

Evaluation de la transférabilité des intervalles de référence du bilan thyroïdien sur les systèmes Cobas e de Roche : application à une population pédiatrique algéroise.

Evaluation of Thyroid Reference Intervals Transferability on Roche Cobas e Systems: Application to an Algiers Pediatric Population.

Amine KEMACHE^{1,2,3}, W. GHARBI², S. GOUMIRI², M.B. GHELLAB², N. OULD BESSI^{1,2,3}, M.A. EL MEHDAOUI^{1,2,3}, N. KHADROUI^{1,2,3}, K. HACIANE^{1,2,3}, L. ABIB¹, A. LAKHDARI¹, B. AIT ABDELKADER^{1,3,4}

(1) : Laboratoire d'hormonologie E.H.S Pierre et Marie et Curie.

(2) : Faculté de Pharmacie. Université Youcef El Khatib.

(3) : Laboratoire de recherche de cytogénétique et génétique oncologique. Université Alger1.

(4) : Faculté de Médecine. Université Youcef El Khatib.

Auteur correspondant : KEMACHE Amine aminekemache@gmail.com

Reçu le 26 juillet 2025 / Accepté le 02 novembre 2026 / Publié le 28 février 2026

Résumé

Introduction : En raison de la dépendance des intervalles de référence (IR) aux méthodes analytiques et aux spécificités liées aux populations, leur vérification est indispensable pour chaque laboratoire. Cette étude vise à valider les IR du bilan thyroïdien (TSH, FT3, FT4) pour une population pédiatrique algérienne âgée de 1 à 12 ans.

Matériels et méthodes : Cette étude a été réalisée au laboratoire d'hormonologie du Centre Pierre et Marie Curie (CPMC) à Alger, sur un échantillon de 60 enfants en bonne santé, sélectionnés selon des critères d'inclusion et d'exclusion rigoureusement définis. La tendance des valeurs a été vérifiée à l'aide du test de Tukey, permettant l'identification et l'exclusion des valeurs aberrantes. La vérification des intervalles de référence fournis par le fabricant Roche Diagnostics pour la TSH, la FT3 et la FT4, mesurées sur le module e601 du système Cobas 6000 selon la méthode d'immunodosage par électrochimiluminescence (ECLIA), a été conduite conformément au protocole standardisé IFCC-CLSI EP28-A3C.

Résultats : Notre étude a révélé la présence de trois valeurs hors l'IR du fournisseur pour la TSH dans la tranche d'âge de [1-7[ans, ce qui a nécessité un second recrutement. Lors de ce dernier, aucune valeur n'était hors intervalle, permettant ainsi la validation de l'intervalle de référence. En revanche, pour la tranche d'âge de [7-12[ans, aucune valeur hors intervalle n'a été observée, ce qui a permis de valider directement l'intervalle. Pour la FT4 et la FT3 les IR ont été validés dès le premier recrutement pour les deux tranches, avec une seule valeur en dehors des limites du fournisseur pour la FT3 appartenant à la tranche [1-7[ans.

Conclusion : Cette étude valide le transfert des intervalles de référence proposées par le fabricant pour le dosage de la TSH, FT3 et FT4 chez les deux tranches d'âge [1-7[et [7-12[ans sur l'analyseur Cobas 6000 (e601) Roche et souligne la nécessité d'une vérification périodique de ces valeurs pour garantir des analyses cohérentes et fiables.

Mots clés : Vérification, tests de la fonction thyroïdienne, intervalle de référence.

Abstract

Introduction: Due to their dependence on analytical methods and population-specific characteristics, the verification of reference intervals (RIs) is essential for each laboratory. This study aims to validate the thyroid function test RIs (TSH, FT3, FT4) for an Algerian pediatric population aged 1 to 12 years.

Materials and Methods: This study was conducted in the hormonology laboratory of the **Pierre and Marie Curie Center (CPMC)** in Algiers, on a sample of 60 healthy children selected based on strictly defined inclusion and exclusion criteria. The homogeneity of values was assessed using Tukey's test, allowing the identification and exclusion of outliers. The verification of reference intervals provided by Roche Diagnostics for TSH, FT3, and FT4—measured on the **e601 module of the Cobas 6000 system** using the electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) method—was carried out in accordance with the standardized **IFCC-CLSI EP28-A3C** protocol.

Results: Our study revealed three values outside the supplier's reference interval (RI) for TSH in the [1–7[years age group, which required a second recruitment. In this second phase, all values fell within the RI, allowing for its validation. In the [7–12[years group, no out-of-range values were observed, enabling direct validation from the first recruitment. For FT4 and FT3, the RIs were validated from the initial recruitment for both age groups, with only one FT3 value outside the supplier's limits observed in the [1–7[years group.

Conclusion: This study confirms the transferability of the reference intervals proposed by the manufacturer for TSH, FT3, and FT4 assays in the two pediatric age groups [1–7[and [7–12[years on the **Cobas 6000 (e601) analyzer by Roche**. It also emphasizes the importance of periodically verifying these intervals to ensure consistent and reliable test results.

Keywords: verification, thyroid function tests, reference interval.

I. Introduction

L'exploration de la fonction thyroïdienne repose principalement sur le dosage de la thyroïdostimuline (TSH) et des hormones thyroïdiennes libres (FT4 et FT3). Ce bilan constitue un outil essentiel pour le diagnostic, la prise en charge thérapeutique et le suivi des troubles de la glande thyroïde.

Les indications du bilan thyroïdien chez l'enfant sont nombreuses. Il est fréquemment demandé en cas de ralentissement ou d'accélération de la croissance, qui sont des signes majeurs de dysfonctionnement thyroïdien. D'autres symptômes peuvent également motiver sa demande : le retard du développement neuropsychique, les troubles du comportement (comme l'hyperactivité), les céphalées, les troubles digestifs, les anomalies du rythme cardiaque et la chute de cheveux. Ces manifestations variées justifient une évaluation de la fonction thyroïdienne afin de détecter d'éventuels déséquilibres hormonaux (1).

Parmi les causes identifiées, l'hypothyroïdie congénitale (HC) est la plus fréquente chez le nouveau-né. Chez les enfants les plus âgés, la cause principale est l'hypothyroïdie acquise, en particulier la thyroïdite d'Hashimoto, suivie de la maladie de Basedow. L'hypothyroïdie centrale, d'origine hypophysaire ou hypothalamique, bien que plus rare, représente aussi une indication pertinente du bilan thyroïdien (2-3).

Le profil thyroïdien pédiatrique se caractérise par 3 phases : une élévation marquée à la naissance, une diminution progressive durant la petite enfance puis une légère élévation suivie rapidement d'une stabilisation hormonale à l'adolescence (4).

A la naissance, la TSH augmente fortement les premières 24h puis diminue progressivement, tandis que la T3 et la T4 atteignent un pic dans les 3 premiers jours de vie avant de décroître progressivement durant l'enfance [1-10 ans], les taux hormonaux continuent de baisser avec une légère remontée à la puberté [11 ans - 14 ans] (5-6).

Ces variations influencées par l'âge jouent un rôle fondamental dans la croissance, en particulier le système nerveux, et permettent au nouveau-né de s'adapter à son environnement extra-utérin grâce à la régulation de la thermogénèse (4, 7).

En effet, les tests de la fonction thyroïdienne (TSH, FT3, FT4) nécessitent une distinction précise des intervalles de référence (IR) entre adultes et enfants. Leur interprétation adaptée à l'âge est indispensable pour évaluer correctement les dysfonctionnements hormonaux (8-9).

Les valeurs de références (VR) correspondent aux 95 % valeurs centrales observées sur une population supposée en bonne santé (population de référence) (10).

L'intervalle de référence est une composante essentielle dans le compte rendu des résultats d'un laboratoire d'analyses médicales qui peut aider le clinicien dans le diagnostic, la surveillance des patients et dans la prise en charge thérapeutique.

Les intervalles de référence dépendent de nombreux facteurs, comme les aspects physiologiques, socio-démographiques, génétiques, environnementaux, ethniques et raciales (11-12). Ces facteurs entraînent d'importantes variations biologiques lorsqu'ils ne sont pas pris en compte de manière adéquate, peuvent compromettre l'établissement des IR (13).

Le protocole établi par le Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) et l'International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) pour la détermination des IR est reconnu comme le gold standard, néanmoins il reste difficile à appliquer dans la pratique quotidienne des laboratoires de biologie médicale, en raison de sa complexité et de la lourdeur de sa mise en œuvre. C'est pour cette raison que de nombreux laboratoires se réfèrent aux intervalles de référence issus de la littérature scientifique ou fournis par les fabricants (10).

Pour cela, les recommandations émises par les sociétés savantes notamment la norme ISO 15189, recommandent de réviser régulièrement les valeurs de référence. Il est essentiel que chaque laboratoire, ou réseau de laboratoires, utilise des valeurs de référence adaptées à leur méthodologie et à la population qu'ils desservent (14). Toutefois, le transfert de ces IR n'est pas toujours simple et correct, car des différences

notables entre les populations (âge, sexe, origine géographique, habitudes alimentaires, facteurs génétiques, etc.) peuvent affecter leur validité.

Plusieurs études ont montré qu'il existe un manque notable d'IR établis localement en Algérie. En conséquence, la majorité des laboratoires de biologie médicale utilisent des intervalles de référence fournis par le fabricant, ce qui peut compromettre la précision de l'interprétation des résultats dans un contexte spécifique à la population nationale (15-16).

Ces données soulignent la nécessité de créer des IR locaux, ou au moins de procéder dans un premier temps à une « vérification » des limites de référence déjà publiées, notamment celles proposées par les fournisseurs.

La vérification consiste à attester, en fournissant des preuves concrètes, que les exigences spécifiées ont été satisfaites. Elle est réalisée lorsqu'un laboratoire reçoit et transfère un IR provenant de la littérature ou d'autres laboratoires. Cette démarche est relativement simple, peu coûteuse, et nécessite un échantillon réduit (20 individus par groupe d'âge), ce qui en fait une solution efficace et recommandée pour un usage temporaire.

L'objectif de ce travail est de vérifier la validité des intervalles de référence proposés par le fabricant concernant le dosage de trois tests de la fonction thyroïdienne (TSH, FT3 et FT4) par la technique d'électrochimiluminescence chez une population pédiatrique en bonne santé.

II. Matériels et Méthodes

Type et cadre de l'étude : Il s'agit d'une étude analytique, prospective, descriptive qui a été menée au laboratoire d'hormonologie de l'établissement hospitalier spécialisé en cancérologie Pierre et Marie Curie (CPMC) sur une période de 5 mois (Janvier 2025 - Mai 2025).

Population d'étude :

Notre étude a été menée sur des enfants algériens âgés de 1 jusqu'à 12 ans, en bonne santé, qui ont été sélectionnés selon des critères d'inclusion et d'exclusion bien définis. Le recrutement a été réalisé au niveau du laboratoire d'hormonologie du CPMC et a concerné des enfants habitants plusieurs communes de la wilaya d'Alger.

Critères d'inclusion :

- Nationalité algérienne.
- Habitant en Algérie.
- Age : [1 – 12[ans.

Critères de non inclusion (à priori) :

- Antécédents personnels ou familiaux de dysthyroïdies (surtout la mère).
- Chirurgie dans les 3 jours précédant la consultation.
- Traitement en cours : les corticoïdes, amiodarone, dopamine, propranolol, lithium.
- Endocrinopathies.
- Maladies métaboliques.
- Maladies auto-immunes.
- Cancer (si déjà diagnostiqué).
- Retard staturo-pondéral sous traitement (GH recombinante).
- Goitre apparent ou palpable (découvert à l'examen physique).

Critères d'exclusion (à posteriori) :

Seront exclus de l'étude les enfants chez qui le bilan biologique révèle :

- Une glycémie ≥ 1.10 g/l.
- Une fonction rénale perturbée.
- Un bilan hépatique perturbé : ASAT et/ou ALAT >50 UI/L, GGT >70 UI/L.
- Anticorps anti-TPO (>34 UI/ml) et/ou anticorps anti-Tg (>115 UI/ml) positifs.

Un total de 66 enfants a été recruté parmi lesquels 6 ont été exclus de notre étude, ces enfants ont bénéficié d'un bilan thyroïdien et un bilan biochimique. Les données cliniques de chaque enfant, ont été rapportées sur une fiche individuelle de renseignement qui comporte : l'âge, le sexe, la taille, le poids, l'état de santé, les antécédents personnels et familiaux ainsi que la prise d'un éventuel traitement. Un consentement a été signé par le tuteur légal.

Des prélèvements sanguins ont été effectués le matin entre 8h et 10h après un minimum de 8h de jeûne, sur tube hépariné. Après centrifugation à 3000 tours/min, les plasmas ont été subdivisés en 3 aliquots, le premier a servi pour le dosage de : TSH, FT3 et FT4 le jour même du prélèvement. Les deux autres ont été congelés à -20°C pour le dosage des auto-anticorps (TPO et ATG) et le dosage des paramètres du bilan biochimique de base.

Méthodes :

L'ensemble des tests de la fonction thyroïdienne (TSH, FT3, FT4) ont été dosés sur le module e601 du Cobas 6000 selon le principe de l'électrochimiluminescence immunoassay (ECLIA). Les auto-anticorps ont été dosés sur le Cobas e411 selon le même principe. Le bilan biochimique de base a été réalisé sur le Cobas c311.

Tableau 1 : Caractéristiques techniques des paramètres dosés dans notre étude.

Paramètre	Technique de dosage	Domaine de mesure	Valeurs de référence (Roche)
TSH (uUI/ml)	ECLIA (Sandwich)	0,005- 100	[1 - 7[ans : 0.7 - 5.97 [7 - 12[ans : 0.6 - 4.84
FT3 (pg/ml)	ECLIA (Compétition)	0,26 – 32,5	[1 - 7[ans : 2.41 - 5.50 [7 - 12[ans : 2.53 - 5.22
FT4 (pg/ml)	ECLIA (Compétition)	0,23 – 77,68	[1 - 7[ans : 9.6 - 17.7 [7 - 12[ans : 9.7 - 16.7
TPO (UI/ml)	ECLIA (Compétition)	5 - 600	< 34
ATG (UI/ml)	ECLIA (Compétition)	10 - 4000	<115
Glycémie (g/l)	GOD/POD	0.02 - 7.5	0.70 - 1.10
Urée (g/l)	Cinétique UV	0.03 - 2.04	0.04 - 0.40
Créatinine (mg/l)	Jaffé compensée	1.7 - 249	2 – 7
ASAT/ALAT (UI/l)	Cinétique UV avec PLP	5 - 700	< 40
GGT (UI/L)	Cinétique Colorimétrique	3 - 1200	<34

L'analyse statistique :

Les données ont été saisies sur un fichier Excel 2019, avec détermination de la moyenne, l'écart type et les quartiles (Q25-Q75) pour chaque paramètre.

Le test de Shapiro-Wilk a été utilisé pour vérifier la normalité des distributions des variables quantitatives et le test de Tukey pour la détection des valeurs aberrantes (Outliers).

L'estimation des IR des tests de la fonction thyroïdienne de notre étude a été réalisé par la méthode robuste. L'ensemble des tests statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel statistique spécialisé dans le domaine médical MedCalc version d'essai gratuite.

III. Résultats

Notre population de référence brute est constituée de 60 individus de référence (36 garçons et 24 filles) âgés de 1an à 11ans. Les échantillons de plasmas répartis sur deux tranches d'âge [1-7[ans et [7-12[ans sont utilisés pour la vérification de 6 intervalles de référence des hormones thyroïdiennes (TSH, FT3, FT4), fournis par Roche Diagnostic (voir tableau 1). Deux tranches d'âge ont été étudiées de [1 - 7[ans et de [7 - 12[ans, 20 enfants ont été recrutés pour chaque tranche. Suivant le protocole CLSI/IFCC, après exclusion des valeurs aberrantes, ces dernières ont été remplacées par de nouveaux échantillons.

La caractérisation de notre population de référence est représentée dans la figure 1.

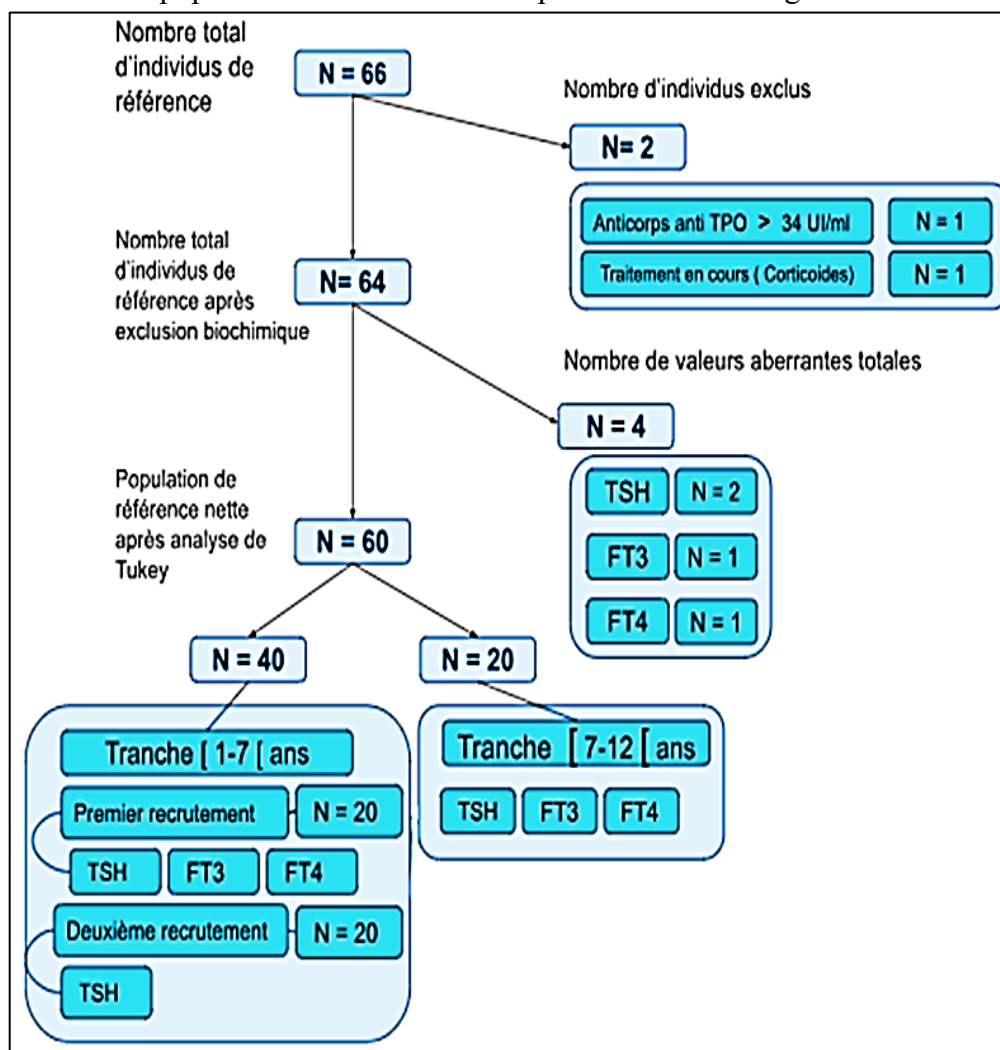


Figure 1 : Caractérisation de notre population de référence

Les données démographiques anthropométriques et biochimiques de notre population d'étude sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques, anthropométriques et biochimiques de la population de référence par tranche d'âge.

Paramètres	[1-7]ans 1 ^{er} recrutement	[1-7]ans 2 ^{ème} recrutement	[7-12]ans	Test de Shapiro Wilk(p-value)
Filles (n)	10	7	7	-
Garçons (n)	10	13	13	-
Age (année) Médiane ± IQR	5 ± 1.5	5 ± 3	9 ± 2	0.016
IMC (Kg/m ²) m±sd	15.21 ± 2.72	15.27 ± 2.72	16.69 ± 4.13	0.0003
Glycémie (g/l) m±sd	0.85 ± 0.06	0.88 ± 0.06	0.89 ± 0.09	0.0061
Urée (g/l) m±sd	0.23 ± 0.03	0.22 ± 0.03	0.22 ± 0.07	0.0023
Créatinine (mg/l) m±sd	3.20 ± 0.94	4.55 ± 0.94	4.49 ± 1.31	0.003
ASAT (UI/l) m±sd	25.84 ± 4.22	29.93 ± 5.31	21.73 ± 4.63	0.1258
ALAT (UI/l) m±sd	9.41 ± 2.29	13.16 ± 4.43	8.93 ± 3.51	0.0003
GGT (UI/l) m±sd	11.45 ± 3.73	8.25 ± 3.73	12.85 ± 4.93	0.073

Les résultats de l'analyse descriptive des concentrations sériques de la TSH, FT3 et FT4 mesurées chez notre population de référence sont représentés respectivement dans le tableau 3 pour la tranche [1 - 7]ans et le tableau 4 pour la tranche [7 - 12]ans.

Tableau 3 : Analyse descriptive des valeurs de référence de la TSH, FT3 et FT4 de la tranche d'âge [1 - 7[ans.

Tranche [1 - 7[ans					
Paramètre	Moyenne (SD)	Médiane (Q25 – Q75)	Valeur Minimale	Valeur Maximale	Test de Shapiro Wilk (p-value)
TSH (uUI/ml)	3.65	2.97	1.2	7.94	0.0546
1 ^{er} recrutement	(1.94)	(2.41-4.46)			
TSH (uUI/ml)	2.59	2.69	1.29	4.49	0.2547
2 ^{ème} recrutement	(0.95)	(1.73-3.27)			
FT3 (pg/ml)	4.77	4.69	4.22	5.72	0.3135
	(0.39)	(4.45-5.07)			
FT4 (pg/ml)	13.69	13.41	12.46	16.38	0.0149
	(1.11)	(12.8 -14.17)			

Tableau 4 : Analyse descriptive des valeurs de référence de la TSH, FT3 et FT4 de la tranche d'âge [7 - 12[ans.

Tranche [7-12[ans					
Paramètre	Moyenne (SD)	Médiane (Q25 – Q75)	Valeur Minimale	Valeur Maximale	Test de Shapiro Wilk (p-value)
TSH (uUI/ml)	2.75	2.76	1.05	4.41	0.7007
	(0.96)	(2.15-3.29)			
FT3 (pg/ml)	4.34	4.35	3.24	5.15	0.3398
	(0.51)	(4.01-4.62)			
FT4 (pg/ml)	13.15	13.61	11.62	14.7	0.8187
	(0.85)	(12.62-13.67)			

Les résultats de la vérification par rapport aux données du fabricant ainsi que l'estimation des IR des 3 paramètres testés dans notre étude sont résumés dans le tableau 5 et les résultats des IR obtenus dans notre étude pour la TSH, FT3 et FT4 sont représentés respectivement dans les boîtes à moustaches dans les figures 2 et 3.

Tableau 5 : Tableau récapitulatif de la vérification des IR des tests de la fonction thyroïdienne du fabricant Roche Diagnostics dans une population pédiatrique algérienne âgée de 1 à 12ans.

Analyte / unité	Sexe	Age (années)	IR du fournisseur (Roche)	Résultats de l'étude (nombre des VA)	Résultats de l'étude (nombre des valeurs hors limites Roche)	IR de l'étude (2.5ème -97.5ème) (M.Robuste)
TSH us (uUI / ml)	G , F	1 - < 7	0,70 - 5,97	0	3	1,2 - 7,94
	*G , F	1 - < 7	0,70 - 5,97	1	0	1,29 - 4,49
	G , F	7 - < 12	0,60 - 4,84	1	0	1,05 - 4,41
FT3 (pg / ml)	G , F	1 - < 7	2,41 - 5,50	0	1	4,22 - 5,72
	G , F	7 - < 12	2,53 - 5,22	1	0	3,24 - 5,15
FT4 (pg / ml)	G , F	1 - < 7	9,6 - 17,7	0	0	12,46 - 16,38
	G , F	7 - < 12	9,7 - 16,7	1	0	11,62 - 14,70

G - garçon. F - fille . VA : valeur aberrante . *+ 20 nouveaux échantillons de références .

TSH us - thyroid stimulating hormone ultra-sensible . FT3 - fraction libre de la tri-iodothyronine .

FT4 - fraction libre de la thyroxine .

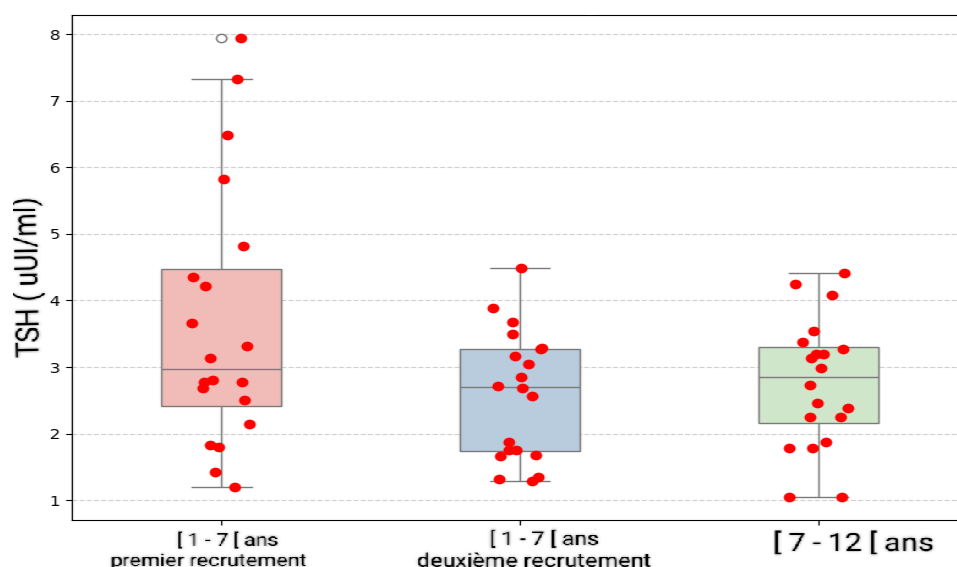


Figure 2 : Boîtes à moustaches montrant les valeurs de la TSH (μ U/ml) chez les enfants âgés de 1 à 12 ans.

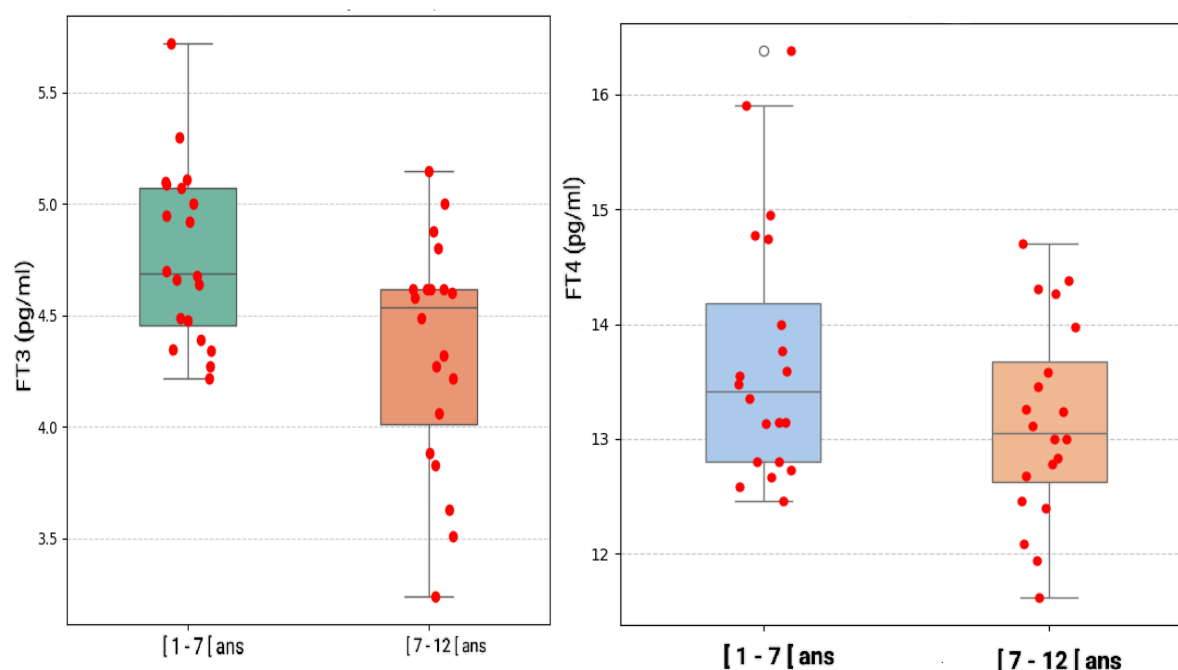


Figure 3 : Boîtes à moustaches montrant les valeurs de la FT3 et FT4 (pg/ml) chez les enfants âgés de 1 à 12 ans.

IV. Discussion :

Il est crucial de sélectionner l'intervalle de référence le plus adapté pour évaluer l'état de santé d'un individu, en particulier pour les groupes vulnérables comme les enfants (17). Parmi les sources d'intervalles de référence figurent les notices des fabricants et les études publiées dans la littérature scientifique (18). Dans notre cas, les IR provenaient du fournisseur, déterminés à partir d'une population européenne multicentrique et concerne les deux groupes d'âge : [1-7[ans et [7-12[ans (19).

La vérification est essentielle pour transférer ces valeurs de référence, qui constituent la base des décisions médicales en matière de diagnostic ou de surveillance, afin d'étayer l'interprétation clinique des résultats.

Pour la TSH, après élimination et remplacement d'une seule valeur aberrante, la tranche [7-12[ans a été validée après le premier recrutement avec zéro valeur en dehors des limites du fournisseur, tandis qu'un deuxième recrutement a été nécessaire suivant les recommandations du protocole CLSI(EP28-A3c) (voir figure 4) pour la tranche [1-7[ans suite à l'observation de 3 valeurs en dehors des limites du fournisseur. Lors

du deuxième recrutement et après élimination et remplacement d'une seule valeur aberrante nous n'avons aucune valeur en dehors des limites proposées par le fabricant ; ce qui nous a permis de valider l'IR de la TSH de cette tranche.

Pour la FT4 et la FT3, après élimination et remplacement des valeurs aberrantes (1 VA pour la FT3 et une autre pour la FT4 appartenant à la même tranche d'âge [7-12[ans), les IR ont été validés dès le premier recrutement pour les deux tranches, avec une seule valeur en dehors des limites du fournisseur pour la FT3 appartenant à la tranche [1-7[ans.

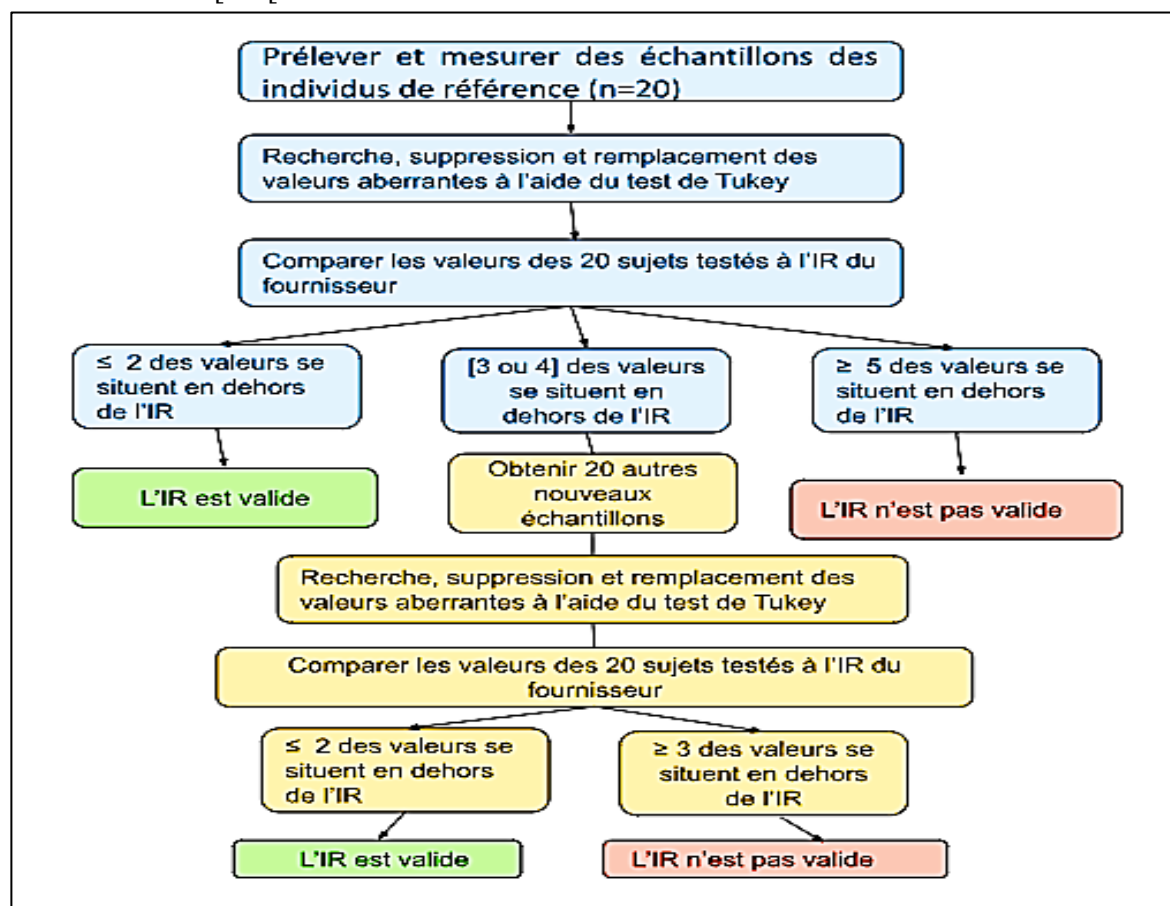


Figure 4 : Protocole de vérification des valeurs de référence selon les recommandations de la CLSI (EP28-A3c) (10) (17).

Nos résultats ont permis de valider le transfert des IR du fournisseur pour les deux tranches d'âge [1-7[ans et [7-12[ans pour les 3 paramètres étudiés (TSH, FT3, FT4).

La démarche de notre étude rejoint l'étude de vérification faite en Croatie des IR pédiatriques établies par l'initiative CALIPER, qui a également adopté une méthodologie CLSI avec des échantillons de petite taille (n=20 par intervalle) et a validé la majorité (96%) des IR pour 12 biomarqueurs (dont TSH, FT3 et FT4) sur Beckman Coulter DxI1600, ne nécessitant une seconde série que pour deux intervalles spécifiques (FSH et SHBG) (20).

Les intervalles de référence issus de notre étude ont été comparés à ceux du fournisseur ainsi qu'aux données de l'étude CALIPER (19, 20). Les intervalles ont été estimés par la **méthode robuste**, recommandée pour les effectifs réduits, ce qui a permis d'obtenir des limites fiables malgré la taille modeste de l'échantillon.

Pour la TSH, dans la tranche d'âge [1-7[ans, notre série montre un intervalle allant de 1,29 à 4,49 $\mu\text{UI/ml}$, entièrement inclus dans les IR de fournisseur (0,70 – 5,97 $\mu\text{UI/ml}$). Il en est de même pour la tranche d'âge [7-12[ans, où notre intervalle (1,05 – 4,41 $\mu\text{UI/ml}$) est très proche de celui de fournisseur (0,60 – 4,84 $\mu\text{UI/ml}$). Ces intervalles sont également comparables à ceux rapportés par CALIPER (1,07 – 5,40 $\mu\text{UI/ml}$) pour la

tranche 1 – 15 ans. Cependant, on note que la limite inférieure de nos intervalles est plus élevée par rapport aux deux IR cités ci-dessus.

Pour la FT3, notre intervalle (4,22 – 5,72 pg/ml) dans la tranche [1–7[ans est légèrement supérieur à celui du fournisseur (2,41 – 5,50 pg/ml) de façon plus prononcée pour la limite inférieure, il en est de même pour les données CALIPER (2,80 – 5,21 pg/ml). Pour la tranche [7–12[ans, notre intervalle (3,24 – 5,15 pg/ml) présente également une limite inférieure plus élevée que celle du fournisseur (2,53 – 5,22 pg/ml).

Concernant la FT4, les résultats obtenus (12,46 – 16,38 pg/ml) se situent bien dans l'intervalle proposé par notre fournisseur (9,6 – 17,7 pg/ml) et sont compatibles avec ceux de CALIPER (10,1 – 16,3 pg/ml) avec une limite inférieure plus élevée.

Les intervalles de référence obtenus dans notre étude ont également été comparés à ceux rapportés dans d'autres populations pédiatriques internationales, notamment au Japon, au Brésil et en Allemagne.

Au Japon, les valeurs de la TSH chez les enfants âgés de 4 à 12 ans varient entre 0,60 et 5,01 μ UI/ml, tandis qu'au Brésil, elles s'étendent de 0,93 à 5,86 μ UI/ml pour les enfants de 1 à 10 ans. En Allemagne, les études montrent une diminution progressive des valeurs de TSH avec l'âge, avec des intervalles (0,60 – 5,80 μ UI/ml) similaires à ceux observés dans notre étude avec une limite inférieure toujours plus élevée par rapport aux différentes études (6, 21-22).

Pour la FT3, les valeurs japonaises chez les enfants de 7 à 12 ans se situent entre 3,03 et 5,10 pg/ml, légèrement inférieures à celles retrouvées dans notre population (21). Concernant la FT4, les résultats rapportés dans les trois pays sont globalement comparables aux nôtres, avec des valeurs moyennes oscillant entre 12 et 17 pg/ml. Il convient de noter que toutes ces études ont utilisé la même méthode de dosage, l'électrochimiluminescence (ECLIA) sur des plateformes du même fabricant, ce qui garantit une comparabilité technique fiable (6, 22).

Ces résultats confirment que nos valeurs de référence s'inscrivent dans les tendances internationales, tout en tenant compte des spécificités de notre population pédiatrique locale.

Les différences observées dans les limites inférieures de nos intervalles de référence (IR) pourraient s'expliquer par des facteurs ethniques ou environnementaux, comme l'apport en iode. En Algérie, la population pédiatrique présente une situation contrastée à ce niveau, marquée par des disparités régionales. D'autres éléments peuvent également intervenir, tels que les habitudes alimentaires, le statut nutritionnel, les conditions socio-économiques, l'accès aux soins, ou encore l'exposition à certains polluants environnementaux pouvant perturber la fonction thyroïdienne. S'ajoutent à cela des facteurs physiologiques (comme la croissance rapide durant l'enfance), l'usage de compléments nutritionnels. Tous ces paramètres peuvent influencer la production, la régulation ou le métabolisme des hormones thyroïdiennes, et contribuer ainsi aux écarts observés dans les valeurs de référence entre populations (23, 24, 25).

Les tranches d'âge étudiées sont cruciales, car elles correspondent à une phase intense de développement physiologique, où les fonctions endocriniennes sont particulièrement dynamiques. Cela justifie pleinement la nécessité d'une stratification fine selon l'âge, à l'instar de ce qui a été réalisé par le fournisseur. Par ailleurs, le CLSI et l'IFCC recommandent la vérification comme alternative à l'établissement complet d'un nouvel intervalle, une démarche plus accessible pour les laboratoires de routine qui ne nécessite pas un échantillonnage extensif ni des ressources importantes (17, 18).

Il convient de préciser que notre étude n'a pas inclus la population pédiatrique de moins de 1an, en raison des difficultés pratiques de prélèvement dans cette tranche d'âge et de la réticence fréquente des parents à donner leur consentement éclairé. De même, la tranche d'âge au-delà de 12 ans n'a pas été retenue, car elle correspond au début de la période pubertaire, caractérisée par des variations hormonales importantes influencées par l'âge et le sexe. Ces facteurs rendent l'interprétation des taux de TSH, FT3 et FT4 plus complexe. Il serait donc pertinent, dans une étude ultérieure, d'explorer ces tranches d'âge spécifiques en analysant la relation entre

l'âge et/ou le sexe et les concentrations hormonales, afin d'établir des intervalles de référence adaptés aux changements physiologiques liés à l'adaptation à la vie extra utérine et à l'adolescence.

Dans cette perspective, la vérification et la validation des valeurs limites de référence proposées par le fabricant, dont les automates sont largement utilisés, offrent une solution cohérente et adaptée aux réalités du terrain. Ces intervalles, construits sur des bases méthodologiques solides, ont l'avantage d'être reproductibles. En complément, l'étude canadienne CALIPER constitue une ressource précieuse, avec des IR pédiatriques stratifiés par âge et sexe. Néanmoins, dans notre contexte, certaines limitations rendent leur vérification plus délicate, notamment les contraintes éthiques liées aux prélèvements sanguins chez les enfants ainsi que la difficulté d'obtenir un consentement éclairé des parents ou tuteurs.

V. Conclusion :

L'absence d'intervalles de référence spécifiques pour la population pédiatrique algérienne est un défi majeur. Cette lacune s'explique par plusieurs facteurs : les contraintes financières et logistiques pour réaliser des études d'envergure, et les obstacles éthiques liés à la collecte d'échantillons chez des enfants en bonne santé. En conséquence, les cliniciens algériens s'appuient souvent sur des intervalles issus de populations étrangères, ce qui peut entraîner des erreurs diagnostiques, notamment pour des troubles comme l'hypothyroïdie subclinique. Notre étude comble partiellement ce vide en validant la transférabilité des intervalles de référence proposés par le fabricant sur la population pédiatrique algéroise.

Cependant compte tenu des différences observées particulièrement pour les limites inférieures des IR obtenus dans notre étude pour les trois paramètres TSH, FT3 et FT4, en plus des différences liées aux facteurs ethniques et environnementaux (le mode de vie, l'alimentation, l'apport en iode, le climat) nous soutenons les recommandations du CLSI et l'IFCC pour l'établissement des IR stratifiés selon l'âge propres à notre population algérienne sur un échantillon représentatif plus large conformément aux recommandations.

En définitive, notre démarche de vérification, suivie d'une validation rigoureuse, s'inscrit dans un effort plus large d'harmonisation des IR pédiatriques à l'échelle internationale. Elle reflète la volonté de proposer des valeurs de référence adaptées à notre population, tout en restant aligné sur les standards internationaux et les réalités cliniques du terrain.

Remerciements : Les auteurs remercient tous les participants pour leur généreuse contribution à la présente étude.

Déclarations d'intérêt : Aucune. Cette recherche n'a bénéficié d'aucune subvention spécifique de la part d'organismes de financement publics, commerciaux ou autres à but non lucratif.

Références bibliographiques :

1. Lazar L, Frumkin RBD, Battat E, Lebenthal Y, Phillip M, Meyerovitch J. Natural History of Thyroid Function Tests over 5 Years in a Large Pediatric Cohort. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 mai 2009;94(5):1678-82.
2. Hanley P, Lord K, Bauer AJ. Thyroid Disorders in Children and Adolescents: A Review. *JAMA Pediatr*. 1 oct 2016;170(10):1008.
3. Akın Kağızmanlı G, Demir K. Interpretation, differential diagnosis, and clinical implications of abnormal thyroid function tests in children. *Trends in Pediatrics*. 15 juin 2023;4(2):61-71.
4. Eng L, Lam L. Thyroid Function During the Fetal and Neonatal Periods. 2020;
5. Clin Chem Lab Med 2002; 40(10):1040–1047 © 2002 by Walter de Gruyter · Berlin · New York « Continuous Age-Dependent Reference Ranges for Thyroid Hormones in Neonates, Infants, Children and Adolescents Established Using the ADVIA® Centaur™ Analyzer ».
6. Kratzsch J, Schubert G, Pulzer F, Pfaeffle R, Koerner A, Dietz A, et al. Reference intervals for TSH and thyroid hormones are mainly affected by age, body mass index and number of blood leucocytes, but hardly by gender and thyroid autoantibodies during the first decades of life. *Clinical Biochemistry*. sept 2008;41(13):1091-8.
7. Symonds ME. Pregnancy, parturition and neonatal development: interactions between nutrition and thyroid hormones. *Proc Nutr Soc*. juill 1995;54(2):329-43.

8. Dirks NF, Den Elzen WPJ, Hillebrand JJ, Jansen HI, Boekel ET, Brinkman J, et al. Should we depend on reference intervals from manufacturer package inserts? Comparing TSH and FT4 reference intervals from four manufacturers with results from modern indirect methods and the direct method. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 25 juin 2024;62(7):1352-61.
9. Kapelari K, Kirchlechner C, Högl W, Schweitzer K, Virgolini I, Moncayo R. Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood: a retrospective study. *BMC Endocr Disord*. déc 2008;8(1):15.
10. Henny J. Determining and verifying reference intervals in clinical laboratories. *Annales de biologie clinique*. mars 2011;69(2):229-37.
11. Solberg HE. Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. *Clinica Chimica Acta*. déc 1987;170(2-3):S13-32.
12. Yalew A, Terefe B, Alem M, Enawgaw B. Hematological reference intervals determination in adults at Gondar university hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Res Notes*. déc 2016;9(1):483.
13. boyd2008 « Cautions in the adoption of common reference intervals » . clinical chemistry editorial.
14. Iso 15189 2022 (F) | PDF | Organisation internationale de normalisation | Commission électrotechnique internationale [Internet]. [cité 28 juin 2025]. Disponible sur: <https://fr.scribd.com/document/672097401/ISO-15189-2022-F-2>
15. BOUKERROUCHE Manel , HAMAIDIA Fatma Zohra , Pr. D.H.DJOGHLAF Etablissement des intervalles de référence en biochimie du laboratoire central du CHU Blida , juillet 2017,FACULTE DE MEDECINE. DEPARTEMENT DE PHARMACIE.
16. ALLALI Manal, BENHAMIDA Rania . Étude sur les valeurs de référence biochimiques chez l'homme adulte de la population de Tizi-Ouzou (Bilan rénal, acide urique, ionogramme, bilan phosphocalcique et mg, CK, LDH, Fer sérique, TP, albumine). 2017/2018.
17. Ozarda Y, Higgins V, Adeli K. Verification of reference intervals in routine clinical laboratories: practical challenges and recommendations. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 19 déc 2018;57(1):30-7.
18. Tate JR, Yen T, Jones GRD. Transference and Validation of Reference Intervals. *Clinical Chemistry*. 1 août 2015;61(8):1012-5.
19. Heil/Ehrhardt · Reference Ranges for Adults and Children 2008. Pre-Analytical Considerations . Roche Diagnostics Ltd. Forrenstrasse CH-6343 Rotkreuz Switzerland.
20. Zrinski Topić R, Leniček Krleža J. Verification of the Canadian Laboratory Initiative on Paediatric Reference Intervals (CALIPER) reference values in Croatian children and adolescents. *Biochem med (Online)*. 15 juin 2020;30(2):307-14.
21. Mitsumatsu T, Yoshimura Noh J, Iwaku K, Yoshihara A, Watanabe N, Aida A, et al. Establishment of reference intervals for fT3, fT4, and TSH levels in Japanese children and adolescents. *Endocr J*. 2023;70(8):815-23.
22. Meirelles-Cardoso TBBC, Shlessarenko N, Fontes CJF. Reference intervals for serum TSH concentrations of healthy children from the Central Region of Brazil. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 21 juin 2023;67(6):e220499.
23. Zimmermann MB. Iodine Deficiency. *Endocrine Reviews*. 1 juin 2009;30(4):376-408.
24. Braveman P, Gottlieb L. The Social Determinants of Health: It's Time to Consider the Causes of the Causes. *Public Health Rep*. janv 2014;129(1_suppl2):19-31.
25. Boas M, Feldt-Rasmussen U, Main KM. Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals. *Molecular and Cellular Endocrinology*. mai 2012;355(2):240-8.