

Contrôle du marché (CM) Afssaps 2007- 2008 des dosages de parathormone (PTH)

Experts : Yvonne FULLA (coordonnateur), Philippe CHANSON, Didier CHEVENNE, Denis FOUQUE, Pascal HOUILLIER, Xavier PARENT, Jean-Claude SOUBERBIELLE, Chantal VALAT. Afssaps : Gaëlle LE BRUN, Muriel DURAN CORDOBES, Francis POISSON

La PTH est une hormone de 84 acides aminés sécrétée par les glandes parathyroïdes en réponse à une baisse de la calcémie ionisée. Son rôle principal est d'augmenter la calcémie ionisée. A côté de l'hormone PTH 1-84, différents fragments sont également présents dans le sérum.

Le dosage de la PTH aide au diagnostic différentiel des anomalies du métabolisme phospho-calcique, parmi lesquelles l'hyperparathyroïdie primaire est très fréquente. De même, le dosage de PTH est prescrit pour le suivi thérapeutique de l'hyperparathyroïdie secondaire de l'insuffisance rénale chronique pour identifier le type d'ostéodystrophie rénale éventuellement présent et adapter le traitement du patient.

Or, la littérature rapporte une dispersion importante (du simple jusqu'au quadruple) des résultats des concentrations de PTH mesurées chez des patients dialysés avec les dosages du marché et conclut que pour un même échantillon, les décisions thérapeutiques peuvent varier selon le dispositif utilisé, rendant des résultats de part et d'autre des seuils fixés.

L'Afssaps a donc mis en place, en collaboration avec des experts, un contrôle du marché des dispositifs de dosage de PTH afin de vérifier que les informations de la notice permettent aux biologistes de valider leurs résultats en toute connaissance du produit utilisé.

Le CM des dosages de PTH a consisté à recenser l'ensemble des dispositifs et à évaluer les notices au regard des exigences essentielles de la directive européenne 98/79/CE, en particulier la spécificité des réactifs et leur raccordement métrologique.

Parmi les 22 dispositifs du marché, les valeurs normales rapportées dans les notices s'étendent de 6,2 à 29 pg/ml pour la fourchette la plus faible à 16 à 97 pg/ml pour la plus élevée confirmant une dispersion possible des résultats selon les dosages utilisés. Concernant la spécificité des dosages, il apparaît que dix neuf dispositifs annoncent qu'ils mesurent la « PTH intacte », deux dispositifs la PTH « complète » et un les deux formes. Au sujet du raccordement métrologique, seuls cinq dosages affichent leur raccordement au standard international 79/500 (1^{ère} préparation internationale OMS). Deux dispositifs font état d'un raccordement à la préparation 95/646 du NIBSC contenant de la PTH recombinante. Ces différents biais pourraient expliquer en partie les différences constatées notamment dans la littérature.

L'Afssaps a adressé aux fabricants concernés les conclusions de cette évaluation pour la mise en conformité de leurs produits.

Afin d'harmoniser les résultats des différents dosages de PTH (actuels et à venir), l'Afssaps et le groupe d'experts souhaitent diffuser certaines recommandations :

Recommandations aux fabricants

- **Raccordement métrologique** : le dispositif doit afficher les données de raccordement au standard 79/500 ou dans l'attente d'un nouveau standard internationalement reconnu, à la préparation 95/646 du NIBSC
- **Spécificité** : les données de réactions croisées obtenues par le dispositif avec le fragment 7-84 PTH doivent être rapportées dans la notice. Les autres compétiteurs pertinents doivent être testés et les réactions croisées obtenues doivent être rapportées dans la notice.
- **Valeurs normales** : La population « normale » prise en référence doit être définie avec précision en décrivant notamment : nombre de sujets, l'âge, le sex ratio, le(s) lieu(x) de recrutement et la saison, la calcémie, le débit de filtration glomérulaire (évalué par une clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft et Gault ou, mieux MDRD) et le statut vitaminique D (évalué par la concentration sérique de 25 hydroxy vitamine D). Il est par ailleurs important de décrire le mode de calcul de l'intervalle de référence (méthode paramétrique ou non...) ainsi que le type d'échantillons sanguins utilisés (sérum, plasma EDTA...) en précisant s'ils ont bien été obtenus le matin à jeun.
- **Type de prélèvement** : le cas échéant, la notice doit rapporter les performances obtenues avec les échantillons sériques et plasmatiques. Une corrélation échantillons sériques/échantillons plasmatiques devra être affichée.
- **Interférences** : en plus des interférences habituelles (hémoglobine, bilirubine, lipides,...), la notice doit mentionner les données d'interférences avec le facteur rhumatoïde, les produits de contraste, les anticorps hétérophiles.

Recommandations aux biologistes

- Le biologiste devra porter une attention particulière à certaines performances du réactif utilisé notamment : la justesse (raccordement métrologique : au standard 79/500 ou dans l'attente d'un nouveau standard internationalement reconnu, à la préparation 95/646 du NIBSC), la spécificité (notamment vis à vis du fragment 7-84 PTH), la description des populations prises en référence pour l'établissement des valeurs normales.
- **Précaution concernant le type de prélèvement** : le type de prélèvement (sérum, plasma) peut dans certains cas influencer le résultat. Le cas échéant, le biologiste devra vérifier les informations s'y rapportant dans la notice (corrélation échantillons sériques/échantillons plasmatiques).