

Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale

Dosage des médicaments

12MED1

Septembre 2012

**Digoxine
Lithium
Acide valproïque
Gentamicine
Vancomycine
Méthotrexate**

**Ciclosporine
Tacrolimus**

Décembre 2013

Jean-Marc HATTCHOUEL (ANSM)
Isabelle MOREL (CHU Rennes), Olivier TRIBUT (CHU Rennes)

Expédition : 12 septembre 2012
Clôture : 8 octobre 2012
Edition des comptes-rendus individuels : 28 janvier 2013
Paramètres contrôlés :

- **M19** : digoxine, lithium, acide valproïque, gentamicine, vancomycine, méthotrexate.
- **IS3** : ciclosporine, tacrolimus.

Nombre de laboratoires concernés* : 1110
Nombre de laboratoires participants** : 1077

* Laboratoires ayant déclaré à l'ANSM 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 12MED1 a eu lieu en septembre 2012 et a porté sur les analyses suivantes : digoxine, lithium, acide valproïque, gentamicine, vancomycine, méthotrexate, ciclosporine et tacrolimus. Sur les 1110 laboratoires inscrits pour cette opération, 1077 ont participé pour une ou plusieurs de ces analyses.

Ces molécules médicamenteuses font l'objet d'un suivi thérapeutique systématique en pratique courante.

La digoxine est la molécule dosée par le plus grand nombre de laboratoires (84%). A la concentration testée (~ 1,00 µg/L), la plupart des techniques ont montré une précision correcte. Quelques écarts de justesse ont été observés sans conséquence sur l'interprétation clinique.

Le lithium a été dosé par la moitié des laboratoires (54%). Les résultats sont corrects à la concentration testée (~ 1,00 mmol/L).

L'acide valproïque a été dosé par 63% des laboratoires. Les résultats sont satisfaisants.

Les antibiotiques (gentamicine et vancomycine) ont été dosés par environ 30% des laboratoires. Les résultats ont montré globalement une bonne maîtrise des techniques. Quelques problèmes de justesse ont été observés pour la vancomycine.

Le méthotrexate a été dosé par seulement 6% des laboratoires, en majorité hospitaliers. Les résultats obtenus sont satisfaisants à la concentration testée, proche de 3 µmol/L.

Les immunosuppresseurs, ciclosporine et tacrolimus, ont été dosés par moins de 10% des laboratoires. Le suivi hospitalier de ces immunosuppresseurs explique le très faible nombre de laboratoires réalisant ces dosages. Du fait de leur facilité d'emploi, les immunodosages ont été très largement employés, supplantant les techniques chromatographiques type HPLC, dans la détermination en pratique courante de ces molécules. Les résultats ont montré, à quelques exceptions près, la bonne reproductibilité et justesse de ces méthodes.

Définition des échantillons

1 – Echantillon M19

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

2 – Echantillon IS3

Il s'agit d'un échantillon de sang total d'origine humaine, sous forme lyophilisée, pour le dosage de la ciclosporine et du tacrolimus. Ce sang total a été surchargé en ciclosporine et tacrolimus (ajout dosé de ciclosporine et de tacrolimus). Les valeurs déterminées par analyse gravimétrique étaient les suivantes :

- ciclosporine : **125,01 ± 0,89 µg/L**
- tacrolimus : **10,01 ± 0,21 µg/L**

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 ou appareil :

- élimination des valeurs aberrantes sur l'effectif brut par la méthode de Tukey ;
- calcul de la valeur cible (moyenne, médiane). La moyenne est obtenue après une double troncature à deux écarts-types ; cette double troncature permet d'éliminer les valeurs extrêmes. La concordance entre moyenne 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 (sauf exceptions). Sur la partie graphique : l'amplitude des barres horizontales représente l'étendue moyenne +/- 2ET ; les traits verticaux figurant de part et d'autre de la cible délimitent la zone d'acceptabilité, 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). Les limites acceptables sont exprimées en % et permettent de délimiter de part et d'autre de la cible un intervalle à l'intérieur duquel un résultat est considéré comme « satisfaisant ». Le tableau I rassemble les limites acceptables retenues :

tableau I – Limites acceptables utilisées (en %)

Paramètres	M19	IS3
Digoxine	16%	/
Lithium	12%	/
Acide valproïque	14%	/
Gentamicine	14%	
Vancomycine	14%	
Méthotrexate	16%	/
Ciclosporine	/	18%
Tacrolimus	/	18%

Résultats des participants

1 – Digoxine

Il s'agit de la molécule médicamenteuse dosée par le plus grand nombre de laboratoires : 910, soit 84% des participants.

Les concentrations sériques thérapeutiques recommandées sont comprises entre **0,6 et 1,2 µg/L** dans l'indication du traitement de l'insuffisance cardiaque ^[1].

Les méthodes de dosage, diverses et nombreuses, sont détaillées dans le tableau II. On ne note pas de modification notable par rapport à 2011.

L'examen du tableau II montre une bonne maîtrise de la plupart des techniques utilisées ($CV \leq 8\%$ pour trois-quarts d'entre elles). Néanmoins, on peut noter que certains systèmes sont beaucoup plus précis que d'autres, comme l'objectivent les CV qui vont de 2,1 à 15,2%.

On note quelques problèmes de justesse sur le sérum testé ; les valeurs cibles vont de 0,81 à 1,12 µg/L pour une concentration moyenne à **1,00 µg/L** ; ces quelques écarts de justesse, déjà observés lors de précédentes enquêtes, peuvent être gênants pour les adaptations de posologie, si à l'erreur de justesse vient s'ajouter l'erreur de fidélité (dispersion des résultats). Dans le cas présent, ces écarts sont sans conséquence sur l'interprétation clinique, les résultats obtenus se situant, pour l'essentiel, dans la zone thérapeutique.

La partie graphique du tableau II illustre ces constatations et montre que, pour la majorité des techniques, les résultats se situent dans la zone d'acceptabilité.

tableau II : Digoxine (µg/L) – résultats

Techniques ou appareils	Digoxine (µg/L)		M19			
	Effectif	%	Moyenne (µg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET	
					0.4	0.6 0.8 1.0 1.2 1.4 1.6
TOUTES TECHNIQUES	910		1,00	10,2		
CHIMILUMINESCENCE (CLIA)	109	12,0	1,12	3,9		
SIEMENS, ADVIA Centaur series	68	7,5	1,12	4,7		
– SIEMENS ADVIA Centaur/Centaur XP	62		1,12	4,7		
SIEMENS, Dimension Vista LOCI Digoxin	32	3,5	1,12	2,1		
– SIEMENS Dimension Vista	32		1,12	2,1		
SIEMENS, Immulite series	9	1,0	—	—		
CHIMILUMINESCENCE (CMIA)	62	6,8	0,83	4,5		
ABBOTT, Architect "i" series iDigoxin	62	6,8	0,83	4,5		
– ABBOTT Architect i1000SR & i2000SR	62		0,83	4,5		
ELECTROCHIMILUMINESCENCE (ECLIA)	88	9,7	1,05	6,1		
ROCHE, Elecsys/Modular E/cobas "e" séries	88	9,7	1,05	6,1		
– ROCHE cobas e601 (cobas 6000 series)	48		1,03	5,3		
– ROCHE Modular E (170)/EE	21		1,08	4,2		
IMMUNO-ENZYMO, mesure fluorimétrique	159	17,5	0,92	7,8		
ABBOTT, AxSYM Digoxine II	22	2,4	1,03	4,9		
– ABBOTT AxSYM / AxSYM +	22		1,03	4,9		
BIOMERIEUX, Vidas	137	15,1	0,91	6,8		
– BIOMERIEUX mini Vidas	31		0,91	8,1		
– BIOMERIEUX Vidas	106		0,91	6,6		
IMMUNO-ENZYMO, mesure fluorimétrique	14	1,5	1,12	8,9		
ABBOTT, AxSYM Digoxine III	14	1,5	1,12	8,9		
– ABBOTT AxSYM / AxSYM +	14		1,12	8,9		
IMMUNO-ENZYMO, mesure luminescentielle	90	9,9	1,05	5,6		
BECKMAN COULTER, Access/Dxl series	90	9,9	1,05	5,6		
– BECKMAN COULTER Access/Access 2	28		1,05	4,7		
– BECKMAN COULTER UniCel Dxl 600/800	53		1,06	5,7		
IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrophotométrique	61	6,7	1,03	4,8		
SIEMENS, Dimension series	61	6,7	1,03	4,8		
– SIEMENS Dimension ExL	17		1,04	5,7		
– SIEMENS Dimension RxL HM/RxL Max HM	13		1,02	7,2		
– SIEMENS Dimension Xpand/Xpand Plus w/HM	22		1,03	3,1		
IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrorélectométrique	28	3,1	0,85	11,3		
ORTHO-CD, Vitros series DGXN	28	3,1	0,85	11,3		
– ORTHO-CD Vitros 5,1 FS	10		0,85	13,7		
– ORTHO-CD Vitros 5600	16		0,85	10,6		
IMMUNO-TURBIDIMETRIE	299	32,9	0,99	7,9		
ABBOTT, Architect "c" series Multigent Digoxin	56	6,2	1,05	4,2		
– ABBOTT Architect c8000	50		1,05	4,3		
BECKMAN COULTER, AU series, OSR6404	5	0,5	—	—		
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC series	16	1,8	0,81	15,2		
ELITECH (BIOKIT), Quantex Digoxine	1	0,1	—	—		
ROCHE, Hitachi/Modular Tina-quant Digoxin	14	1,5	0,99	8,3		
– ROCHE Modular P/PP/DP	13		1,01	7,2		
ROCHE, Integra/cobas "c" series Online TDM (DIG)	196	21,5	0,97	7,8		
– ROCHE cobas c501 (cobas 6000 séries)	137		0,98	7,8		
– ROCHE Cobas Integra 400/400 +	30		0,94	6,1		
– ROCHE Cobas Integra 800	19		0,99	8,0		
SIEMENS, ADVIA Chemistry series	7	0,8	—	—		
THERMO Sc. (MICROGENICS), DRI Digoxine	4	0,4	—	—		

2 – Lithium

Le dosage du lithium a été réalisé par 583 laboratoires, soit 54% des participants.

La fourchette d'efficacité thérapeutique est habituellement comprise entre **0,5 et 1,2 mmol/L**. A l'équilibre (état stable), la lithiémie minimale efficace recommandée est de **0,5 à 0,8 mmol/L**, quelle que soit la forme pharmaceutique administrée (déterminée le matin pour la forme à libération immédiate, le soir pour la forme à libération prolongée) [2, 3].

Les méthodes de dosage sont détaillées dans le tableau III. Les techniques colorimétriques, largement utilisées par les laboratoires (72% vs 66% en 2011) supplantent désormais les autres techniques (potentiométrie, photométrie de flamme ou spectrométrie d'absorption atomique) dans la détermination en pratique courante de cette molécule.

La concentration du sérum en lithium (~ **1,00 mmol/L**) a posé peu de problèmes aux laboratoires (tableau III) :

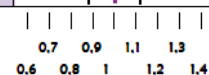
- la précision inter-laboratoires des différentes techniques est tout à fait satisfaisante, avec des CV compris 1,8 et 5,6%, pour un CV moyen de 5,2% sur l'ensemble des résultats.
- la justesse des techniques peut raisonnablement être appréciée par rapport à la valeur cible obtenue par la technique, souvent considérée comme référence, à savoir la photométrie de flamme à émission avec étalon interne de Césium sur l'analyseur IL 943 (**1,05 mmol/L**). Ainsi, on peut noter, pour le sérum testé, que la technique Vitros (Ortho-CD) conduit, en moyenne, à des résultats plus élevés que l'ensemble (dans le cas présent, +15%) ; cette tendance confirme les observations des précédentes enquêtes.

Le tableau III illustre ces constatations et montre la bonne précision de certaines techniques ou appareils, ainsi que les quelques écarts de justesse (analyseurs Vitros).

Une action est menée par l'ANSM auprès d'Ortho-CD afin d'expliquer le décalage constaté avec le système Vitros.

tableau III : Lithium (mmol/L) – résultats

Lithium (mmol/L)		M19			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mmol/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					0,7 0,9 1,1 1,3 0,6 0,8 1 1,2 1,4
TOUTES TECHNIQUES	583		1,01	5,2	
COLORIMETRIE, mesure spectrophotométrique UV	357	61,2	1,02	4,3	
ABBOTT, Architect "c" séries Multigent Lithlum	63	10,8	1,04	3,1	
– ABBOTT Architect c8000	54		1,04	3,1	
DIAZYME, Lithlum LS (enzymatic)	1	0,2	—	—	
ELITECH, Lithium SL	2	0,3	—	—	
RANDOX, Lithium	3	0,5	—	—	
ROCHE, cobas "c" séries Lithlum (Li) (colorimétrie)	131	22,5	1,01	2,7	
– ROCHE cobas c501 (cobas 6000 séries)	119		1,02	2,8	
– ROCHE cobas c701/c502 (cobas 8000 series)	12		0,99	3,4	
SIEMENS, ADVIA Chemistry series	39	6,7	1,06	2,8	
– SIEMENS ADVIA 1650/1800	35		1,06	2,8	
SIEMENS, Dimension séries LI	50	8,6	0,94	3,9	
– SIEMENS Dimension ExL	11		0,96	3,0	
– SIEMENS Dimension RxL HM/RxL Max HM	12		0,92	4,2	
– SIEMENS Dimension Xpand/xpand Plus w/HM	20		0,96	4,5	
SIEMENS, Dimension Vista LI	23	3,9	1,05	3,8	
– SIEMENS Dimension Vista	23		1,05	3,8	
THERMO Scientific, Infinity Lithlum	45	7,7	0,98	4,9	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 600/600i	14		0,95	5,7	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 800	13		0,99	5,9	
COLORIMETRIE, mesure spectrorélectrométrique	65	11,1	1,27	3,9	
ORTHO-CD, Vitros séries LI & LI DT	65	11,1	1,27	3,9	
– ORTHO-CD Vitros 350	18		1,28	3,7	
– ORTHO-CD Vitros 5,1 FS	21		1,25	6,6	
– ORTHO-CD Vitros 5600	20		1,29	3,5	
PHOTOMETRIE DE FLAMME, avec étalon Interne	39	6,7	1,04	2,8	
BICODE HYCEL, PHF 90-106/8-Ionocal	18	3,1	1,03	3,2	
INSTR. LABORATORY (IL), IL 943	21	3,6	1,05	1,8	
– INSTR. LABORATORY IL 943 (flame photometer)	21		1,05	1,8	
PHOTOMETRIE DE FLAMME, sans étalon Interne	1	0,2	—	—	
BICODE HYCEL, PHF 90-102 (photo. flamme)	1	0,2	—	—	
POTENTIOMETRIE DIRECTE	108	18,5	0,99	3,9	
INSTR. LABORATORY (IL), ILyte analyseurs ISE direct	18	3,1	1,02	2,1	
– INSTR. LABORATORY ILyte	18		1,02	2,1	
MENARINI, Spotlyte ISE direct	2	0,3	—	—	
NOVA Biomedical, Nova analyseurs ISE direct	11	1,9	0,96	4,0	
ROCHE, AVL 9180 séries ISE SnapPak	8	1,4	—	—	
ROCHE, Integra séries ISE direct	55	9,4	0,98	4,3	
– ROCHE Cobas Integra 400/400 +	35		0,99	3,5	
– ROCHE Cobas Integra 800	19		0,95	4,7	
THERMO Scientific, Konelab séries ISE direct	14	2,4	0,97	5,6	
SPECTROMETRIE D'ABSORPTION ATOMIQUE (SAA)	13	2,2	1,00	5,6	



3 – Acide valproïque

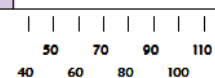
Le dosage de cet antiépileptique a été réalisé par 678 laboratoires, soit 63% des participants. A l'équilibre, la concentration thérapeutique cible doit généralement être comprise entre **50 et 100 mg/L** [4].

De nombreuses méthodes de dosage sont disponibles (séparatives, chimiluminescence, EMIT...), détaillées dans le tableau IV. Les immunodosages sont les techniques de choix pour la détermination en pratique courante de cette molécule, avec en première ligne l'immuno-turbidimétrie et l'EMIT, qui représentent à elles seules plus de la moitié du parc utilisateur (59% contre 50% en 2011).

La concentration du sérum (~ **75 mg/L**), située dans la zone thérapeutique, a posé peu de problèmes aux laboratoires. L'examen du tableau IV montre que, pour la plupart des techniques, la dispersion inter-laboratoires et la justesse sont correctement maîtrisées. La partie graphique illustre bien ces constatations et montre que la grande majorité des laboratoires obtient des résultats acceptables.

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

Acide valproïque (mg/L)				M19	
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					40 50 60 70 80 90 100 110
TOUTES TECHNIQUES	678		75,3	5,3	
CEDIA	15	2,2	81,0	6,2	
BECKMAN COULTER, AU séries	2	0,3	—	—	
THERMO Sc. (MICROGENICS), CEDIA Valproic acid	10	1,5	81,3	6,0	
THERMO Scientific, Konelab séries	3	0,4	—	—	
CHIMILUMINESCENCE (CLIA)	69	10,2	76,2	3,2	
SIEMENS, ADVIA Centaur séries	57	8,4	76,7	3,8	
–SIEMENS ADVIA Centaur/Centaur XP	56		76,7	3,8	
SIEMENS, Immulite séries	12	1,8	75,6	2,3	
–SIEMENS Immulite 2000/2000 XPi	11		75,5	2,3	
CHIMILUMINESCENCE (CMIA)	77	11,4	78,3	5,1	
ABBOTT, Architect "I" séries Valproic acid	77	11,4	78,3	5,1	
–ABBOTT Architect i1000SR & i2000SR	77		78,3	5,1	
EMIT	201	29,6	76,0	5,4	
BECKMAN COULTER, AU séries	16	2,4	82,4	4,6	
–BECKMAN COULTER AU680	10		82,3	4,6	
ORTHO-CD, Vitros 5,1 FS /4600/5600 VALP	19	2,8	73,5	4,2	
–ORTHO-CD Vitros 5600	14		73,4	3,4	
ROCHE, cobas "c" séries Online TDM (VALP2)	153	22,6	75,8	4,6	
–ROCHE cobas c501 (cobas 6000 séries)	138		75,8	4,2	
–ROCHE cobas c701/c502 (cobas 8000 series)	15		76,5	9,0	
ROCHE, Hitachi/Modular P Online TDM Valproic acid	12	1,8	71,9	7,8	
–ROCHE Modular P/PP/DP	12		71,9	7,8	
SIEMENS, Syva EMIT 2000 Valproic acid assay	1	0,1	—	—	
IMMUNO-TURBIDIMETRIE	198	29,2	73,1	6,3	
ABBOTT, Architect "c" séries Multigent VA	47	6,9	68,6	2,2	
–ABBOTT Architect c8000	39		68,5	2,2	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC séries	53	7,8	72,0	4,1	
–BECKMAN COULTER Unicel DxC 600/600i	22		71,8	2,5	
–BECKMAN COULTER Unicel DxC 800	25		70,9	5,9	
RANDOX, Valproic acid	1	0,1	—	—	
SIEMENS, ADVIA Chemistry séries	8	1,2	—	—	
SIEMENS, Dimension séries VALP	59	8,7	75,7	3,6	
–SIEMENS Dimension ExL	14		76,7	3,4	
–SIEMENS Dimension RxL HM/RxL Max HM	11		75,1	2,9	
–SIEMENS Dimension Xpand/xpand Plus w/HM	26		76,0	3,4	
SIEMENS, Dimension Vista VALP	30	4,4	82,2	3,5	
–SIEMENS Dimension Vista	30		82,2	3,5	
POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)	117	17,3	74,8	2,8	
ABBOTT, AxSYM	44	6,5	74,3	2,8	
–ABBOTT AxSYM / AxSYM +	44		74,3	2,8	
ROCHE, Integra séries VALP	73	10,8	75,1	2,6	
–ROCHE Cobas Integra 400/400 +	47		75,1	2,5	
–ROCHE Cobas Integra 800	25		75,0	2,9	
TECHNIQUES CHROMATOGRAPHIQUES	1	0,1	—	—	



4 – Gentamicine

Le dosage de la gentamicine a été réalisé par seulement 287 laboratoires, soit 27% des participants. L'usage peu répandu en « ville » de cet antibiotique explique le faible nombre de laboratoires effectuant ce dosage.

Dans le cadre d'une administration unique journalière (qui est la recommandation actuelle ^[5]), les concentrations thérapeutiques cibles attendues sont de l'ordre de **30 à 40 mg/L** pour la C_{max} (concentration au pic) et **< 0,5 mg/L** pour la C_{min} (concentration résiduelle).

Les méthodes de dosage utilisées sont détaillées dans le tableau V. On peut noter que l'immuno-turbidimétrie est utilisée par la majorité des laboratoires (58% contre 41% en 2008, date du dernier contrôle sur ce paramètre), supplantant largement les autres principes de dosage. Les autres constatations sont les suivantes :

- CEDIA et chimiluminescence ont progressé, utilisées respectivement par 8 et 11% des laboratoires (contre 3 et 4% en 2008) ;
- l'EMIT reste stable, utilisée par 3,5% des laboratoires (contre 3% en 2008) ;
- à l'opposé, la FPIA n'est plus utilisée que par 19,5% des laboratoires (contre 49% en 2008).

L'examen du tableau montre une bonne maîtrise de ces techniques à la concentration testée (**~ 7 mg/L**), avec des CV compris entre 3 et 7%. On peut noter que les valeurs cibles vont de 5,6 à 7,9 mg/L ; ces quelques écarts (en particulier la sous-estimation des résultats par la technique Roche cobas « c »), déjà observés lors de précédentes enquêtes, peuvent être gênants pour les adaptations de posologie, si à l'erreur de justesse vient s'ajouter l'erreur de fidélité (dispersion des résultats). Dans le cas présent, ces écarts sont sans conséquence sur l'interprétation clinique, l'ensemble des résultats obtenus se situant dans la zone supra-résiduelle.

La partie graphique illustre bien ces constatations et montre que, pour la très grande majorité des techniques, les résultats se situent dans la zone d'acceptabilité.

tableau V : Gentamicine (mg/L) – résultats

Gentamicine (mg/L)		M19							
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET				
					3	4	5	6	7
TOUTES TECHNIQUES	287		6,88	10,7					
CEDIA	23	8,0	7,11	4,3					
THERMO Sc. (MICROGENICS), CEDIA Gentamicin II	23	8,0	7,11	4,3					
CHIMILUMINESCENCE (CLIA)	14	4,9	7,85	5,2					
SIEMENS, ADVIA Centaur séries	14	4,9	7,85	5,2					
–SIEMENS ADVIA Centaur/Centaur XP	12		7,78	4,6					
CHIMILUMINESCENCE (CMIA)	16	5,6	6,81	7,1					
ABBOTT, Architect "I" séries iGentamicin	16	5,6	6,81	7,1					
–ABBOTT Architect i1000SR & i2000SR	16		6,81	7,1					
EMIT	10	3,5	7,13	2,8					
BECKMAN COULTER, AU séries Emit 2000 Gentamicin +	2	0,7	—	—					
ORTHO-CD, Vitros 5,1 FS/4600/5600 GENT	7	2,4	—	—					
SIEMENS, Syva EMIT 2000 Gentamicin +	1	0,3	—	—					
IMMUNO-TURBIDIMETRIE	167	58,2	6,79	13,6					
ABBOTT, Architect "c" séries Multigent Gentamicin	23	8,0	6,63	3,0					
–ABBOTT Architect c8000	17		6,53	2,0					
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC séries	39	13,6	7,93	5,0					
–BECKMAN COULTER Unicel DxC 600/600i	15		7,97	4,1					
–BECKMAN COULTER Unicel DxC 800	20		7,89	5,9					
ROCHE, cobas "c" séries Online TDM (GENT2)	51	17,8	5,62	3,7					
–ROCHE cobas c501 (cobas 6000 séries)	49		5,64	3,2					
ROCHE, Hitachi/Modular P Online TDM Gentamicin	2	0,7	—	—					
SIEMENS, ADVIA Chemistry séries	2	0,7	—	—					
SIEMENS, Dimension séries GENT	30	10,5	7,25	3,1					
–SIEMENS Dimension Xpand/xpand Plus w/HM	11		7,42	2,0					
SIEMENS, Dimension Vista GENT	20	7,0	6,94	3,4					
–SIEMENS Dimension Vista	20		6,94	3,4					
POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)	56	19,5	6,69	5,0					
ABBOTT, AxSYM Gentamicin	11	3,8	7,05	5,6					
–ABBOTT AxSYM / AxSYM +	11		7,05	5,6					
ROCHE, Integra séries	45	15,7	6,64	5,0					
–ROCHE Cobas Integra 400/400 +	26		6,64	5,0					
–ROCHE Cobas Integra 800	18		6,64	5,3					
TECHNIQUES CHROMATOGRAPHIQUES	1	0,3	—	—					

5 – Vancomycine

Le dosage de cet antibiotique a été réalisé par seulement 331 laboratoires, soit 31% des participants. L'usage peu répandu en « ville » de cet antibiotique explique le faible nombre de laboratoires effectuant ce dosage.

Les concentrations thérapeutiques cibles de vancomycine habituellement préconisées sont de l'ordre de **30 à 50 mg/L** au pic (C_{max}) et de **10 à 20 mg/L** en résiduel (C_{min}) [6].

Les méthodes de dosage utilisées sont détaillées dans le tableau VI. Là encore, l'immuno-turbidimétrie est largement utilisée, avec près de 41% d'utilisateurs (contre 42% en 2011), devant l'EMIT qui passe de 21 à 28%, la FPIA qui passe de 24 à 18% et la chimiluminescence qui reste stable avec 13% d'utilisateurs.

L'examen du tableau VI montre une bonne maîtrise de ces techniques, à la concentration testée (~ **44 mg/L**), avec des CV compris entre 3 et 8%. On note quelques problèmes de justesse sur le sérum testé ; les valeurs cibles vont de 31,1 pour le système ADVIA Centaur (Siemens) à 49,4 mg/L pour le système Integra (Roche) ; ces quelques écarts de justesse, déjà observés lors des précédentes enquêtes, peuvent être gênants pour les adaptations de posologie, si à l'erreur de justesse vient s'ajouter l'erreur de fidélité (dispersion des résultats).

La partie graphique du tableau VI illustre ces constatations et montre que la majorité des résultats sont situés dans la zone d'acceptabilité.

Une action est menée par l'ANSM auprès de Siemens afin d'expliquer le décalage constaté avec le système ADVIA Centaur.

tableau VI : Vancomycine (mg/L) – résultats

Vancomycine (mg/L)		M19			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					30 40 50 60 25 35 45 55 65
TOUTES TECHNIQUES	331		44,1	9,9	
CHIMILUMINESCENCE (CLIA)	19	5,7	31,1	6,3	
SIEMENS, ADVIA Centaur séries	19	5,7	31,1	6,3	
– SIEMENS ADVIA Centaur/Centaur XP	17		31,7	6,6	
CHIMILUMINESCENCE (CMIA)	25	7,6	43,9	3,8	
ABBOTT, Architect "i" séries iVancomycin	25	7,6	43,9	3,8	
– ABBOTT Architect i1000SR & i2000SR	25		43,9	3,8	
EMIT	92	27,8	45,7	4,8	
BECKMAN COULTER, AU séries Emlt 2000 Vancomycin	2	0,6	—	—	
ORTHO-CD, Vitros 5.1 FS/4600/5600 VANC	8	2,4	—	—	
ROCHE, cobas "c" séries Online TDM VANC2	80	24,2	45,7	4,2	
– ROCHE cobas c501 (cobas 6000 séries)	71		45,8	4,3	
ROCHE, Hitachi/Modular Online TDM Vancomycin	1	0,3	—	—	
SIEMENS, Syva EMIT Vancomycin assay	1	0,3	—	—	
IMMUNO-TURBIDIMETRIE	135	40,8	41,4	8,6	
ABBOTT, Architect "c" séries Multigent Vancomycin	21	6,3	40,3	7,7	
– ABBOTT Architect c8000	16		39,3	6,1	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC séries	41	12,4	45,7	5,1	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 600/600i	17		46,3	6,3	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 800	20		45,8	3,8	
SIEMENS, ADVIA Chemistry séries	3	0,9	—	—	
SIEMENS, Dimension séries VANC	33	10,0	39,0	3,6	
– SIEMENS Dimension Xpand/xpand Plus w/HM	12		39,3	2,4	
SIEMENS, Dimension Vista VANC	21	6,3	38,9	4,4	
– SIEMENS Dimension Vista	21		38,9	4,4	
THERMO Sc. (MICROGENICS), QMS Vancomycin Seradyn	16	4,8	44,3	5,3	
POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)	59	17,8	49,3	4,0	
ABBOTT, AxSYM Vancomycine II	10	3,0	40,4	4,6	
– ABBOTT AxSYM / AxSYM +	10		40,4	4,6	
ROCHE, Integra séries VANC	49	14,8	49,4	2,8	
– ROCHE Cobas Integra 400/400 +	31		49,3	3,2	
– ROCHE Cobas Integra 800	17		49,0	3,6	
TECHNIQUES CHROMATOGRAPHIQUES	1	0,3	—	—	
					30 40 50 60 25 35 45 55 65

6 – Méthotrexate

Le méthotrexate (MTX) est un médicament anticancéreux de la famille des antimétabolites. Il est utilisé seul ou en association avec d'autres chimiothérapies anticancéreuses dans le traitement de nombreux cancers (leucémies, sarcomes, choriocarcinomes...). Son dosage est fondamental dans le suivi des chimiothérapies utilisant ce produit ; il permet notamment d'évaluer le risque de toxicité et d'adapter individuellement les doses.

Il n'existe pas de « zone thérapeutique » à proprement parler pour le méthotrexate mais un seuil usuel de non toxicité qui, dans le cas de cure de chimiothérapie à haute dose (lorsque le MTX est utilisé en oncologie pour ses propriétés antiprolifératives), dépend du délai d'équilibration ; délai qui peut différer d'un protocole oncologique à l'autre. A titre indicatif, la concentration visée peut se situer, selon les cas, entre **0,01 et 5 $\mu\text{mol/L}$** (les taux indiqués n'ont qu'une valeur d'ordre de grandeur).

Lors de cette opération, 65 laboratoires ont réalisé le dosage de cet anticancéreux, soit 6% des laboratoires participants. Le suivi thérapeutique peu répandu en « médecine de ville » de cet anticancéreux explique le très faible nombre de laboratoires effectuant ce dosage. Il s'agit pour l'essentiel de laboratoires hospitaliers.

Les techniques, peu nombreuses, permettant le dosage du méthotrexate figurent dans le tableau VII. Il s'agit :

- soit d'immunodosages pour la très grande majorité des laboratoires : EMIT le plus souvent (54% vs 38% en 2005, date du dernier contrôle sur ce paramètre) ou FPIA sur analyseurs TDx (Abbott) (45% vs 62% en 2005) ;
- soit de techniques séparatives (chromatographiques) : un seul laboratoire utilisateur.

L'examen du tableau VII montre les résultats fournis par ces techniques, avec globalement une bonne maîtrise à la concentration testée (~ **2,7 $\mu\text{mol/L}$**) avec $CV_{(FPIA)} < CV_{(EMIT)}$. La partie graphique du tableau VII illustre ces constatations et montre que la majorité des résultats se situent dans la zone d'acceptabilité.

tableau VII : Méthotrexate ($\mu\text{mol/L}$) – résultats

Méthotrexate ($\mu\text{mol/L}$)		M19			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne ($\mu\text{mol/L}$)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
TOUTES TECHNIQUES	65		2,67	8,2	
EMIT	35	53,8	2,66	8,8	
ARK Diag., ARK Methotrexate assay	3	4,6	—	—	
SIEMENS, Syva EMIT Methotrexate assay	32	49,2	2,65	8,7	
POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)	29	44,6	2,68	7,6	
ABBOTT, TDx/TDxFLx Methotrexate II	29	44,6	2,68	7,6	
— ABBOTT TDx (FPIA)	29		2,68	7,6	
TECHNIQUES CHROMATOGRAPHIQUES	1	1,5	—	—	

7 – Ciclosporine

Le dosage de la ciclosporine a été réalisé par 104 laboratoires, soit 10% des participants. Le suivi peu répandu en « médecine de ville » de cet immunosuppresseur explique le très faible nombre de laboratoires effectuant ce dosage. Pour la majorité, il s'agit de laboratoires hospitaliers.

Les concentrations cibles (ou zones thérapeutiques) à atteindre – par exemple, deux heures après la prise (C2) ou juste avant une nouvelle administration (C0) – varient selon le type de greffe, le délai post-transplantation et parfois de la technique de dosage utilisée. A titre indicatif, les taux basés sur C0 sont compris entre **75 et 350 µg/L** et les taux basés sur C2 entre **500 et 1700 µg/L** (les taux indiqués n'ont qu'une valeur d'ordre de grandeur).

Le tableau VIII présente les méthodes utilisées. Il s'agit d'immunodosages (dont le principe analytique varie selon le système d'analyse : EMIT, FPIA, CEDIA, ACMIA, RIA...) ou de méthodes chromatographiques (HPLC). En raison de leur facilité d'emploi, les immunodosages sont largement employés, avec près de 88% d'utilisateurs (90% en 2011).

Les résultats obtenus sont détaillés dans le tableau VIII et la figure 1. La dispersion des résultats fournis par les différentes techniques est variable comme le montre la figure 1. On peut noter que les techniques CEDIA (Thermo), CMIA (Abbott Architect « i ») et LC-MS/MS fournissent des résultats beaucoup plus groupés comparés aux autres techniques.

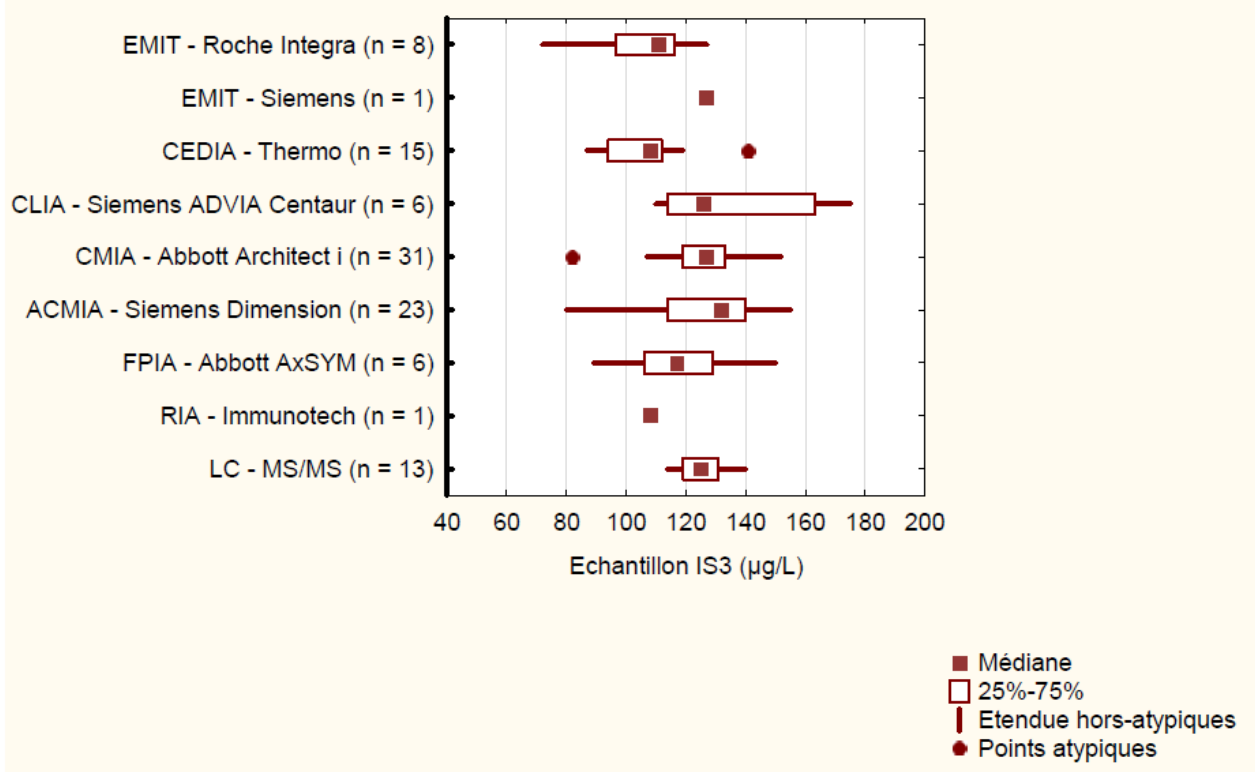
La justesse des méthodes peut raisonnablement être évaluée par rapport à la valeur cible assignée par gravimétrie (méthode de référence) : **125,01 ± 0,89 µg/L**. Cette valeur est superposable à la valeur du groupe des méthodes chromatographiques (LC-MS/MS). Sur cet échantillon surchargé en ciclosporine, les techniques fournissent en moyenne des résultats proches de la valeur gravimétrique, à l'exception de la technique CEDIA (Thermo) qui fournit en moyenne des résultats plus bas.

La partie graphique du tableau VIII illustre ces constatations et montre la bonne maîtrise de certaines techniques pour lesquelles les résultats se situent dans la zone d'acceptabilité.

tableau VIII : Ciclosporine (µg/L) – résultats

Ciclosporine (µg/L)	IS3				
	Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (µg/L)	CV (%)
TOUTES TECHNIQUES	104		123,0	13,6	
CEDIA	15	14,4	104,0	11,4	
THERMO Sc. (MICROGENICS), CEDIA Cyclosporine Plus	15	14,4	104,0	11,4	
CHIMILUMINESCENCE (CLIA)	6	5,8	—	—	
SIEMENS, ADVIA Centaur séries	6	5,8	—	—	
CHIMILUMINESCENCE (CMIA)	31	29,8	127,5	7,6	
ABBOTT, Architect "i" séries	31	29,8	127,5	7,6	
- ABBOTT Architect i1000SR & i2000SR	31		127,5	7,6	
EMIT	9	8,7	114,5	17,5	
ROCHE, Integra séries CSA II	8	7,7	114,0	11,1	
SIEMENS, Syva EMIT 2000 CSA assay	1	1,0	—	—	
IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrophotométrique (ACMIA)	23	22,1	132,5	11,7	
SIEMENS, Dimension séries & Vista CSA	23	22,1	132,5	11,7	
IMMUNO-RADIO, mesure Isotopique (RIA)	1	1,0	—	—	
IMMUNOTECH, Cyclosporine direct RIA kit	1	1,0	—	—	
METHODES CHROMATOGRAPHIQUES	13	12,5	124,0	8,7	
LC - MS/MS	13	12,5	124,0	8,7	
POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)	6	5,8	—	—	
ABBOTT, AxSYM	6	5,8	—	—	

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



8 – Tacrolimus

Ce paramètre est évalué pour la première fois dans le cadre des opérations du Contrôle national de qualité.

Le dosage de cet immunosuppresseur a été effectué par seulement 70 laboratoires, soit 7% des participants. Là encore, le suivi peu répandu en « médecine de ville » de cet immunosuppresseur explique le très faible nombre de laboratoires effectuant ce dosage. Il s'agit, pour la majorité, de laboratoires hospitaliers.

Les taux thérapeutiques (ou marges thérapeutiques) à atteindre, basés sur la concentration résiduelle (C₀), varient selon le type de transplantation, le délai post-transplantation, et parfois de la méthode utilisée. A titre indicatif, les taux résiduels visés se situent entre **5 et 20 µg/L** (les taux indiqués n'ont qu'une valeur d'ordre de grandeur).

Les méthodes de dosage utilisées dans la détermination en pratique courante de cette molécule sont détaillées dans le tableau IX. Il s'agit d'immunodosages (EMIT, ACMIA...) ou de méthodes chromatographiques (HPLC). En raison de leur facilité d'emploi, les méthodes immunologiques sont largement employées (74% d'utilisateurs).

L'examen du tableau IX et de la figure 2 montrent une bonne reproductibilité de ces techniques (CV compris entre 6 et 10%), sauf en ce qui concerne la technique ACMIA installée sur les analyseurs Dimension (Siemens) pour laquelle la dispersion inter-laboratoires est importante.

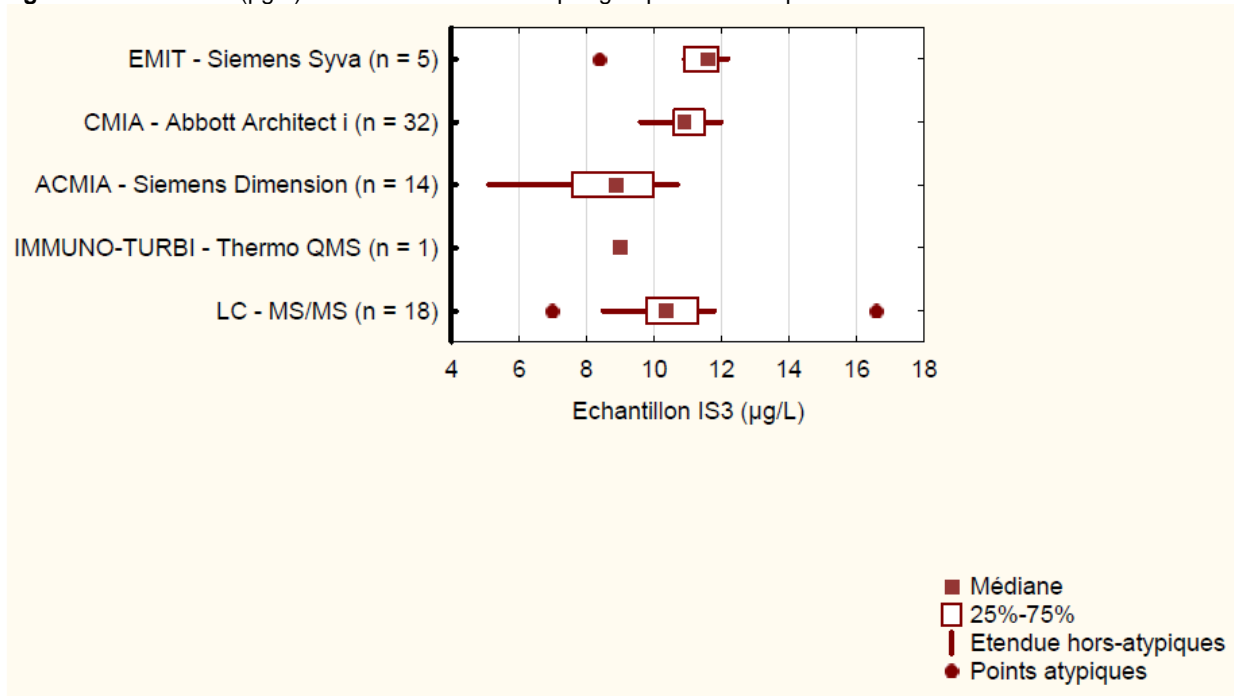
On peut raisonnablement évaluer la justesse des résultats par rapport à la valeur cible assignée par analyse gravimétrique (méthode de référence) : **10,01 ± 0,21 µg/L**. Cette valeur est superposable à la valeur du groupe des méthodes chromatographiques (LC-MS/MS). Sur cet échantillon surchargé en tacrolimus, les techniques fournissent en moyenne des résultats proches de la valeur gravimétrique.

La partie graphique du tableau IX illustre ces constatations et montre la bonne précision des méthodes CMIA et LC-MS/MS, avec une majorité de résultats compris dans la zone d'acceptabilité, ainsi que la moins bonne précision de la technique ACMIA.

tableau IX : Tacrolimus (µg/l) – résultats

Tacrolimus (µg/L)		IS3			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (µg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					6 10 14 18 4 8 12 16
TOUTES TECHNIQUES		70	10,6	9,8	
CHIMILUMINESCENCE (CMIA)		32	10,9	6,1	
ABBOTT, Architect "i" séries iTacrolimus		32	10,9	6,1	
-ABBOTT Architect i1000SR & i2000SR		32	10,9	6,1	
EMIT		5	7,1	—	—
SIEMENS, Syva EMIT 2000 Tacrolimus assay		5	7,1	—	—
IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrophotométrique (ACMIA)		14	9,1	18,7	
SIEMENS, Dimension séries TACR		14	9,1	18,7	
IMMUNO-TURBIDIMETRIE		1	1,4	—	—
THERMO Sc. (MICROGENICS), QMS Tacrolimus assay		1	1,4	—	—
METHODES CHROMATOGRAPHIQUES		18	10,3	10,1	
LC - MS/MS		18	10,3	10,1	

figure 2 : Tacrolimus (µg/L) – boîtes à moustaches par groupe de techniques



Liste des abréviations utilisées

ACMIA : Antibody-conjugated magnetic immunoassay
CEDIA : Cloned enzyme donor immunoassay
CLIA : Chemiluminescence immunoassay
CMIA : Chemiluminescent microparticle immunoassay
ECLIA : Electrochemiluminescence immunoassay
EMIT : Enzyme-multiplied immunoassay technique
FPIA : Fluorescence polarization immunoassay
GC : Gaz chromatography
HPLC : High performance liquid chromatography
LC-MS/MS : Liquid chromatography with tandem mass spectrometry
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. Haute autorité de santé (HAS). Avis de la commission de la transparence (29/03/2006, 07/11/2011). TERALITHE 250 mg, comprimé sécable & TERALITHE LP 400 mg, comprimé sécable à libération prolongée. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032573.pdf> et http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/teralithe_-_ct8470.pdf.
3. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) - Résumé des caractéristiques du produit (14/05/2008). TERALITHE 250 mg, comprimé sécable & TERALITHE LP 400 mg, comprimé sécable à libération prolongée. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0121511.htm>.
4. Bentué-Ferrer D, Tribut O, Verdier MC. Suivi thérapeutique pharmacologique du valproate. *Thérapie* 2010; 65 (3): 233-240.
5. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine. Mars 2011. Disponible sur : http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f64613ed667c09bcb015026fa39e70a2.pdf.
6. Rybak M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the infectious Diseases Society of America, and the Society of infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm* 2009; 66: 82-98.