg, A. N. (2017). New insights into thyroid hormone action. *Pharmacology & Therapeutics*, 173: 135-145.

<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.012>

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163725817300268?via%3Dihub>

NEFFATI, F., HELLARA, I., DOUKI, W., BEN AMOR, A., & NAJJAR, M. F. (2024). Les erreurs en biochimie clinique. *Revue Tunisienne de Biologie Clinique*, 38-46.

<https://doi.org/10.71699/REVTUNBIOLCLIN.VI24.66>

<https://rtbc.org.tn/ojs/index.php/rtbc/article/view/66/17>

Nordin N., Ab Rahim S., Wan Omar W., et al. (March 30, 2024) Preanalytical Errors in Clinical Laboratory Testing at a Glance: Source and Control Measures. *Cureus* 16(3) : e57243.

<https://10.7759/cureus.57243>

<https://www.cureus.com/articles/240268-preanalytical-errors-in-clinical-laboratory-testing-at-a-glance-source-and-control-measures#!/>

Örkmez, M., & Tarakcioglu, M. (2023). Determination of reference intervals of biochemistry parameters in healthy individuals in gaziantep province. *European Journal of Therapeutics*, 29(2) : 248.

<https://doi.org/10.58600/eurjther.20232902-1343.y>

<https://eurjther.com/index.php/home/article/view/1343>

Ozarda, Y. (2020). Establishing and using reference intervals. *Turkish Journal of Biochemistry*, 45(1): 1-10.

<https://doi.org/10.1515/tjb-2017-0299>

<https://www.degruyterbrill.com/document/doi/10.1515/tjb-2017-0299/html>

Racadot, A. (1991). Biosynthèse des hormones thyroïdiennes. Aspects biochimiques. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 6(6) : 27-32.

[https://doi.org/10.1016/S0923-2532\(05\)80545-9](https://doi.org/10.1016/S0923-2532(05)80545-9)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0923253205805459?via%3DiHub>

Roberto, C., & Marco, C. (2019). Thyroid diseases and gender. *Italian Journal of Gender-Specific Medicine*, 5(3): 136-141.

<https://doi.org/10.1723/3245.32148>

<https://www.gendermedjournal.it/archivio/3245/articoli/32148/>

Saeed, M., Waheed, U., Wazeer, A., & Saba, N. (2023). Do we need pakistan-specific reference ranges in laboratory medicine? *Journal of Laboratory Physicians*, 15(02): 324-325.

<https://doi.org/10.1055/s-0042-1760669>

<https://jlabphy.org/do-we-need-pakistan-specific-reference-ranges-in-laboratory-medicine/>

Sinha, R. A., & Yen, P. M. (2024). Metabolic messengers : Thyroid hormones. *Nature Metabolism*, 6(4): 639-650.

<https://doi.org/10.1038/s42255-024-00986-0>

<https://www.nature.com/articles/s42255-024-00986-0>

Stoll, K. (2019). Disparities in thyroid screening and medication use in quebec, canada. *Health Equity*, 3(1): 328-335.

<https://doi.org/10.1089/heq.2018.0051>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31338485/>

Tozzoli, R., D'Aurizio, F., Metus, P., Steffan, A., Mazzon, C., & Bagnasco, M. (2018). Reference intervals for thyrotropin in an area of Northern Italy : The Pordenone thyroid study (Tripp). *Journal of Endocrinological Investigation*, 41(8): 985-994.

<https://doi.org/10.1007/s40618-018-0825-0>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29340973/>

Xing, D., Liu, D., Li, R., Zhou, Q., & Xu, J. (2021). Factors influencing the reference interval of thyroid-stimulating hormone in healthy adults : A systematic review and meta-analysis. *Clinical Endocrinology*, 95(3) : 378-389.

<https://doi.org/10.1111/cen.14454>

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cen.14454>

Yildiz, Z., & Dağdelen, L. K. (2023). Reference intervals for thyroid disorders calculated by indirect method and comparison with reference change values. *Biochemia medica*, 33(1).

<https://doi.org/10.11613/BM.2023.010704>

<https://www.biochemia-medica.com/en/journal/33/1/10.11613/BM.2023.010704>

Zimmermann, M. B., & Boelaert, K. (2015). Iodine deficiency and thyroid disorders. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 3(4) : 286-295.

[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70225-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70225-6)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25591468/>

References des livres :

Armstrong, M., Asuka, E., & Fingeret, A. (2023). Physiology, thyroid function. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537039/>

Pirahanchi, Y., Toro, F., & Jialal, I. (2023). Physiology, thyroid stimulating hormone. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499850/>

Références des liens :

Allain, P. (2016). Hormones thyroïdiennes T4 et T3. *Pharmacorama*.

<https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/trh-tsh-hormones-thyroïdiennes-antithyroïdiens-synthese/hormones-thyroïdiennes-t4-t3/>

Boucai, L. (2024). Présentation de la thyroïde – Troubles hormonaux et métaboliques. MSD Manuals pour le grand public. Merck Sharp & Dohme Corp.

<https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-hormonaux-et-m%C3%A9taboliques/troubles-de-la-thyro%C3%AFde/pr%C3%A9sentation-de-la-thyro%C3%AFde>

Cloyd, J. (2023). *What are thyroid antibodies?*, Rupa Health.

<https://www.rupahealth.com/post/what-are-thyroid-antibodies>

Khodja, D. L. (2023). *Glande thyroïde*. Kenhub.

<https://www.kenhub.com/fr/library/anatomie/glande-thyroïde>

Four types of chemiluminescence immunoassay. (2021). Jiangsu Well Biotech Co.,

Ltd. <https://www.wellbioscience.com/industry-news/types-of-chemiluminescence-immunoassay.html>

LES PATHOLOGIES DE LA THYROÏDE. (2022). Medtronic.

<https://www.medtronic.com/fr-fr/patients/pathologies/maladies-de-la-thyroide.html>

Principle of sandwich chemiluminescent immunoassay(Clia). (2025). Cloud-clone corp. <https://www.cloud-clone.com/topic/201511200859289789.htm>

Thyroxine (T4) test. Medlineplus medical test. (2024).

<https://medlineplus.gov/lab-tests/thyroxine-t4-test/>

Triiodothyronine (T3) tests. Medlineplus medical test. (2024).

<https://medlineplus.gov/lab-tests/triiodothyronine-t3-tests/>

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة عبد الحميد بن باديس-مستغانم-
كلية علوم الطبيعة والحياة

تصريح شرفي خاص بالالتزام بقواعد النزاهة العلمية
لإنجاز البحث

رقم التسجيل

أنا الممضي أدناه،

الطالب(ة): بخلوف سميرة

الجامعي: 202037029633

الحامل لبطاقة التعريف الوطنية رقم: 414175775 والصادرة بتاريخ: 2025/01/28

عن بلدية مستغانم- مستغانم

المسجل بكلية علوم الطبيعة والحياة / قسم علوم الطبيعة والحياة

شعبة علوم بيولوجية / التخصص بيوكيمياء تطبيقية

والمكلف بإنجاز مذكرة ماستر بعنوان:

**L'Intérêt du Sérum de Contrôle de Qualité en phase pré Analytique
dans l'Analyse de Paramètres Thyroïdiens dans la Localité de
Mostaganem (Algérie)**

أصرح بشرفي أنني ألتزم بمراعاة المعايير العلمية والمنهجية ومعايير الأخلاقيات العلمية والنزاهة الأكاديمية المطلوبة في إنجاز البحث ، وأتحمل المسؤولية الشخصية عن كل المحتوى المتضمن في البحث المذكور أعلاه .

التاريخ: 2025/06/28

إمضاء المعني

* ملحق القرار الوزاري رقم 933 المؤرخ في 28 جويلية 2016 الذي يحدد القواعد المتعلقة بالوقاية من السرقة العلمية ومكافحتها.