

BIO MED 2024

LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

JEUDI 23 &
VENDREDI 24
MAI 2024

IPBGLR : validation d'un nouvel index de PTH et son utilisation pour le suivi universel longitudinal de la parathormone chez le patient dialysé

Aurelié Lecour, Biologiste Médical
Matthieu Bernier, Biologiste Médical

Groupe INOVIE CBM

IPBGLR : validation d'un nouvel index de PTH et son utilisation pour le suivi universel longitudinal de la parathormone chez le patient dialysé.

A.LECOUR¹, D.GUINAULT², C.ROSSIGNOL¹, L.MERLOT³, C.ROUVELLAT⁴, M.LABARTHE¹, A.DELARCHE², D.MILONGO², P.DAHAN², T. JAUDON¹, M.BERNIER¹.
1- INOVIE CBM; 2-CLINIQUE NEPHROLOGIE ST EXUPERY; 3- INOVIE SYNAIRBIO; 4- INOVIE AIRBIO



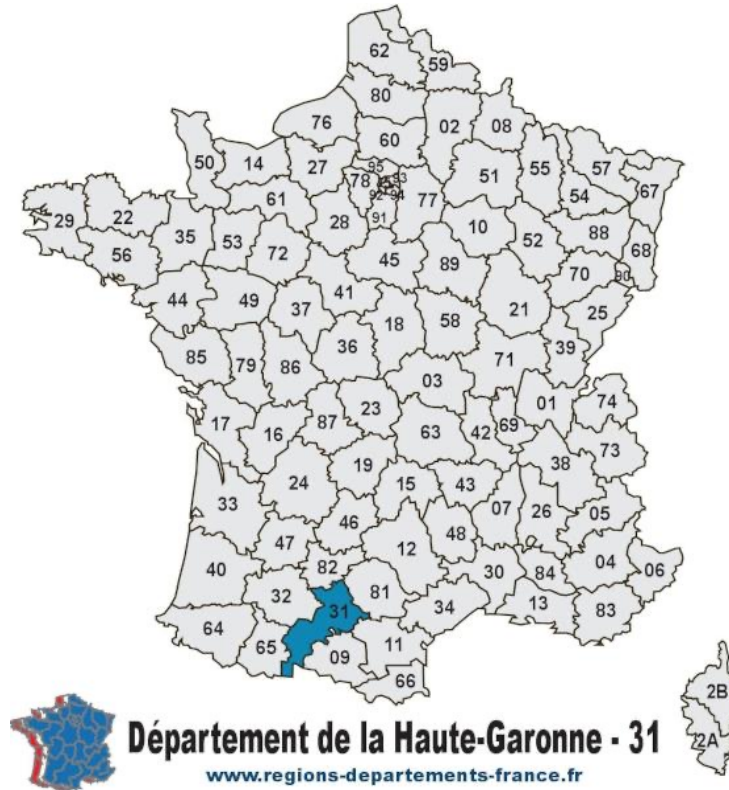
Partenariat

- **Clinique St EXUPERY**
 - 11 implantations d'hémodialyses

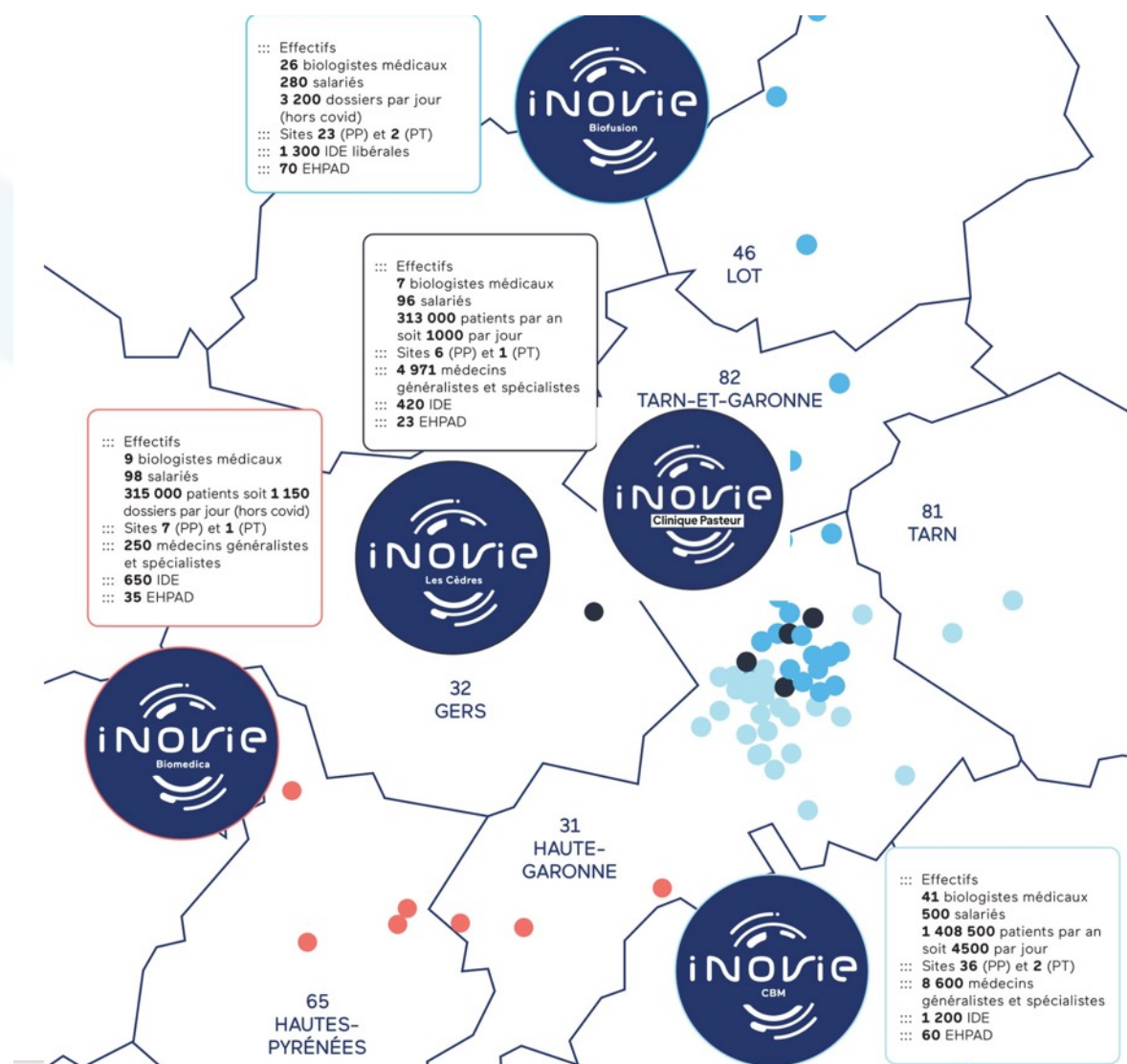
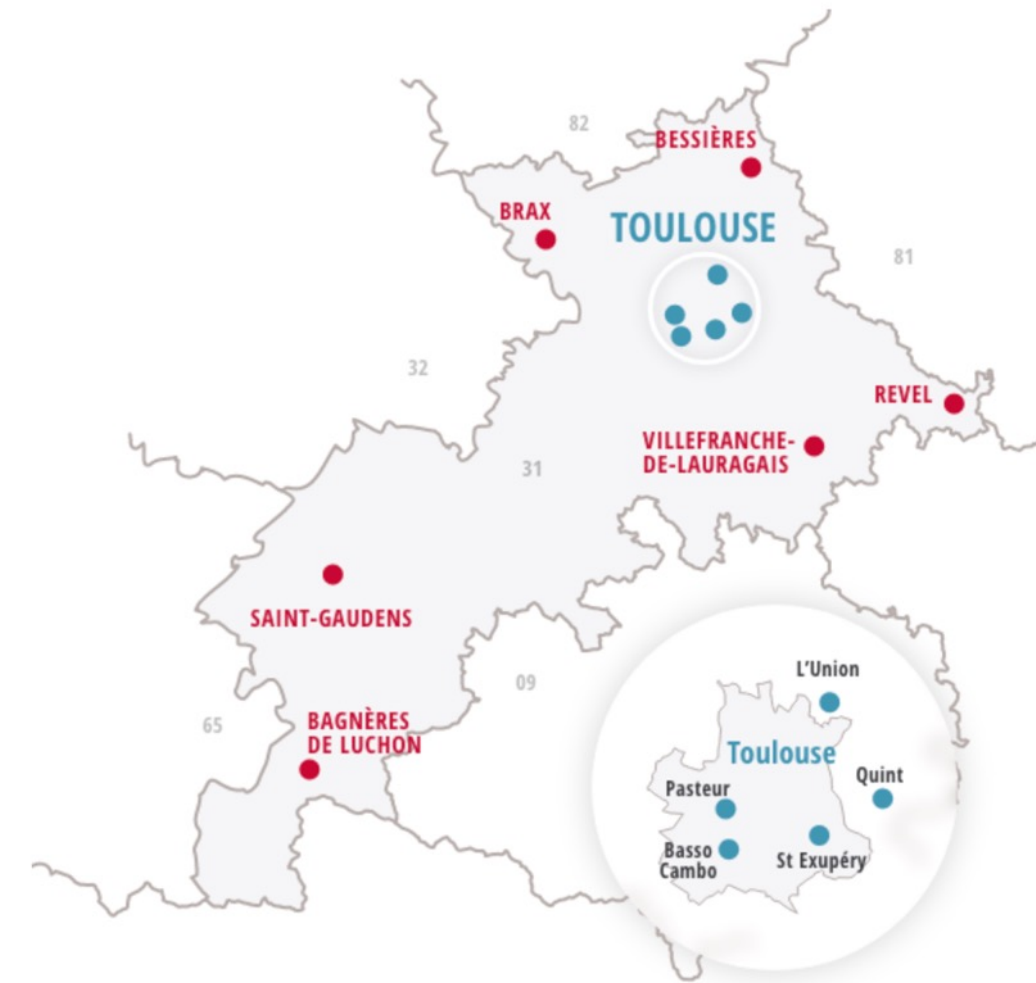
- **LBM Inovie CBM**
 - 3 plateaux techniques
 - 41 sites
 - 7 établissements de soins

- **LBM Inovie SYNAIRBIO**
 - 3 plateaux techniques
 - 26 sites
 - 3 établissements de soins

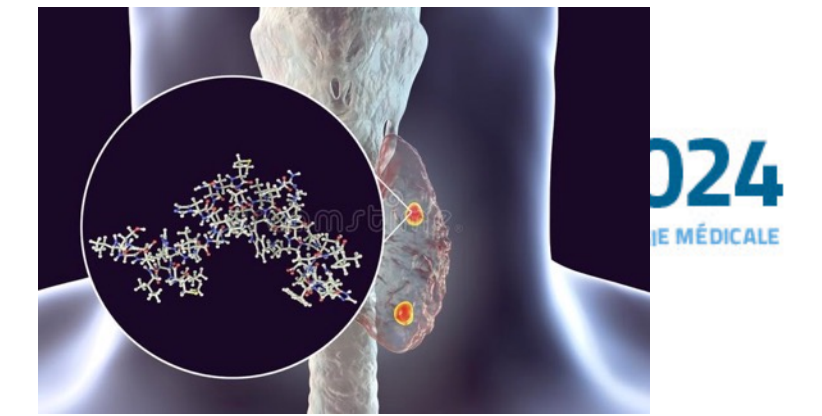
- **LBM Inovie AIRBIO**
 - 1 plateaux techniques
 - 5 sites



11 implantations d'hémodialyse
en Haute-Garonne

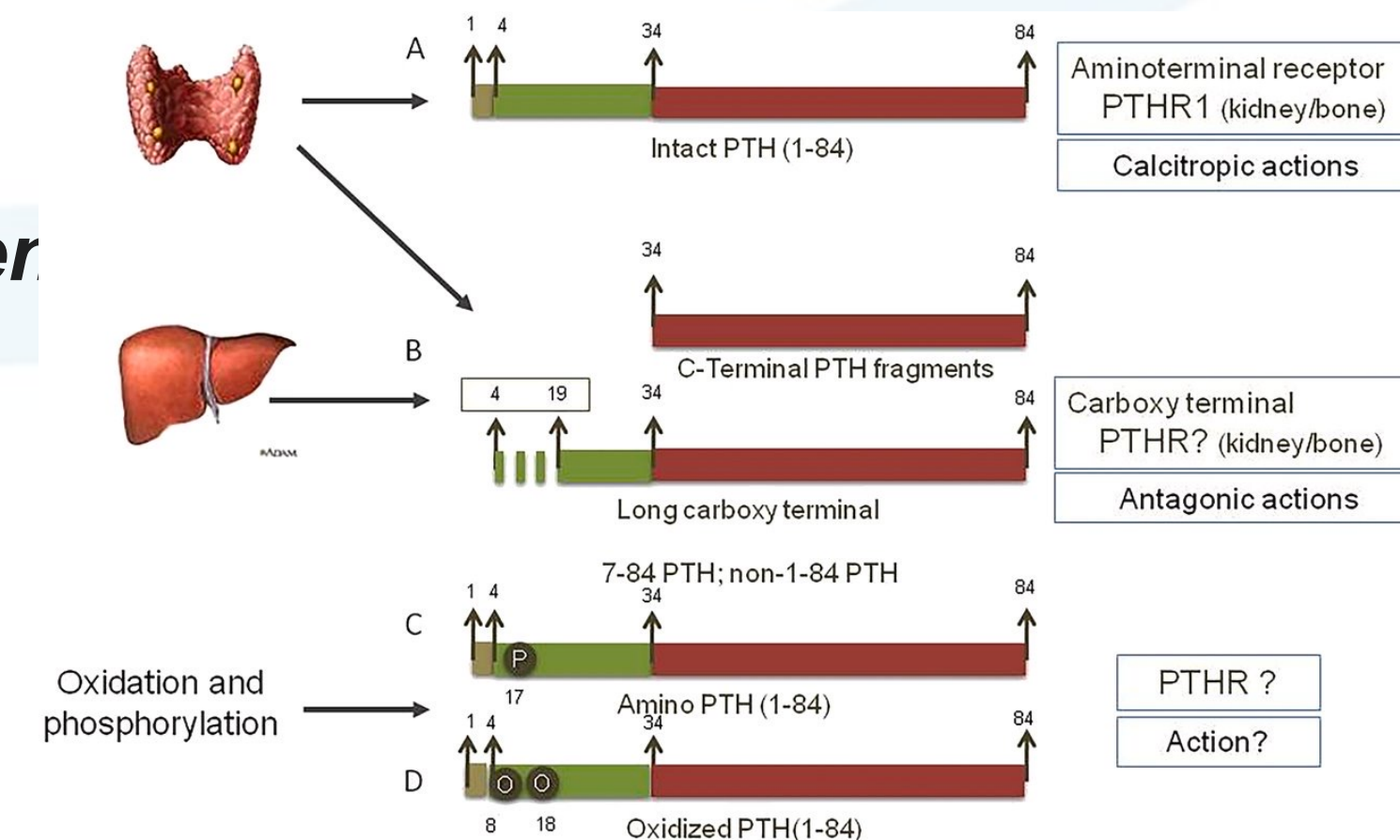
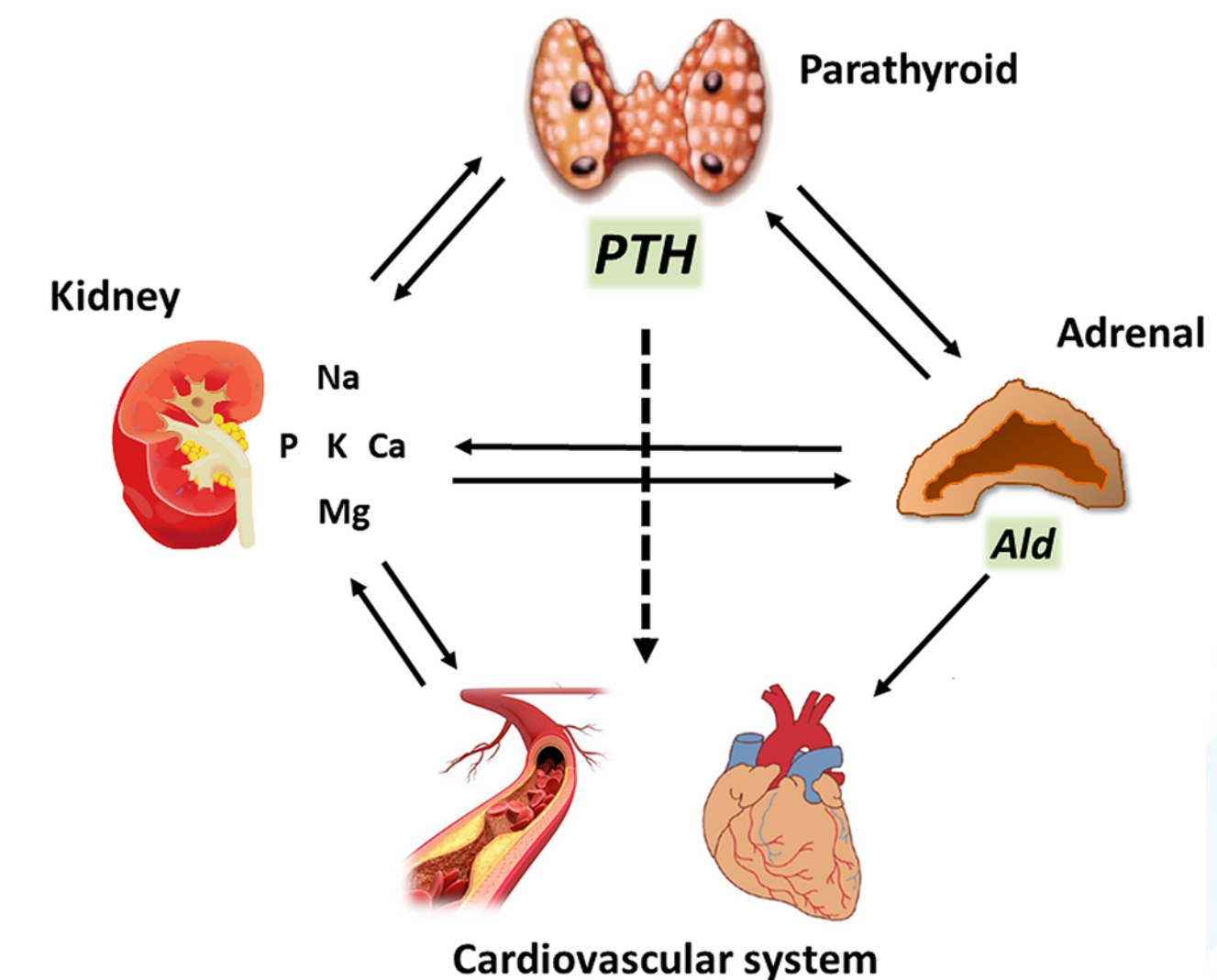


PTH = parathormone



- La **PTH** ou encore hormone parathyroïdienne est une hormone peptidique sécrétée par les glandes parathyroïdes qui **joue un rôle majeur dans la régulation de la répartition du calcium** dans l'organisme.
- Son rôle principal est de stimuler la libération de calcium par les os et la réabsorption du calcium au niveau des reins pour augmenter le taux de calcium sanguin.
- Effet « hyper-calcémiant » et « hypo-phosphorémiant ».
- Dans le sang, on trouve l'hormone intacte (PTH 1-84) mais aussi des fragments qui compliquent le dosage.

Le foie joue un rôle majeur dans le catabolisme de l'hormone parathyroïdienne. La demi-vie de la PTH 1-84 est courte, d'environ de deux à quatre minutes. Les fragments C-terminaux ont une demi-vie plus longue (× 10).

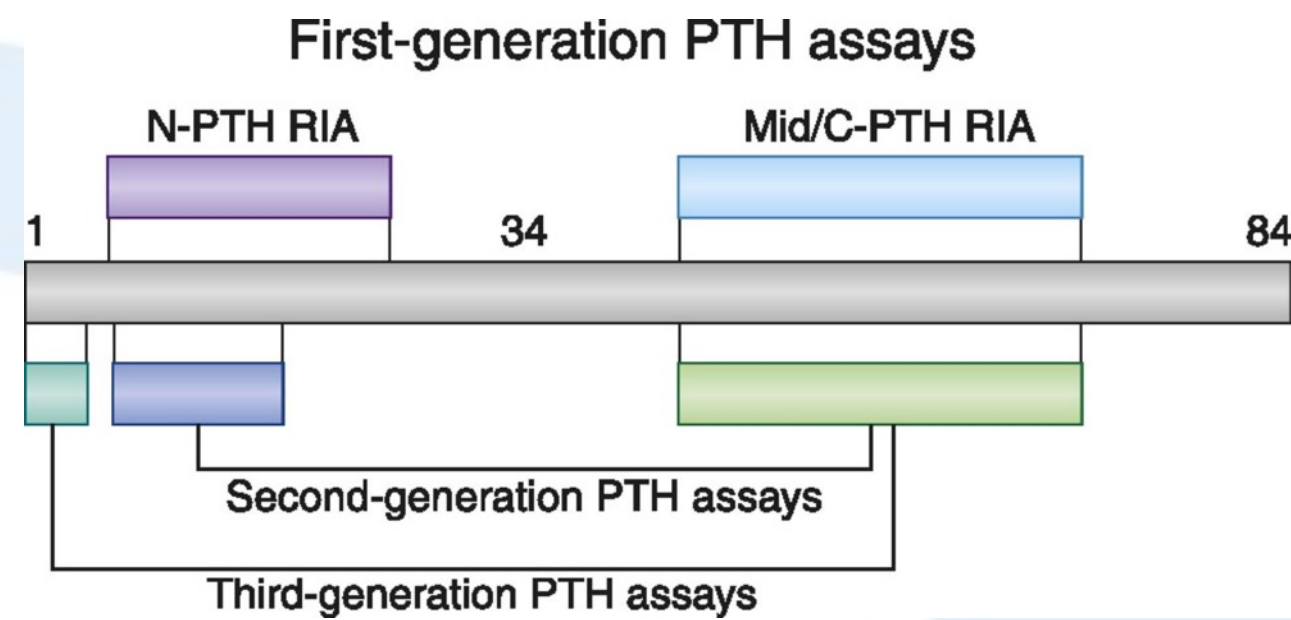


Dosage de la PTH

- Le dosage de la parathormone est préconisé en cas :
 - ✓ hypercalcémie (taux trop élevé de calcium dans le sang)
 - ✓ anomalies de l'équilibre phosphocalcique,
 - ✓ bilan exploration calculs rénaux (lithiase rénale)
 - ✓ suivi des personnes atteintes d'insuffisance rénale en dialyse,
 - ✓ orienter le diagnostic en cas de carence en vitamine D.



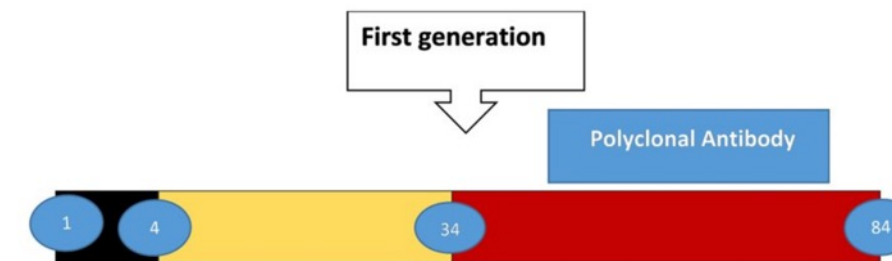
Génération des tests PTH



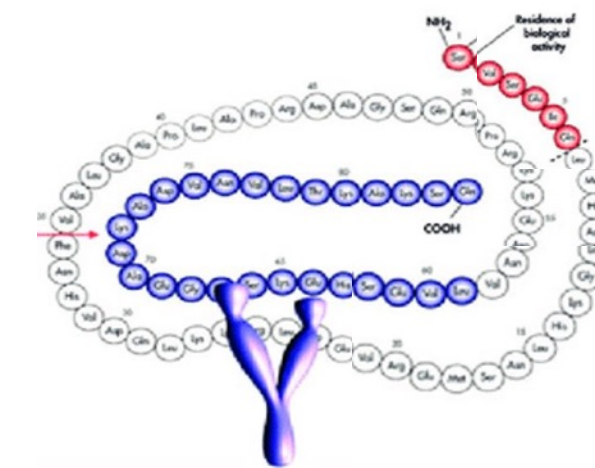
intact 1-84

fragments PTH

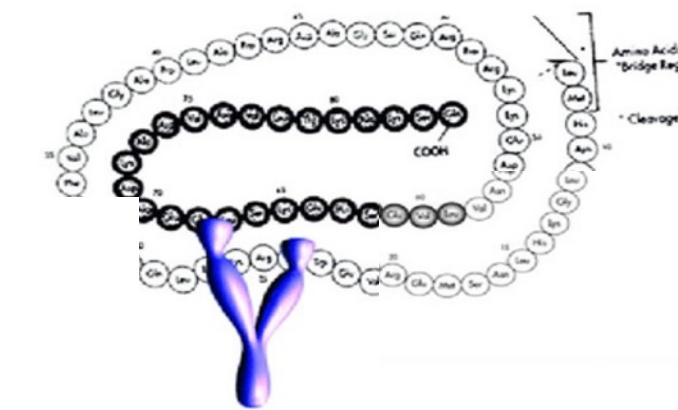
1990 : 1er génération



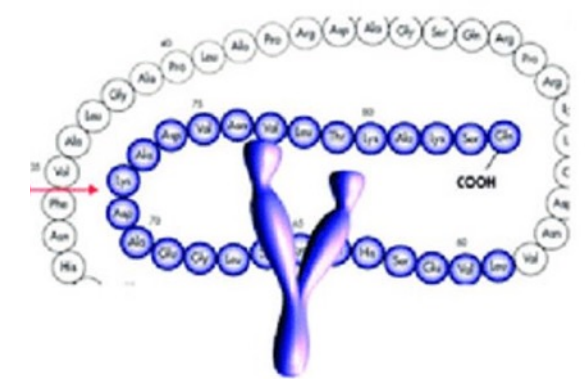
PTH (1-84)



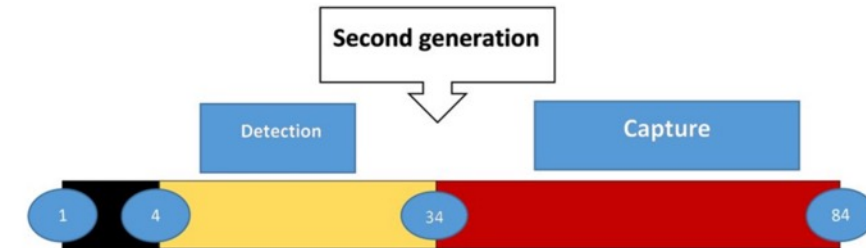
PTH (7-84)



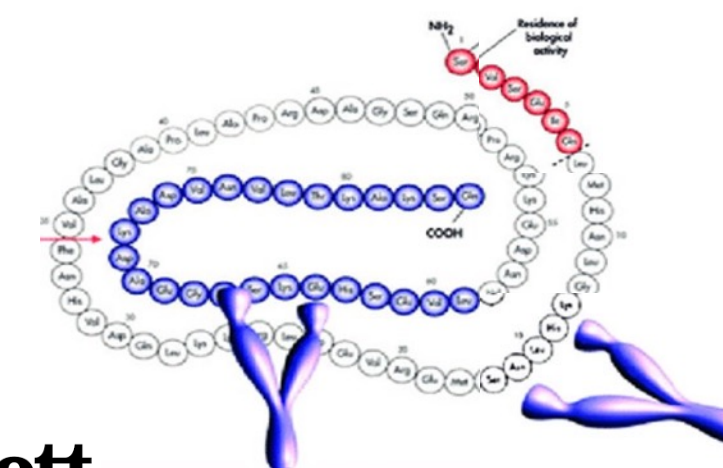
C-terminal PTH fragments



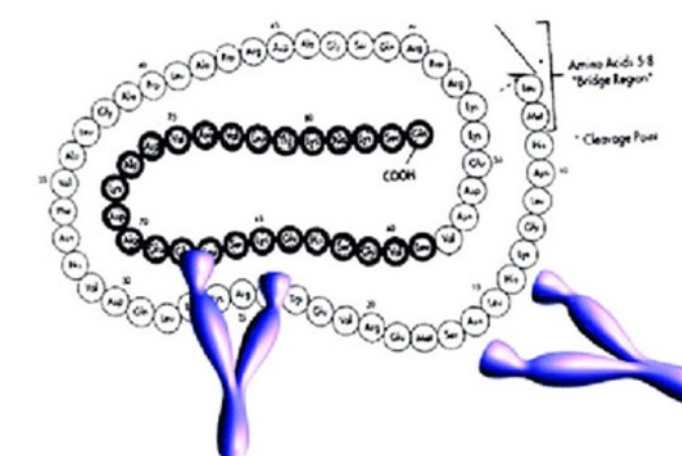
2000 : 2nd génération



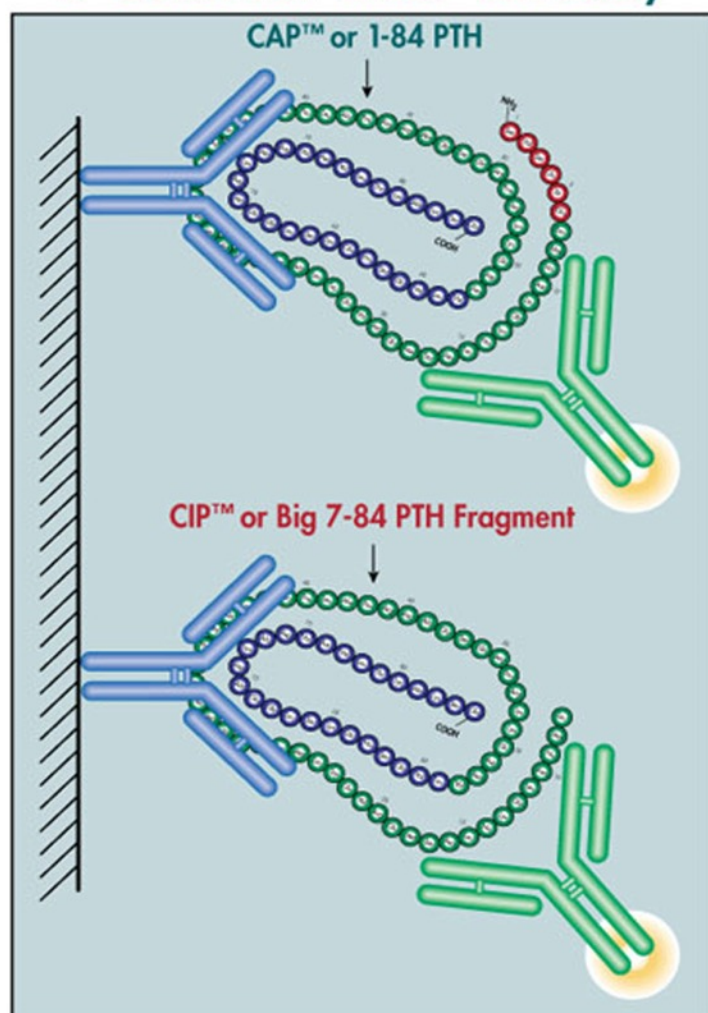
PTH (1-84)



PTH (7-84)

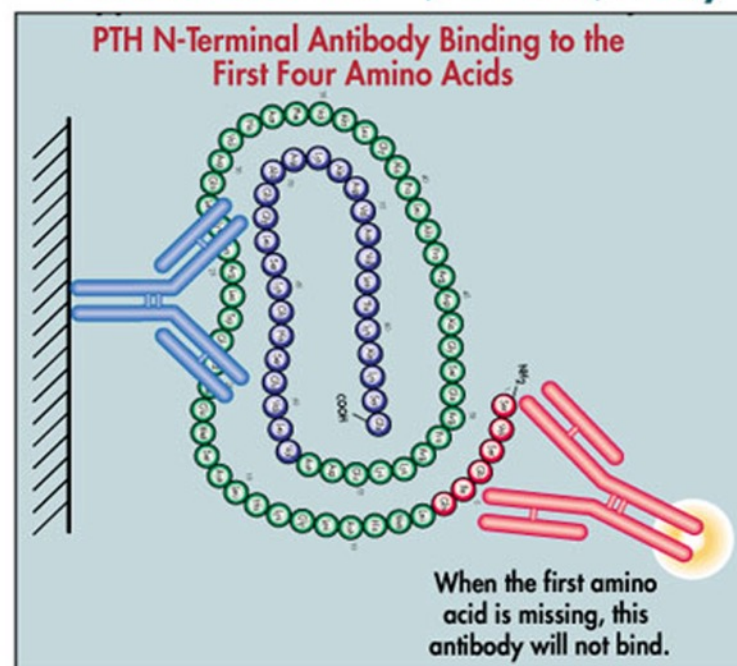


2nd Generation "Intact" PTH Assay



2nd & 3rd Generation PTH Assays

3rd Generation CAP™ (1-84 PTH) Assay

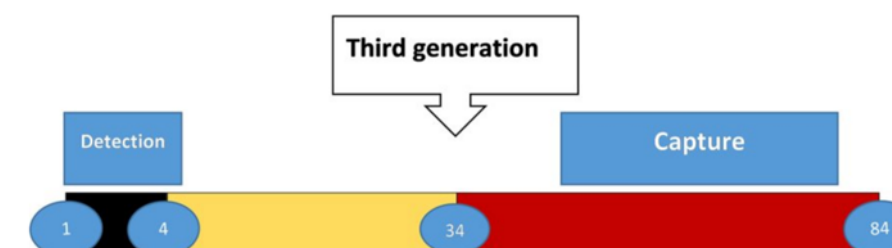


SIEMENS Healthineers

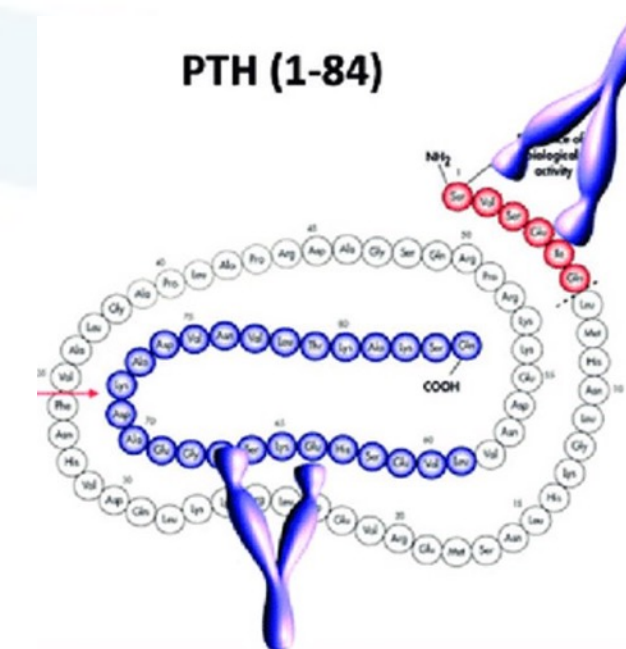
Roche Diagnostics

Abbott

2010 : 3ème génération



PTH (1-84)



DiaSorin

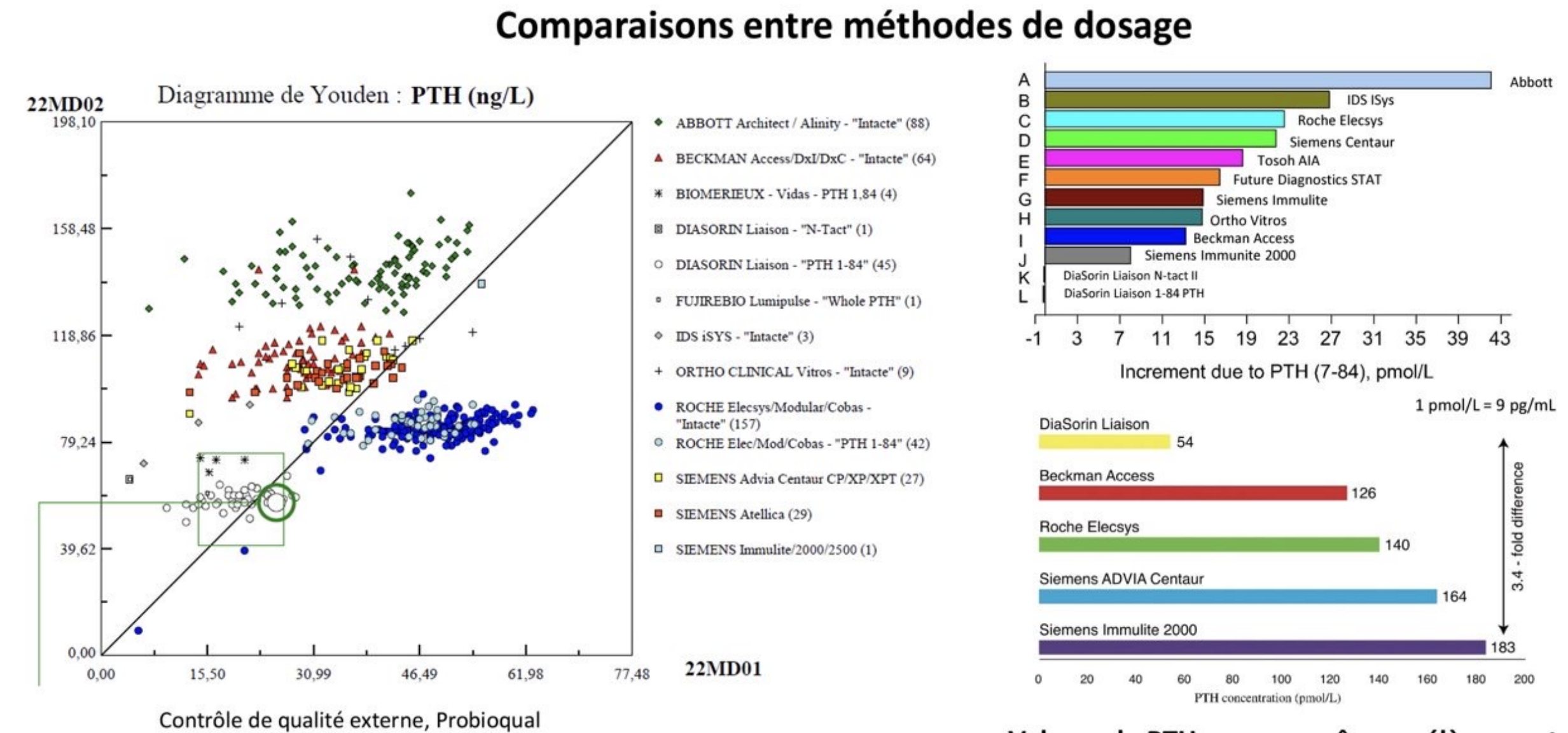
Valeurs de PTH de référence et méthode de dosage

Quelles valeurs de référence utiliser pour la PTH ?

Trouse	Normes fournisseur	Normes établies (pg/mL)
2^{ème} génération		
Abbott Architect	15 – 68,3	16,3 – 64,7
Beckman Access	12 – 88	10,1 – 47,4
Diasorin Liaison N-tact	17,3 – 72,9	21,3 - 68,2
Ortho Vitros	7,5 – 53,5	10,8 – 47,5
Roche Elecsys	15 – 65	13,7 – 50,2
Scandibodies Total Intact PTH	14 – 66	7,8 – 49,7
Siemens Immulite	12 – 65	5,4 – 57,1
3^{ème} génération		
Diasorin Liaison 1-84	5,5 – 38,4	4,6 – 25,8
Scandibodies Ca-PTH IRMA	5 – 39	6,8 – 30,8

240 sujets en bonne santé
25OHD > 30 ng/mL
DFG (MDRD) > 60 mL/min/1,73m²

Cavalier, *Nephrol Dial Transplant*, 2012



Valeurs de PTH pour un même prélèvement

Sturgeon, *Clin Chim Acta*, 2017

Variabilités inter-techniques
Importance d'un suivi avec la même méthode de dosage

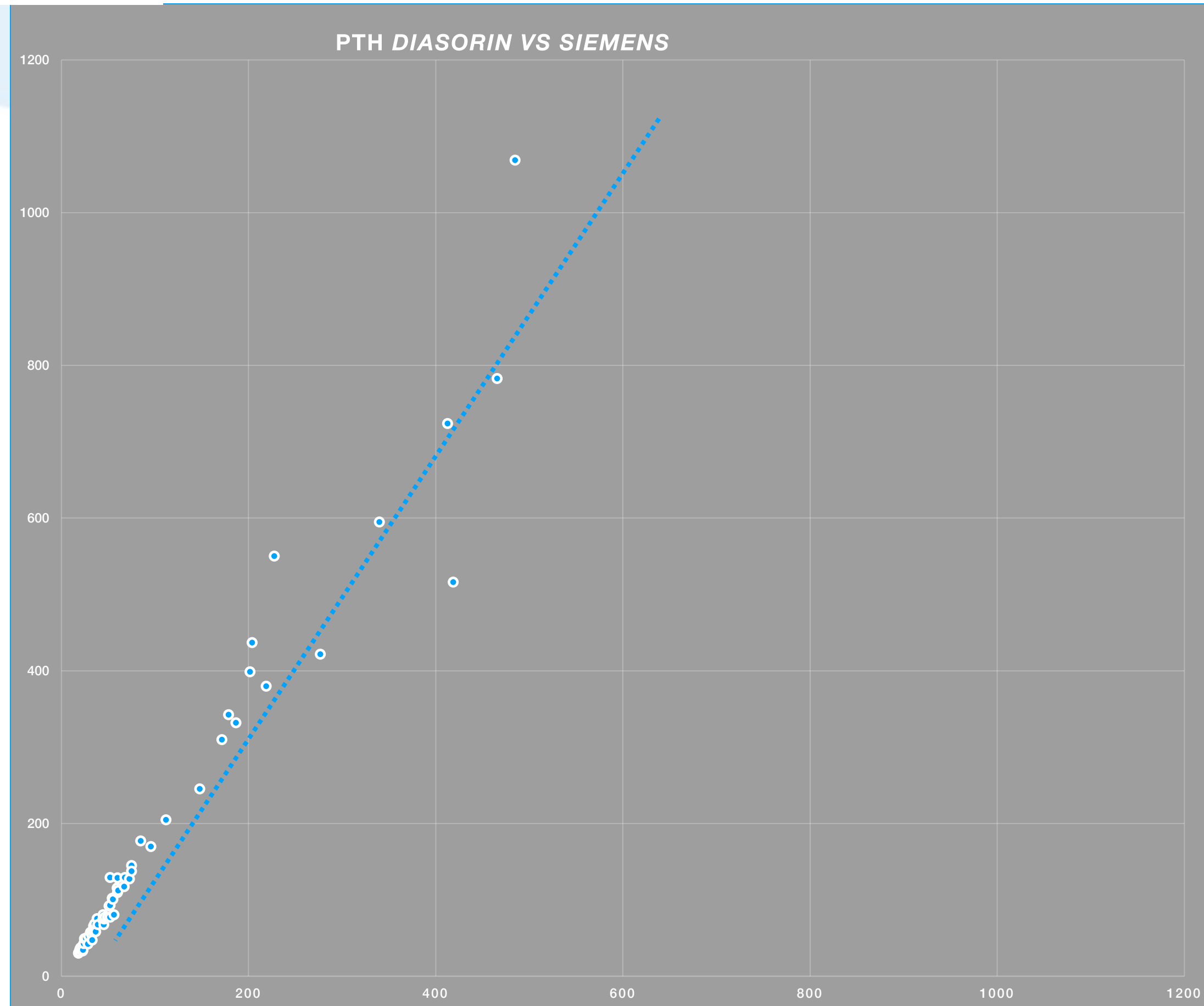
Selon F. Fraissinet & D. Guénet (CHU ROUEN, 2022)

Hypothèse

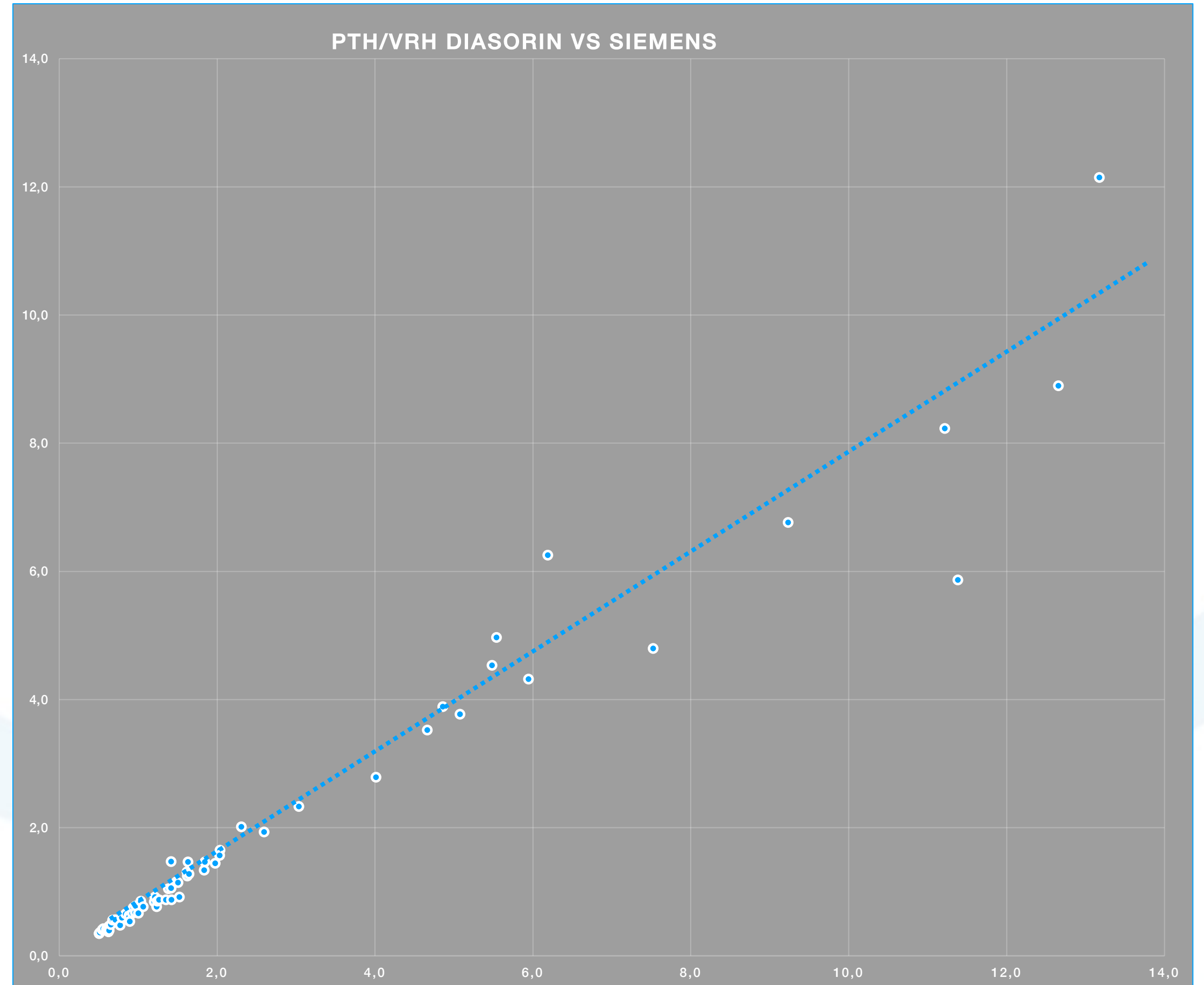
- Il existe **plusieurs tests fournis par plusieurs fabricants** pour doser la PTH et **2 générations de réactifs** sur le marché. Les plus répandus sont ceux de Siemens, Abbott, Roche ou Diasorin.
- Chacune de ces méthodes **produit des valeurs différentes** rendant le **suivi** des patients chroniques comme les patients sous dialyse **difficile** dès qu'un **changement de technique** intervient.
- **L'idée** **nouvel index qui pourrait permettre de normaliser les mesures des différentes méthodes** afin de rendre les résultats comparables et de permettre un suivi des patients indépendamment du réactif utilisé; comme l'INR pour le suivi des patients sous traitement AVK

Etudes préliminaires

PTH DIASORIN vs SIEMENS et PTH/VRH (n=65)



DiaSorin



DiaSorin

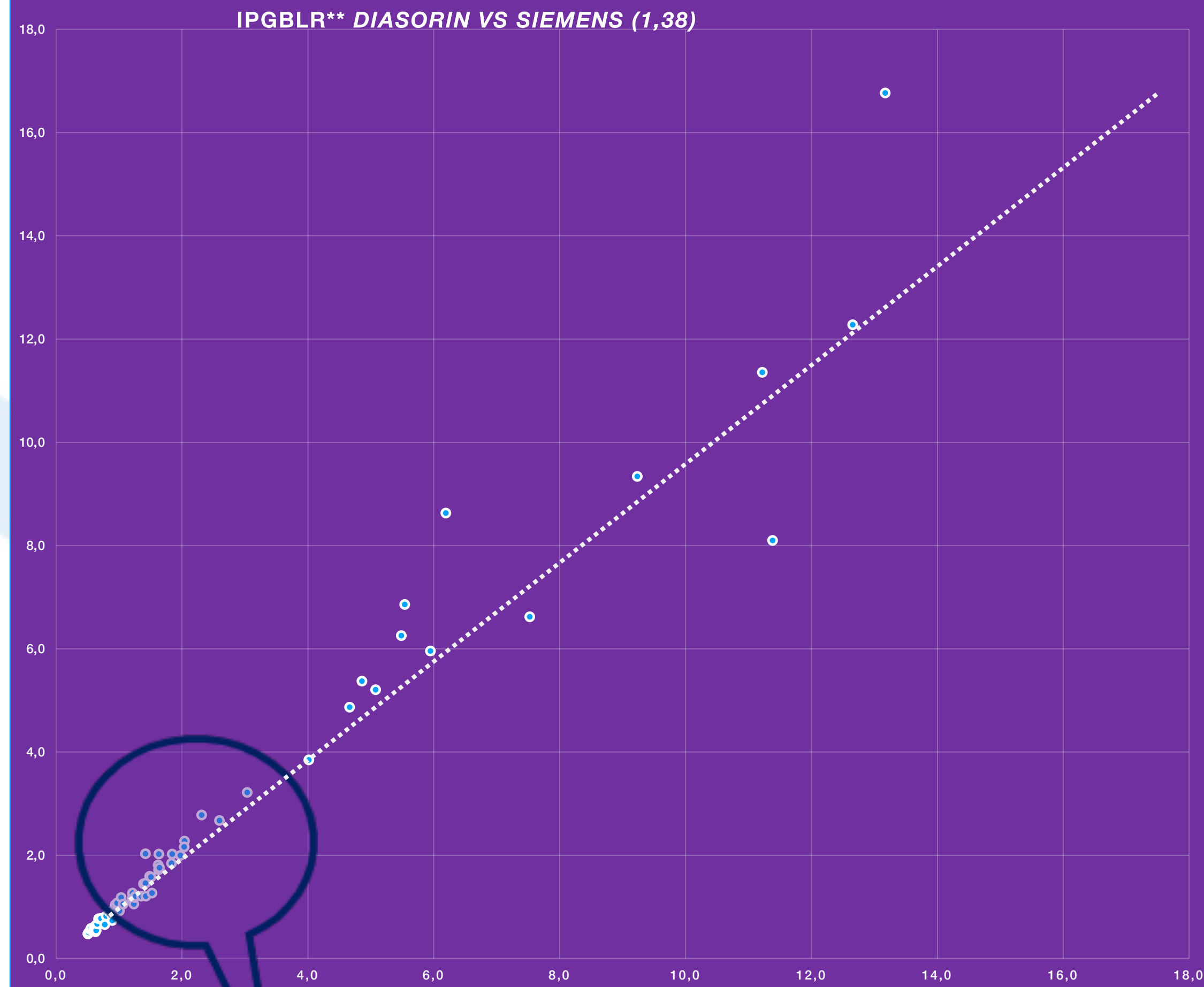
PTH	DIASORIN	ATELLICA
VRH	36,8	88

Impact VRH sur corrélation méthode

Normalisation des dosages = index PTH avec calcul indice de chaque méthode

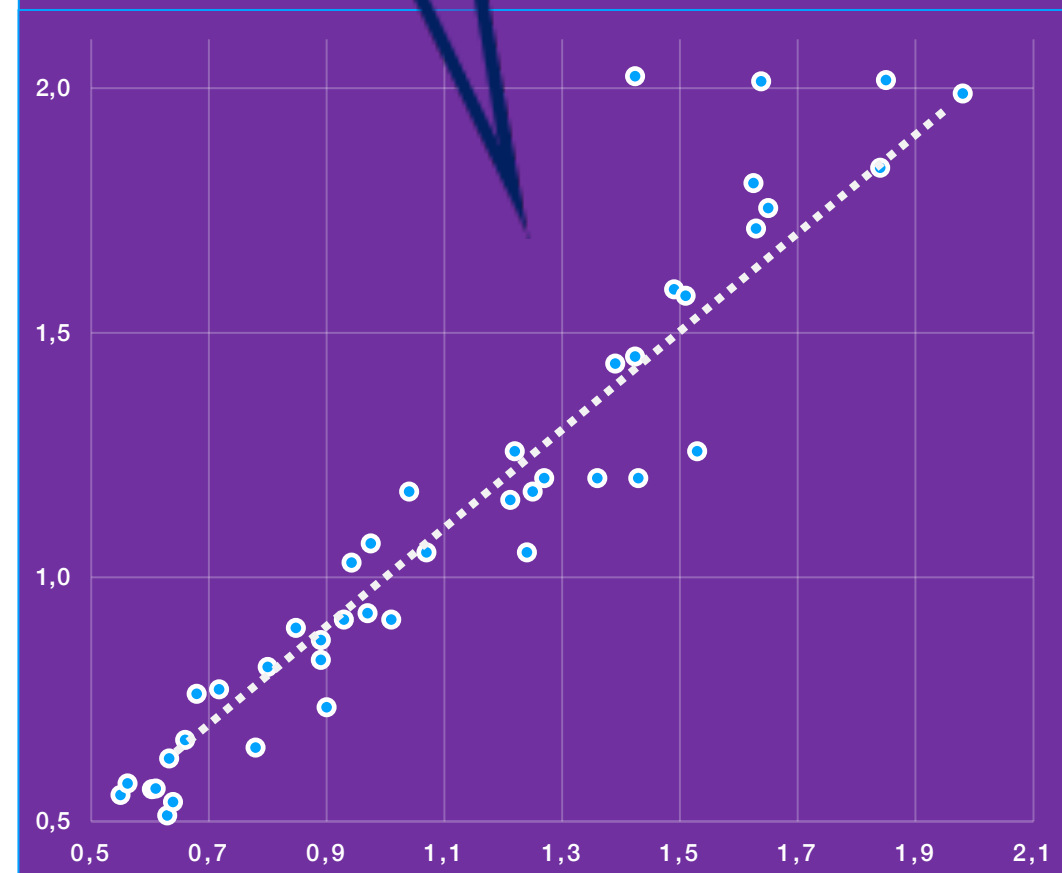
- **INDEX de PTH** permettrait de **normaliser les résultats** entre les réactifs avec **un indice pour chaque réactif**
 - **IPGBLR*** = Index de PTH_A = PTH méthode A / VRH_A x indice_A
 - **IPGBLR*** = Index de PTH_B = PTH méthode B / VRH_B x indice_B
 - Choix arbitraire Indice = 1 pour DIASORIN permet de calculer
 - **Indice_B** = moyenne (PTH méthode A / VRH_A) / (PTH méthode B / VRH_B)

IPBGLR*
N = 65



DiaSorin

CBM Inovie mai 2022



PTH DIASORIN vs SIEMENS

Indice 1,38 "65 patients"

Approche EEQ (CONTROLE DE QUALITE EXTERNE)

- ❑ Et pour les autres techniques non réalisées au laboratoire ?
- ❑ **EEQ = EVALUATION EXTERNE QUALITE**
- ❑ Approche en étudiant les **résultats des EEQ PTH 2021**
- ❑ Cela pourrait permettre d'appréhender **les indices pour 2 autres méthodes ROCHE et ABBOTT** et de confirmer notre indice entre **SIEMENS et DIASORIN**

IPBGLR* : résultat des EEQ 2021



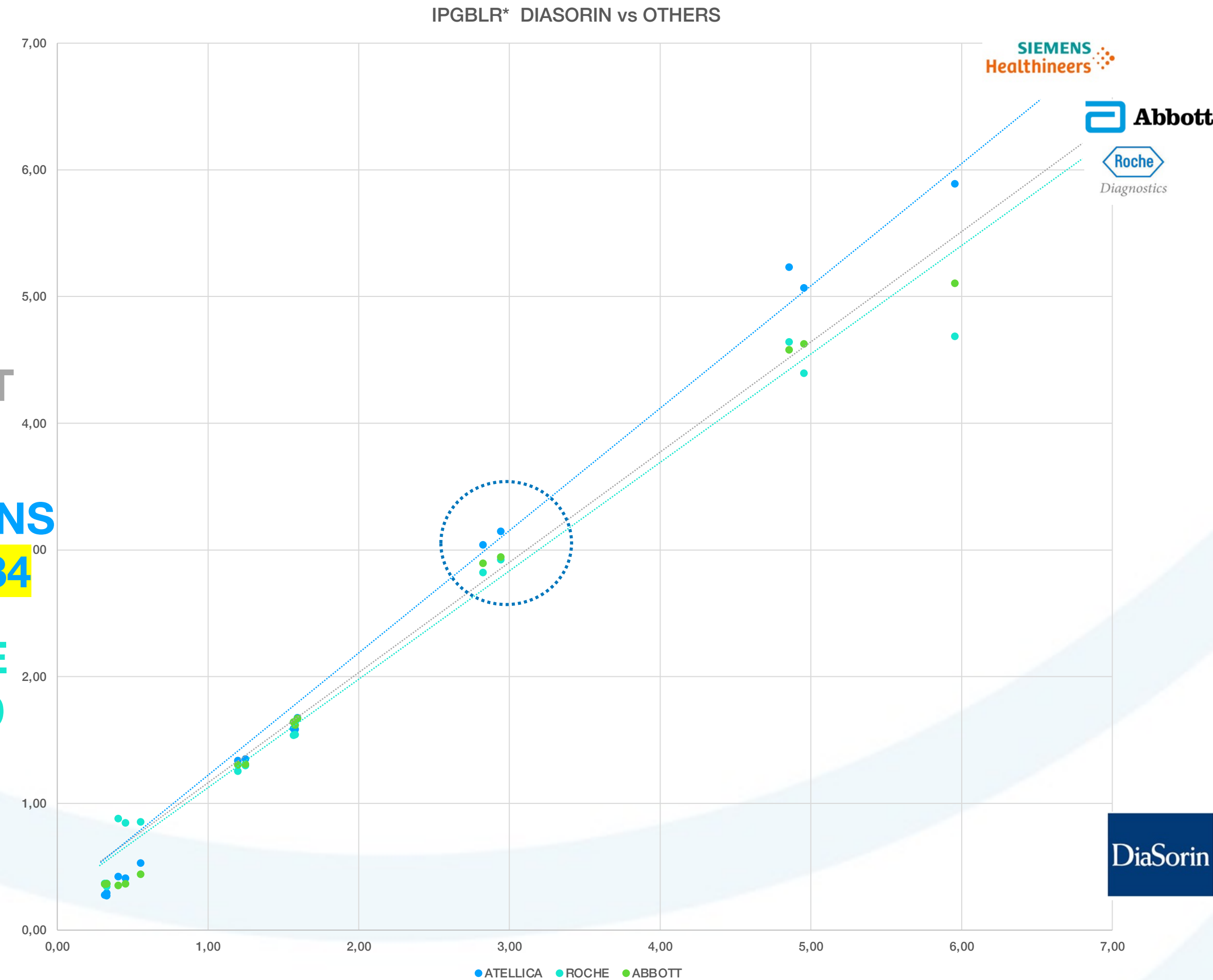
	DIASORIN	ATELLICA	ROCHE	ABBOTT		
INDICE	1	1,34	1,19	0,77		MBE
	IPGBLR*	IPGBLR*	IPGBLR*	IPGBLR*		
	DIASORIN	ATELLICA	ROCHE	ABBOTT	Moyenne	Ecart type
21MD04	0,33	0,27	0,37	0,36	0,33	0,04
21MD10	0,32	0,28	0,37	0,36	0,33	0,04
22MD04	0,33	0,29	0,34	0,36	0,33	0,03
21MD01	0,45	0,41	0,84	0,36	0,52	0,22
21MD07	0,41	0,42	0,88	0,35	0,51	0,24
22MD01	0,55	0,53	0,85	0,44	0,59	0,18
21MD09	1,20	1,34	1,25	1,30	1,27	0,06
21MD05	1,25	1,35	1,30	1,31	1,30	0,04
22MD02	1,58	1,58	1,54	1,62	1,58	0,03
21MD12	1,57	1,59	1,54	1,64	1,58	0,04
21MD02	1,60	1,67	1,67	1,67	1,65	0,04
21MD08	2,83	3,04	2,82	2,89	2,90	0,10
21MD06	2,94	3,15	2,92	2,94	2,99	0,11
21MD11	4,95	5,07	4,39	4,62	4,76	0,31
21MD03	4,86	5,23	4,64	4,58	4,83	0,29
22MD03	5,96	5,89	4,68	5,10	5,41	0,62

2,9 ABBOTT
Indice 0,77

3,0 SIEMENS
Indice 1,34

2,8 ROCHE
Indice 1,19

2,8 DIASORIN
Indice 1



Design de l'étude



Objectifs

- **Principal:** déterminer la corrélation entre les valeurs de PTH obtenues par 4 différentes techniques et l'index IPBGLR
- **Secondaires:** déterminer les profils cliniques des patients ayant une bonne ou une mauvaise corrélation entre les valeurs de PTH obtenues par différentes techniques et l'index IPBGLR

Validation projet étude 2022: index de PTH

- Etude de validation de l'*index IPBGLR* pour le suivi de la PTH des patients dialysés
 - Dr Matthieu Bernier et Dr Damien Guinault
- Project Title :
 - Homogénéisation de la mesure de la PTH chez des patients dialysés : intérêt de l'IPGBLR
- IRB ID : 202201169
- IRB Accreditation number: 198711



Institutional Review Board (I.R.B.)
MONTPELLIER UNIVERSITY HOSPITAL

APPROVED

12 juillet 2022

Etude étape 1 : sélection patients et tubes PTH (mai 2023)

Sélection échantillons PTH pour phase 2 sur liste patient DIALYSE

CLINIQUE
S^tEXUPÉRY
Votre santé, l'exigence qui nous rassemble.



n = 150

T0

INOVIE • CBM



Muret



n = 136

T2

-20°C



n = 136

T4

T6-8



Etude étape 2 : dosage 4 méthodes PTH (10 mai 2023)

-20°C

Dosage PTH CBM



n = 136



+4°C



Dosage PTH SYNAIRBIO



n = 136



Diagnostics

+4°C

Dosage PTH AIRBIO



n = 136



+4°C

T-2

T0

T2

T4

T6



Résultat de l'étude



Votre santé, l'exigence qui nous rassemble.

Caractéristiques de la population

N = 136

Dosage 4 méthodes 136/136

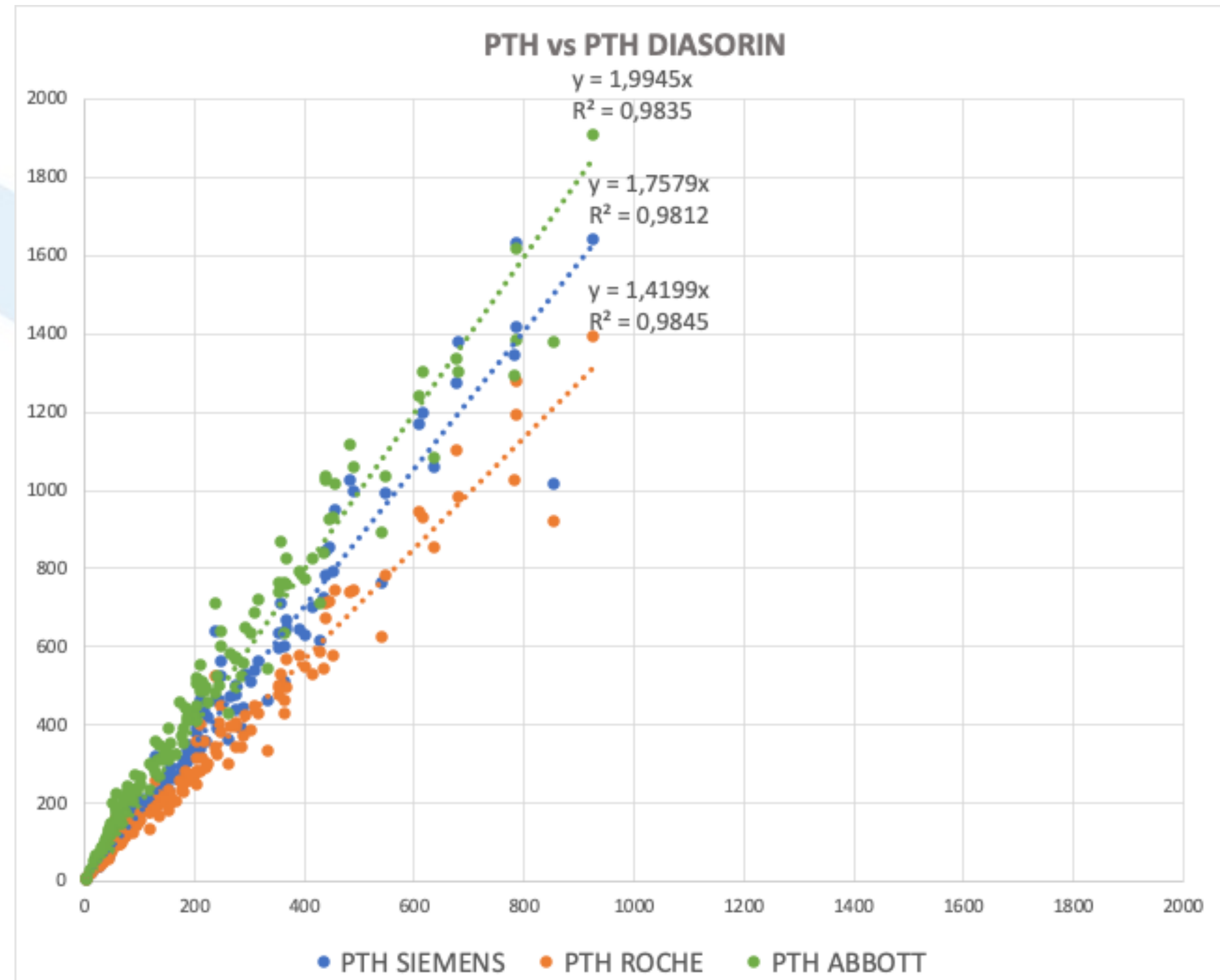
Table 4. Caractéristiques biologiques de la population

Variable	n	Population
Hémoglobine	136	
Mean (\pm SD)		11.37 (\pm 1.16)
Median (25% ; 75%) [Minimum ; Maximum]		11.40 (10.70 ; 12.10) [8.30 ; 14.70]
Calcium	136	
Mean (\pm SD)		87.07 (\pm 6.02)
Median (25% ; 75%) [Minimum ; Maximum]		87.00 (83.00 ; 90.25) [73.00 ; 105.00]
Phosphore	136	
Mean (\pm SD)		48.85 (\pm 17.04)
Median (25% ; 75%) [Minimum ; Maximum]		47.00 (35.75 ; 59.00) [18.00 ; 111.00]
Phosphatases alcalines	136	
Mean (\pm SD)		111.62 (\pm 78.49)
Median (25% ; 75%) [Minimum ; Maximum]		87.00 (72.75 ; 115.00) [46.00 ; 630.00]
Ferritine	136	
Mean (\pm SD)		459.31 (\pm 327.35)
Median (25% ; 75%) [Minimum ; Maximum]		385.00 (222.50 ; 627.75) [14.00 ; 1 682.00]

Table 1. Caractéristiques démographique de la population

Variable	n	Population
Sexe, n (%)	136	
F		65 (47.79)
M		71 (52.21)
Age	136	
Mean (\pm SD)		75.19 (\pm 11.37)
Median (25% ; 75%) [Minimum ; Maximum]		76.00 (67.00 ; 84.00) [43.00 ; 96.00]
BMI	134	
Mean (\pm SD)		25.94 (\pm 5.51)
Median (25% ; 75%) [Minimum ; Maximum]		25.55 (22.07 ; 29.17) [16.21 ; 42.76]
Missing		2

Comparaison résultat PTH vs PTH DIASORIN



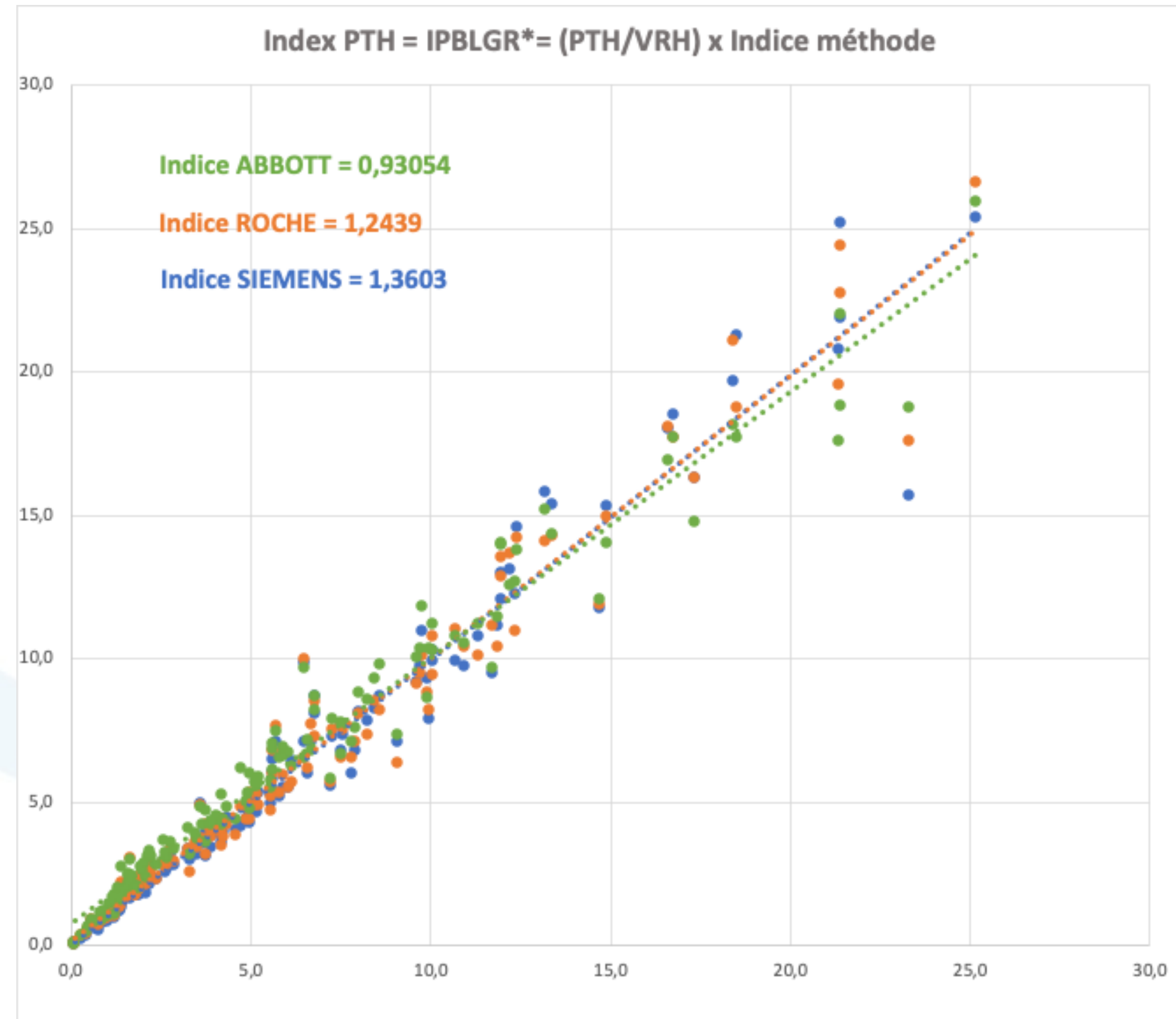
**Dosage de la PTH chez le patient dialysé :
PTH DIASORIN vs autres méthodes (SIEMENS, ROCHE, ABBOTT)**

Utilisation de l'IPBGLR (n=136)

IPBGLR* = Index de PTH
= PTH / VRH x indice
méthode

	PTH/VR	PTH/VR	PTH/VR	PTH/VR
	DIASORIN	SIEMENS	ROCHE	ABBOTT
VHR	36,8	88	65	68,3
Indice méthode	1	1,3603	1,2439	0,93054

VHR	36,8	88	65	68,3
Indice méthode	1	1,3603	1,2439	0,93054



Utilisation IPBGLR pour le suivi du dosage de la PTH chez le patient dialysé : DIASORIN vs autres méthodes (SIEMENS, ROCHE, ABBOTT)

Analyse statistique (8/23)

Nicolas Molinari (nicolas.molinari@inserm.fr)

Department of Statistics, Montpellier University Hospital, Montpellier University, Montpellier, France

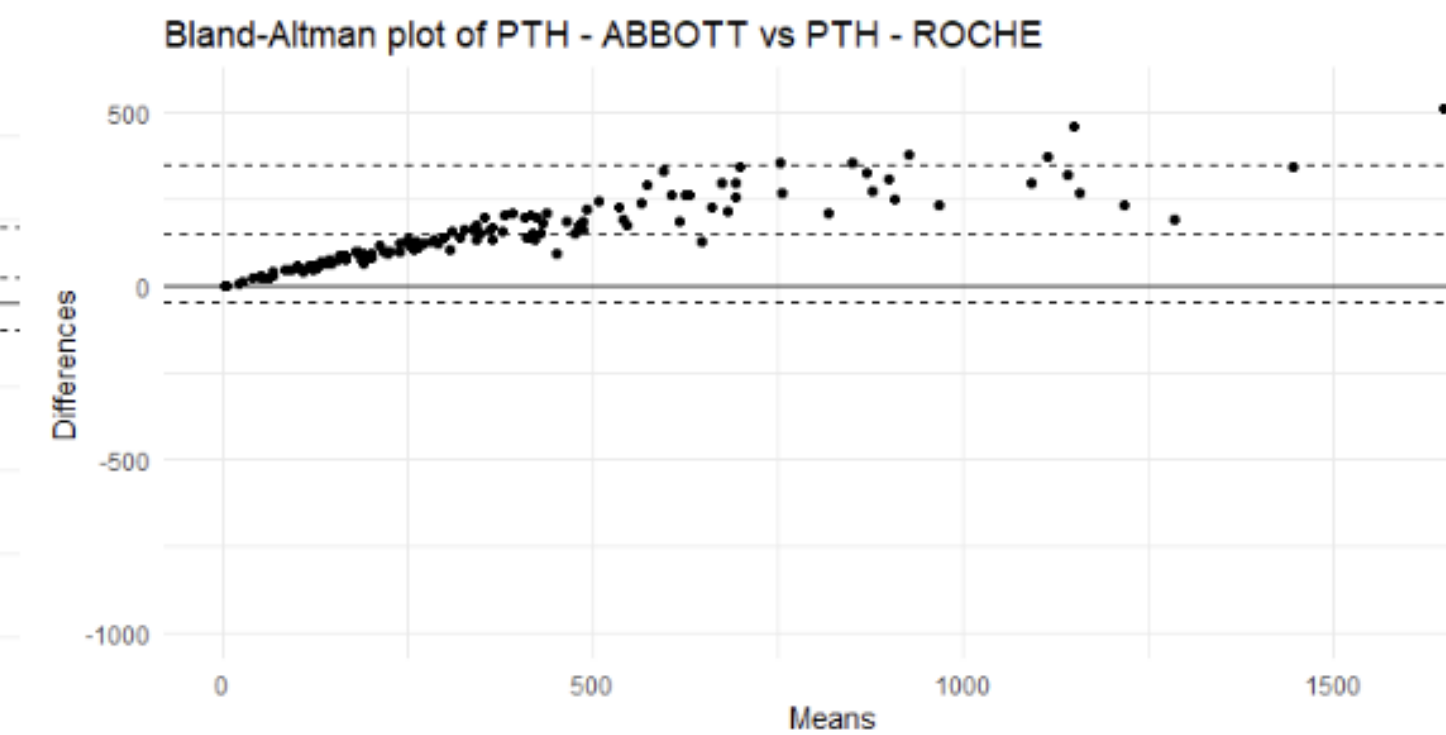
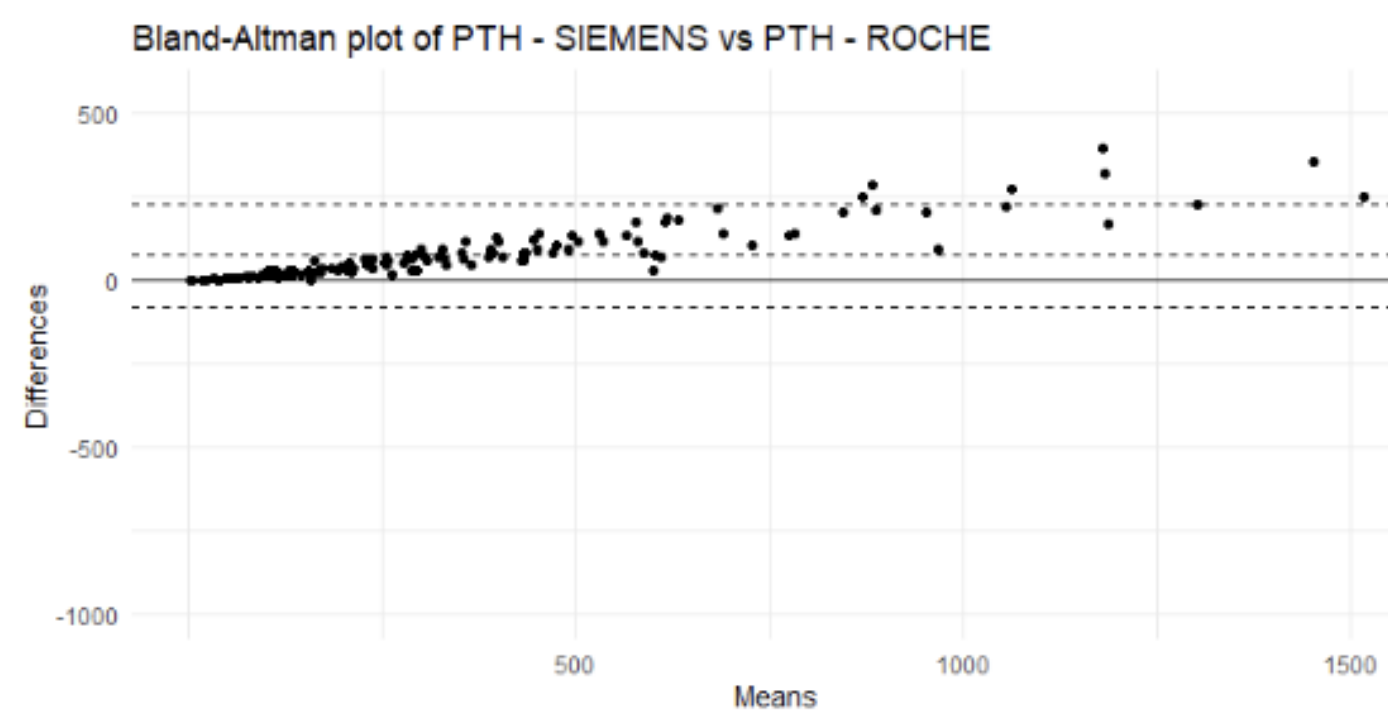
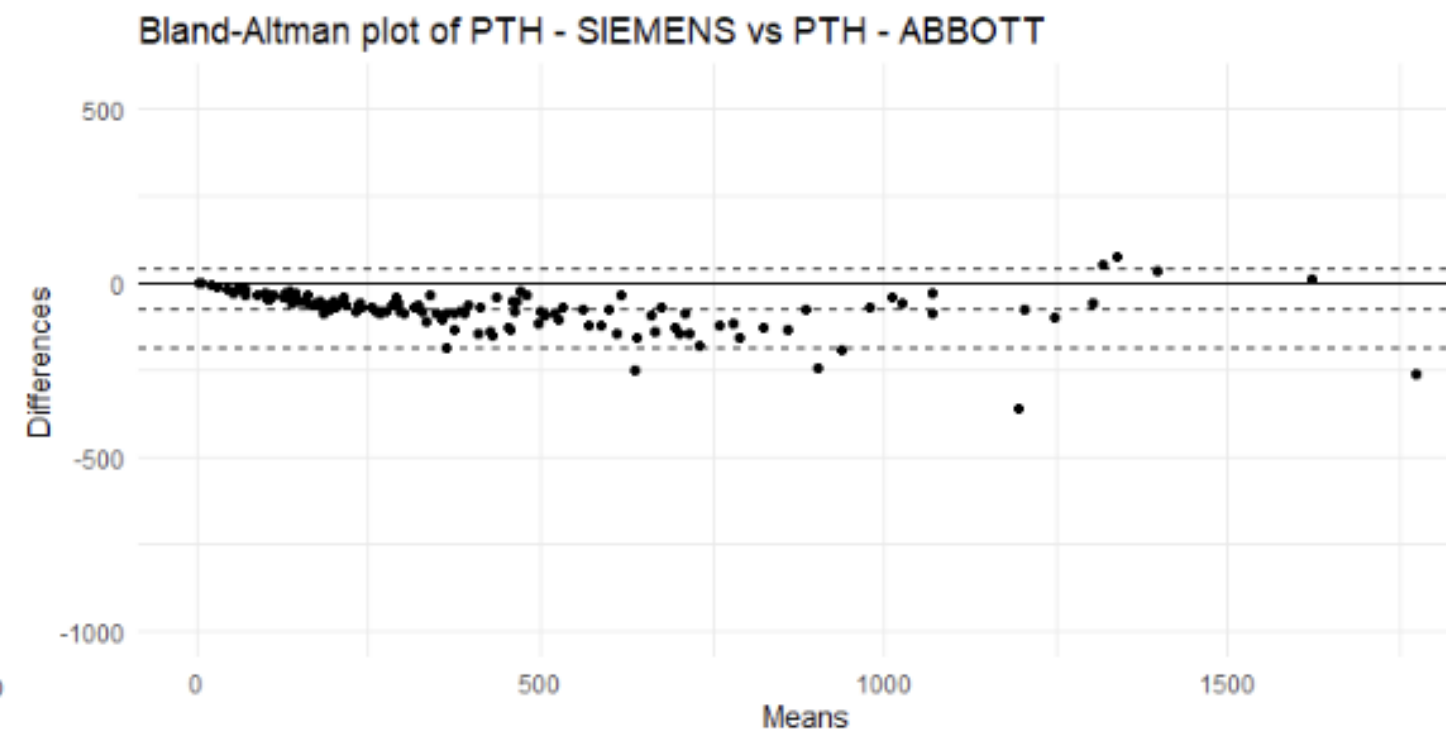
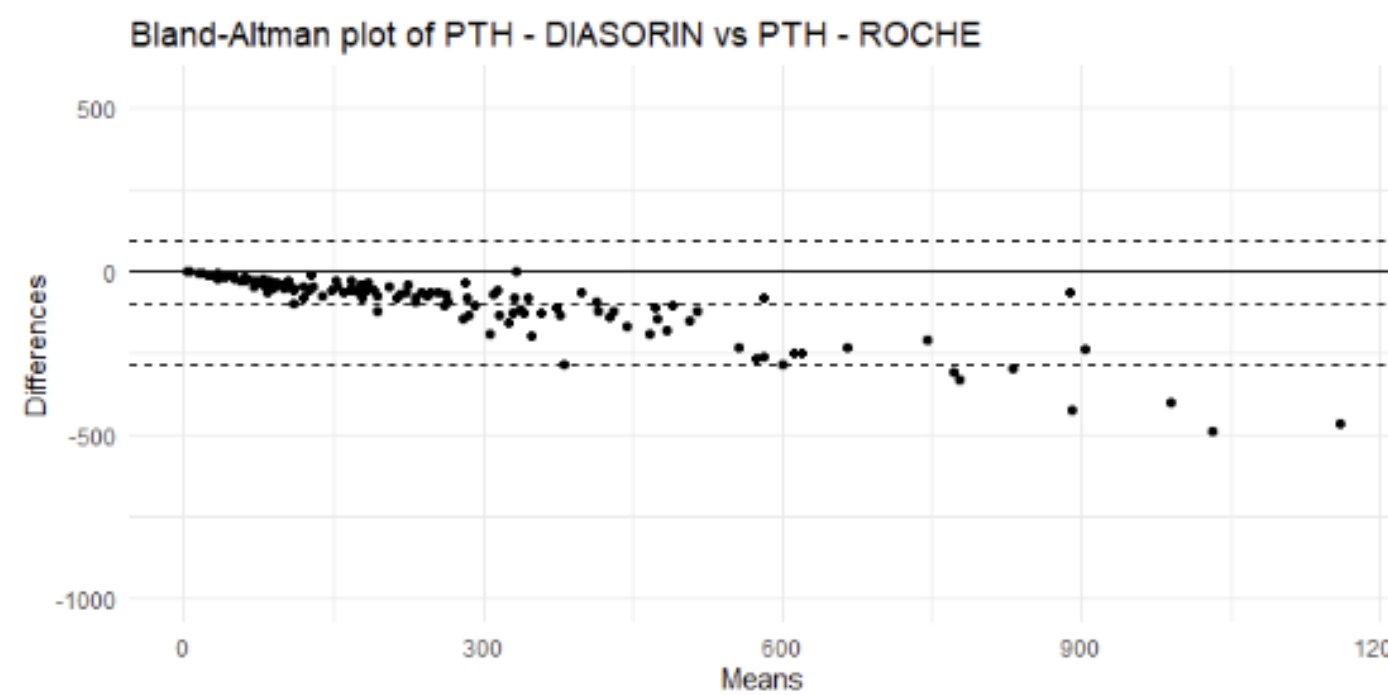
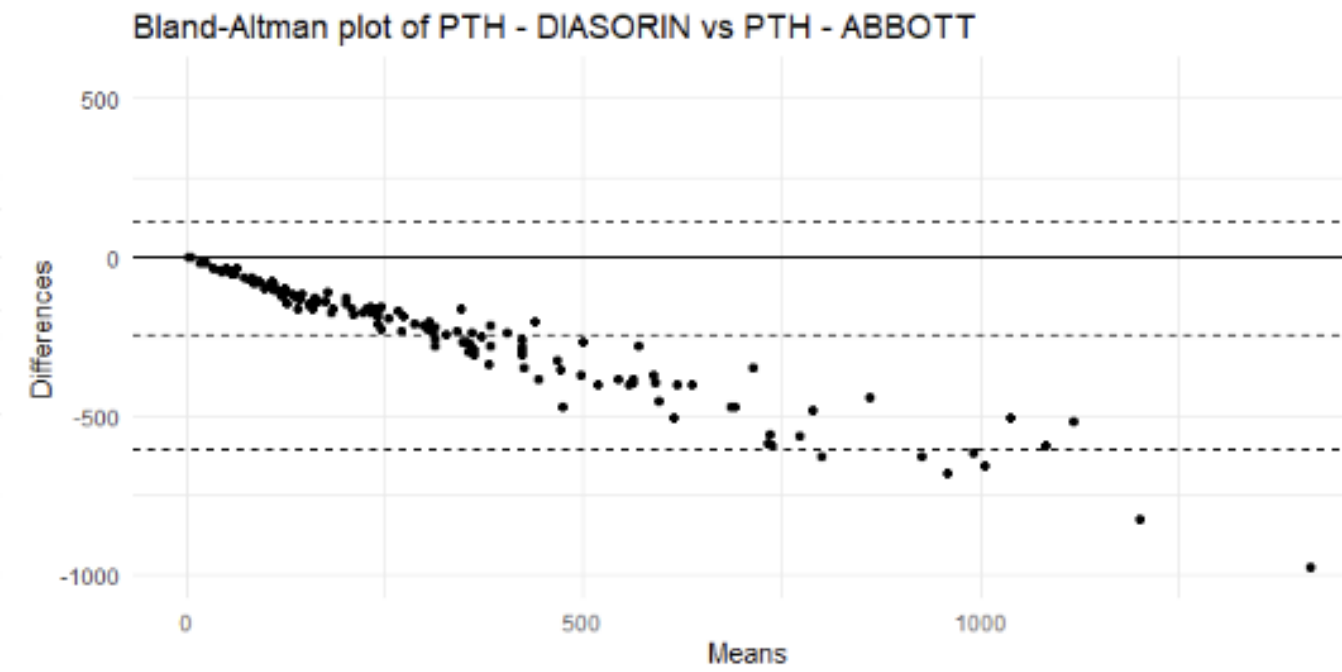
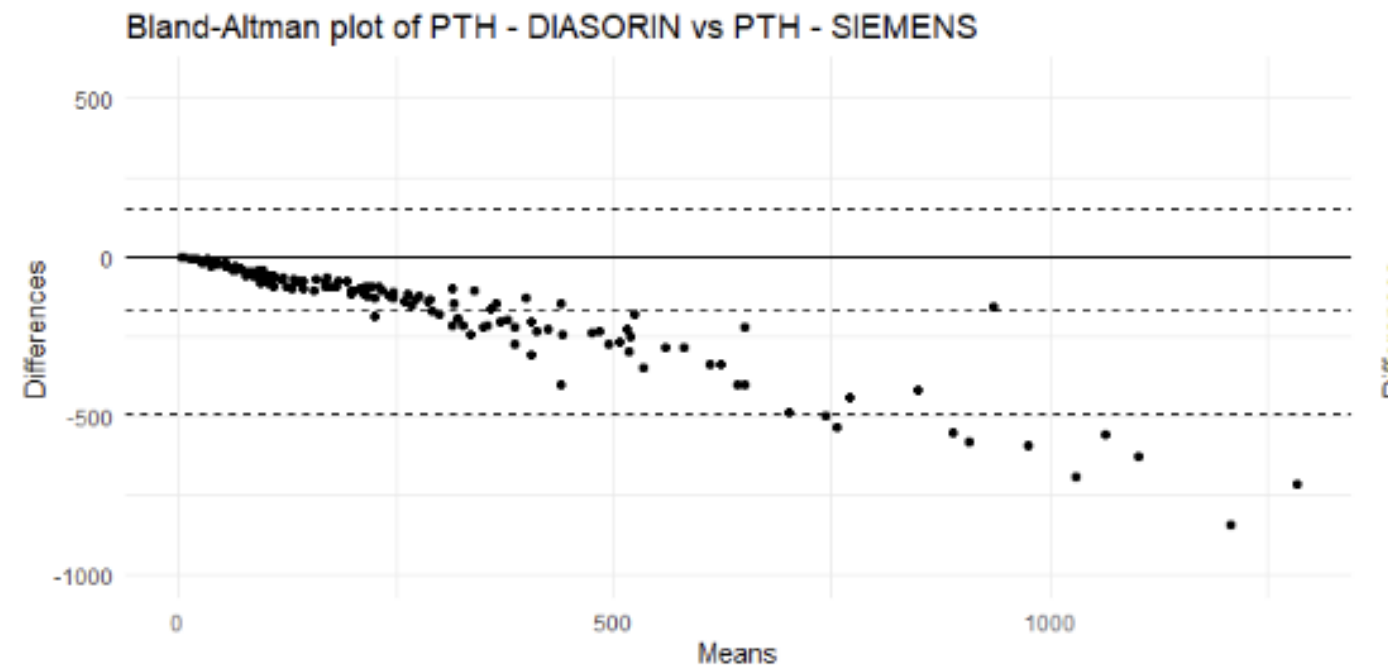
méthode Bland & Altman

Bland JM, Altman D. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet (1986) 327:307–10 8476.

Les coefficients de corrélation intraclasse (ICC) et un graphique de Bland-Altman ont été utilisés pour évaluer l'agrément et la concordance.

Concordance : entre les différents dosages PTH

ICC [95% IC] = 0.83 [0.57 ; 0.92]



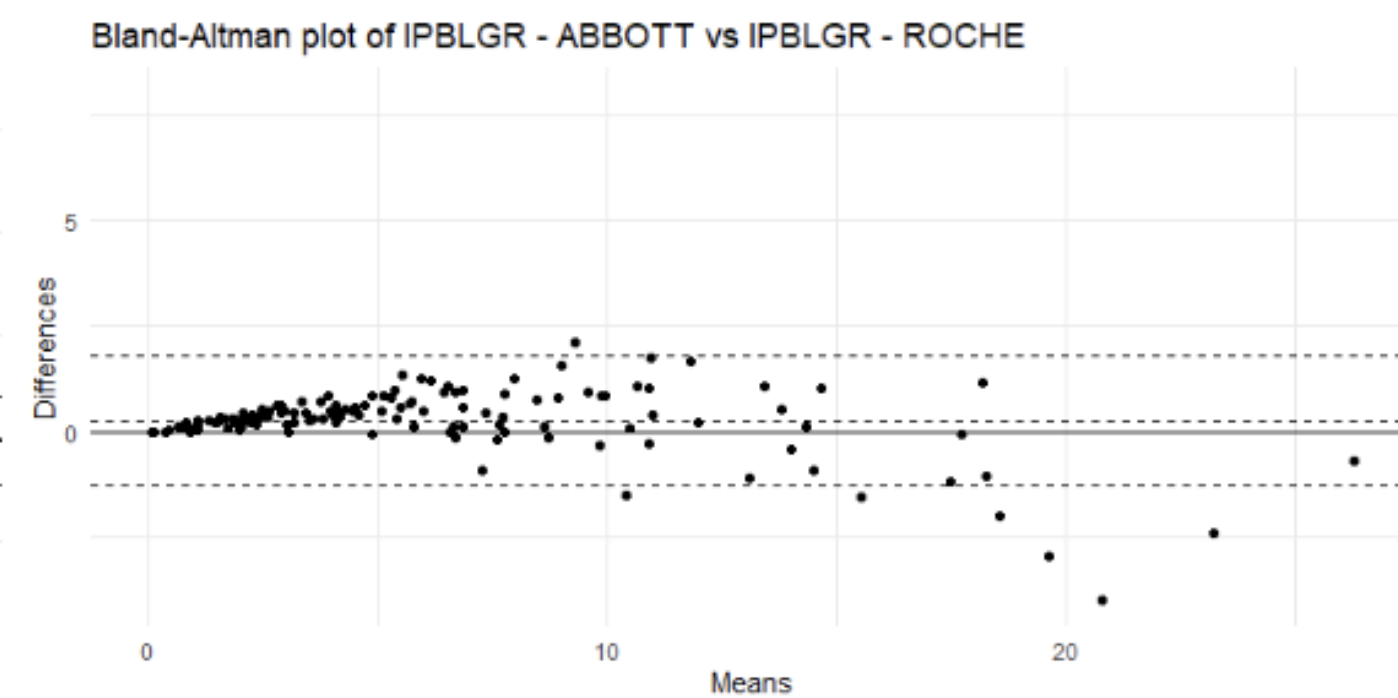
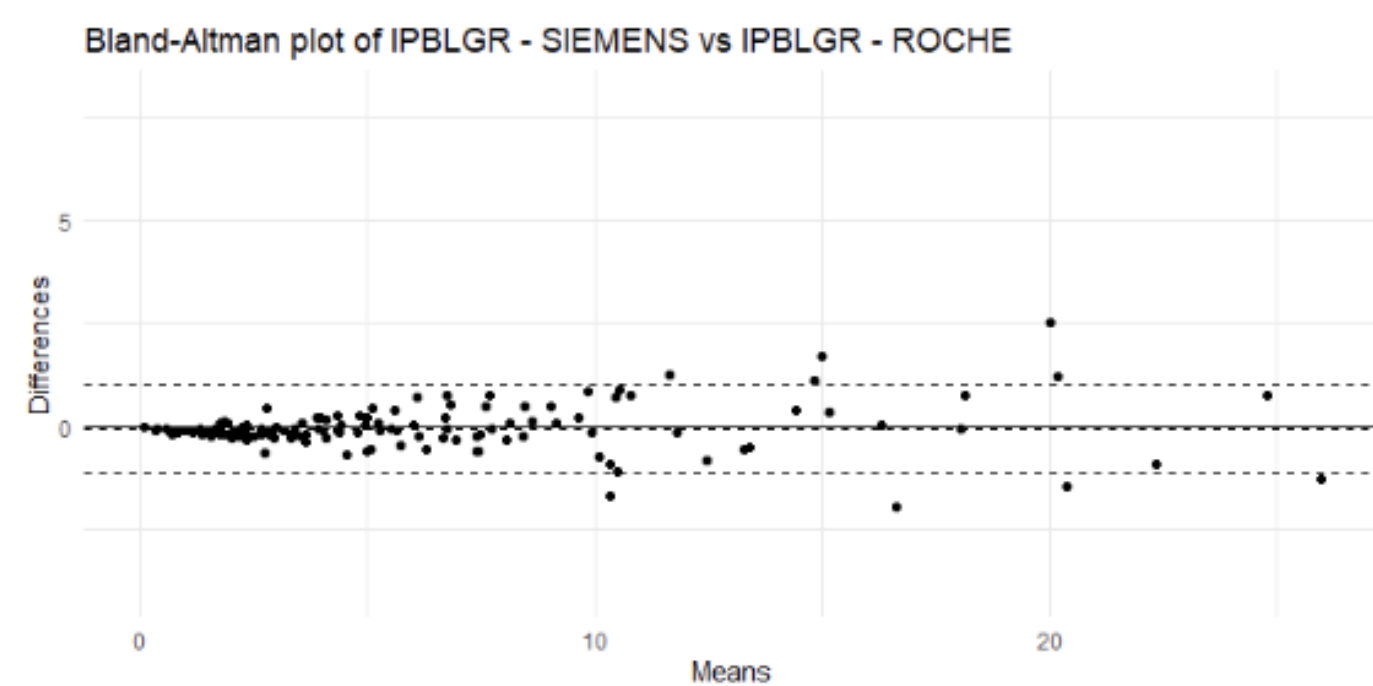
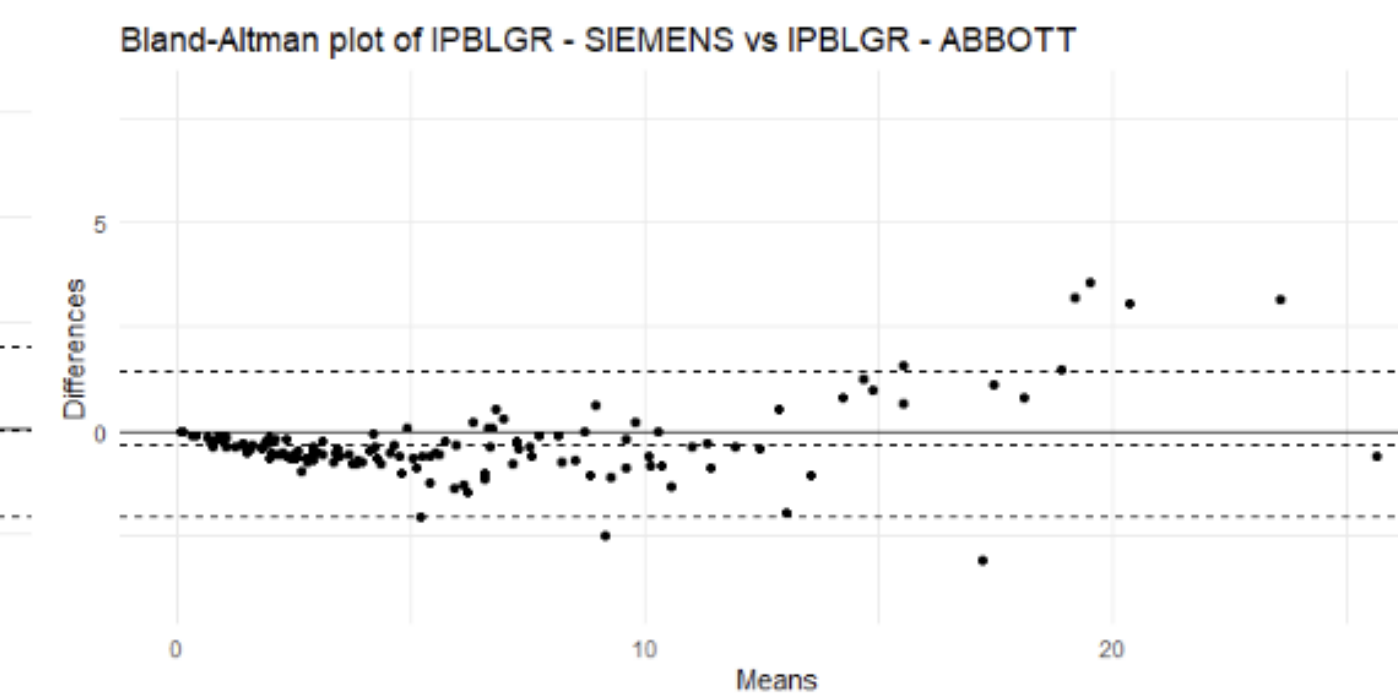
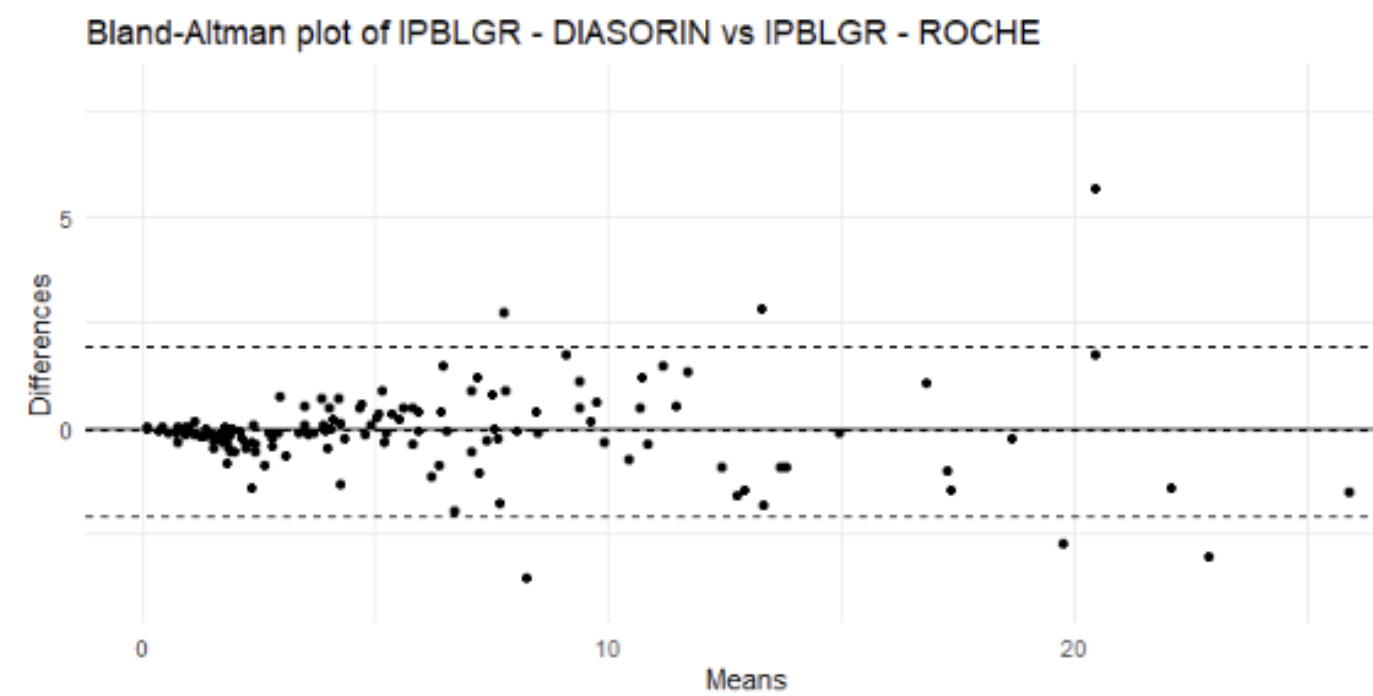
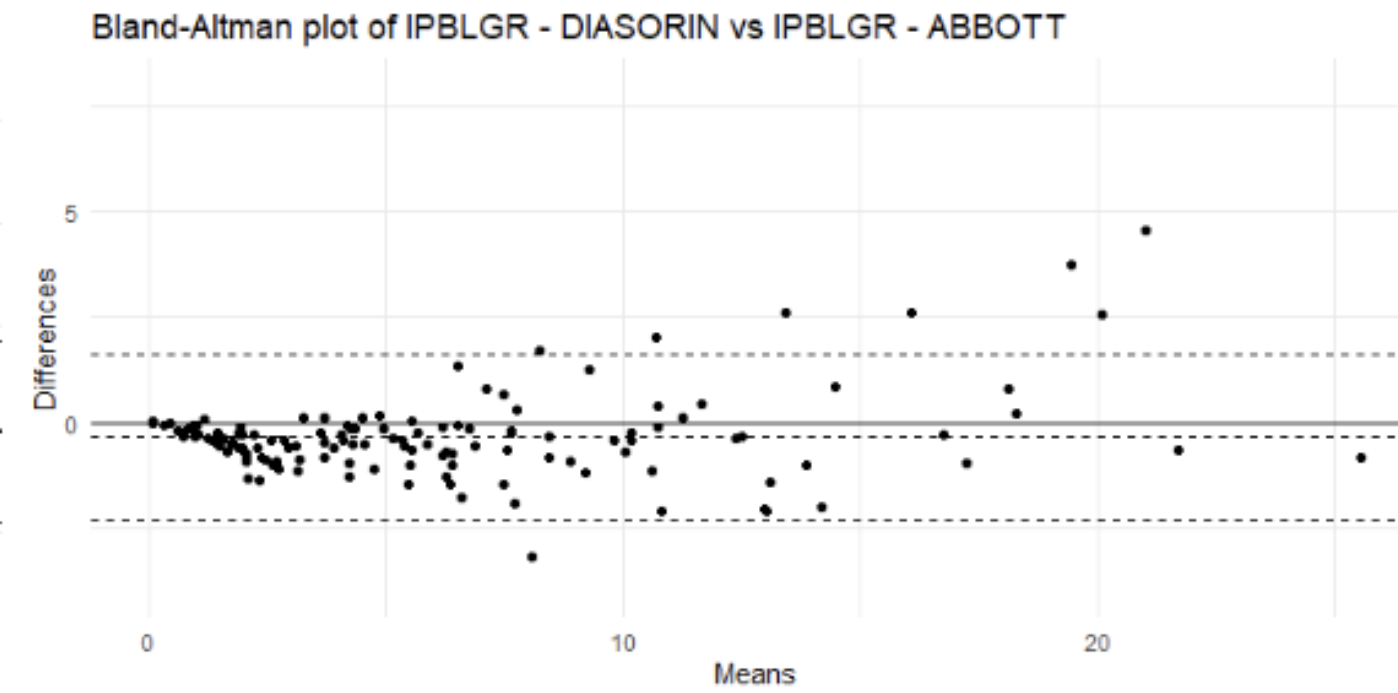
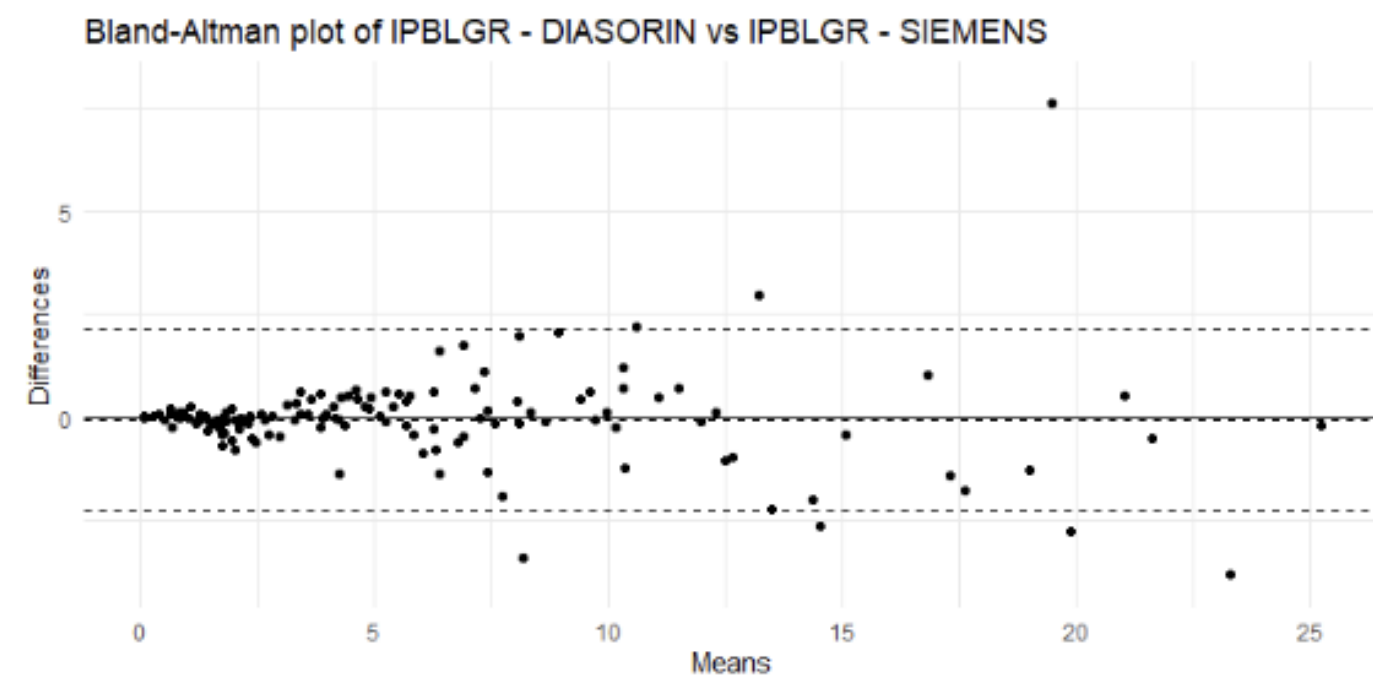
PTH

méthodes non comparables

ICC 0,57 à 0,92

Concordance : entre les différents IPBGLR

ICC [95% IC] = 0.98 [0.98 ; 0.99]



IPBGLR

**méthodes
comparables**

ICC \geq 0,98

Dossier VDM IPBGLR (12/23)

Mathieu LABARTHE

Responsable Qualité Adjoint / Responsable Métrologie

mathieu.labarthe@inovie.fr

Selon SH GTA 04 du Cofrac

« Guide Technique d'Accréditation de vérification (portée A) /validation (portée B) des méthodes de Biologie médicale » p.150 à 152.

Comparaison de méthode (SH GTA 04)

SH GTA 04 du Cofrac « Guide Technique d'Accréditation de vérification (portée A) /validation (portée B) des méthodes de Biologie médicale » p.150 à 152.

3 méthodes ont été utilisées

2.1 Etude des droites de régression : pente critère entre 0,8 et 1,2 généralement admis lors des comparaisons de méthode en biologie médicale.

2.2 Comparaison de deux séries de résultats : comparaison t des différences

Les données des deux échantillons, de même effectif n, se présentent sous la forme de n couples. Pour chaque couple on calcule la différence. On obtient n différences qu'on peut considérer comme un échantillon aléatoire de la population des différences. On calcule la moyenne des différences (m_d) et l'écart-type des différences (σ_d). Le problème se ramène donc à la **comparaison de la moyenne des différences à 0** (valeur de référence).

Si n (nombre de paires) ≥ 30 le Z sera comparé à la valeur théorique = 1.96

$$t_{\text{calculé}} = \frac{|m_d - 0|}{\sqrt{\frac{\sigma_d^2}{n_d}}}$$

2.3 Test de concordance Test de Bland-Altman

Un **graphique de BLAND-ALTMAN** permet de comparer les moyennes des mesures à leurs différences.

On porte sur l'axe des x les moyennes et sur l'axe des y les différences.

Pour calculer ce qu'on appelle les limites d'agrément (limits of agreement), il y a trois étapes :

1. Calculer d = moyenne des Différences
2. Calculer sdd = l'écart type des Différences
3. Calculer la limite inférieure et supérieure = $d \pm 2 \text{ sdd}$

Comparaison des PTH méthodes en unités pg/ml (A vs B)

- Etude des droites de régression :

pente PTH DIASORIN vs SIEMENS: 1,8516

(critère pente entre 0,8 et 1,2)

- Comparaison de deux séries de résultats :
comparaison t des différences

Moyenne des différences = -172,17

t calculé PTH DIASORIN vs SIEMENS

$$t_{\text{calculé}} = \frac{|m_d - 0|}{\sqrt{\frac{\sigma_d^2}{n_d}}}$$

(critère t calculé < 1.96 si moyenne des différences ne diffère pas significativement de 0 avec risque α à 0,05)

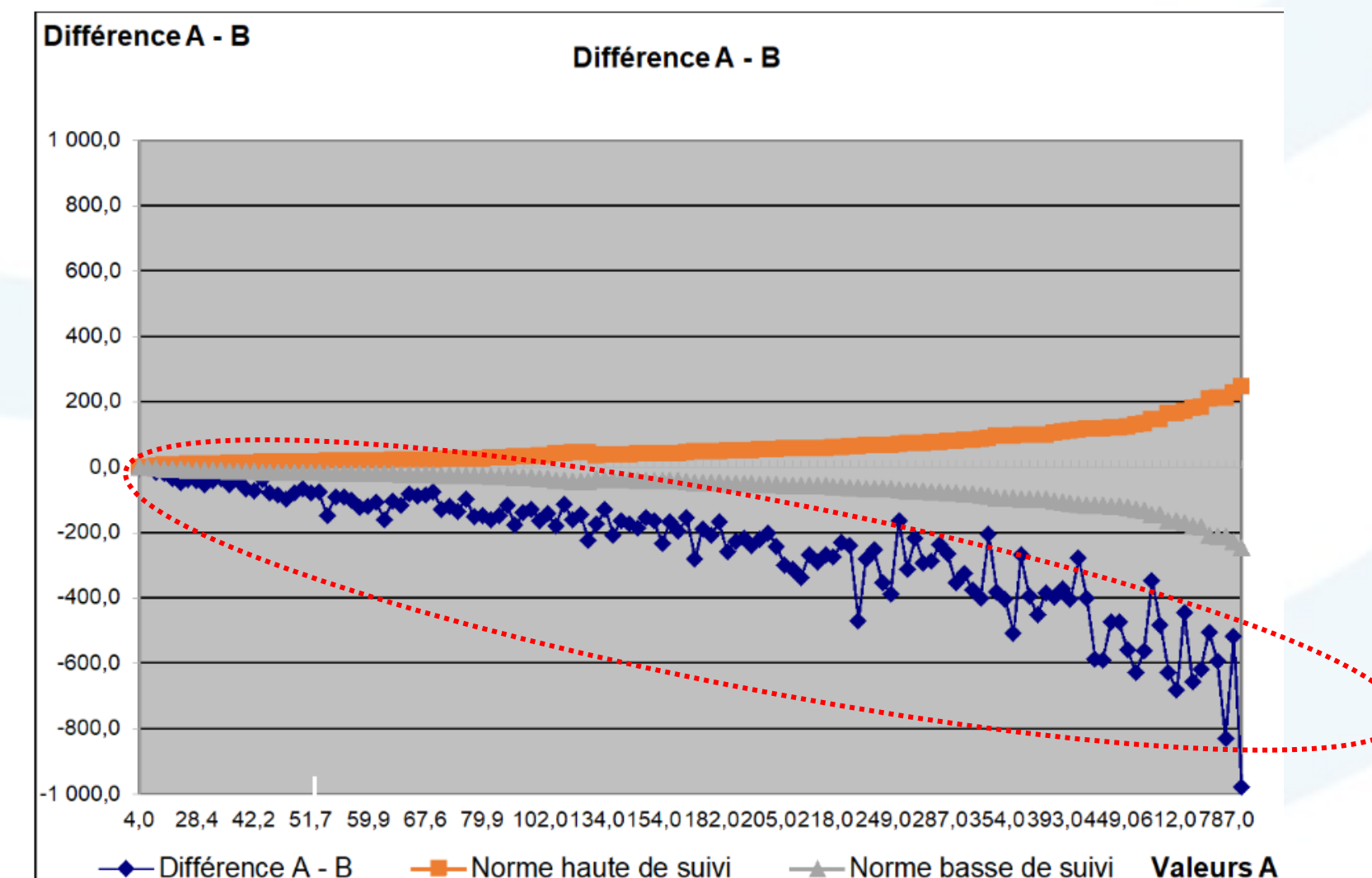
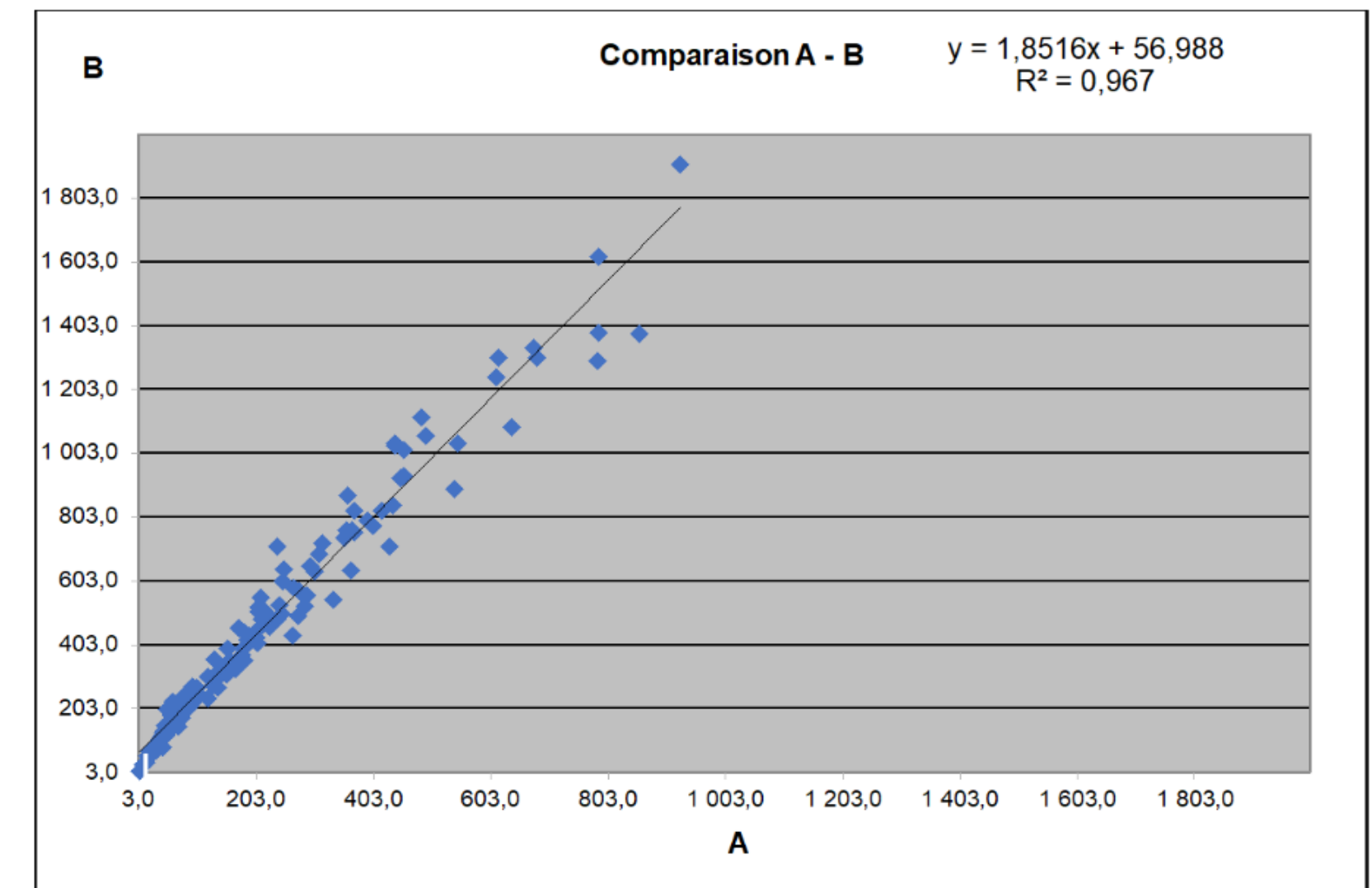
- Test de concordance PTH: test de Bland-Altman : $d \pm 2 \text{ sdd}$

Ensemble des points non conformes.

Méthodes non comparables

non comparabilité des méthodes d'un point de vue quantitatif.

on observe néanmoins une corrélation $R^2 = 0,967$



Comparaison des index PTH : IPBGLR (A vs B)

- Etude des droites de régression :

pente IPBGLR DIASORIN vs SIEMENS: 0,9939

(critère pente entre 0,8 et 1,2)

- Comparaison de deux séries de résultats :
comparaison t des différences

Moyen des différences = -0,03

t calculé IPBGLR DIASORIN vs SIEMENS: 0,30

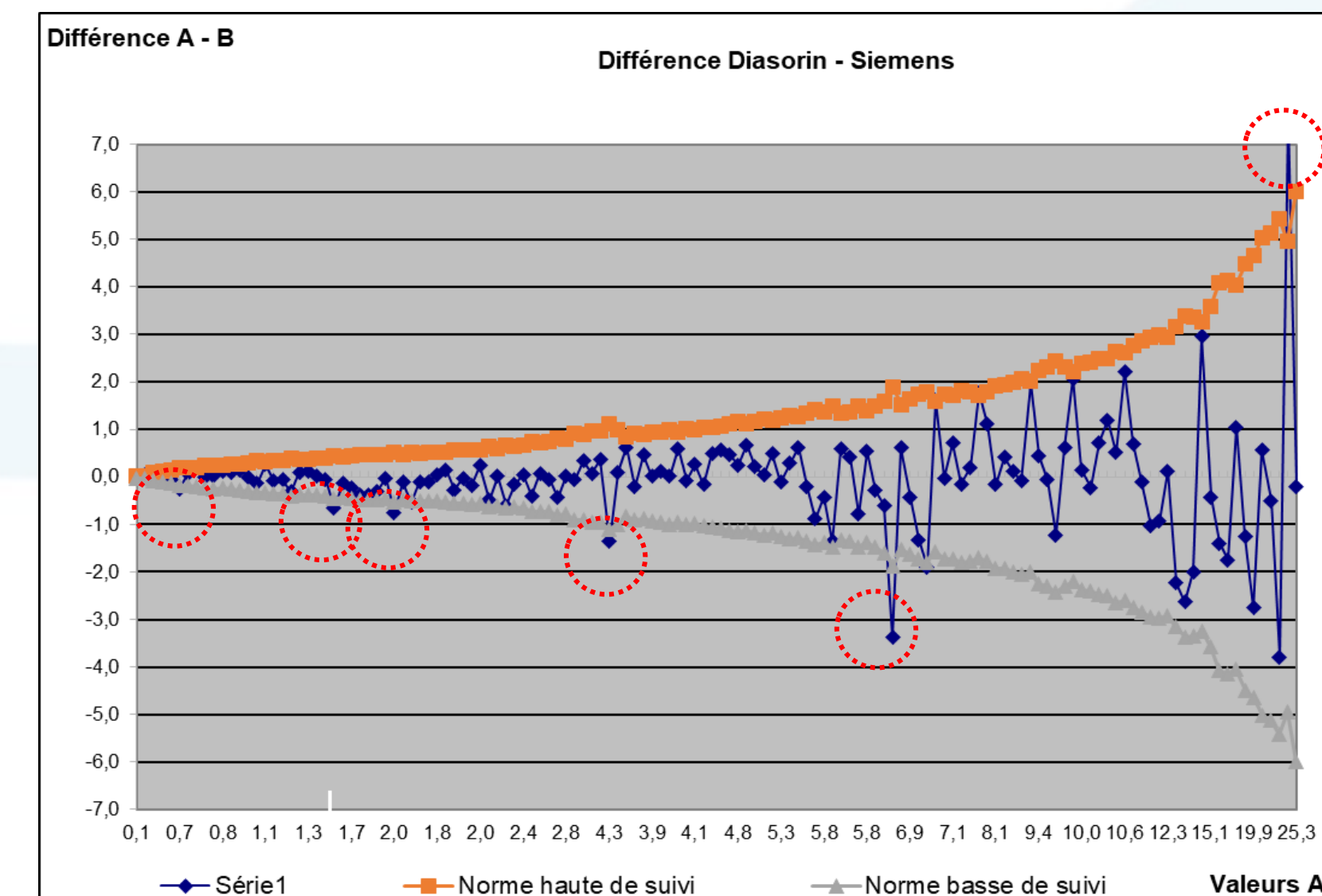
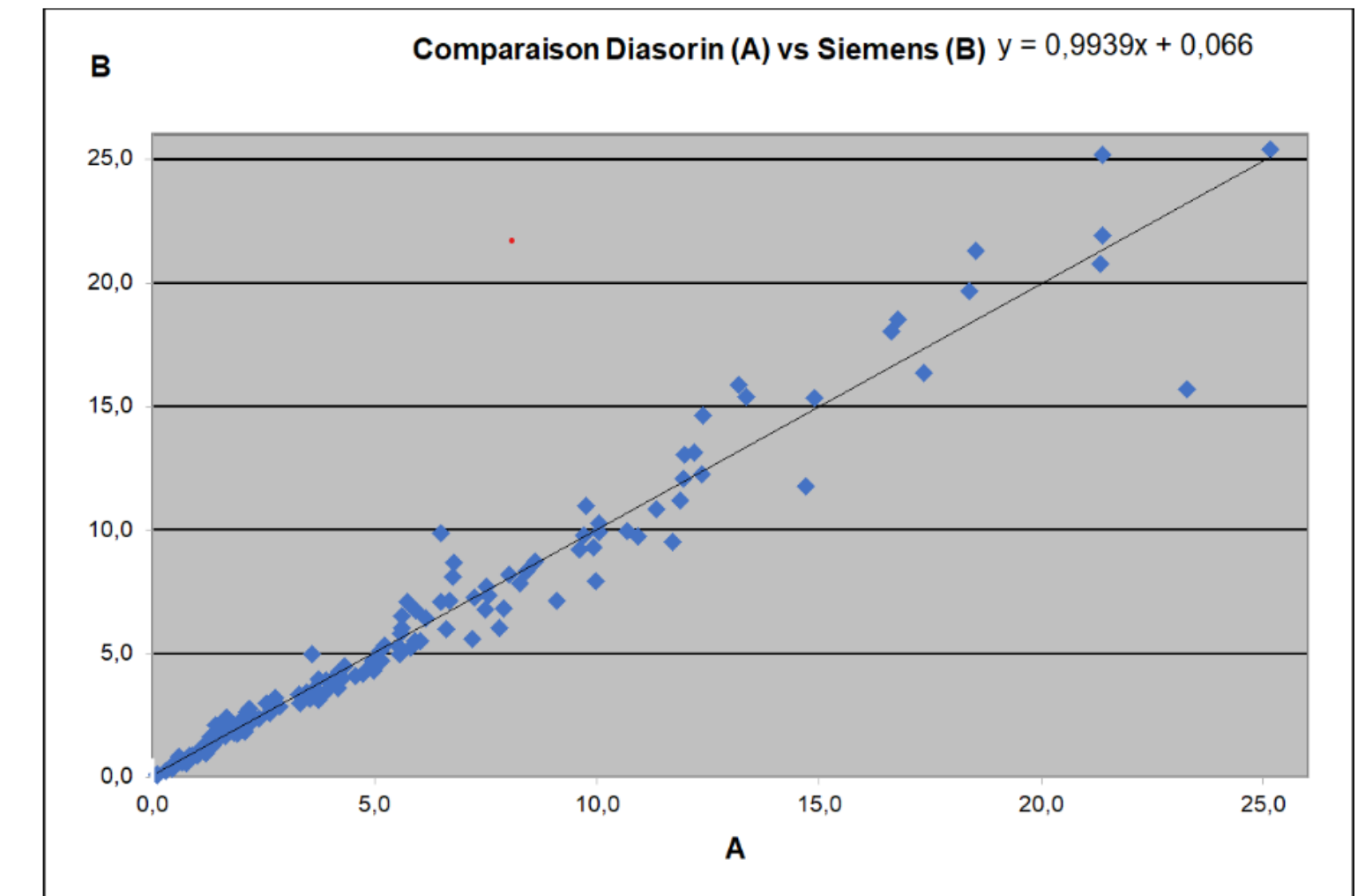
(critère t calculé < 1.96 si moyenne des différences ne diffère pas significativement de 0 avec risque α à 0,05)

$$t_{\text{calculé}} = \frac{|m_d - 0|}{\frac{\sigma_d}{\sqrt{n_d}}}$$

- Test de concordance : test de Bland-Altman :

$d \pm 2 \text{ sdd}$

La très grande majorité des points sont conforme 130/136.



Méthodes comparables



KDIGO

In patients on dialysis:

(4.2.3) Suggest maintaining intact PTH levels in the range of approximately **two to nine times the upper normal limit for the assay. (2C) Suggest that **marked changes in PTH levels in either direction** within this range prompt an initiation or change in therapy to avoid progression to levels outside of this range. (2C)**

Projet R&D 2024-2025

Confirmer ou revoir la plage d'environ deux à neuf fois la limite normale supérieure pour le suivi de la PTH intacts chez les patients dialysés en IPBGLR

Redéfinir la notion de "changements marqués dans les niveaux de PTH dans les deux sens" au sein de cette plage en variation de l'IPBGLR pour initier ou modifier le traitement pour éviter une progression vers des niveaux en dehors de cette plage.

Graphe de suivi de l'index de PTH

Mis en systématique "non éditable" avec méthode A patients dialysés novembre 2023

Dossier VDM décembre 2023

Utilisation en routine et éditable janvier 24

Switch méthode A vers méthode B mars 2024

INDEX de PTH (IPBGLR*, INOVIE CBM)

Index de suivi universel de la PTH inter-méthode et inter-laboratoire
= dosage PTH / Valeur de Référence Haute x indice de la méthode*.

*selon Bernier, Guinault, Lecour et al. (JIB 2023)

IPBGLR*



25/12/2023

6,5

Remerciements

BIO MED 2024
LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

Damien et aux équipes de la clinique St Exupéry



Aux équipes des plateaux techniques d'INOVIE CBM , INOVIE SYNAIRBIO et INOVIE AIRBIO

Caroline et Ludovic (AIRBIO & SYNAIRBIO)



Cécile et Mathieu pour l'étude EEQ et VDM.



Aux directions de la clinique St Exupéry et d'Inovie CBM, SYNAIRBIO, AIRBIO pour nous avoir suivis dans ce projet

Contacts

Aurélie Lecour (aurelie.lecour@inovie.fr), Matthieu Bernier (matthieu.bernier@inovie.fr)