

Annales du Contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie Médicale

Dosage des médicaments

- Digoxine
- Lithium
- Acide valproïque
- Amikacine
- Vancomycine

- Ciclosporine

Jean-Marc HATTCHOUEL (Afssaps)
Isabelle MOREL (CHU Rennes)
Catherine PALETTE (CH Versailles)
Olivier TRIBUT (CHU Rennes)
Alain FEUILLU (CHU Rennes)

Expédition : 16 juin 2010

Clôture : 12 juillet 2010

Edition des comptes-rendus individuels : 26 novembre 2010

Paramètres contrôlés : **M17 : Digoxine, Lithium, Acide valproïque, Amikacine, Vancomycine.**
IS1 : Ciclosporine

Nombre de laboratoires concernés* : 1696

Nombre de laboratoires participants** : 1661

* Laboratoires ayant déclaré à l'Afssaps pratiquer les analyses concernées par l'envoi.

** Laboratoires ayant retourné un bordereau-réponse correctement identifié par le code laboratoire, avant la date de clôture de l'opération.

Résumé de l'opération

L'opération de contrôle 10MED1, réalisée en juin 2010, a porté sur les molécules suivantes :

- digoxine, lithium, acide valproïque, amikacine et vancomycine pour l'échantillon M17 ;
- ciclosporine pour l'échantillon IS1.

Sur les 1696 laboratoires inscrits pour cette opération, 1661 ont participé pour une ou plusieurs de ces analyses.

La digoxine est la molécule dosée par le plus grand nombre de laboratoires (71%). Les résultats sont dans l'ensemble satisfaisants, avec en particulier, pour la concentration de digoxine testée (~ 2,70 µg/l), des performances en termes de dispersion inter-laboratoires de bonne qualité pour la majorité des techniques.

Le dosage du lithium, réalisé par près de la moitié des laboratoires, a montré des résultats tout à fait corrects pour la concentration de lithium testée (~ 2,20 mmol/l), à la fois en termes de précision et de justesse des techniques.

Les résultats du dosage de l'acide valproïque (dosé par 48% des laboratoires), de l'amikacine (dosée par 16% des laboratoires) et de la vancomycine (dosée par 20% des laboratoires) sont dans l'ensemble tout à fait convenables.

Le dosage de la ciclosporine, pratiqué par 7% des laboratoires, est inscrit pour la première fois dans le cadre des opérations du Contrôle national de qualité. Sa réalisation repose essentiellement sur les techniques immunologiques (91% d'utilisateurs contre 9% pour les techniques chromatographiques). Les performances en termes de précision des techniques sont correctes. On note néanmoins que les techniques immunologiques tendent à surestimer les concentrations de ciclosporine par rapport aux méthodes chromatographiques (HPLC-MS/MS en particulier). Les marges thérapeutiques doivent être adaptées en fonction de la méthode analytique utilisée.

Pour l'ensemble des médicaments contrôlés, la qualité des résultats paraît globalement satisfaisante.

Dosage des médicaments

- Digoxine, lithium, acide valproïque, amikacine, vancomycine (échantillon M17)
- Ciclosporine (échantillon IS1)

Définition des échantillons

1 – Echantillon M17

Il s'agit d'un sérum d'origine humaine, sous forme lyophilisée, pour dosage des paramètres suivants : digoxine, lithium, acide valproïque, amikacine, vancomycine.

2 – Echantillon IS1

Il s'agit d'un échantillon de sang total d'origine humaine, sous forme lyophilisée, pour dosage de la ciclosporine. Ce sang total « ciclosporine-free » a été surchargé en ciclosporine (ajout dosé de ciclosporine).

Avant l'envoi aux laboratoires, les caractéristiques de chaque matériel de contrôle, la concentration des paramètres à doser, ainsi que la stabilité du matériel ont été vérifiées par les experts.

Méthode statistique et expression des résultats

L'analyse statistique a comporté les étapes suivantes, appliquées à l'ensemble des résultats et à l'intérieur de chaque groupe technique :

- élimination des valeurs aberrantes (ex : erreurs grossières) sur l'effectif brut par la méthode de Tukey.
- calcul de la valeur cible (moyenne), c'est-à-dire moyenne obtenue après double troncature à deux écarts-types ; cette double troncature permet d'éliminer les valeurs extrêmes ; de plus, la concordance entre valeur cible et médiane est vérifiée.
- l'écart-type (ET) et le coefficient de variation (CV) obtenus après cette double troncature sont considérés comme représentatifs de la dispersion des résultats.
- ces calculs sont réalisés si l'effectif du groupe est supérieur ou égal à 10 (sauf exceptions).

Dans les tableaux, les résultats sont présentés par groupe technique, par technique et par appareil lorsque le nombre d'utilisateurs est supérieur ou égal à 10. Sur la partie graphique : l'amplitude des barres horizontales représente l'étendue moyenne $\pm 2ET$; les traits verticaux figurant de part et d'autre de la moyenne générale délimitent la zone d'acceptabilité « toutes techniques », calculée en fonction des limites acceptables utilisées.

Dans les comptes-rendus individuels, des limites acceptables sont utilisées pour apprécier les résultats obtenus par chaque laboratoire. Ces limites, qui tiennent compte à la fois d'objectifs analytiques et d'exigences cliniques, ont été déterminées sur la base d'un travail de la Société française de biologie clinique (SFBC) publié dans les Annales de biologie clinique (*Ann. Biol. Clin.*, 1999, 57 : 685-695). Le tableau I rassemble les limites acceptables retenues :

tableau I – Limites acceptables utilisées (en %)

Paramètres	M17	IS1
Digoxine	14%	/
Lithium	12%	/
Acide valproïque	12%	/
Amikacine	14%	/
Vancomycine	14%	/
Ciclosporine	/	14%

Résultats des participants

1 – Digoxine

Il s'agit de la molécule dosée par le plus grand nombre de laboratoires (71% des participants), témoin que ce dosage tient une place importante en pratique courante dans le suivi thérapeutique des patients sous digoxine.

Suite à la recommandation de l'European Society of Cardiology (ESC) [1] relative au diagnostic et au traitement de l'insuffisance cardiaque, l'Afssaps recommande aux biologistes [2] de porter une attention particulière aux concentrations sériques thérapeutiques de digoxine qui sont désormais comprises entre **0,6 et 1,2 µg/l**.

Les techniques utilisées pour la détermination de cette molécule sont détaillées dans le tableau II. Par rapport à 2009, on constate la disparition de la technique EMIT et la quasi-disparition de la technique FPIA (1 utilisateur).

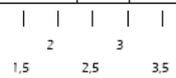
Le dosage de la digoxine dans cet échantillon a montré des résultats satisfaisants (tableau II). La concentration assez élevée de l'échantillon M17 (digoxinémie ~ 2,70 µg/l) a posé peu de problèmes aux laboratoires. Les performances des techniques sont très bonnes en termes de précision, avec un CV fréquemment inférieur ou égal à 5% (CV médian à 4,5%).

En termes de justesse, les techniques fournissent des moyennes proches les unes des autres. Toutefois, pour l'échantillon utilisé, on peut noter que le groupe Architect [i] (Abbott) fournit en moyenne des résultats plus bas (2,27 µg/l) et le groupe AxSYM Digoxine III (Abbott) des résultats plus élevés (3,00 µg/l). Ceci peut être gênant pour l'interprétation clinique, si à cette erreur de justesse vient s'ajouter l'erreur de fidélité (dispersion des résultats), et ce, particulièrement dans les valeurs encadrant la zone thérapeutique. Dans le cas présent, ces écarts sont sans conséquence sur l'interprétation clinique, les résultats obtenus se situant tous dans la zone supra thérapeutique (toxique).

Le tableau II illustre ces constatations : la comparaison de l'amplitude des barres horizontales aux limites acceptables de l'ensemble des résultats (les deux traits verticaux de part et d'autre de la moyenne générale) montre la bonne qualité des résultats obtenus qui se situent pour la majorité dans les limites d'acceptabilité.

tableau II : Digoxine (µg/l) – résultats

Digoxine (µg/l)		M17			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (µg/l)	CV (%)	Moyenne +/- ZET
					<div style="display: flex; justify-content: space-around; width: 100px;"> 2 3 </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; width: 100px; font-size: 8px;"> 1,5 2,5 3,5 </div>
TOUTES TECHNIQUES	1183		2,66	6,7	
CHIMILUMINESCENCE (CLIA)	101	8,5	2,69	4,8	
SIEMENS, ADVIA Centaur systems	83	7,0	2,67	4,1	
SIEMENS, Immulite systems	18	1,5	2,86	8,7	
CHIMILUMINESCENCE (CMIA)	56	4,7	2,27	2,9	
ABBOTT, Architect [i] systems iDigoxin	56	4,7	2,27	2,9	
ELECTROCHIMILUMINESCENCE (ECLIA)	100	8,5	2,87	3,9	
ROCHE, Elecsys/Modular E/cobas [e] séries	100	8,5	2,87	3,9	
– Roche cobas e 601 (cobas 6000 series)	48		2,85	4,7	
– Roche Elecsys 2010	14		2,80	7,8	
– Roche Modular E (170), EE	32		2,89	2,4	
IMMUNO-ENZYMO, mesure fluorimétrique	46	3,9	3,00	5,7	
ABBOTT, AxSYM Digoxine III	46	3,9	3,00	5,7	
IMMUNO-ENZYMO, mesure fluorimétrique	368	31,1	2,55	5,9	
ABBOTT, AxSYM Digoxine II	89	7,5	2,75	5,6	
BIOMERIEUX, Vidas	279	23,6	2,51	5,0	
– bioMérieux Mini Vidas	61		2,52	4,8	
– bioMérieux Vidas	218		2,50	5,3	
IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique	90	7,6	2,55	4,6	
BECKMAN COULTER, Access/Dxl systems	90	7,6	2,55	4,6	
– Beckman Coulter Access/2	41		2,55	3,9	
– Beckman Coulter UniCel Dxl 800	43		2,56	5,4	
IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrophotométrique	120	10,1	2,82	3,1	
SIEMENS, Dimension séries & Vista	120	10,1	2,82	3,1	
– Siemens Dimension RxL/RxL Max w/HM	64		2,83	3,9	
– Siemens Dimension Vista	13		2,80	2,8	
– Siemens Dimension Xpand w/HM	41		2,82	2,6	
IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrorélectométrique	43	3,6	2,71	4,1	
ORTHO-CD, Vitros séries - (DGXN)	43	3,6	2,71	4,1	
– Ortho-CD Vitros 5,1 FS	14		2,70	3,9	
– Ortho-CD Vitros 5600	14		2,73	6,2	
IMMUNO-TURBIDIMETRIE	258	21,8	2,66	4,2	
ABBOTT, Architect [c] systems Multigent Digoxin	47	4,0	2,58	4,7	
BECKMAN COULTER, AU systems	4	0,3	–	–	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC systems	14	1,2	2,50	4,3	
ELITECH (BIOKIT), Quantex Digoxine	1	0,1	–	–	
ROCHE, Hitachi/Modular P Tina-quant Digoxin	13	1,1	2,69	5,2	
ROCHE, Integra/cobas [c] séries Online TDM (DIG)	170	14,4	2,68	3,3	
– Roche cobas c 501 (cobas 6000 series)	94		2,66	2,8	
– Roche Cobas Integra 400/400 +	28		2,69	3,7	
– Roche Cobas Integra 800	46		2,70	4,1	
SIEMENS, ADVIA Chemistry systems	4	0,3	–	–	
THERMO Sc. (MICROGENICS), DRI Digoxine	5	0,4	–	–	
POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)	1	0,1	–	–	
ABBOTT, TDx Digoxine II	1	0,1	–	–	



2 – Lithium

Le dosage du lithium a été réalisé par 789 laboratoires, soit par 48% des participants.

La concentration minimale efficace recommandée est comprise entre **0,5 et 0,8 mmol/l** [3] [4]. Elle se situe avant la première prise de la journée : le matin pour la forme à libération immédiate, le soir pour la forme à libération prolongée.

Les techniques utilisées pour le dosage du lithium sont présentées dans le tableau III. Les techniques colorimétriques ont désormais largement supplanté les autres techniques (potentiométrie, photométrie de flamme ou SAA) dans la détermination en pratique courante de cette molécule, puisqu'elles représentent maintenant 54% du parc contre 47% en 2009.

Le dosage du lithium dans cet échantillon a montré des résultats tout à fait convenables (tableau III). La concentration assez élevée de l'échantillon M17 (lithémie ~ 2,2 mmol/l) a posé peu de problèmes aux laboratoires :

- les techniques présentent toutes une bonne reproductibilité, avec un CV inférieur ou égal à 5%.
- la justesse des techniques peut raisonnablement être appréciée par rapport à la valeur cible obtenue par la technique, souvent considérée comme référence, à savoir la photométrie de flamme à émission avec étalon interne de Césium sur IL 943. Dans l'ensemble, peu d'écarts de justesse, excepté pour la technique Vitros (Ortho-CD) qui montre des résultats qui tendent à être plus élevés sur les échantillons testés (dans le cas présent, +5%) ; cette tendance a déjà été observée lors des précédentes enquêtes.

Le tableau III illustre ces constatations et montre la bonne précision des différentes techniques, ainsi que les quelques écarts de justesse.

tableau III : Lithium (mmol/l) – résultats

Lithium (mmol/l)		M17			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mmol/l)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					1,6 2 2,4 2,8 1,4 1,8 2,2 2,6 3
TOUTES TECHNIQUES	789		2,16	4,7	
COLORIMETRIE, mesure spectrophotométrique UV	290	36,8	2,12	3,0	
ABBOTT, Architect [c] systems Multigent Lithium	53	6,7	2,15	2,7	
ELITECH, Lithium SL	6	0,8	—	—	
RANDOX, Lithium	1	0,1	—	—	
ROCHE, cobas [c] séries Lithium (Li) (colorimétrie)	85	10,8	2,14	2,0	
SIEMENS, ADVIA Chemistry systems	31	3,9	2,18	3,8	
SIEMENS, Dimension séries	81	10,3	2,11	2,6	
– Siemens Dimension RxL/RxL Max w/HM	44		2,10	2,8	
– Siemens Dimension Xpand w/HM	31		2,10	2,1	
THERMO Sc., Infinity Lithium	32	4,1	2,00	3,0	
– Beckman Coulter Unicel Dx C 600/600i	14		2,02	2,2	
COLORIMETRIE, mesure spectrorélectrométrique	136	17,2	2,31	2,7	
ORTHO-CD, Vitros séries - (Li & Li DT)	136	17,2	2,31	2,7	
– Ortho-CD Vitros 250	32		2,31	2,6	
– Ortho-CD Vitros 350	55		2,30	2,5	
– Ortho-CD Vitros 5,1 FS	29		2,33	2,7	
– Ortho-CD Vitros 5600	16		2,31	3,2	
PHOTOMETRIE DE FLAMME, avec étalon interne	116	14,7	2,15	4,4	
IDS (anc. BIOCODE HYCEL), PHF 90-106/8-Ionocal (photo. flamme)	68	8,6	2,10	4,9	
– IDS (anc. Biocode Hysel) PHF 104-Pass'Ions	36		2,10	5,1	
– IDS (anc. Biocode Hysel) PHF 108	22		2,13	4,0	
INSTR. LABORATORY (IL), IL 943 (photo. flamme)	44	5,6	2,20	2,5	
SIEMENS, Corning 480 (photo. flamme)	3	0,4	—	—	
PHOTOMETRIE DE FLAMME, sans étalon interne	4	0,5	—	—	
POTENTIOMETRIE DIRECTE	226	28,6	2,14	4,4	
ELITECH, MEDICA EasyElectrolytes ISE direct	4	0,5	—	—	
IDS (anc. BIOCODE HYCEL), EasyLyte ISE direct	5	0,6	—	—	
INSTR. LABORATORY (IL), ILyte analyseurs ISE direct	22	2,8	2,09	4,8	
MENARINI, Spotlyte ISE direct	11	1,4	2,02	4,2	
NOVA Biomedical, Nova analyseurs ISE direct	22	2,8	2,22	2,9	
ROCHE, AVL 9180 séries Electrolyte analyzer (ISE)	12	1,5	2,21	5,0	
ROCHE, Integra séries ISE direct	91	11,5	2,17	2,5	
– Roche Cobas Integra 400/400 +	45		2,17	2,8	
– Roche Cobas Integra 800	46		2,18	2,1	
THERMO Sc., Konelab séries ISE direct	59	7,5	2,05	3,8	
– Thermo Sc. Konelab 20/i	15		1,99	3,1	
– Thermo Sc. Konelab 30/i & PRIME 30/i	21		2,06	3,0	
– Thermo Sc. Konelab 60/i & PRIME 60/i	14		2,05	3,3	
SPECTROMETRIE D'ABSORPTION ATOMIQUE (SAA)	16	2,0	2,19	5,1	



3 – Acide valproïque

Le dosage de cet antiépileptique a été réalisé par 791 laboratoires, soit 48% des participants. A l'équilibre, la concentration thérapeutique cible doit généralement être comprise entre **50 et 100 mg/l**.

Les techniques utilisées sont détaillées dans le tableau IV. On note que les techniques immunologiques restent les techniques de choix pour la détermination en pratique courante de cette molécule, avec en première ligne la FPIA et l'immuno-turbidimétrie qui représentent 60% du parc utilisateur.

Les résultats sont présentés dans le tableau IV. La qualité des résultats obtenus est très satisfaisante. Les résultats fournis par les laboratoires ont une bonne reproductibilité avec un CV fréquemment inférieur ou égal à 5% pour la majorité des techniques, excepté pour la technique Dimension (Siemens) qui affiche un CV plus élevé.

La partie graphique du tableau IV illustre bien ces constatations et montre la bonne précision de la majorité des techniques sans écart de justesse. Dans le cas présent, les résultats se situent dans la zone supra thérapeutique, avec une moyenne sur l'ensemble de 136,5 mg/l.

tableau IV : Acide valproïque (mg/l) – résultats

Acide valproïque (mg/l)		M17			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/l)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
TOUTES TECHNIQUES	791		136,5	4,8	
CEDIA	32	4,0	144,3	4,3	
BECKMAN COULTER, AU systems CEDIA	7	0,9	—	—	
THERMO Sc. (MICROGENICS), CEDIA Valproic acid	16	2,0	146,2	3,5	
THERMO Sc., Konelab séries	9	1,1	—	—	
CHIMILUMINESCENCE (CLIA)	86	10,9	134,5	5,3	
SIEMENS, ADVIA Centaur systems	63	8,0	132,1	4,7	
SIEMENS, Immulite systems	23	2,9	142,0	3,9	
CHIMILUMINESCENCE (CMIA)	59	7,5	131,9	3,8	
ABBOTT, Architect [i] systems iValproic acid	59	7,5	131,9	3,8	
EMIT	132	16,7	138,6	4,2	
ORTHO-CD, Vitros 5,1 FS - (VALP)	17	2,1	136,4	5,1	
ROCHE, cobas [c] séries Online TDM (VALP2)	97	12,3	139,3	4,1	
ROCHE, Hitachi/Modular P Online TDM Valproic acid	14	1,8	135,5	3,7	
SIEMENS, Syva EMIT 2000 Valproic acid	4	0,5	—	—	
IMMUNO-TURBIDIMETRIE	203	25,7	132,2	5,5	
ABBOTT, Architect [c] systems Multigent VA	36	4,6	126,3	2,5	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC systems	58	7,3	133,6	3,8	
– Beckman Coulter Unicel DxC 600/600i	24		134,3	5,2	
– Beckman Coulter Unicel DxC 800	25		133,6	2,8	
RANDOX, Valproic acid	1	0,1	—	—	
SIEMENS, ADVIA Chemistry systems	5	0,6	—	—	
SIEMENS, Dimension séries	103	13,0	135,1	6,5	
– Siemens Dimension RxL/RxL Max w/HM	45		134,0	6,5	
– Siemens Dimension Vista	12		140,0	5,3	
– Siemens Dimension Xpand w/HM	44		134,5	7,1	
POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)	277	35,0	138,6	3,5	
ABBOTT, AxSYM	178	22,5	137,0	4,3	
BMD, TDx (FPIA) Seradyn Innofluor	1	0,1	—	—	
ROCHE, Integra séries	98	12,4	140,5	2,0	
– Roche Cobas Integra 400/400 +	46		141,2	2,0	
– Roche Cobas Integra 800	52		139,7	2,0	
TECHNIQUES CHROMATOGRAPHIQUES	2	0,3	—	—	

4 – Amikacine

Le dosage de cet antibiotique a été réalisé par 264 laboratoires, soit 16% des participants. L'usage peu répandu en « ville » de cet antibiotique explique le faible nombre de laboratoires effectuant ce dosage.

Les techniques utilisées sont présentées dans le tableau V. Les techniques immuno-turbidimétriques ont désormais supplanté les autres techniques, avec 38% d'utilisateurs contre 29% en 2009, devant la FPIA qui passe de 42 à 33% d'utilisateurs et l'EMIT qui reste stable (de 30 à 29% d'utilisateurs).

Les résultats obtenus (tableau V) appellent les commentaires suivants :

- ceux obtenus en FPIA et immuno-turbidimétrie sont très homogènes et concordants entre eux avec des CV inter-laboratoires très faibles ($\leq 5\%$) ;
- la technique EMIT, quant à elle, fournit des résultats plus dispersés ($CV > 10\%$). Les adaptations de cette technique sur les analyseurs Dimension (Siemens) semblent poser quelques problèmes à certains laboratoires (même constat qu'en 2009).

La partie graphique du tableau V illustre ces constatations et montre que les techniques basées sur la FPIA ou l'immuno-turbidimétrie présentent toutes des dispersions faibles sans erreur de justesse.

tableau V : Amikacine (mg/l) – résultats

Amikacine (mg/l)		M17			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/l)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					25 35 45 20 30 40 50
TOUTES TECHNIQUES	264		33,5	4,6	
EMIT	76	28,8	32,4	11,0	
SIEMENS, Syva EMIT Amikacin assay	76	28,8	32,4	11,0	
– Siemens Dimension RxL/RxL Max w/HM	25		29,8	10,9	
– Siemens Dimension Xpand w/HM	19		32,4	9,7	
IMMUNO-TURBIDIMETRIE	101	38,3	33,5	2,5	
ABBOTT, Architect [c] systems (PETIA) Multigent Amikacin	20	7,6	33,3	2,8	
ROCHE, cobas [c] séries Online TDM Amikacin (AMIK2)	34	12,9	33,3	2,1	
ROCHE, Hitachi/Modular Online TDM Amikacin	2	0,8	–	–	
THERMO Sc. (MICROGENICS), QMS Amikacin Seradyn	45	17,0	33,8	2,2	
– Beckman Coulter Unicel DxC 600/600i	11		33,8	1,5	
– Beckman Coulter Unicel DxC 800	12		33,6	3,1	
POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)	87	33,0	33,9	4,3	
ABBOTT, TDx/TDxFLx	29	11,0	33,9	5,2	
BMD, TDx (FPIA) Seradyn Innofluor	2	0,8	–	–	
ROCHE, Integra séries	56	21,2	34,1	3,4	
– Roche Cobas Integra 400/400 +	23		34,9	4,4	
– Roche Cobas Integra 800	33		33,8	3,5	
					25 35 45 20 30 40 50

5 – Vancomycine

Le dosage de cet antibiotique a été réalisé par 336 laboratoires, soit 20% des participants. L'usage peu répandu en « ville » de cet antibiotique explique le faible nombre de laboratoires effectuant ce dosage.

Les techniques utilisées sont détaillées dans le tableau VI. L'immuno-turbidimétrie a désormais supplanté les autres techniques, avec 40% d'utilisateurs contre 36% en 2009, devant la FPIA qui passe de 44 à 33% d'utilisateurs, l'EMIT qui passe de 13 à 18% d'utilisateurs, et la chimiluminescence qui passe de 7 à 9% d'utilisateurs.

Les résultats obtenus (tableau VI) appellent les commentaires suivants :

- les techniques présentent dans l'ensemble une reproductibilité acceptable, avec un CV fréquemment inférieur ou égal à 7% (CV médian à 5,2%) ;
- sur l'échantillon proposé, la moyenne est plus basse pour les techniques ADVIA Centaur (Siemens) et Architect i (Abbott), respectivement 48,5 et 56,3 mg/l, et plus élevée pour la technique Integra (Roche) (75 mg/l). Ces écarts de justesse, qui ont déjà été observés lors des précédentes enquêtes, peuvent être gênants pour les adaptations de posologies. Dans le cas présent, les résultats se situent dans la zone supra-thérapeutique (> 40 mg/l).

La partie graphique du tableau VI illustre ces constatations et montre la bonne reproductibilité de certaines techniques, ainsi que les écarts de justesse.

tableau VI : Vancomycine (mg/l) – résultats

Vancomycine (mg/l)		M17			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/l)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					40 60 80 100 30 50 70 90
TOUTES TECHNIQUES	336		67,6	9,0	
CHIMILUMINESCENCE (CLIA)	17	5,1	48,5	7,3	
SIEMENS, ADVIA Centaur systems	17	5,1	48,5	7,3	
CHIMILUMINESCENCE (CMIA)	12	3,6	56,3	3,8	
ABBOTT, Architect [i] systems iVancomycin	12	3,6	56,3	3,8	
EMIT	60	17,9	69,4	7,2	
ORTHO-CD, Vitros 5,1 FS - (VANC)	6	1,8	—	—	
ROCHE, cobas [c] séries Online TDM Vancomycin (VANC2)	50	14,9	70,3	7,3	
ROCHE, Hitachi/Modular Online TDM Vancomycin	3	0,9	—	—	
SIEMENS, Syva EMIT Vancomycin assay	1	0,3	—	—	
IMMUNO-TURBIDIMETRIE	135	40,2	64,8	6,9	
ABBOTT, Architect [c] systems Multigent Vancomycin	17	5,1	63,4	3,7	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC systems	35	10,4	71,9	6,9	
– Beckman Coulter Unicel DxC 600/600i	16		73,1	5,5	
– Beckman Coulter Unicel DxC 800	16		69,6	8,9	
SIEMENS, Dimension séries & Vista	64	19,0	62,6	4,0	
– Siemens Dimension RxL/RxL Max w/HM	33		63,1	4,1	
– Siemens Dimension Xpand w/HM	24		62,3	4,1	
THERMO Sc. (MICROGENICS), QMS Vancomycin Seradyn	18	5,4	70,0	7,1	
– Beckman Coulter AU400	10		73,3	3,8	
POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)	112	33,3	70,1	8,6	
ABBOTT, TDx/AxSYM Vancomycine II	51	15,2	64,9	4,2	
– Abbott AxSYM / AxSYM +	49		65,3	4,5	
BMD, TDx (FPIA) Seradyn Innofluor	3	0,9	—	—	
ROCHE, Integra séries Vancomycin (VANC)	58	17,3	75,0	5,2	
– Roche Cobas Integra 400/400 +	26		77,5	3,0	
– Roche Cobas Integra 800	32		72,8	4,7	
					40 60 80 100 30 50 70 90

6 – Ciclosporine

Cette analyse est évaluée pour la première fois dans le cadre des opérations du Contrôle national de qualité. Le dosage de cet immunosuppresseur a été réalisé par 118 laboratoires, soit 7% des participants. L'usage peu répandu en « ville » de cet immunosuppresseur explique le très faible nombre de laboratoires effectuant ce dosage.

Les techniques utilisées sont présentées dans le tableau VII. On note que les techniques immunologiques (CEDIA, CLIA, CMIA, EMIT, ACMIA, RIA, FPIA) sont préférentiellement employées (91% d'utilisateurs). Elles ont très largement supplanté les techniques chromatographiques type HPLC (9%) dans la détermination en pratique courante de cette molécule, contribuant ainsi au développement du suivi thérapeutique des patients sous ciclosporine.

Les résultats obtenus (tableau VII et figure 1) appellent les commentaires suivants :

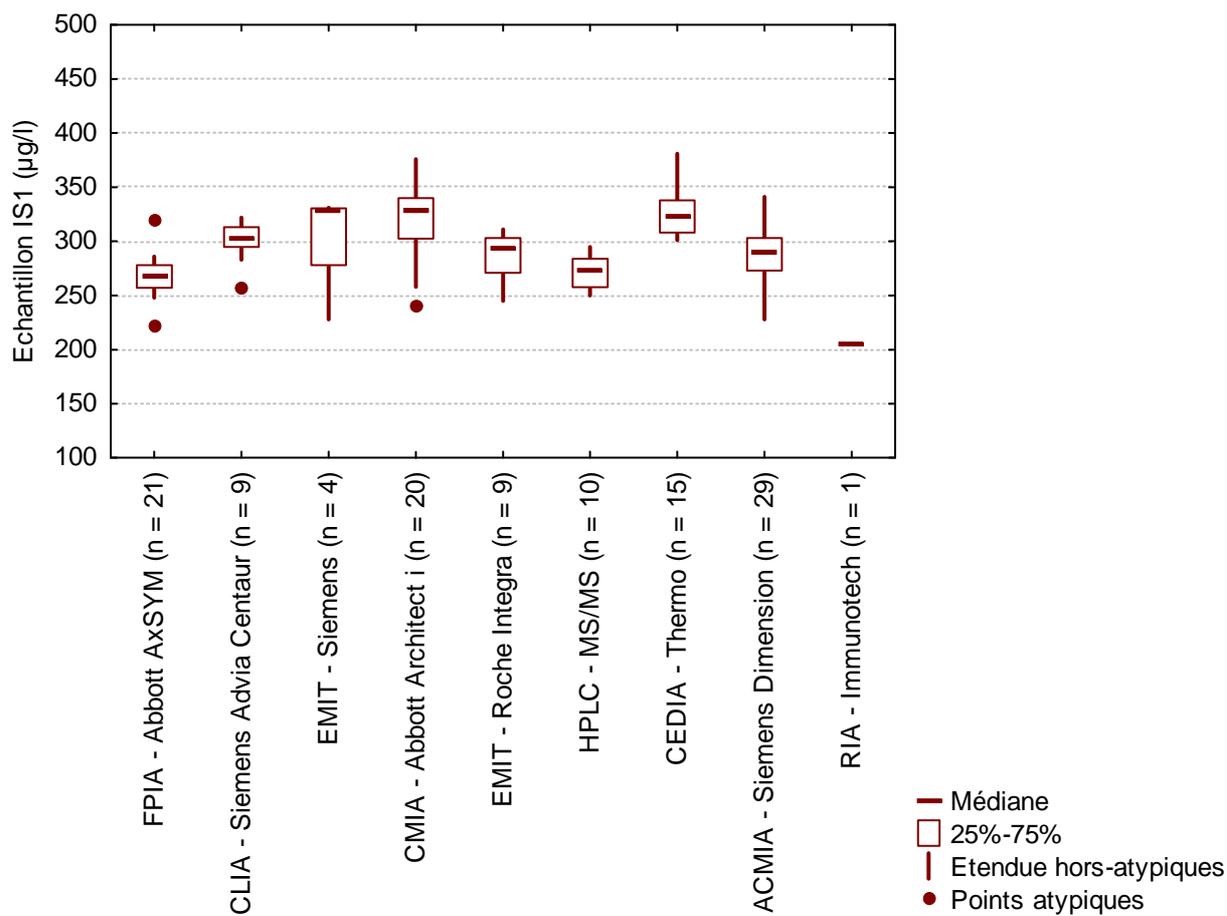
- les techniques présentent dans l'ensemble une reproductibilité acceptable, avec un CV fréquemment inférieur ou égal à 7% (CV médian à 5,7%) ;
- on peut raisonnablement évaluer la **justesse** des résultats par rapport à la valeur cible obtenue par méthode chromatographique, telle que la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (HPLC-MS/MS), qui est souvent reconnue comme référence. Excepté la FPIA, l'ensemble des techniques immunologiques fournissent des résultats plus élevés (dans le cas présent, la surestimation varie de +5% à +21%). Les résultats obtenus avec les techniques immunologiques doivent être interprétés avec précaution. Elles tendent à surestimer les concentrations de ciclosporine et ces surestimations peuvent varier en fonction de la technique et de la proportion de métabolites présents dans le sang par rapport à la molécule mère (dans le cas présent, les biais constatés sont observés sans le biais potentiel des métabolites puisque l'échantillon IS1 est un ajout dosé de ciclosporine). Les marges thérapeutiques doivent être adaptées en fonction de la méthode analytique utilisée. Dans certaines situations cliniques pour lesquelles une concentration sanguine élevée en métabolites est observée, seules les méthodes chromatographiques (plus spécifiques) permettent de mesurer avec exactitude les taux sanguins réels en ciclosporine. De telles méthodes sont actuellement recommandées par les consensus internationaux [5].

La partie graphique du tableau VII et la figure 1 illustrent bien ces constatations et montrent la bonne précision de certaines techniques, ainsi que les écarts de justesse.

tableau VII : Ciclosporine (µg/l) – résultats

Ciclosporine (µg/l)		IS1			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (µg/l)	CV (%)	Moyenne +/- ZET
					200 300 400 150 250 350 450
TOUTES TECHNIQUES	118		294,4	9,7	
CEDIA	15	12,7	318,7	4,2	
THERMO Sc. (MICROGENICS), CEDIA Cyclosporine Plus	15	12,7	318,7	4,2	
CHIMILUMINESCENCE (CLIA)	9	7,6	305,0	4,3	
SIEMENS, ADVIA Centaur systems	9	7,6	305,0	4,3	
CHIMILUMINESCENCE (CMIA)	20	16,9	328,6	7,1	
ABBOTT, Architect [i] systems iCyclosporine	20	16,9	328,6	7,1	
EMIT	13	11,0	296,6	10,0	
ROCHE, Integra séries CSA II	9	7,6	285,6	9,0	
SIEMENS, Syva EMIT 2000 CSA assay	4	3,4	—	—	
IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrophotométrique (ACMIA)	29	24,6	288,3	7,0	
SIEMENS, Dimension séries & Vista CSA	29	24,6	288,3	7,0	
– Siemens Dimension RxL/RxL Max w/HM	15		286,1	4,7	
– Siemens Dimension Xpand w/HM	11		281,2	7,4	
IMMUNO-RADIO, mesure isotopique (RIA)	1	0,8	—	—	
IMMUNOTECH, Cyclosporine direct RIA kit	1	0,8	—	—	
METHODES CHROMATOGRAPHIQUES	10	8,5	272,9	5,7	
HPLC - MS/MS	10	8,5	272,9	5,7	
POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)	21	17,8	267,6	4,2	
ABBOTT, AxSYM	21	17,8	267,6	4,2	
					200 300 400 150 250 350 450

figure 1 : Ciclosporine (µg/l) – boîtes à moustaches par groupe de techniques



Conclusion

Dans le cadre du suivi thérapeutique pharmacologique, le dosage des médicaments est largement répandu dans les laboratoires. Ces dosages font partie de la pratique quotidienne ; ils doivent permettre de mieux analyser la situation thérapeutique et moduler la posologie en fonction du malade pour obtenir le meilleur rapport bénéfice/risque pour le médicament prescrit.

Lors de cette opération, le nombre de participants a été important pour la digoxine (environ 1200) ainsi que pour le lithium et l'acide valproïque (environ 800). Il a été beaucoup plus faible pour l'amikacine et la vancomycine (moins de 350), et encore moins pour la ciclosporine (environ 120). Pour l'ensemble de ces analyses, la qualité des résultats est globalement satisfaisante.

Abréviations

ACMIA : Antibody-conjugated magnetic immunoassay
CEDIA : Cloned enzyme donor immunoassay
CLIA : Chemiluminescence immunoassay
CMIA : Chemiluminescent microparticle immunoassay
ECLIA : Electrochemiluminescence immunoassay
EMIT : Enzyme-multiplied immuno technique
FPIA : Fluorescence polarization immunoassay
HPLC : High-performance liquid chromatography (Chromatographie liquide haute performance)
MS : Mass spectrometry (spectrométrie de masse)
RIA : Radioimmunoassay

Bibliographie

- [1] ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *European Heart Journal* (2008) ; 29 : 2388-2442.
- [2] Dosage de la digoxine - Recommandations Afssaps - Juillet 2009. *Bulletin du Contrôle national de qualité* n°12.
- [3] Haute autorité de santé (HAS). Avis de la commission de la transparence (29/03/2006). TERALITHE 250 mg, comprimé sécable & TERALITHE LP 400 mg, comprimé sécable à libération prolongée. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032573.pdf>
- [4] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) - Résumé des caractéristiques du produit (14/05/2008). TERALITHE 250 mg, comprimé sécable & TERALITHE LP 400 mg, comprimé sécable à libération prolongée. <http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/>
- [5] Holt DW *et al.* International Federation of Clinical Chemistry/International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Working Group on Immunosuppressive Drug Monitoring. *Therapeutic Drug Monitoring* (2002) ; 24 : 59-67.