

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé



RAPPORT

**ANNALES DU CONTROLE NATIONAL DE QUALITE
DES ANALYSES DE BIOLOGIE MEDICALE**

**PLOMBEMIE
19PLO1**

JANVIER 2020

Ce rapport a été rédigé par :

- ◆ Jean-Marc HATTCHOUEL (ANSM)
- ◆ Alain PINEAU (Faculté de pharmacie – Université de Nantes)

Sommaire

LISTE DES ACRONYMES.....	4
INFORMATIONS SPECIFIQUES A L'OPERATION	5
RESUME	5
DEFINITION DES ECHANTILLONS	6
METHODE STATISTIQUE ET EXPRESSION DES RESULTATS	6
RAPPEL DES NOUVEAUX OBJECTIFS DE GESTION DES EXPOSITIONS AU PLOMB	6
RESULTATS DES PARTICIPANTS.....	7
CONCLUSION	13
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	14

LISTE DES ACRONYMES

ANSM	Agence national de sécurité du médicament et des produits de santé
CEA	Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives
EHESP	École des hautes études en santé publique
HCSP	Haut conseil de la santé publique
ICP-MS	Inductively coupled plasma - mass spectrometry (Spectrométrie de masse couplée avec une torche à plasma)
SAA-ET	Spectrométrie d'absorption atomique électrothermique

INFORMATIONS SPECIFIQUES A L'OPERATION

PLOMBEMIE

19PLO1

Expédition : 01/07/2019

Clôture : 29/07/2019

Edition des comptes rendus individuels : 01/10/2019

Echantillons & paramètre contrôlé :

• **PLO-19-01, PLO-19-02, PLO-19-03, PLO-19-04, PLO-19-05 : Plombémie**

Nombre de laboratoires concernés* : **25**

Nombre de laboratoires participants** : **25**

* Laboratoires ayant déclaré à l'ANSM pratiquer le(s) examen(s) concerné(s) par l'envoi

** Laboratoires ayant saisi leurs résultats sur Internet avant la date de clôture de l'opération

RESUME

Cette opération « Plombémie » a eu lieu en juillet 2019. Les 25 laboratoires concernés ont reçu cinq échantillons de sang total pour dosage de la plombémie. Tous les laboratoires ont participé et tous ont effectué cette mesure.

Les résultats ont montré que la mesure de la plombémie est dans l'ensemble maîtrisée par les laboratoires, et ce sur la gamme des concentrations testées (entre 17 et 260 µg/L).

Les données ont montré également que pour un même échantillon, les deux méthodes analytiques ICP-MS et SAA-ET conduisent à des résultats moyens de plombémie mesurée comparables et cohérents pour le seuil de déclaration obligatoire de 50 µg/L. Toutefois, l'ICP-MS se distingue, comme les années précédentes, par une meilleure fiabilité des dosages de plombémie, en particulier dans les faibles concentrations, proches ou inférieures au seuil de 50 µg/L. Ceci peut expliquer pourquoi cette méthode d'analyse (ICP-MS) occupe une place de plus en plus prépondérante depuis quelques années dans les laboratoires, avec près de 70 % d'utilisateurs à cette opération 2019.

Les deux méthodes donnent des résultats satisfaisants et comparables pour les seuils d'alerte actuels, ce qui est indispensable dans le cas où une surveillance d'exposition s'impose (enfant, milieu professionnel, femme enceinte...). Le choix de la méthode d'analyse à utiliser dépend des objectifs recherchés.

DEFINITION DES ECHANTILLONS

Les échantillons ont été préparés à partir de pools de sang humain qui ont été surchargés ou non en plomb pour les besoins de l'enquête (tableau I).

TABLEAU I – DEFINITION DES ECHANTILLONS

Echantillon	Définition
PLO-19-01	/
PLO-19-02	PLO-19-01 + surcharge
PLO-19-03	PLO-19-01 + surcharge
PLO-19-04	PLO-19-01 + surcharge
PLO-19-05	PLO-19-01 + surcharge

METHODE STATISTIQUE ET EXPRESSION DES RESULTATS

Les laboratoires devaient reporter les plombémies mesurées en $\mu\text{g/L}$ et/ou en $\mu\text{mol/L}$ (facteur de conversion : $1 \mu\text{mol/L} = 207,2 \mu\text{g/L}$).

L'analyse statistique s'applique par échantillon, à l'ensemble des résultats (exprimés en $\mu\text{g/L}$) et à l'intérieur de chaque groupe de méthodes. Elle a été réalisée conformément à la norme NF ISO 13528 « Méthodes statistiques utilisées dans les essais d'aptitude par comparaisons interlaboratoires ».

- ◆ exclusion, le cas échéant, des valeurs atypiques et des erreurs de conversion (c'est-à-dire quand le résultat en $\mu\text{g/L}$ ne correspond pas à celui en $\mu\text{mol/L}$)
- ◆ calcul de la moyenne robuste et de l'écart-type robuste par application de l'algorithme A de la norme
- ◆ l'écart-type (ET) et le coefficient de variation (CV) obtenus sont considérés comme représentatifs de la dispersion des résultats.

Dans les tableaux et figures, les résultats sont exprimés en $\mu\text{g/L}$. Dans les tableaux :

- ◆ n, représente l'effectif brut
- ◆ Moyenne, la moyenne robuste
- ◆ CV, le coefficient de variation en %, calculé à partir de l'écart-type robuste
- ◆ Q1, le 1er quartile ; Q2, la médiane ; Q3, le 3ème quartile et Intervalle IQ, l'intervalle interquartiles (Q3 - Q1).

Dans les comptes rendus individuels, des limites acceptables sont utilisées pour apprécier les résultats obtenus par chaque laboratoire. Les limites d'acceptabilité retenues sont adaptées de celles préconisées par Taylor et Briggs [1] qui sont de $\pm 30 \mu\text{g/L}$ à $100 \mu\text{g/L}$ et de $\pm 50 \mu\text{g/L}$ à $600 \mu\text{g/L}$. Les limites calculées pour chaque concentration permettent de délimiter de part et d'autre de la cible un intervalle à l'intérieur duquel un résultat est considéré comme « acceptable ».

RAPPEL DES NOUVEAUX OBJECTIFS DE GESTION DES EXPOSITIONS AU PLOMB

Depuis le 17 juin 2015, le seuil de déclaration obligatoire du saturnisme infantile a changé. Il a été abaissé et est désormais égal à $50 \mu\text{g/L}$, en remplacement du précédent seuil de $100 \mu\text{g/L}$ [2]. Ce seuil de $50 \mu\text{g/L}$ (soit $0,24 \mu\text{mol/L}$) est également le seuil retenu au niveau international [3, 4].

L'abaissement de ce seuil fait suite aux recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) de 2014 [5], qui souligne les effets nocifs du plomb pour des plombémies inférieures à 100 µg/L, proposant deux niveaux de plombémies pour organiser la prévention du saturnisme infantile :

- ◆ un niveau d'intervention rapide de 50 µg/L, impliquant la déclaration obligatoire du cas (définition du saturnisme infantile) ;
- ◆ un niveau de vigilance de 25 µg/L.

Ces nouveaux niveaux de référence amènent, en conséquence, à surveiller la capacité analytique des laboratoires dans ces zones de valeurs de plombémie.

RESULTATS DES PARTICIPANTS

Pour cette opération 2019, les 25 laboratoires concernés au moment de l'envoi ont tous effectué les mesures de plombémie. Il n'y a pas de changement par rapport à 2018 où ces mêmes 25 laboratoires avaient effectué les dosages.

La répartition par type de laboratoires est détaillée ci-dessous :

- ◆ 18 laboratoires hospitaliers (72 %)
- ◆ 4 laboratoires privés (16 %)
- ◆ 2 laboratoires du CEA (8 %)
- ◆ 1 laboratoire de l'EHESP (4 %)

Les résultats sont rassemblés dans les tableaux II à VI et illustrés par deux graphiques (figures 1 et 2).

Les tableaux II à VI détaillent les résultats par échantillon toutes méthodes confondues et par méthode analytique. La figure 1 représente les résultats sous forme de « boîtes à moustaches » en fonction des méthodes analytiques. La figure 2 représente les coefficients de variation (CV) par méthode analytique en fonction du niveau de plombémie mesurée, pour les contrôles de 2017 à 2019.

La gamme des concentrations testées en 2019, comprise entre 17 et 260 µg/L, couvre l'ensemble des situations rencontrées tant en pédiatrie qu'en surveillance professionnelle.

En ce qui concerne les méthodes de dosage utilisées, on note que pratiquement 70 % des laboratoires utilisent la spectrométrie de masse couplée avec une torche à plasma (ICP-MS) contre 32 % pour la spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (SAA-ET).

Ces pourcentages ont légèrement évolué par rapport à 2018, mais l'implantation croissante de l'ICP-MS, constatée ces dernières années [6, 7], se confirme d'année en année et fait de l'ICP-MS, la méthode la plus employée actuellement pour le dosage de la plombémie.

L'examen détaillé des résultats, tant des données chiffrées (tableaux II à VI) que l'allure graphique (figure 1), montre que les moyennes sont proches entre les deux méthodes de dosage sur toute la gamme des concentrations mesurées. Quel que soit l'échantillon, les moyennes en ICP-MS et SAA-ET ne diffèrent pas significativement au seuil de 5 % (test t de Student ou, le cas échéant, test U de Mann-Whitney).

Sur la gamme des concentrations testées (17 à 260 µg/L), le CV sur l'ensemble des résultats toutes méthodes confondues est compris entre 6 et 11 % pour les plombémies inférieures à 50 µg/L (échantillons 19-01 et 19-03, tableaux II et IV) et entre 5 et 6 % pour les plombémies supérieures à 50 µg/L (échantillons 19-02, 19-04 et 19-05, tableaux III, V et VI). Néanmoins, on peut remarquer que les CV sont dans l'ensemble plus faibles ou proches en ICP-MS qu'en SAA-ET. Les différences de CV les

plus importantes sont observées pour les concentrations les plus basses. Ainsi, pour les plombémies inférieures à 50 µg/L, le CV en ICP-MS est toujours inférieur à 8 % (compris entre 6 et 8 %), alors qu'en SAA-ET, le CV est de l'ordre ou supérieur à 8 % (23 % pour la concentration la plus basse, voisine de 17 µg/L).

Pour les concentrations supérieures à 50 µg/L, les CV des méthodes ICP-MS et SAA-ET sont proches et toujours inférieurs à 10 % pour les deux méthodes.

La figure 2 objective ces différentes constatations et montre, par rapport aux années précédentes (2017 et 2018), où les concentrations testées étaient proches de celles de 2019, une amélioration sensible des CV des méthodes analytiques. Toutefois, les résultats en ICP-MS restent plus performants ; les CV sont homogènes et inférieurs à 10 % pour l'ensemble des concentrations testées.

L'analyse des résultats (tableaux IV à VI et figure 1) montre également que pour les deux concentrations intermédiaires encadrant 50 µg/L (moyennes à 45 et à 83 µg/L), les deux méthodes fournissent des résultats statistiques satisfaisants et comparables. Cela n'exclut pas les difficultés de dosage rencontrées par certains laboratoires utilisant la SAA-ET, se traduisant par des problèmes de justesse pour toute ou partie des concentrations ou ponctuellement sur un niveau (cf. points atypiques, figure 1).

Enfin, le tableau VII détaille les appareils utilisés lors de cette année 2019 pour les deux méthodes SAA-ET et ICP-MS. Les chiffres sont comparables à ceux de 2018, avec pour cet exercice 2019, aucune nouveauté particulière en appareil, d'un côté comme de l'autre.

TABLEAU II – PLOMBEMIES MESUREES ($\mu\text{g/L}$) – RESULTATS, ECHANTILLON PLO-19-01

Méthode	n	Moyenne	CV	Min.	Max.	Q1	Q2	Q3	Intervalle IQ
Ensemble des méthodes	25	17,3	10,5 %	13,8	34,0	16,6	17,2	18,4	1,8
- SAA-ET	8	17,7	22,9 %	13,8	34,0	15,0	17,6	22,4	7,4
- ICP-MS	17	17,3	7,8 %	15,2	23,9	17,0	17,1	18,3	1,3

TABLEAU III – PLOMBEMIES MESUREES ($\mu\text{g/L}$) – RESULTATS, ECHANTILLON PLO-19-02

Méthode	n	Moyenne	CV	Min.	Max.	Q1	Q2	Q3	Intervalle IQ
Ensemble des méthodes	25	135,9	5,9 %	116,0	155,0	130,0	136,6	140,6	10,6
- SAA-ET	8	137,6	5,9 %	116,0	155,0	133,2	139,0	140,4	7,2
- ICP-MS	17	135,3	6,0 %	126,0	154,0	129,5	134,7	140,6	11,1

TABLEAU IV – PLOMBEMIES MESUREES ($\mu\text{g/L}$) – RESULTATS, ECHANTILLON PLO-19-03

Méthode	n	Moyenne	CV	Min.	Max.	Q1	Q2	Q3	Intervalle IQ
Ensemble des méthodes	25	44,9	6,0 %	40,1	61,0	43,5	45,0	46,9	3,4
- SAA-ET	8	45,1	7,7 %	40,1	61,0	43,9	45,5	48,3	4,4
- ICP-MS	17	44,9	6,1 %	40,7	51,5	43,5	44,4	46,9	3,4

TABLEAU V – PLOMBEMIES MESUREES ($\mu\text{g/L}$) – RESULTATS, ECHANTILLON PLO-19-04

Méthode	n	Moyenne	CV	Min.	Max.	Q1	Q2	Q3	Intervalle IQ
Ensemble des méthodes	25	255,5	5,2 %	235,0	280,0	247,0	255,2	265,0	18,0
- SAA-ET	8	254,7	4,5 %	240,0	269,0	248,8	252,6	263,0	14,2
- ICP-MS	17	256,0	5,8 %	235,0	280,0	246,6	255,8	265,0	18,4

TABLEAU VI – PLOMBEMIES MESUREES ($\mu\text{g/L}$) – RESULTATS, ECHANTILLON PLO-19-05

Méthode	n	Moyenne	CV	Min.	Max.	Q1	Q2	Q3	Intervalle IQ
Ensemble des méthodes	25	83,4	5,6 %	75,0	98,0	80,5	83,7	86,4	5,9
- SAA-ET	8	84,8	6,1 %	78,0	98,0	81,5	84,7	87,7	6,2
- ICP-MS	17	82,8	5,7 %	75,0	93,0	80,0	82,4	85,9	5,9

TABLEAU VII – APPAREILS UTILISES – NOMBRE DE LABORATOIRES (N) PAR METHODE ANALYTIQUE, 2019 vs 2018

Méthode - Appareil	2018 N	2019 N	Diff.
SAA-ET	9	8	-1
- Perkin Elmer, AAnalyst 600	0	1	+1
- Perkin Elmer, AAnalyst 800	1	1	0
- Perkin Elmer, PinAAcle 900	2	1	-1
- Thermo Fisher, M series	1	0	-1
- Varian, SpectrAA 220-Z / 880-Z	2	3	+1
- Varian, SpectrAA 240-Z AA w/GTA	3	2	-1
ICP-MS	16	17	+1
- Agilent, 7700 Series	2	2	0
- Agilent, 7800	1	2	+1
- Agilent, 8800 Triple Quadrupole (MS/MS mode)	1	1	0
- Perkin Elmer, ELAN DRC-e	3	3	0
- Perkin Elmer, NexION 300X	3	3	0
- Perkin Elmer, NexION 350D	3	2	-1
- Thermo Fisher, iCAP Qc	2	3	+1
- Thermo Fisher, X series II	1	1	0
Total	25	25	0

FIGURE 1 : COMPARAISON DES METHODES, BOITES A MOUSTACHES PAR ECHANTILLON

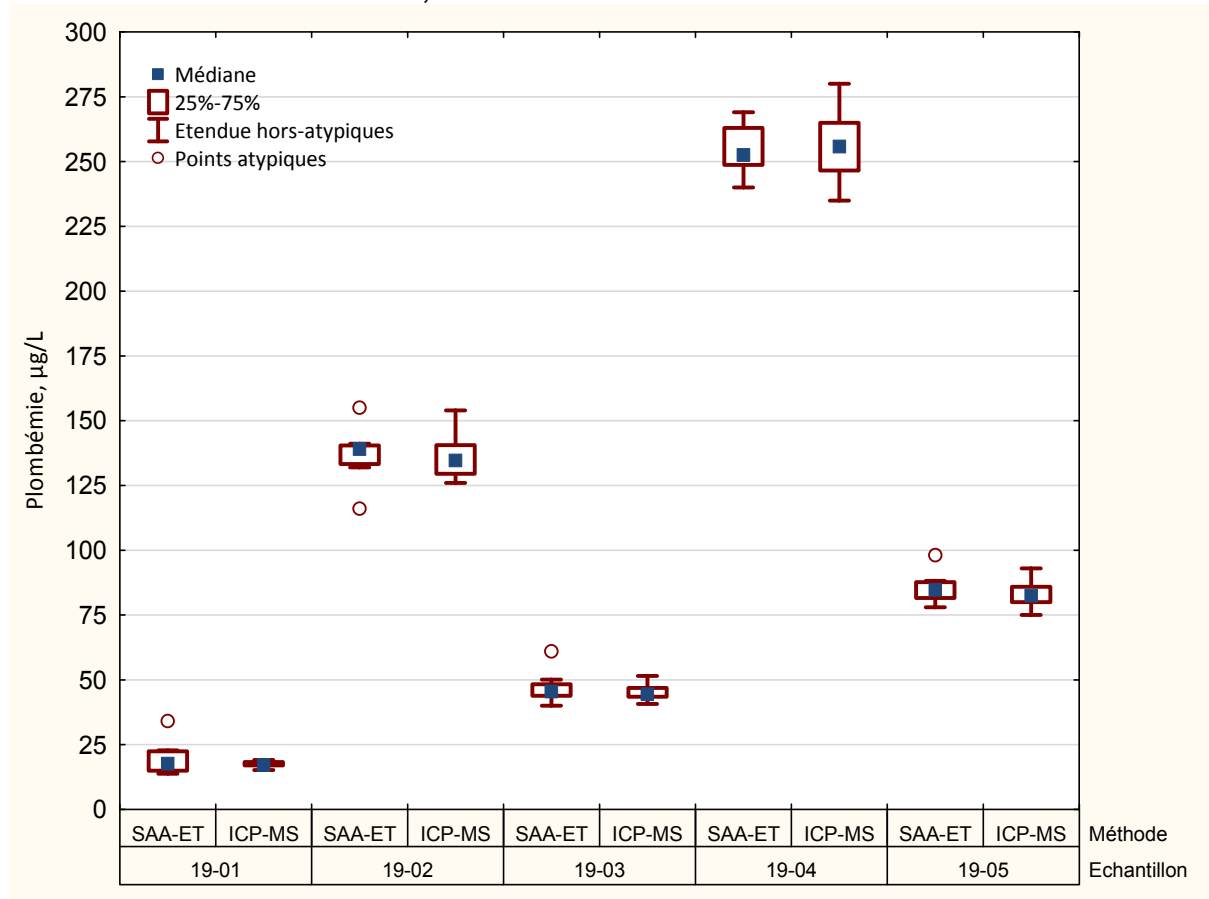
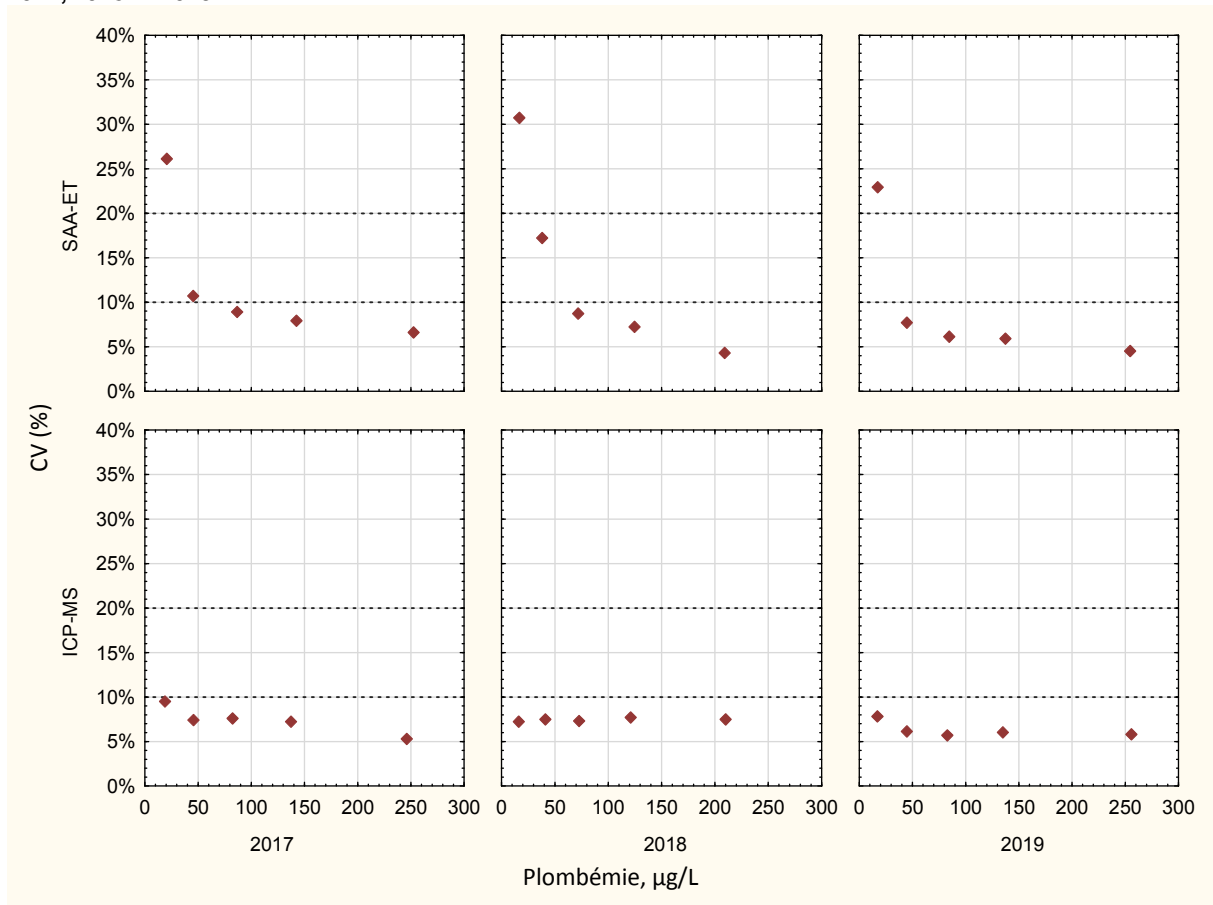


FIGURE 2 : COEFFICIENTS DE VARIATION (CV) DES METHODES EN FONCTION DU NIVEAU DE PLOMBEMIE MESUREE, ANNEES 2017, 2018 ET 2019



CONCLUSION

Les données du contrôle de qualité en plombémie organisé par l'ANSM montrent que, pour un même échantillon sanguin, les valeurs moyennes de plombémie mesurée sont proches pour les deux méthodes analytiques, ICP-MS et SAA-ET, et ce sur la gamme des concentrations testées (17 à 260 µg/L). Pour les laboratoires réalisant des analyses dans un but de santé publique, cette comparabilité des résultats est primordiale pour la surveillance.

Toutefois, la méthode ICP-MS, comparée à la SAA-ET, a montré des résultats plus performants en termes de variabilité (CV interlaboratoires), en particulier dans les valeurs basses ; elle permet notamment de mesurer avec une meilleure précision (CV plus faibles) des plombémies très modérées (< 50 µg/L). Ceci peut expliquer pourquoi de plus en plus de laboratoires sont équipés en ICP-MS (près de 70 % en 2019).

La SAA-ET, utilisée par environ un tiers des participants, reste une technique d'analyse performante pour des plombémies de l'ordre ou supérieure à 100 µg/L. Pour des concentrations plus basses, la SAA-ET donne des valeurs moyennes de plombémie mesurée comparables à l'ICP-MS mais avec une dispersion plus importante des résultats, surtout dans les concentrations inférieures à 50 µg/L.

Cette différence de précision n'est pas négligeable dans l'objectif d'une surveillance médicale et biologique d'un saturnisme infantile, indispensable du fait de l'impact majeur du plomb sur le système nerveux en développement [5].

Cette campagne a permis de surveiller la qualité du dosage de la plombémie dans les laboratoires, notamment au regard des niveaux de décision.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ◆ 1. TAYLOR A. AND BRIGGS RJ.
An external quality assessment scheme for trace elements in biological fluids. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*. 1986 (1); 391-395.
- ◆ 2. JORF DU 16 JUIN 2015.
Arrêté du 8 juin 2015 modifiant le modèle de la fiche de notification figurant à l'annexe 27 de l'arrêté du 22 août 2011 relatif à la notification obligatoire des maladies infectieuses et autres maladies mentionnées à l'article D.3113-7 du code de la santé publique. Disponible sur www.legifrance.gouv.fr
- ◆ 3. ADVISORY COMMITTEE ON CHILDHOOD LEAD POISONING PREVENTION.
Low level lead exposure harms children: a renewed call for primary prevention. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC, Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention; 2012. Disponible sur https://www.cdc.gov/nceh/lead/acclpp/final_document_030712.pdf
- ◆ 4. BETTS KS.
CDC Updates Guidelines for Children's Lead Exposure. *Environ Health Perspect*. 2012 (7): A268
- ◆ 5. HAUT CONSEIL DE LA SANTE PUBLIQUE (HCSP)
Rapport « Expositions au plomb : détermination de nouveaux objectifs de gestion ». Juin 2014. Disponible sur www.hcsp.fr.
- ◆ 6. PINEAU A, OTZ J, GUILLARD O *ET COLL.*
Interlaboratory comparison study on lead in blood, in external quality assessment schemes since 1996: a progress report. *Toxicol Mech Methods*. 2014; 24 (6): 396-403
- ◆ 7. PINEAU A, OTZ J, GUILLARD O *ET COLL.*
L'évaluation externe de la qualité des analyses de plombémie organisée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé : bilan de 15 années de contrôle. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2014 (1) : 49-56.



143/147, boulevard Anatole France
F-93285 Saint-Denis Cedex
Tél. : +33 (0) 1 55 87 30 00

  @ansm

ansm.sante.fr