

Rapport du contrôle du marché des dispositifs de dosage de la ciclosporine Afssaps 2008-2009

Afssaps : Gaëlle LE BRUN, Françoise CHEVENNE, Jean Marc HATTCHOUEL
Experts : Bruno LACARELLE, Franck SAINT-MARCOUX, Annick MOULY-BANDINI

La ciclosporine (ou cyclosporine, CsA) est un immunosuppresseur utilisé notamment dans la plupart des protocoles de transplantation. Elle présente de nombreux effets secondaires, et compte tenu de sa pharmacocinétique sujette à une très forte variabilité inter-individuelle et de sa marge thérapeutique étroite, la surveillance des taux de CsA circulante s'impose. Au cours du temps, les protocoles ont considérablement réduit les concentrations de CsA pour limiter sa toxicité, grâce notamment à la prescription de cocktail de plusieurs immunosuppresseurs. Mais, depuis 2005, neuf signalements ont été déclarés en réactovigilance. Le problème décrit par les signalants porte sur des défauts de précision pour des échantillons de faibles concentrations. Compte tenu que les réactifs ont initialement été conçus pour mesurer des concentrations plus élevées, l'Afssaps a mis en place, en collaboration avec des experts, un contrôle du marché des dosages de ciclosporine afin de réaliser un état des lieux des dispositifs du marché français et d'étudier en particulier les performances de ces dispositifs pour les concentrations faibles.

Le contrôle du marché 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.

L'étude a montré que les données de performance mentionnées dans les notices pour les concentrations faibles semblent convenir à la pratique actuelle puisque parmi les sensibilités fonctionnelles affichées la plus élevée indique 40 ng/ml. Une utilisation pour un suivi des taux résiduels (C0) inférieurs à 100 ng/ml semble donc réalisable dans des conditions analytiques acceptables. La plupart des fabricants a adapté les concentrations des premiers calibrateurs (9 dispositifs / 10 prévoient désormais un premier point de gamme inférieur ou proche de 50 ng/ml) et/ou trouvé des solutions analytiques permettant aux dispositifs d'atteindre des performances de précision satisfaisantes pour les concentrations faibles. En revanche, le choix des fabricants d'afficher comme limite basse de plage de mesure la limite de détection analytique de leur dispositif (7 dispositifs/10) est plus discutable. Il devrait être préféré la limite de détection fonctionnelle afin de permettre à l'utilisateur de mieux juger du cadre d'utilisation possible du produit.

L'Afssaps a adressé aux fabricants concernés les non-conformités et remarques relevées lors de ce contrôle. L'Afssaps accompagne les fabricants pour la mise en conformité de leurs produits et/ou de leurs notices.

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

Recommandations aux fabricants

- Sensibilité fonctionnelle : la sensibilité fonctionnelle du dispositif doit figurer dans la notice
- Plage de mesure : la limite basse de la plage de mesure appropriée est, a minima, la sensibilité fonctionnelle. Dans le cas où l'industriel souhaite fixer une concentration inférieure, la précision attendue (coefficient de variation) à cette concentration doit être mentionnée.
- Exactitude (justesse) : le dispositif doit être corrélé à la technique de référence, c'est-à-dire la chromatographie liquide haute performance couplée ou non à la spectrométrie de masse. Le biais attendu du dispositif avec la technique de référence doit être indiqué dans la notice s'il existe.
- Interférences pertinentes : en plus des interférences généralement recherchées (hémoglobine, lipides, bilirubine,...), il est recommandé de rechercher a minima les dérivés monohydroxylés de la ciclosporine (métabolites AM9 et AM1) et la ciclosporine N-déméthylée (AM4N)