



Mise au point

Nécessité d'un nouveau test TSH pour le diagnostic précoce de l'hypothyroïdie[☆]

Required by a new test TSH for the early diagnosis of the hypothyroidism

A.S. Gauchez^{a,*,b,c}, K. Chikh^{c,d}, E. Kuczewski^d, A. Charrie^{c,d}

^a Institut de biologie et de pathologie du CHU de Grenoble, boulevard de la Chantourne, 38700 La Tronche, France

^b Laboratoire de médecine nucléaire, centre hospitalier Métropole Savoie, rue Pierre-et-Marie-Curie, 73000 Chambéry, France

^c Groupe de biologie spécialisée de la SFMN, boulevard de la Chantourne, CS 10217, 38043 Grenoble cedex 9, France

^d Laboratoire de biologie Lyon Sud, hospices civils de Lyon - groupement hospitalier sud, 165, chemin du Grand-Revoyet, 69495 Pierre-Bénite cedex, France

Reçu le 29 juillet 2016 ; accepté le 24 août 2016

Disponible sur Internet le 27 octobre 2016

Résumé

L'immunodosage de la TSH est l'examen biologique de première intention en cas de présomption de dysthyroïdie. Il est important de définir les limites de l'intervalle de référence qui correspond au taux dit « normal » de la molécule dosée. En effet, déterminer avec précision ces valeurs de référence est essentiel pour permettre de définir quels patients devront bénéficier d'une thérapie ou d'un suivi médical adapté. Même s'il existe aujourd'hui un consensus autour de l'intervalle 0,4–4 mIU/L de TSH, la limite supérieure est source d'avis divergents. Alors que plusieurs institutions pensent qu'il faut abaisser cette valeur, des études menées ces dix dernières années infirment cette idée. La TSH est une hormone glycoprotéique dont le taux circulant varie selon de nombreux critères. Il est aujourd'hui clairement établi que le taux de TSH évolue différemment selon l'environnement, les caractéristiques physiologiques et les habitudes des patients et que l'hormone dosée présente elle-même un polymorphisme qui peut influencer le résultat des dosages. Un appel d'offre de l'ANR nous a permis de constituer une sérothèque prospective et documentée à partir des hypothèses de travail basées sur la mise en place d'une nouvelle calibration de TSH et/ou l'utilisation de nouveaux formats (couple Ac de capture/Ac de révélation) pour reconnaître la TSH.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : TSH ; Immunodosage ; Intervalle de référence ; Hormone glycoprotéique ; Dysthyroïdie ; Diagnostic

Abstract

Diagnostic of thyroid dysfunction is largely based on TSH measurement in blood. Defining the upper reference limit of TSH values is of paramount importance to establish normal level of TSH. Ideally, accurate TSH measurement around the normal reference range should permit to determine which of the patients will undergo additional investigation and/or hormonal therapy. At present, there is a common agreement on the 0.4–4 mIU/L values but the upper limit range of TSH remains controversial. Work from the past 10 years has rather denied the proposal of lowering the threshold. TSH is a glycoprotein hormone for which the nature and circulating level may widely change depending on environmental and physiological factors. In addition, the hormone is composed of multiple glycoforms which display variable immunological behavior and thereby lead to altered TSH measurement. A call for tenders of the ANR allowed us to establish a bank of serum forward-looking and documented from the working hypotheses based on the implementation of a new calibration of TSH and/or the use of new formats (Ab of capture/Ab of revelation) to recognize TSH.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: TSH; Immunoassay; Reference range; Glycoprotein hormone; Thyroid dysfunction; Diagnostic

[☆] Présentation faite du 9^e symposium bioclinique. La thyroïde dans tous ses états – 15 et 16 octobre 2015, Paris.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : ASGauchez@chu-grenoble.fr (A.S. Gauchez).

1. Introduction

D'après l'OMS, il y aurait actuellement plus de 100 millions de patients hypothyroïdiens en Europe. Le diagnostic repose sur le dosage de la thyrotropine (TSH) circulante. En France, en 2014, plus de 18 millions de dosages de TSH ont été prescrits dans le régime général (données ameli.fr). La TSH est le 1^{er} marqueur protéique prescrit en analyses médicales, mais il n'y a pas de valeurs consensuelles sur son intervalle de normalité et aucun système de mesure référencé pour le dosage de la TSH. Les discordances entre les différents dosages peuvent atteindre 39 %. Dans les années 2000, une enquête de la Fédération internationale de chimie clinique (IFCC) a fait du test TSH, une priorité pour résoudre la discordance entre les fabricants de réactifs de diagnostic in vitro et pour répondre aux nouvelles directives européennes d'harmonisation et de standardisation avec notamment l'expression des valeurs rendues en unités de masse et non plus en unités internationales comme c'est le cas actuellement, la TSH est exprimée en mUI/L [1].

Tous les standards de TSH ont été réalisés à partir d'un standard initial hypophysaire calibré en unités internationales (UI) arbitraires datant de 1963. Lors de l'épuisement de ce standard en 1974, le 1^{er} IRP 68/38 a été « calibré » sur le précédent avec un facteur de conversion de 5 à 8 UI/mg. En 1984, un 2nd IRP 80/558 correspondant à 4,93 mUI/mg sur le précédent a été réalisé. Depuis 2003, tous les dosages de TSH sont « calibrés » d'après le 1^{er} IS 81/565 assigné à 5,75 UI/mg.

1.1. Structure de la TSH

La TSH est une protéine hétérodimérique ($\alpha\beta$) fortement glycosylée avec une sous-unité α commune à la famille des hormones glycoprotéiques incluant l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et la hCG. La TSH porte trois N-glycanes qui constituent entre 15 et 25 % du poids de l'hormone. La TSH sécrétée par l'hypophyse (pituitary TSH – pitTSH) porte majoritairement des glycanes bi-antennés sulfatés, mais également un mélange d'intermédiaires glycaniques de synthèse (glycanes oligomannosidiques et glycanes bi- et tri-antennés neutres) et de formes matures (sialylées) en plus faibles quantités. Ce polymorphisme génère plus d'une douzaine d'isoformes d'immunoréactivité d'activité biologique différente [2].

Dans la circulation, l'hétérogénéité de la TSH est physiologiquement régulée et différente de la TSH initialement sécrétée par l'hypophyse alors que les glycoformes les plus actives (sulfatées, non sialylées) sont rapidement éliminées de la circulation via des récepteurs hépatiques spécifiques des signaux sulfate et des asialoglycoprotéines, les formes les moins actives (sialylées) restent dans la circulation [3].

Au contraire du pool de TSH initialement sécrété par l'hypophyse, le pool de TSH circulant est, par conséquent, composé de glycoformes sialylées, d'autant plus prédominantes que le patient développe une hypothyroïdie. La baisse des hormones thyroïdiennes induit une surexpression des enzymes de la sialylation, les $\alpha 2,6$ - et $\alpha 2,3$ -sialyltransférases au niveau

de l'hypophyse et d'enzymes clé de la synthèse des glycanes complexes, renforçant l'idée que plusieurs enzymes impliquées dans la glycosylation terminale de la TSH sont surexprimées au cours de l'évolution de l'hypothyroïdie.

Il faut donc considérer la TSH circulante comme une combinaison d'isoformes dont la composition s'éloigne, du fait de demi-vies différentes, de plus en plus de celle synthétisée initialement par la cellule thyroïdienne [4].

La majorité des méthodes immunométriques actuelles de dosage utilisent des anticorps monoclonaux spécifiques qui ne croisent pas avec les autres membres de la famille des hormones glycoprotéiques (anticorps anti-TSH $\alpha\beta$ et anti-TSH β). À ce jour, plusieurs cartes épitopiques de la TSH ont été réalisées en utilisant des anticorps monoclonaux produits, la plupart du temps, contre la TSH extraite de tissu hypophysaire. Elles mettent toutes en évidence sur la sous-unité β , une douzaine de déterminants antigéniques regroupés en trois régions principales : la région I constituée des domaines I, Ia, Ib, Ic, la région II (Ia, Iib) et la région III.

Plusieurs études se sont intéressées à l'influence de la glycosylation sur la liaison anticorps – TSH. Certains auteurs observent que la majorité des anticorps anti-TSH $\alpha\beta$ et anti-TSH β testés ne sont plus capables de reconnaître l'hormone dépourvue de ses glycanes, tandis que d'autres observent que les anticorps anti-TSH β utilisés reconnaissent avec une affinité plus faible la TSH déglycosylée, probablement dû à une modification globale de la structure protéique en l'absence de glycanes [5,6].

Lorsque l'immunoréactivité de préparations de différentes origines est comparée avec la même batterie d'anticorps, un signal plus élevé est observé pour l'hormone recombinante comparée à l'hormone extraite de l'hypophyse. Dans les mêmes conditions, le signal obtenu avec la TSH sérique est également plus élevé que celui délivré par le standard hypophysaire. Ces observations suggèrent que l'immunoréactivité des différentes TSH est modulée par son polymorphisme mais également que, dans les formats de dosage étudiés, les échantillons dosés avec un standard d'origine hypophysaire sont probablement surestimés. Chez un patient présentant un taux record de TSH (supérieur à 1300 mIU/L), notre équipe a pu observer une immunoréactivité très proche entre la TSH circulant chez ce patient et une TSH recombinante [7].

Compte tenu de la variabilité remarquable observée pour l'immunoréactivité de cette hormone, il est important d'utiliser un standard de calibration le plus proche possible de la TSH circulante.

Depuis 2003, le Comité d'experts pour la standardisation biologique de l'OMS a validé la préparation 3^e IRP pitTSH 81/565 comme standard des dosages de la TSH pour faire suite au standard 2^e IRP pitTSH 80/558 dérivé du même extrait. Dès 1996, Ribela et al. ont montré qu'une préparation de TSH recombinante produite en cellules de mammifères (*Chinese hamster ovary* [CHO]) pouvait remplacer le standard hypophysaire dans des systèmes tels que les RIA et les IRMA. En effet, un standard recombinant apparaît comme un bon candidat, d'une part car sa glycosylation complexe est plus proche structurellement de celle de la TSH circulante, et d'autre

part, pour des raisons de sécurité sanitaire, car l'utilisation de TSH recombinante permet de s'affranchir de toute source extractive humaine [8].

Dans la pratique, les fabricants utilisent des étalons dits « secondaires », calibrés par rapport au standard primaire hypophysaire (IRP). Les standards secondaires peuvent donc être d'origine variable. Certains industriels ne précisent pas la nature du standard secondaire qu'ils utilisent tandis que d'autres précisent l'origine recombinante ou hypophysaire utilisée. Lorsqu'une TSH recombinante est utilisée, le système d'expression (levure, insecte ou mammifères notamment) n'est cependant pas toujours précisé. Ce détail a cependant son importance puisqu'une préparation produite en levure portera majoritairement des glycanes hautement mannosylés peu représentés dans la TSH circulante car de courte demi-vie, alors qu'une préparation produite en cellules de mammifères

(CHO) portera une glycosylation plus proche d'une glycosylation sérique.

1.2. L'hypothyroïdie fruste

L'hypothyroïdie fruste encore appelée asymptomatique, infraclinique ou sub-clinique est définie par la Haute Autorité de santé (HAS) en lien avec la Société française d'endocrinologie (SFE) comme : « un taux de TSH supérieur à 4 mUI/L confirmé par un deuxième dosage à 1 mois, sans anomalie de la concentration de la thyroxine libre (T4L) » (Fig. 1).

En l'absence d'anticorps anti-TPO et avec un taux de TSH inférieur à 10 mUI/L, il est recommandé de ne pas initier de traitement mais de surveiller le taux de TSH à 1 et 6 mois et par la suite, annuellement. Enfin, lorsque la TSH a un taux compris entre 4 et 10 mUI/L, le traitement peut être initié après

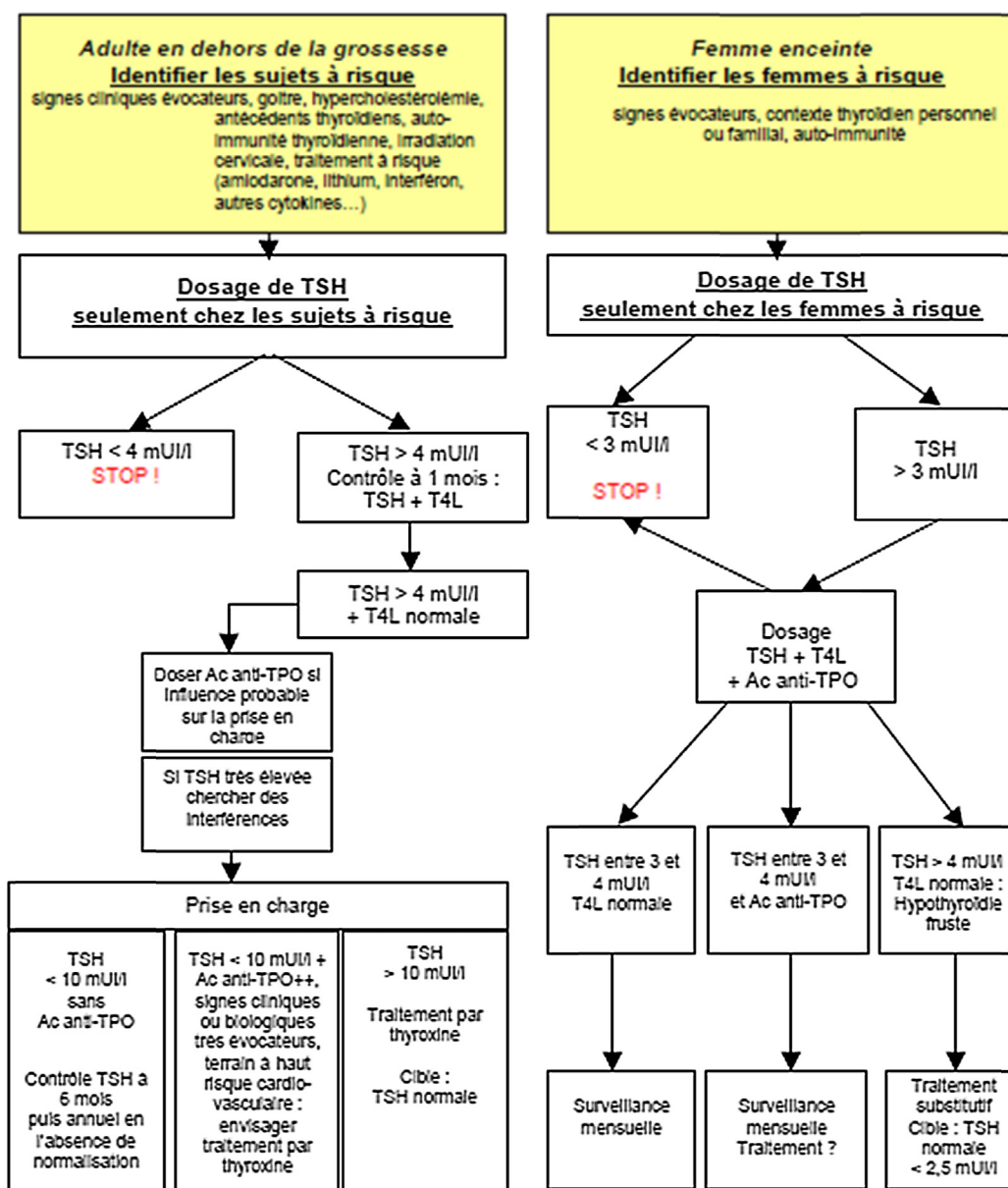


Fig. 1. Algorithme décisionnel de la prise en charge et du traitement de l'hypothyroïdie fruste (HAS, 2007).

Decision-making algorithm of the care and the treatment of the unpolished hypothyroidism (HAS, on 2007).

discussion en fonction de la présence d'anticorps anti-TPO, de symptômes cliniques ou d'une hypercholestérolémie (HAS, 2007).

La définition de l'hypothyroïdie fruste est exclusivement biologique et il existe une grande hétérogénéité dans les différentes études dont on dispose, liée à la variation du seuil diagnostique utilisé. Ceci pose alors le problème de l'établissement des valeurs de référence qui sont hautement dépendantes des paramètres analytiques. Depuis plus de 20 ans, les grandes questions sur le diagnostic thyroïdien ont tourné autour de la limite supérieure de la normalité et sur la valeur indicative pour un traitement par les hormones thyroïdiennes.

Dans ce contexte, le principal problème des cliniciens en charge de ces patients (endocrinologues, médecins généralistes) est de ne pas sur-traiter les patientes.

1.2.1. La valeur supérieure de l'intervalle de référence doit-elle être abaissée ?

Dans une enquête réalisée en 2000 auprès de 300 laboratoires hospitaliers, l'IFCC identifiait le dosage de la TSH comme comportant le plus de discordances non résolues au travers de 3 générations de dosages. Au vu de cette dispersion dans l'intervalle de référence, il est compréhensible que l'ensemble des acteurs soit inquiet de voir se rajouter de nouvelles normes réglementaires, leur imposant une harmonisation des valeurs rendues et une calibration massive (remplacement des UI/L par des ng/L). Pour les taux supranormaux (TSH 4–10 mUI/L), il existe toujours un débat sur l'instauration ou pas d'un traitement. En effet, dans ce cas, 30 % des cliniciens seulement prescrivent des hormones thyroïdiennes (Lévothyrox®).

1.2.2. Évaluation clinique de l'hypothyroïdie

L'hypothyroïdie est le résultat d'une diminution de la production des hormones thyroïdiennes T3 (triiodothyronine) et T4 (tétraiodothyronine ou thyroxine), ou d'une diminution de l'action de ces hormones sur les tissus cibles, caractérisée par un taux élevé de TSH (*thyroid-stimulating hormone*). L'hypothyroïdie primaire est la principale cause de la pathologie, mais l'hypothyroïdie peut également être due à un déficit central de la TRH (*thyrotropin-releasing hormone*) ou de la TSH, ou encore à une inactivation excessive des hormones thyroïdiennes. Les symptômes cliniques sont en général en lien avec la durée, la sévérité de la maladie, sa rapidité d'installation et le terrain psychologique du patient. En 1997, une étude comparative entre les symptômes cliniques et les taux mesurés de TSH, T3 libre (T3L), T4 libre (T4L) et cholestérol total, portant sur 521 sujets, a permis de définir un score clinique pour l'évaluation du degré d'hypothyroïdie des patients. Ce score est basé sur la présence/absence des signes cliniques suivants : diminution de la transpiration, enrouement de la voix, paresthésie, sécheresse, froideur et rugosité de la peau, constipation, diminution de l'audition, prise de poids, mouvements lents, ralentissement du réflexe achilléen et gonflement périorbitaire [9]. Le diagnostic clinique est ensuite confirmé, en première intention, par un dosage de la TSH. Un patient est alors considéré comme « normal » ou euthyroïdien lorsque son taux de TSH se situe dans l'intervalle de référence.

Un taux de TSH inférieur à la limite basse de l'intervalle de référence indique un état d'hyperthyroïdie et un taux au-delà de la limite supérieure de cet intervalle est le signe d'une hypothyroïdie. Lorsqu'un taux pathologique de TSH est détecté, un dosage complémentaire de T4L permet de déterminer l'importance du dysfonctionnement de la glande thyroïde. Le dosage d'auto-anticorps thyroïdiens (antithyroperoxydase) ainsi qu'une échographie peuvent également être prescrits.

2. Matériel et méthodes

2.1. Mise en place d'une cohorte prospective documentée

Nous avons réalisé en partenariat entre des équipes académiques (CHU Lyon sud et centre hospitalier Chambéry) et un industriel (la Société SiaMed'xpress) une étude portant sur la validation d'un nouveau test TSH pour le dépistage précoce de l'hypothyroïdie (« étude TSH testing »), référence du protocole : 2011.672/15. Cette étude a été financée par l'Agence nationale de la recherche au titre du Programme 2010 – Biotechnologie pour la santé (appel BiotecS).

2.2. Hypothèses de travail

Les hypothèses de travail sont basées sur la mise en place d'une nouvelle calibration de TSH et/ou l'utilisation de nouveaux formats (couple Ac de capture/Ac de révélation) pour reconnaître la TSH.

2.3. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude est la validation d'un nouveau test de diagnostic *in vitro* pour évaluer avec une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité l'hypothyroïdie. Cette étude se situe tout à fait dans la liste des études complémentaires nécessaires mentionnées par le groupe de travail de la SFE « pour aboutir à une standardisation des résultats fournis par les laboratoires afin de faciliter la tâche des cliniciens, pour préciser les relations entre les résultats biologiques et les indications thérapeutiques chez un patient asymptomatique ».

L'objectif secondaire est de comparer les performances analytiques du test TSH utilisé (TSH IRMA Immunotech Beckman Coulter®) et du nouveau test proposé : étude de l'association entre les 2 mesures de TSH et étude de concordance des tests.

2.4. Modalités de recrutement de la cohorte

Nous avons mis en place une sérothèque prospective documentée entre les CHU de Lyon sud (service d'endocrinologie et de gériatrie) et le centre hospitalier de Chambéry (service d'endocrinologie et service de médecine nucléaire). Le promoteur de cet essai est les hospices civils de Lyon, l'investigateur principal le Pr. C. Thivolet. Le réseau clinique en région Rhône-Alpes a été sélectionné du fait du maximum d'incidence de l'hypothyroïdie dans la région.

Tableau 1
Répartition des patients recrutés.
Distribution of the recruited patients.

Groupes	Prévalence hypothyroïdie (%)	n prévu
Groupe A : âge < 60 ans, sans symptômes cliniques d'hypothyroïdie	1	200
Groupe B : âge < 60 ans, au moins un symptôme clinique d'hypothyroïdie	5	950
Groupe C : âge > 60 ans	15	500
Total patients prévus		1650

Le recrutement des patients a été réalisé selon les critères conventionnels pour ce type d'étude (sujet majeur [âge \geq 18 ans], un bilan thyroïdien prévu dans le cadre du soin, consentement éclairé signé, sujet bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale). Les patients ont été recrutés entre avril 2012 et décembre 2014, soit sur une durée totale de 21 mois.

Préalablement 3 groupes (A, B, C) de patients (Tableau 1) ont été définis par les statisticiens, pour lesquels la prévalence de l'hypothyroïdie est différente.

Le score des symptômes et les signes d'hypothyroïdie pour le diagnostic ont été réalisés selon la grille publiée par Zulewski et al. [9], seule grille retrouvée dans la littérature (Tableau 2).

Le patient est considéré comme hypothyroïdien si le score est supérieur à 5, euthyroïdien si celui-ci est inférieur à 3, intermédiaire entre 3 et 5. L'absence de signe compte pour « 0 », 1 point est mis lors de la présence d'un signe. Il y a ajout d'un point supplémentaire au score final lorsque le patient est une femme de moins de 55 ans.

2.5. Constitution de la sérothèque

2.5.1. Prélèvements

Deux tubes de sang sont prélevés sur tube sec sans gel de 10 mL (1 pour le bilan fait en routine et 1 spécifiquement pour l'étude TSH *testing*) :

- un tube est utilisé pour le bilan thyroïdien TSH, T4 libre, T3 libre, anticorps antithyroperoxydase (AcTPO), anticorps antirécepteur de TSH, cholestérol ;
- l'autre tube est réparti en 5 à 6 fractions aliquotes, anonymisées, congelées à -20°C et intégrées dans la collection.

2.5.2. Méthodes de dosage

Les dosages ont été réalisés par les méthodes suivantes :

- la TSH et les hormones libres (T4 libre, T3 libre) ont été évaluées par méthode radio-immunologique par compétition avec anticorps marqué (Immunotech Beckman Coulter[®]) ;
- les anticorps antithyroperoxydase et les anticorps antirécepteur de TSH par dosage radio-immunologique (ThermoFisher[®]) ;
- le cholestérol par dosage enzymatique

La société SiaMedX'press évaluera sur la cohorte ses dosages de TSH avec une calibration différente et les dosages de TSH avec un couple Ac de capture, Ac de révélation brevetés par la société. Ces résultats sont actuellement en cours de publication [10].

3. Résultats préliminaires sur un échantillon de la cohorte

Quatre-vingt-quatre patients ont été dosés en TSH parallèlement dans 3 systèmes de calibration :

- calibrant d'origine hypophysaire 3^e IS pitTSH 81/565, les valeurs de TSH des patients sont réparties entre 2,1 et 22,4 mIU/L ;
- calibrant recombinant 1^{er} IRP recTSH 94/674 ;
- calibrant recombinant rgTSH ;
- et avec 2 formats d'Ac de capture et de révélation différents (A et B).

Tableau 2
Grille d'évaluation de l'hypothyroïdie.
Assessment grid of the hypothyroidism.

Symptômes ou signes cliniques recherchés	Examen	Présent	Absent
Diminution de la transpiration	Transpiration dans une pièce chaude ou au cours d'une chaude journée (été)		
Enrouement	Modification de la voix de conversation ou de chant		
Paresthésie	Sensation subjective		
Peau sèche	Sècheresse de la peau, notée spontanément, nécessitant un traitement		
Peau « grossière »	Examiner rugosité et épaissement de peau au niveau des mains, des avant-bras et des coudes		
Peau froide	Comparer la température des mains avec celles de l'examineur		
Constipation	Habitudes intestinales, utilisation de laxatifs		
Diminution de l'audition	Diminution progressive de l'audition		
Augmentation de poids	Augmentation de poids enregistrée en vêtements trop petits		
Mouvement lents	Observer le patient ôtant ses vêtements		
Gonflement péri-orbitaire			
Somme des symptômes et signes	Total	/12	

D'après Zulewski et al. [9].

On constate une répartition différente des dosages de TSH en fonction de la calibration (résultats en cours de publication).

4. Conclusion

Le dosage de TSH est le paramètre biologique permettant de diagnostiquer, d'orienter la prise en charge et de suivre les dysthyroïdies. Le résultat s'interprète vis-à-vis de seuils communément admis : limite supérieure des valeurs usuelles à 4 mUI/L et seuil de décision thérapeutique à 10 mUI/L. Pour obtenir de bonnes performances diagnostiques (sensibilité et spécificité), il faut donc que les méthodes de dosage aient la meilleure exactitude et précision possible, de plus, il faut que celles-ci tendent à s'harmoniser pour diminuer les variations inter-techniques. L'objectif de l'étude « TSH testing » est de développer un calibrateur recombinant avec une glycosylation proche des formes de TSH retrouvées dans la circulation ainsi que des couples d'anticorps capables de mieux détecter les formes de TSH qui augmentent dans le cadre de l'hypothyroïdie (forme sialylées à demi-vie plus longue) et de les valider à l'aide d'une sérothèque très documentée. L'association d'un calibrateur offrant une immunoréactivité plus proche des échantillons biologiques et d'anticorps permettant de détecter de manière plus exhaustive les différentes glycoformes permettrait d'améliorer les performances diagnostiques du dosage de TSH et favoriserait l'harmonisation des trousse de réactifs, ce qui permettrait de répondre aux nouvelles directives européennes d'harmonisation et de standardisation. Une étude pilote réalisée sur une petite partie de la sérothèque a permis de montrer que ces outils permettaient effectivement d'améliorer la qualité des dosages de TSH. Une étude exhaustive de la sérothèque permettra de conclure sur la performance des nouveaux couples d'anticorps et sur l'intérêt du calibrateur recombinant développé.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Thienpont LM, Van Uytvanghe K, Beastall G, Faix JD, Ieiri T, Miller WG, et al. Report of the IFCC working group for standardization of thyroid function tests: part 1: thyroid stimulating hormone. *Clin Chem* 2010;56:902–11.
- [2] Storrington PL. Assaying glycoprotein hormones – the influence of glycosylation on immunoreactivity. *Trends Biotechnol* 1992;10:427–32.
- [3] Zerfaoui M, Ronin C. Glycosylation is the structural basis for changes polymorphism and immunoreactivity of pituitary glycoprotein hormones. *Eur J Chem Clin Biochem* 1996;34:749–53.
- [4] Donadio-Andréi S, Chikh K, Iss C, Kuczewski E, Gauchez AS, Ronin C, et al. Quelle pertinence accorder au taux circulant de TSH ? *Immunoanal Biol Spe* 2013;28:223–39.
- [5] Donadio S, Pascual A, Thijssen JHH, Ronin C. Feasibility study of new calibrators for thyroid-stimulating hormone (TSH) immunoprocures based on remodeling of recombinant TSH to mimic glycoforms circulating in patients with thyroid disorders. *Clin Chem* 2006;52:286–97.
- [6] Persani L, Borgato S, Romoli R, Asteria C, Pizzocaro A, Beck-Peccoz P. Changes in the degree of sialylation of carbohydrate chains modify the biological properties of circulating thyrotropin isoforms in various physiological and pathological states. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2486–92.
- [7] Gauchez AS, Pizzo M, Alcaraz-Galvain D, Chikh K, Orgiazzi J, Brabant G, et al. TSH isoforms: about a case of hypothyroidism in a Down's syndrome young adult. *J Thyroid Res* 2010;703978.
- [8] Ribela MT, Bianco AC, Bartolini P. The use of recombinant human thyrotropin produced by Chinese hamster ovary cells for the preparation of immunoassay reagents. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:249–56.
- [9] Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:771–6.
- [10] Donadio-Andréi S, Heuclin C, Kuczewski E, Chikh K, Charrié A, Gauchez AS, Ronin C. Variability among TSH measurements can be reduced by combining a glycoengineered calibrator to epitope-defined immunoassays. *Eur Thy J* 2016. <http://dx.doi.org/10.1159/000449463>.