

Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale

Plombémie	16PLO1	2016
-----------	--------	------

Octobre 2016

Jean-Marc HATTCHOUEL (ANSM)
Olivier GUILLARD (Université - Poitiers)
Alain PINEAU (Faculté de pharmacie - Nantes)

Expédition : 10/02/2016
Clôture : 07/03/2016
Edition des comptes rendus individuels : 08/08/2016
Echantillons & paramètre contrôlé :

– PLO-16-01, PLO-16-02, PLO-16-03, PLO-16-04, PLO-16-05 : Plombémie

Nombre de laboratoires concernés* : 30
Nombre de laboratoires participants** : 29

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

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

Résumé de l'opération

Cette opération « plombémie » a eu lieu en février 2016. Les laboratoires ont reçu cinq échantillons sanguins pour dosage du plomb. Vingt-sept laboratoires (sur les 29 participants) ont effectué les analyses de plomb dans le sang (plombémie).

L'ensemble des résultats a montré que le dosage du plomb est maîtrisé par la majorité des laboratoires. Les deux méthodes analytiques (ICP-MS et SAA-ET) conduisent à des valeurs moyennes de plombémie mesurée proches. Néanmoins, l'ICP-MS se distingue, comme les années précédentes, par une moindre dispersion des résultats (meilleure précision du dosage) sur la gamme de concentrations testées lors de cette année 2016 (entre 12 et 240 µg/L).

Les difficultés de dosage rencontrées par certains laboratoires, se traduisant par des problèmes de justesse, ont été observées essentiellement avec la méthode SAA-ET.

En raison de sa robustesse, l'ICP-MS apparaît l'instrument de choix ; elle supprime désormais la SAA-ET en nombre d'utilisateurs à ce contrôle national de qualité « plombémie ».

Au regard du nouveau seuil réglementaire de déclaration obligatoire des cas de saturnisme infantile, abaissé à 50 µg/L, tant au niveau national qu'international, ces deux méthodes permettent habituellement un suivi correct des populations pour lesquelles une surveillance peut s'imposer (enfant, travailleur, femme enceinte...).

Ce Contrôle National de Qualité « plombémie », unique évaluation externe de la qualité française, permet d'évaluer annuellement la performance des laboratoires et des méthodes au regard du seuil déclaratif et de suivre l'évolution de leurs équipements.

Définition des échantillons

Les échantillons ont été fabriqués à partir de pools de sang humain surchargés ou non en plomb (tableau I).

tableau I - définition des échantillons

Echantillons	Définition des échantillons
PLO-16-01	-
PLO-16-02	PLO-16-01 + surcharge
PLO-16-03	PLO-16-01 + surcharge
PLO-16-04	PLO-16-01 + surcharge
PLO-16-05	PLO-16-01 + surcharge

Méthode statistique et expression des résultats

Les laboratoires devaient reporter les plombémies mesurées en $\mu\text{g/L}$ et/ou en $\mu\text{mol/L}$.

L'analyse statistique s'applique par échantillon, à l'ensemble des résultats et à l'intérieur de chaque groupe de méthodes. Elle a été réalisée conformément à la norme NF ISO 13528 : 2005 (*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 1^{er} quartile, Q2, la médiane, Q3, le 3^{ème} 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 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 « satisfaisant ».

Résultats des participants

Pour cette opération 2016, 27 laboratoires ont effectué le dosage du plomb (tableau II) sur les 30 inscrits. Concernant les trois laboratoires qui n'ont pas « participé », un a reçu les échantillons sans répondre et deux ont déclaré ne plus réaliser cet examen.

Les demandes de dosage de plombémie diminuant, de moins en moins de laboratoires déclarent effectuer cet examen (30 inscrits en 2016, contre 32 en 2015, 40 en 2013 et 45 en 2011).

Suivant les recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) publiées en juin 2014 [2], les autorités sanitaires ont décidé d'abaisser de 100 à $50 \mu\text{g/L}$ la concentration en plomb dans le sang (plombémie) définissant le saturnisme infantile, impliquant une déclaration obligatoire du cas et déclenchant une enquête environnementale et des mesures de protection.

Ce seuil de $50 \mu\text{g/L}$, applicable en France depuis le 17 juin 2015 (en remplacement du seuil précédent de $100 \mu\text{g/L}$) [3], est également le seuil retenu au niveau international [4, 5].

Les résultats par échantillon toutes méthodes confondues et par méthode de dosage sont détaillés dans le tableau II. Les figures 1 à 2 détaillent respectivement les résultats en fonction de la méthode et en fonction de l'échantillon.

La gamme des concentrations testées (entre 12 et 240 µg/L) couvre l'ensemble des situations rencontrées tant en pédiatrie qu'en surveillance professionnelle.

Les méthodes analytiques sont de deux types : d'une part, la spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (SAA-ET), utilisée par 12 laboratoires (44% des participants contre 54% en 2015), et d'autre part, la spectrométrie de masse couplée avec une torche à plasma (ICP-MS) utilisée par 15 laboratoires (56% des participants contre 46% en 2015). L'implantation croissante de l'ICP-MS, constatée ces dernières années [6, 7], s'est confirmée cette année et voit l'ICP-MS passer devant la SAA-ET.

L'analyse des données, présentées dans le tableau II, montre que les moyennes sont proches entre les méthodes ICP-MS et SAA-ET 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).

Sur la gamme des concentrations testées (12 à 240 µg/L), le CV sur l'ensemble des résultats (toutes méthodes confondues) est compris entre 9 et 22% pour une plombémie < 50 µg/L, de l'ordre de 10% pour une plombémie voisine de 70 µg/L et compris entre 11 et 13% pour les plombémies > 100 µg/L. Néanmoins, on peut remarquer que les CV sont dans l'ensemble plus faibles en ICP-MS qu'en SAA-ET. Les différences de CV les plus importantes sont observées pour les concentrations les plus basses. Ainsi, le CV est voisin de 7 - 11% en ICP-MS contre 16 - 35% en SAA-ET pour une plombémie < 50 µg/L et il évolue de 8 à 12% en ICP-MS contre 14 à 22% en SAA-ET pour les concentrations > 50 µg/L. Comme les années précédentes et sur l'ensemble des valeurs de plombémies testées, l'ICP-MS confirme une moindre dispersion des résultats.

L'analyse des résultats montre également que pour des mesures proches de 50 µg/L, le risque de sous ou de surdosage est moindre en ICP-MS (cf. figures 1 et 2). En effet, l'analyse de l'étendue des résultats pour les deux concentrations intermédiaires encadrant 50 µg/L (moyennes à 36,1 et à 68,0 µg/L) indique pour la première une étendue en SAA-ET de 11,0 à 74,6 alors qu'en ICP-MS, l'étendue n'est que de 31,6 à 41,4 donc sans "faux positifs" pour cette technique. Dans le cas de l'échantillon 16-03 centré sur 68,0 µg/L, l'étendue va de 30 à 116 en SAA-ET alors qu'en ICP MS, elle se limite à 62,2 - 76,7. Là encore, cette seconde technique ne conduit pas à de "faux négatifs". De même, pour l'échantillon 16-04 avec une cible à 112,6 µg/L et pour lequel un "faux négatif" (< 50 µg/L) est observé en SAA-ET (cf. tableau II et figure 1).

Les difficultés de dosage rencontrées par certains laboratoires, se traduisant par de gros problèmes de justesse, ont été observées principalement avec la technique SAA-ET (cf. tableau II et figure 1).

D'une manière générale, l'ICP-MS fournit de meilleurs résultats en termes de précision du dosage avec des résultats plus homogènes, comme l'objectivent les différents paramètres statistiques figurant dans le tableau II et sur les figures 1 à 2. L'analyse des paramètres Q1, Q3 et de l'intervalle IQ, associée aux deux figures, conforte l'exploitation des données des années précédentes [6, 7].

Cette différence de précision n'est pas négligeable dans l'objectif d'une surveillance médicale et biologique d'un saturnisme infantile. Cette surveillance est indispensable du fait de l'impact majeur du plomb sur le système nerveux en développement [2].

Le tableau III détaille les appareils utilisés lors de cette année 2016 pour les deux méthodes analytiques SAA-ET et ICP-MS. Hormis la baisse du nombre d'instruments SAA-ET utilisés, ce contrôle 2016 a vu par rapport à 2015 l'apparition de deux nouveaux systèmes : les ICP-MS Agilent 7900 et Thermo Scientific iCAP Qc.

Ce contrôle national de qualité « plombémie » permet, annuellement, de dresser le bilan des performances analytiques des laboratoires et des méthodes, et de suivre l'évolution de leurs équipements. Il joue son rôle pleinement à condition de traiter les échantillons de contrôle comme des échantillons de patients.

tableau II – Plombémies mesurées (µg/L) – résultats par échantillon et par méthode analytique

Méthodes	N	Moyenne	CV	Minimum	Maximum	Q1	Q2	Q3	Intervalle IQ
Echantillon PLO-16-01									
Toutes méthodes	27	12,8	22,1%	4,5	33,1	10,4	13,6	14,8	4,4
• SAA-ET	12	11,9	35,0%	4,5	33,1	9,2	12,2	15,0	5,8
• ICP-MS	15	13,6	6,9%	9,7	15,0	13,1	13,6	14,3	1,2
Echantillon PLO-16-02									
Toutes méthodes	27	36,1	8,8%	11,0	74,6	34,5	36,0	39,3	4,8
• SAA-ET	12	33,1	16,3%	11,0	74,6	27,4	35,0	36,5	9,1
• ICP-MS	15	37,4	10,5%	31,6	41,4	34,9	37,4	40,2	5,3
Echantillon PLO-16-03									
Toutes méthodes	27	68,0	9,5%	30,0	116,0	64,0	67,8	72,9	8,9
• SAA-ET	12	62,7	17,8%	30,0	116,0	53,0	65,0	69,1	16,1
• ICP-MS	15	70,1	8,4%	62,2	76,7	66,0	70,5	74,0	8,0
Echantillon PLO-16-04									
Toutes méthodes	27	112,6	11,5%	40,0	169,9	105,0	112,0	122,4	17,4
• SAA-ET	12	105,8	22,1%	40,0	169,9	87,7	107,0	120,5	32,8
• ICP-MS	15	115,4	10,3%	102,7	128,5	106,8	117,0	123,0	16,2
Echantillon PLO-16-05									
Toutes méthodes	27	228,2	12,8%	89,0	331,5	212,3	225,0	252,6	40,3
• SAA-ET	12	216,3	13,7%	89,0	331,5	192,2	218,0	237,8	45,6
• ICP-MS	15	235,0	12,3%	199,7	257,0	214,1	236,4	253,3	39,2

tableau III – Appareils utilisés – nombre de laboratoires (n) par méthode analytique

Méthode analytique	
Appareil	n
SAA-ET	
Hitachi, Z-5000	1
Perkin Elmer, AAnalyst 100	1
Perkin Elmer, AAnalyst 800	1
Perkin Elmer, PinAAcle 900	1
Thermo Scientific, M series	1
Unicam, SolAAr system	1
Varian, SpectrAA 220Z / 880Z	2
Varian (Agilent), SpectrAA 240-Z AA w/GTA	4
Total SAA-ET	12
ICP-MS	
Agilent, 7500 Series ICP-MS	2
Agilent, 7700 Series ICP-MS	2
Agilent, 7900 ICP-MS	1
Perkin Elmer, ELAN DRC-e	2
Perkin Elmer, NexION 300X	3
Thermo Scientific, X series II	3
Thermo Scientific, iCAP Qc	1
Varian, 810/820-MS	1
Total ICP-MS	15
Total	27

figure 1 : Plombémie (µg/L) – Méthode SAA-ET, boîtes à moustaches par échantillons

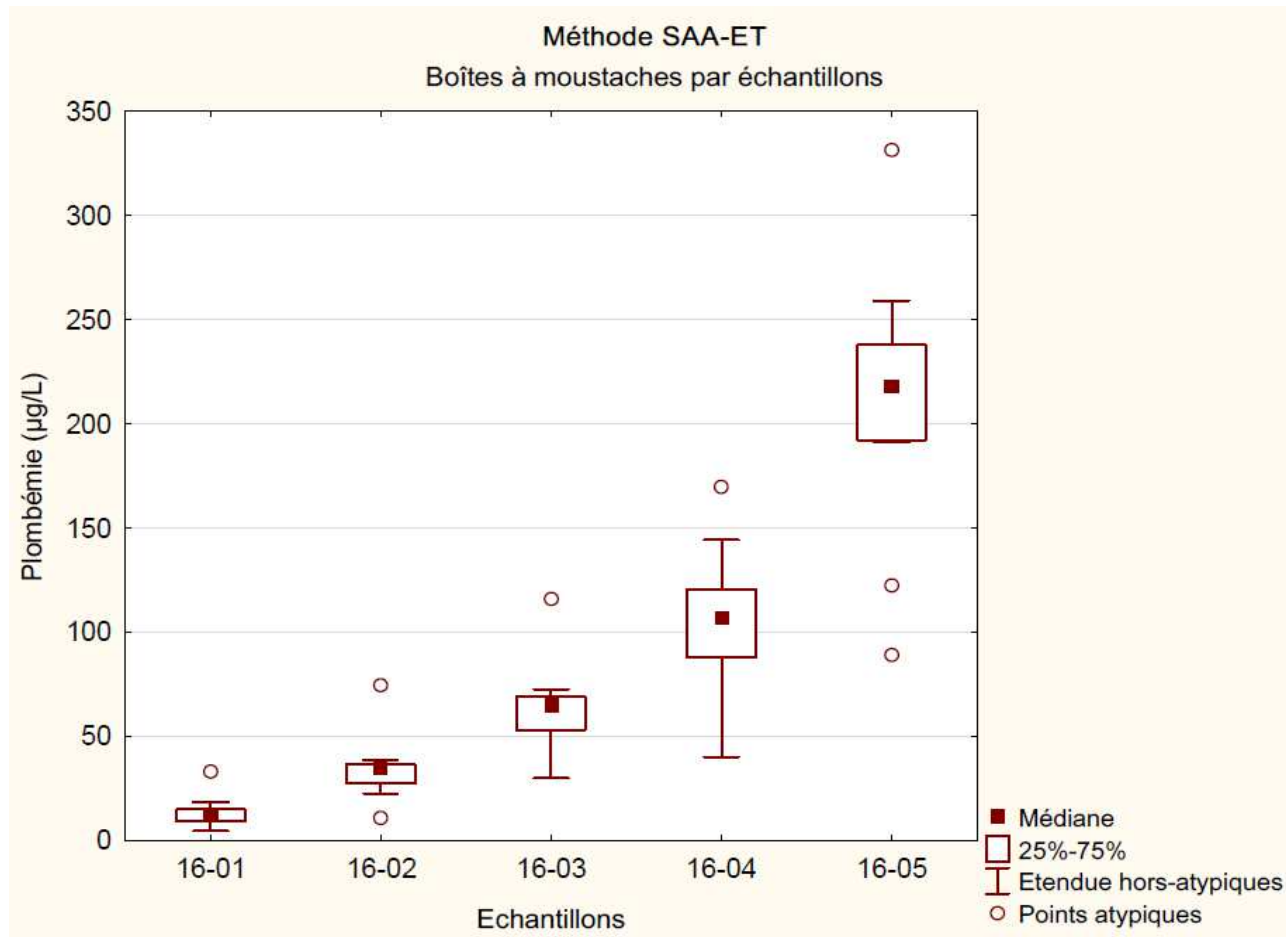
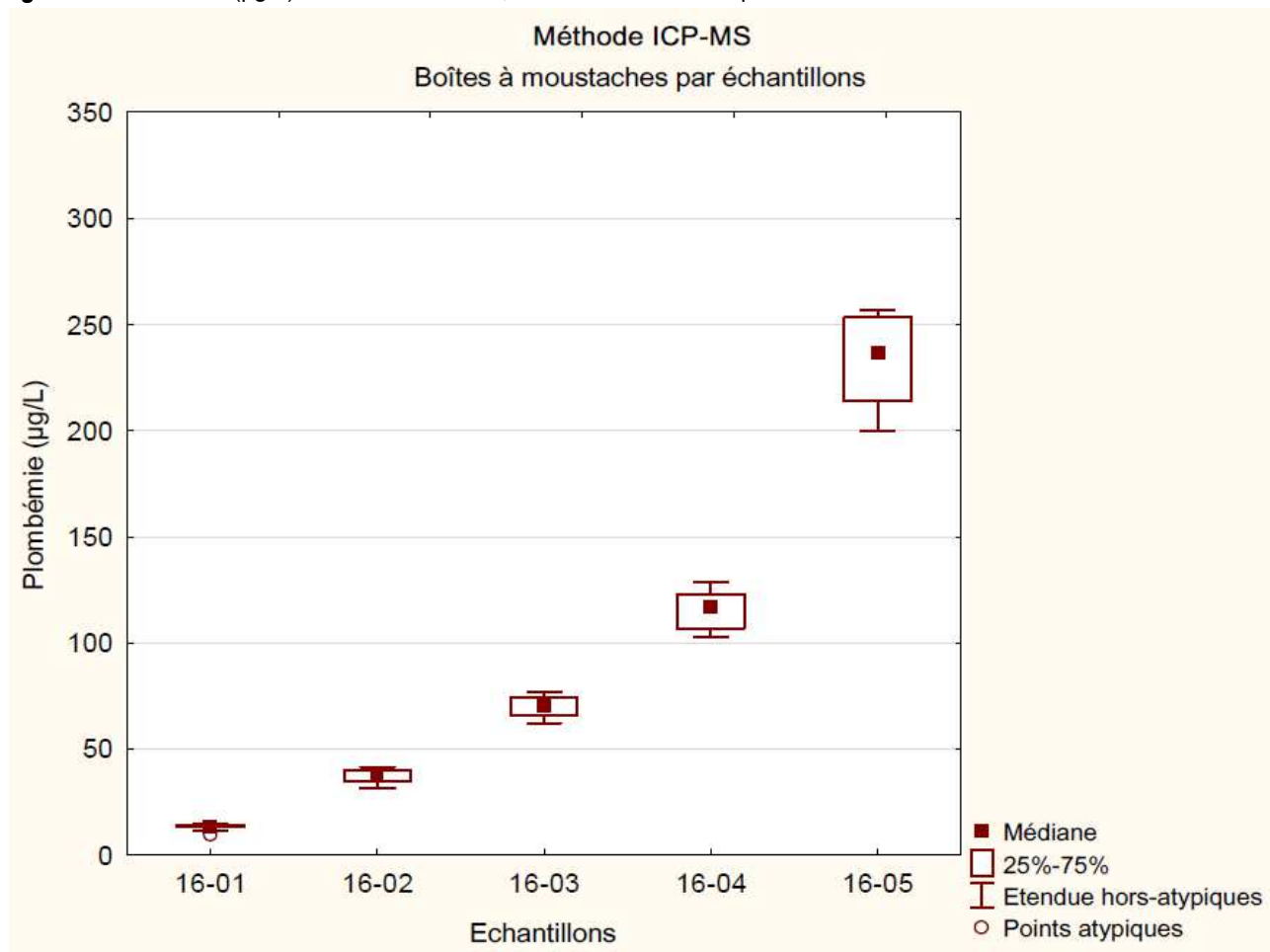


figure 2 : Plombémie (µg/L) – Méthode ICP-MS, boîtes à moustaches par échantillons.



Liste des abréviations utilisées

SAA-ET : Spectrométrie d'Absorption Atomique ElectroThermique.

ICP-MS (Inductively Coupled Plasma - Mass Spectrometry) : Spectrométrie de masse couplée avec une torche à plasma.

Bibliographie

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. Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) – Rapport « Expositions au plomb : détermination de nouveaux objectifs de gestion ». Juin 2014. Disponible sur www.hcsp.fr
3. 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. *JORF* du 16 juin 2015. Disponible sur www.legifrance.gouv.fr
4. CDC. Low Level Lead Exposure Harms Children: A Renewed Call for Primary Prevention. Report of the Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention. Centers for Disease Control and Prevention (January 4, 2012). Disponible sur <http://www.cdc.gov>
5. Betts KS. CDC Updates Guidelines for Children's Lead Exposure. *Environ Health Perspect*. 2012 (7) : A268.
6. Pineau A, Otz J, Guillard O, Fauconneau B, Dumont G, François-Burg E. 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, Fauconneau B, Dumont G, François-Burg E. 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.