

Annales du Contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie Médicale

Dosage des médicaments

- Digoxine
- Lithium
- Acide valproïque
- Gentamicine
- Teicoplanine

Jean-Marc HATTCHOUEL (Afssaps – Saint-Denis)
Alain FEUILLU (CHU Pontchaillou – Rennes)

Expédition : 20 décembre 2006

Clôture : 15 janvier 2007

Edition des comptes-rendus individuels : 25 avril 2007

Paramètres contrôlés : **M13 (sérum) – Digoxine, Lithium, Acide valproïque, Gentamicine Teicoplanine.**

Nombre de laboratoires concernés* : 2066

Nombre de laboratoires participants** : 2009

* 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 06MED1, réalisée en décembre 2006, a porté sur les médicaments suivants : un cardiotonique (digoxine), un normothymique (lithium), un antiépileptique (acide valproïque) et deux antibiotiques (gentamicine et teicoplanine).

Plus de 2000 laboratoires ont participé à cette opération pour laquelle un échantillon (sérum) devait être analysé. L'échantillon destiné au contrôle a été choisi en fonction des concentrations thérapeutiques et toxiques de chaque molécule.

La digoxine a été dosée par 76% des laboratoires participants. Les résultats sont satisfaisants et le coefficient de variation (CV) des techniques le plus souvent inférieur à 7%.

Le dosage du lithium, pratiqué par 54% des laboratoires, a posé peu de problèmes, la majorité des techniques affichant un CV inférieur à 5%.

Les résultats du dosage de l'acide valproïque, dosé par près de 50% des laboratoires, sont dans l'ensemble satisfaisants.

Les antibiotiques (gentamicine et/ou teicoplanine) ont été dosés par 14% des laboratoires participants. Concernant la gentamicine, son dosage, réalisé par 12% des laboratoires, était maîtrisé par l'ensemble des laboratoires, à l'exception de ceux utilisant la technique EMIT. Quant à la teicoplanine, son dosage a été effectué par 2% des laboratoires et les résultats sont tout à fait satisfaisants.

En conclusion, l'ensemble des résultats apparaît tout à fait correct. Cependant, certaines techniques peu utilisées (technique EMIT en particulier) présentent une précision insuffisante.

Echantillon M13 (sérum)

Définition de l'échantillon

Il s'agit d'un sérum d'origine humaine, sous forme lyophilisée. Le niveau de concentration des paramètres contrôlés a été choisi en fonction des concentrations thérapeutiques et toxiques de chaque molécule.

Les concentrations des paramètres dans l'échantillon, testé par l'expert avant l'envoi, étaient les suivantes (tableau I).

Tableau I – Concentrations

Paramètres	Unités	M13	Technique
Digoxine	µg/l	2,65	immuno-enzymologie
Lithium	mmol/l	0,98	potentiométrie directe
Acide valproïque	mg/l	77,4	immuno-turbidimétrie
Gentamicine	mg/l	8,0	immuno-turbidimétrie
Teicoplanine	mg/l	34,8	FPIA

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.
- 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 ; la valeur cible obtenue est proche de la médiane.
- l'écart-type 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 appareils lorsque le nombre d'utilisateurs est supérieur ou égal à 10.

Au niveau des comptes rendus individuels, pour apprécier les résultats obtenus par chaque laboratoire, il est apparu utile d'utiliser des limites acceptables. 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 II rassemble ces propositions :

Tableau II – Limites acceptables utilisées (en %)

Paramètres	M13
Digoxine	14
Lithium	14
Acide valproïque	14
Gentamicine	14
Teicoplanine	14

Résultats des participants

1 – Digoxine

Il s'agit de la molécule dosée par le plus grand nombre de laboratoires (n = 1522), soit 76% des laboratoires participants.

Plusieurs raisons peuvent expliquer que le dosage sanguin de ce médicament soit fréquemment pratiqué dans les laboratoires :

- la digoxine est un glycoside cardiotonique habituellement prescrit dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ;
- sa concentration myocardique est très bien corrélée avec sa concentration plasmatique ;
- elle possède une marge thérapeutique étroite (0,8 à 2 µg/l) ;
- enfin, en cas de surdosage, peuvent apparaître de graves troubles du rythme cardiaque.

On observe une très grande diversité des techniques utilisées (tableau III). Les systèmes analytiques les plus utilisés sont bioMérieux/Vidas et Abbott/AxSYM, mis en œuvre respectivement par 35% et 22% des participants. Deux autres systèmes : Roche/Integra et Dade/Dimension comptent chacun près de 9% d'utilisateurs. Les autres sont mis en œuvre par moins de 5% des laboratoires.

Les résultats sont satisfaisants : les valeurs cibles de la plupart des systèmes sont proches et les CV inter-laboratoires sont dans la majorité des cas inférieurs à 7%.

Tableau III : Digoxine (µg/l) – résultats

Digoxine (µg/l)	M13		
	Techniques ou appareils	Effectif %	Moyenne (µg/l) CV (%)
TOUTES TECHNIQUES	1522		2,40 7,6
IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrorélectométrique	72 4,7		2,56 4,7
Ortho-CD, Vitros™ séries - (DGXN)	72 4,7		2,56 4,7
– Ortho-CD Vitros 250	26		2,56 5,3
– Ortho-CD Vitros 350	19		2,52 5,6
– Ortho-CD Vitros™ 5,1 FS	18		2,55 3,1
IMMUNO-ENZYMO, mesure fluorimétrique	858 56,4		2,35 8,2
Abbott, AxSYM (MEIA) - Digoxine II/III	332 21,8		2,54 5,8
bioMérieux, Vidas™, mini Vidas™	526 34,6		2,24 6,4
– bioMérieux Mini Vidas	131		2,25 6,1
– bioMérieux Vidas	386		2,24 6,5
IMMUNO-TURBIDIMETRIE	215 14,1		2,44 5,5
Abbott, Architect™ systems	23 1,5		2,26 4,4
Bayer, Advia™ séries	3 0,2		— —
Beckman Coulter, Synchron/Immage	17 1,1		2,12 10,0
Elitech, Biokit - Quantex Digoxin	1 0,1		— —
Microgenics, DRI™ Digoxine	2 0,1		— —
Olympus, AU systems	8 0,5		— —
Roche, Hitachi, Modular P/D	31 2,0		2,42 4,0
– Roche Hitachi 917	10		2,45 2,7
– Roche Modular P, PP, DP	14		2,43 6,0
Roche, Integra™ séries, Cobas c501 - Online TDM	129 8,5		2,49 4,1
– Roche Cobas 6000 - cobas "c" module (c501)	12		2,44 2,1
– Roche Cobas Integra 400	25		2,45 5,8
– Roche Cobas Integra 700	16		2,49 4,7
– Roche Cobas Integra 800	76		2,49 3,5
POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)	6 0,4		— —
Abbott, TDx/TDxFLx (FPIA)	6 0,4		— —
IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrophotométrique	129 8,5		2,50 3,4
Dade Behring, Dimension™ séries	129 8,5		2,50 3,4
– Dade Behring Dimension ARx/XL, /RXL/RxL Max	24		2,44 3,5
– Dade Behring Dimension RxL HM & RxL Max HM	58		2,52 3,6
– Dade Behring Dimension Xpand (HM)	44		2,50 2,5
IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique	65 4,3		2,22 4,8
Beckman Coulter, Access™ systems	65 4,3		2,22 4,8
– Beckman Coulter Access/2	38		2,23 4,1
– Beckman Coulter UniCel DxI 800 Access	19		2,24 6,4
ELECTROCHIMILUMINESCENCE (ECLIA)	77 5,1		2,69 5,8
Roche, Elecsys, Modular E, Cobas e	77 5,1		2,69 5,8
– Roche Elecsys 2010	46		2,76 6,7
– Roche Modular E (170), EE	18		2,62 4,9
CHIMILUMINESCENCE (CLIA)	83 5,5		2,47 4,3
Bayer, ACS:180/Advia Centaur	60 3,9		2,47 3,9
– Bayer Advia Centaur	32		2,48 4,2
– Bayer Advia Centaur CP	24		2,47 3,7
DPC, Immulite	23 1,5		2,48 5,4
– DPC Immulite 2000	11		2,46 5,0
– DPC Immulite 2500	10		2,49 5,8
EMIT	13 0,9		2,36 7,0
Dade Behring, Syva - EMIT Digoxin	13 0,9		2,36 7,0

2 – Lithium

Le dosage du lithium a été réalisé par 1079 laboratoires, soit 54% des laboratoires participants.

A l'examen du tableau IV, on constate que la technique la plus utilisée est la potentiométrie directe (près de 39% des réponses). Les autres techniques mises en œuvre sont la photométrie de flamme (24%), la technique spectrorélectométrique sur analyseur Ortho-CD Vitros (21,2%), la colorimétrie sur analyseurs

Dade Dimension (8,9%), la spectrométrie d'absorption atomique (1,9%) et enfin la potentiométrie indirecte (0,5%).

L'examen de l'ensemble des résultats met en évidence les points suivants :

- la technique installée sur les analyseurs Ortho-CD/Vitros conduit à des résultats plus élevés que ceux observés avec les autres techniques.
- la précision inter-laboratoire des différentes techniques apparaît tout à fait satisfaisante, la majorité des techniques affichant un CV inférieur à 5%.
- la justesse des résultats peut 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 installée sur l'appareil IL 943 (0,98 mmol/l). Ainsi, on peut noter, pour le sérum M13, des écarts à cette cible de l'ordre de +30% pour les systèmes Ortho-CD/Vitros et -12% pour les analyseurs Nova.

Tableau IV : Lithium (mmol/l) – résultats

Lithium (mmol/l)		M13	
Techniques ou appareils	Effectif %	Moyenne (mmol/l)	CV (%)
TOUTES TECHNIQUES	1079	0,96	9,3
COLORIMETRIE, mesure spectrorélectrométrique	229 21,2	1,25	4,3
Ortho-CD, Vitros™ séries	229 21,2	1,25	4,3
– Ortho-CD Vitros 250	107	1,25	3,9
– Ortho-CD Vitros 350	71	1,24	5,8
– Ortho-CD Vitros 950	16	1,25	3,5
– Ortho-CD Vitros™ 5,1 FS	28	1,28	5,6
COLORIMETRIE, mesure spectrophotométrique UV	146 13,5	0,97	4,4
Bayer, Advia™ séries	14 1,3	1,02	4,9
Beckman Coulter, Synchron™ systems	13 1,2	0,92	4,2
Dade Behring, Dimension™ séries	96 8,9	0,98	4,0
– Dade Behring Dimension ARx/XL, /RxL/RxL Max	18	0,98	4,3
– Dade Behring Dimension RxL HM & RxL Max HM	34	0,98	3,2
– Dade Behring Dimension Xpand (HM)	43	0,98	4,4
Thermo Electron, Infinity™ Lithium LS Reagent	12 1,1	0,95	3,6
SPECTROMETRIE D'ABSORPTION ATOMIQUE (SAA)	20 1,9	0,96	4,5
PHOTOMETRIE DE FLAMME, sans étalon interne	15 1,4	0,99	10,6
Biocode Hycel, PHF 62-80 (photomètres de flamme)	11 1,0	0,98	12,3
PHOTOMETRIE DE FLAMME, avec étalon interne	241 22,3	0,97	3,8
Bayer, Ciba-Corning 450/455, 480 (photomètres de flamme)	29 2,7	1,02	4,3
Biocode Hycel, PHF 90-106/8-Ionocal (photomètres de flamme)	134 12,4	0,96	3,5
– Biocode-Hycel PHF 103 Lisabio	16	0,94	5,4
– Biocode-Hycel PHF 104-Pass'ions	51	0,96	3,2
– Biocode-Hycel PHF 105-Pass'ions +	14	0,95	4,0
– Biocode-Hycel PHF 108	42	0,96	3,1
Instr. Laboratory, IL 243, 943 (photomètres de flamme)	70 6,5	0,98	2,6
– Instrumentation Laboratory IL 943	59	0,98	2,6
POTENTIOMETRIE DIRECTE	417 38,6	0,91	4,3
Biocode Hycel, EasyLyte™ séries	11 1,0	0,95	2,7
Instr. Laboratory, Ilyte analyzer	39 3,6	0,95	2,2
Menarini, SpotLyte analyzer	29 2,7	0,94	3,3
Nova, Nova™ séries, StatLyte analyzer	46 4,3	0,86	7,1
Roche, AVL - Omni™ séries (électrolytes)	20 1,9	0,89	5,6
Roche, Integra™ séries	162 15,0	0,91	3,0
– Roche Cobas Integra 400	54	0,91	3,5
– Roche Cobas Integra 700	15	0,92	3,8
– Roche Cobas Integra 800	91	0,92	2,7
Thermo Electron, Konelab™ séries	109 10,1	0,88	4,0
– Thermo Electron Konelab 20/i	25	0,89	4,5
– Thermo Electron Konelab 20XT/i	39	0,88	2,9
– Thermo Electron Konelab 30/i	32	0,86	4,9
– Thermo Electron Konelab 60/i & Konelab PRIME 60/i	12	0,87	3,9
POTENTIOMETRIE INDIRECTE	5 0,5	—	—
Beckman Coulter, Synchron™ EL-ISE (électrolytes)	5 0,5	—	—

3 – Acide valproïque

Le dosage de l'acide valproïque a été réalisé par 924 laboratoires, soit 46% des laboratoires participants.

A l'examen du tableau V, on constate que près des deux tiers des laboratoires utilisent comme technique la FPIA, le plus souvent sur analyseurs Abbott AxSYM ou TDx (47% des réponses) ou sur analyseurs Roche/Integra (15% des réponses). Les autres laboratoires utilisent une technique immuno-turbidimétrique (18,1%) ou différentes techniques (CLIA, CEDIA, EMIT...).

Les dispersions inter-laboratoires observées sont faibles (tableau V) : la majorité des techniques affiche un CV inférieur ou voisin de 5% , à l'exception de la technique EMIT Dade Behring installée sur Mira et de la technique CEDIA sur Konelab (Thermo Electron) qui présentent des CV supérieurs à 10%.

Tableau V : Acide valproïque (mg/l) – résultats

Acide valproïque (mg/l)		M13	
Techniques ou appareils	Effectif %	Moyenne (mg/l)	CV (%)
TOUTES TECHNIQUES	924	75,4	5,2
TECHNIQUES CHROMATOGRAPHIQUES	1 0,1	—	—
IMMUNO-NEPHELEMETRIE	18 1,9	74,0	7,3
Beckman Coulter, Immage	18 1,9	74,0	7,3
IMMUNO-TURBIDIMETRIE	167 18,1	71,5	4,4
Abbott, Architect™ systems	13 1,4	78,3	3,6
Bayer, Advia™ séries	4 0,4	—	—
Beckman Coulter, Synchron™ systems	30 3,2	72,6	3,6
Dade Behring, Dimension™ séries	119 12,9	71,0	4,1
– Dade Behring Dimension ARx/XL, /RxL/RxL Max	18	71,7	2,8
– Dade Behring Dimension RxL HM & RxL Max HM	41	70,5	4,0
– Dade Behring Dimension Xpand (HM)	55	71,2	4,1
Randox, RX™ daytona	1 0,1	—	—
POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)	572 61,9	76,1	4,1
Abbott, TDx/AxSYM (FPIA)	432 46,8	75,6	4,7
– Abbott Axsym (FPIA-MEIA-ICIA)	399	75,7	4,7
– Abbott TDx (FPIA)	25	73,9	4,4
Biomedical Diag. (BMD), TDx (FPIA)	2 0,2	—	—
Roche, Integra™ séries	138 14,9	77,2	2,3
– Roche Cobas Integra 400	44	77,8	2,4
– Roche Cobas Integra 700	14	77,1	2,3
– Roche Cobas Integra 800	80	76,9	2,4
CHIMILUMINESCENCE (CLIA)	72 7,8	75,3	5,2
Bayer, Advia Centaur/CP	47 5,1	75,5	5,5
– Bayer Advia Centaur	23	75,0	4,9
– Bayer Advia Centaur CP	24	76,9	6,7
DPC, Immulite™ systems	25 2,7	74,5	4,1
CEDIA	51 5,5	84,9	5,0
Microgenics, CEDIA Valproic Acid	9 1,0	—	—
Olympus, AU systems	8 0,9	—	—
Roche, Hitachi/Modular P/D (CEDIA)	23 2,5	84,9	3,5
Thermo Electron, Konelab™ séries (CEDIA)	11 1,2	76,7	12,6
EMIT	41 4,4	78,2	9,4
Dade Behring, Syva - EMIT Valproic Acid assay	18 1,9	80,6	12,8
– Roche Cobas Mira, Mira Plus	10	80,5	10,2
Ortho-CD, Vitros™ 5,1 FS - (VALP)	6 0,6	—	—
Roche, Cobas 6000 (c501) - (VALP2)	16 1,7	78,3	4,4

4 – Gentamicine

Le dosage de la gentamicine a été réalisé par 244 laboratoires, soit 12% des laboratoires participants. Dans près de 80% des cas, il s'agissait de laboratoires de type hospitalier.

L'examen du tableau VI montre que la grande majorité des laboratoires participants (près de 60%) utilisent comme technique, la FPIA, le plus souvent installée sur analyseurs Abbott (AxSYM ou TDx) ou sur analyseurs Roche/Integra ; les autres laboratoires (environ 32%) utilisent une technique immuno-turbidimétrique, le plus souvent installée sur analyseurs Dade/Dimension. D'autres techniques (chimiluminescence, EMIT...) sont mises en œuvre par moins de 5% des laboratoires.

Les valeurs cibles des différentes techniques sont proches les unes des autres, à l'exception de la technique Beckman Coulter/Synchron qui affiche une moyenne à +12% de la moyenne générale.

On peut constater une bonne maîtrise de ces techniques, sauf en ce qui concerne la technique Dade Behring EMIT, qui est essentiellement installée sur les analyseurs Mira. Le tableau VI montre qu'en FPIA ou en immuno-turbidimétrie, le CV des techniques varie de 2,5 à 5,9% ; alors qu'en technique EMIT, il est voisin de 9%.

Tableau VI : Gentamicine (mg/l) – résultats

Gentamicine (mg/l)		M13	
Techniques ou appareils	Effectif %	Moyenne (mg/l)	CV (%)
TOUTES TECHNIQUES	244	7,7	6,0
IMMUNO-NEPHELEMETRIE	3 1,2	—	—
Beckman Coulter, Immage	3 1,2	—	—
IMMUNO-TURBIDIMETRIE	78 32,0	8,0	3,4
Abbott, Architect™ systems	2 0,8	—	—
Beckman Coulter, Synchron™ systems	12 4,9	8,6	4,0
Dade Behring, Dimension™ séries	60 24,6	7,9	2,5
– Dade Behring Dimension RxL HM & RxL Max HM	24	8,0	2,5
– Dade Behring Dimension Xpand (HM)	27	7,9	2,7
Roche, Cobas 6000 (c501), Online TDM (GENT2)	1 0,4	—	—
Roche, Hitachi/Modular P, Online TDM	3 1,2	—	—
POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)	140 57,4	7,5	6,4
Abbott, TDx/AxSYM	85 34,8	7,7	5,9
– Abbott AxSYM (FPIA-MEIA-ICIA)	63	7,7	5,8
– Abbott TDx (FPIA)	17	7,7	7,3
Biomedical Diag. (BMD), TDx (FPIA)	3 1,2	—	—
Roche, Integra™ séries	52 21,3	7,2	4,7
– Roche Cobas Integra 400	15	7,3	5,2
– Roche Cobas Integra 800	31	7,2	4,5
CHIMILUMINESCENCE (CLIA)	6 2,5	—	—
Bayer, ACS:180/Advia Centaur	6 2,5	—	—
CEDIA	4 1,6	—	—
Microgenics, CEDIA Gentamicin II	3 1,2	—	—
Olympus, AU systems (CEDIA)	1 0,4	—	—
EMIT	12 4,9	7,7	7,9
Dade Behring, Syva - EMIT 2000 Gentamicine Plus	10 4,1	7,7	8,7
Ortho-CD, Vitros™ 5,1 FS - (GENT)	2 0,8	—	—

5 – Teicoplanine

La teicoplanine, comme la vancomycine, est un antibiotique de la famille des glycopeptides. Il s'agit d'antibiotiques de référence, notamment pour le traitement hospitalier des infections sévères à cocci à Gram positif résistant aux autres antibiotiques (staphylocoques méti-R, streptocoques, entérocoques) ou en remplacement d'antibiotiques prescrits en première intention.

Du fait de la néphrotoxicité et de l'ototoxicité des glycopeptides d'une part et de l'extrême variabilité de la réponse individuelle d'autre part, une surveillance étroite des taux sériques de teicoplanine s'impose pour le contrôle de l'efficacité et des effets indésirables.

Le dosage de cet antibiotique a été réalisé par seulement 47 laboratoires, soit 2% des laboratoires participants. Dans près de 90% des cas, il s'agissait de laboratoires de type hospitalier.

A l'examen du tableau VII, on peut constater que les techniques permettant son dosage se résument :

- soit à la FPIA sur analyseurs TDx dans la très grande majorité des cas (94%) ;
- soit plus rarement aux techniques chromatographiques (CLHP par exemple).

On peut noter une bonne maîtrise de la technique TDx, pour laquelle on observe des résultats homogènes avec un CV voisin de 7%.

Tableau VII : Teicoplanine (mg/l) – résultats

Teicoplanine (mg/l)		M13	
Techniques ou appareils	Effectif %	Moyenne (mg/l)	CV (%)
TOUTES TECHNIQUES	47	36,3	7,7
TECHNIQUES CHROMATOGRAPHIQUES	3 6,4	—	—
POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)	44 93,6	36,5	7,4
Biomedical Diag. (BMD), TDx (FPIA)	44 93,6	36,5	7,4

Conclusion

L'examen des résultats montre une bonne maîtrise des techniques de dosage des médicaments contrôlés lors de cette opération, avec des dispersions inter-laboratoires observées le plus souvent $\leq 7\%$, et ce, pour un grand nombre de techniques, ce qui est tout à fait satisfaisant ; une exception cependant, certaines techniques peu utilisées (EMIT notamment) présentent une précision insuffisante.

Glossaire

CEDIA : Cloned enzyme donor immunoassay
CLHP : Chromatographie liquide haute performance
CLIA : Chemiluminescence immunoassay
ECLIA : Electrochemiluminescence immunoassay
EMIT : Enzyme-multiplied immuno technique
FPIA : Fluorescence polarization immunoassay