

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 : 23 mai 2007

Clôture : 18 juin 2007

Edition des comptes-rendus individuels : 20 septembre 2007

Paramètres contrôlés : **M14 (sérum) – Digoxine, Lithium, Acide valproïque, Gentamicine Teicoplanine.**

Nombre de laboratoires concernés* : 2000

Nombre de laboratoires participants** : 1947

* 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 07MED1 a eu lieu en mai 2007. Un échantillon de sérum a été envoyé à tous les laboratoires concernés qui devaient tester les analytes suivants : digoxine, lithium, acide valproïque, gentamicine et teicoplanine. L'échantillon a été choisi en fonction des concentrations thérapeutiques ou toxiques de chaque molécule. Au total, 1947 laboratoires ont participé à cette opération.

La digoxine a été dosée par 76% des laboratoires. La concentration assez basse du sérum en digoxine a posé quelques difficultés à un certain nombre de techniques, avec une dispersion inter-laboratoires qui n'était pas maîtrisée.

Le dosage du lithium, pratiqué par 54% des laboratoires a montré des résultats satisfaisants. Toutefois, la concentration assez basse (~ 0,50 mmol/l) paraît poser quelques difficultés aux laboratoires, en particulier ceux utilisant certains photomètres de flamme.

Les résultats du dosage de l'acide valproïque (dosé par 47% des laboratoires), de la gentamicine (dosée par 13% des laboratoires) et de la teicoplanine (dosée par 3% des laboratoires) sont tout à fait corrects.

Pour l'ensemble, la qualité des résultats apparaît tout à fait satisfaisante. Il subsiste cependant quelques difficultés pour le dosage des basses concentrations de lithium et surtout de digoxine.

Echantillon M14 (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 ou toxiques de chaque molécule.

Avant l'envoi aux laboratoires, les caractéristiques du matériel de contrôle, la concentration des analytes à doser, ainsi que la stabilité de l'échantillon ont été vérifiés par l'expert. Dans le tableau I, figurent les concentrations moyennes rapportées par l'expert :

tableau I – Concentrations

Paramètres	Unités	M14	Technique
Digoxine	µg/l	0,55	immuno-enzymologie
Lithium	mmol/l	0,52	potentiométrie directe
Acide valproïque	mg/l	23,5	immuno-turbidimétrie
Gentamicine	mg/l	3,1	immuno-turbidimétrie
Teicoplanine	mg/l	8,6	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 ; de plus, la concordance entre valeur cible et médiane est vérifiée.
- 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 appareil lorsque le nombre d'utilisateurs est supérieur ou égal à 10.

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 II rassemble les limites acceptables retenues :

tableau II – Limites acceptables utilisées (en %)

Paramètres	M14
Digoxine	24%
Lithium	20%
Acide valproïque	20%
Gentamicine	14%
Teicoplanine	20%

Résultats des participants

1 – Digoxine

Il s'agit de la molécule dosée par le plus grand nombre de laboratoires (n = 1490), soit 76% des laboratoires participants.

L'ensemble des résultats est présenté dans le tableau III. On observe une très grande diversité des techniques utilisées. Les systèmes analytiques les plus représentés sont bioMérieux/Vidas et Abbott/AxSYM, mis en oeuvre respectivement par 33% et 21% des participants. Deux autres systèmes : Roche/Integra et Dade Behring/Dimension comptent chacun près de 9% d'utilisateurs. Les autres sont mis en oeuvre par 5% (ou moins) des laboratoires.

La concentration assez basse du sérum (0,49 µg/l) met en difficulté la plupart des systèmes analytiques. L'examen du tableau III montre que, pour beaucoup de techniques, la dispersion inter-laboratoires n'est pas maîtrisée ; le CV est élevé, jusqu'à plus de 20% pour certains systèmes. Peut-être se trouve-t-on proche de la limite de détection de ces techniques ? Néanmoins, on note que quelques systèmes conduisent à des résultats très homogènes avec un CV de l'ordre de 8% : Abbott/Architect, Beckman Coulter/Access, Dade Behring/Dimension ou Siemens/Immulite.

On observe quelques problèmes de justesse : les valeurs cibles vont de 0,40 à 0,61 µg/l, sans incidence toutefois sur l'interprétation clinique.

tableau III : Digoxine (µg/l) – résultats

Techniques ou appareils	Effectif %		M14	
			Moyenne (µg/l)	CV (%)
TOUTES TECHNIQUES	1490		0,49	18,2
CHIMILUMINESCENCE (CLIA)	92	6,2	0,55	9,7
Siemens, Immulite™ séries	21	1,4	0,59	7,8
Siemens, ACS:180, Advia Centaur	71	4,8	0,53	9,3
– Siemens ADVIA Centaur	64		0,53	9,6
ELECTROCHIMILUMINESCENCE (ECLIA)	81	5,4	0,54	9,7
Roche, Elecsys, Modular E, cobas e	81	5,4	0,54	9,7
– Roche cobas 6000 (cobas e601)	16		0,54	7,4
– Roche Elecsys 2010	42		0,55	11,4
– Roche Modular E (170), EE	18		0,52	8,7
EMIT	8	0,5	—	—
Dade Behring, Syva - EMIT Digoxin	8	0,5	—	—
IMMUNO-ENZYMO, mesure fluorimétrique	814	54,6	0,45	18,6
Abbott, AxSYM (MEIA) - Digoxine II/III	316	21,2	0,56	10,6
bioMérieux, Vidas™ & mini Vidas™	498	33,4	0,40	9,7
– bioMérieux Mini Vidas	119		0,42	9,3
– bioMérieux Vidas	376		0,39	9,4
IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique	71	4,8	0,51	7,9
Beckman Coulter, Access™ systems	71	4,8	0,51	7,9
– Beckman Coulter Access/2	43		0,52	5,8
– Beckman Coulter UniCel DxI 800 Access	22		0,49	9,5
IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrophotométrique	131	8,8	0,52	8,4
Dade Behring, Dimension™ séries	131	8,8	0,52	8,4
– Dade Behring Dimension ARx/XL, / RxL/RxL Max	18		0,51	8,8
– Dade Behring Dimension RxL HM & RxL Max™ HM	62		0,52	8,6
– Dade Behring Dimension Xpand (HM)	48		0,52	7,6
IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrorélectométrique	66	4,4	0,49	21,9
Ortho-CD, Vitros™ séries - (DGXN)	66	4,4	0,49	21,9
– Ortho-CD Vitros 250	21		0,52	21,1
– Ortho-CD Vitros 350	20		0,40	19,1
– Ortho-CD Vitros 5,1 FS	19		0,50	14,8
IMMUNO-TURBIDIMETRIE	220	14,8	0,58	15,9
Abbott, Architect™ c systems	27	1,8	0,48	7,6
Beckman Coulter, Synchron/Image	17	1,1	0,49	22,8
Elitech, Biokit - Quantex Digoxin	1	0,1	—	—
Microgenics, DRI™ Digoxine	4	0,3	—	—
Olympus, AU systems	7	0,5	—	—
Roche, Hitachi/Modular P/D	26	1,7	0,58	17,0
– Roche Modular P, PP, DP	13		0,59	12,8
Roche, Integra™ séries, cobas c501 - Online TDM	134	9,0	0,61	12,1
– Roche cobas 6000 (cobas c501)	26		0,58	13,6
– Roche Cobas Integra 400	23		0,64	15,6
– Roche Cobas Integra 700	10		0,62	15,6
– Roche Cobas Integra 800	75		0,62	10,6
Siemens, Advia™ séries	3	0,2	—	—
POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)	3	0,2	—	—
Abbott, TDx/TDxFLx (FPIA)	3	0,2	—	—

2 – Lithium

Le dosage du lithium a été réalisé par 1 044 laboratoires, soit 54% des laboratoires participants.

L'ensemble des résultats est présenté dans le tableau IV. On peut observer que les techniques utilisables pour ce dosage sont variées. En premier lieu, on trouve les techniques utilisant les électrodes sélectives (potentiométrie directe ou indirecte) qui sont mises en œuvre par près de 38% des laboratoires. En second lieu, on trouve les techniques colorimétriques, utilisées par près de 37% des laboratoires. Les autres techniques mises en œuvre sont la photométrie de flamme (23% des réponses) et la spectrométrie d'absorption atomique (1,8% des réponses).

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

- La technique installée sur les analyseurs Vitros (Ortho-CD) conduit à des résultats plus élevés que ceux observés avec les autres techniques.
- La précision inter-laboratoires de la plupart des techniques apparaît satisfaisante ($CV \leq 8\%$). On notera cependant que quelques techniques fournissent des résultats plus dispersés ($CV > 10\%$), en particulier les photomètres de flamme Biocode Hycel ou les analyseurs à électrodes sélectives EasyLyte (Biocode), Ilyte (IL), SpotLyte (Menarini) ou Nova. Il est vrai que le taux du sérum M14 est bas et que peut-être se trouve-t-on proche de la limite de détection pour certaines de ces techniques ?
- 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 (0,49 mmol/l). Ainsi, on peut noter des écarts maximums à cette cible de l'ordre de +40% pour les systèmes Ortho-CD/Vitros et -20% pour les analyseurs Nova.

tableau IV : Lithium (mmol/l) – résultats

Techniques ou appareils	Effectif %		M14	
			Moyenne (mmol/l)	CV (%)
TOUTES TECHNIQUES	1044		0,51	18,1
COLORIMETRIE, mesure spectrophotométrique UV	173	16,6	0,49	9,0
Dade Behring, Dimension™ séries	94	9,0	0,51	8,4
– Dade Behring Dimension ARx/XL, /RxL/RxL Max	16		0,51	10,9
– Dade Behring Dimension RxL HM & RxL Max™ HM	37		0,51	7,7
– Dade Behring Dimension Xpand (HM)	41		0,51	7,4
Elitech, Lithium SL	9	0,9	—	—
Roche, cobas 6000 [c501] - (Li)	22	2,1	0,48	4,5
Siemens, Advia™ séries	15	1,4	0,45	7,5
Thermo Scientific, Infinity™ Lithium	33	3,2	0,46	6,8
– Abbott Architect™ ci8200	14		0,47	7,6
– Beckman Coulter Unicel DxC 600 Synchron™	10		0,46	5,8
COLORIMETRIE, mesure spectrorélectrométrique	216	20,7	0,69	4,3
Ortho-CD, Vitros™ séries	216	20,7	0,69	4,3
– Ortho-CD Vitros 250	85		0,70	3,8
– Ortho-CD Vitros 350	82		0,69	4,6
– Ortho-CD Vitros 5,1 FS	32		0,69	8,5
– Ortho-CD Vitros 950	10		0,66	7,2
PHOTOMETRIE DE FLAMME, avec étalon interne	218	20,9	0,50	9,8
Biocode Hycel, PHF 90-106/8-Ionocal (photomètres de flamme)	124	11,9	0,49	14,4
– Biocode Hycel PHF 103 Lisabio	14		0,49	17,0
– Biocode Hycel PHF 104-Pass'ions	43		0,49	14,4
– Biocode Hycel PHF 105-Pass'ions +	12		0,46	15,2
– Biocode Hycel PHF 108	47		0,50	13,0
Instr. Laboratory, IL 243/943 (photomètres de flamme)	68	6,5	0,49	4,6
– Instrumentation Laboratory IL 943	57		0,49	4,8
Siemens, Ciba-Corning 450/455, 480 (photomètres de flamme)	20	1,9	0,55	7,2
PHOTOMETRIE DE FLAMME, sans étalon interne	18	1,7	0,48	7,1
Biocode Hycel, PHF 62-80 (photomètres de flamme)	11	1,1	0,47	8,0
POTENTIOMETRIE DIRECTE	388	37,2	0,46	9,9
Biocode Hycel, EasyLyte™ séries	10	1,0	0,54	10,9
Elitech, Medica - EasyElectrolytes (ISE direct)	4	0,4	—	—
Instr. Laboratory, Ilyte analyzer	41	3,9	0,53	11,1
Menarini, SpotLyte™ analyzer	26	2,5	0,54	12,0
Nova, Nova™ séries, StatLyte™ analyzer	47	4,5	0,39	12,4
Roche, AVL - Omni™ séries (électrolytes)	15	1,4	0,47	5,2
Roche, Integra™ séries	141	13,5	0,44	6,0
– Roche Cobas Integra 400	46		0,45	5,7
– Roche Cobas Integra 800	87		0,44	5,8
Thermo Scientific, Konelab™ séries	104	10,0	0,47	7,9
– Thermo Scientific Konelab 20/i	21		0,49	10,7
– Thermo Scientific Konelab 20XT/i	33		0,48	5,0
– Thermo Scientific Konelab 30/i	26		0,46	8,4
– Thermo Scientific Konelab 60/i & Konelab PRIME 60/i	21		0,47	9,3
POTENTIOMETRIE INDIRECTE	5	0,5	—	—
Beckman Coulter, Synchron™ EL-ISE (électrolytes)	5	0,5	—	—
SPECTROMETRIE D'ABSORPTION ATOMIQUE (SAA)	19	1,8	0,47	5,8

3 – Acide valproïque

Le dosage de cet antiépileptique a été réalisé par 921 laboratoires, soit 47% des laboratoires participants.

L'ensemble des résultats est présenté dans le tableau V. La grande majorité des laboratoires (près de 60%) utilisent comme technique la polarisation de fluorescence (FPIA), installée le plus souvent sur les analyseurs Abbott (AxSYM ou TDx) (45,3% des réponses) ou sur analyseurs Roche Integra (14,3% des réponses). Les autres laboratoires utilisent une technique immuno-turbidimétrique (18,6%) ou différentes techniques (CLIA, CEDIA, EMIT...).

Dans l'ensemble, on note une bonne maîtrise de ces techniques avec des dispersions inter-laboratoires observées faibles ; la majorité des techniques affichant un CV $\leq 7\%$. A l'inverse, quelques techniques affichent une précision insuffisante (CV $> 10\%$), comme la technique CEDIA sur Konelab (Thermo), la technique EMIT Dade Behring sur Cobas Mira, l'immuno-néphélométrie sur Immage (Beckman Coulter) et l'immuno-turbidimétrie sur Architect (Abbott).

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

Acide valproïque (mg/l)		M14	
Techniques ou appareils	Effectif %	Moyenne (mg/l)	CV (%)
TOUTES TECHNIQUES	921	24,7	6,0
CEDIA	49 5,3	27,9	7,7
Microgenics, CEDIA Valproic Acid	10 1,1	28,7	6,5
Olympus, AU systems	6 0,7	—	—
Roche, Hitachi/Modular P/D (CEDIA)	19 2,1	28,3	5,9
Thermo Scientific, Konelab™ séries (CEDIA)	14 1,5	24,0	16,3
CHIMILUMINESCENCE (CLIA)	82 8,9	25,0	7,2
Siemens, Advia Centaur/CP	56 6,1	26,0	5,5
Siemens, Immulite™ systems	26 2,8	23,4	4,4
– Siemens Immulite 2000	14	23,0	3,7
– Siemens Immulite 2500	11	23,8	4,6
EMIT	54 5,9	25,6	7,9
Dade Behring, Syva - EMIT Valproic Acid assay	18 2,0	27,1	13,1
Ortho-CD, Vitros™ 5,1 FS - (VALP)	8 0,9	—	—
Roche, Cobas 6000 [c501] - (VALP2)	27 2,9	25,4	5,7
IMMUNO-NEPHELEMETRIE	11 1,2	21,1	14,1
Beckman Coulter, Immage	11 1,2	21,1	14,1
IMMUNO-TURBIDIMETRIE	171 18,6	23,3	8,5
Abbott, Architect™ c systems	14 1,5	27,1	13,1
Beckman Coulter, Synchron™ systems	34 3,7	24,7	6,5
Dade Behring, Dimension™ séries	117 12,7	22,8	7,2
– Dade Behring Dimension ARx/XL, /RxL/RxL Max	17	23,0	6,7
– Dade Behring Dimension RxL HM & RxL Max™ HM	41	22,8	7,5
– Dade Behring Dimension Xpand (HM)	56	22,4	7,6
Randox, RX™ daytona	3 0,3	—	—
Siemens, Advia™ séries	3 0,3	—	—
POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)	551 59,8	24,7	4,5
Abbott, TDx/AxSYM (FPIA)	417 45,3	24,8	4,9
– Abbott AxSYM (FPIA-MEIA-ICIA)	386	24,8	4,8
– Abbott TDx (FPIA)	21	23,9	6,2
Biomedical Diag. (BMD), TDx (FPIA)	2 0,2	—	—
Roche, Integra™ séries	132 14,3	24,5	3,1
– Roche Cobas Integra 400	43	24,7	3,5
– Roche Cobas Integra 700	10	24,4	2,2
– Roche Cobas Integra 800	78	24,3	2,6
TECHNIQUES CHROMATOGRAPHIQUES	1 0,1	—	—

4 – Gentamicine

Le dosage de cet antibiotique a été réalisé par 256 laboratoires, soit 13% des laboratoires participants. L'usage hospitalier de cet antibiotique explique le faible nombre de laboratoires effectuant ce dosage.

L'ensemble des résultats est présenté dans le tableau VI :

- On constate que plus de la moitié des laboratoires (56,6%) utilisent comme technique, la polarisation de fluorescence (FPIA), le plus souvent sur analyseurs AxSYM/TDx (Abbott) ou sur analyseurs Integra (Roche) ; les autres laboratoires (32%) utilisent une technique immuno-turbidimétrique, le plus souvent installée sur analyseurs Dade Behring/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.

- Les dispersions inter-laboratoires observées sont faibles avec une bonne maîtrise des techniques (CV compris entre 2,7 à 5,1% selon les techniques).

tableau VI : Gentamicine (mg/l) – résultats

Gentamicine (mg/l)		M14		
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/l)	CV (%)
TOUTES TECHNIQUES	256		2,8	4,3
CEDIA	7	2,7	—	—
Microgenics, CEDIA Gentamicin II	6	2,3	—	—
Olympus, AU systems (CEDIA)	1	0,4	—	—
CHIMILUMINESCENCE (CLIA)	8	3,1	—	—
Siemens, ACS:180/Advia Centaur	8	3,1	—	—
EMIT	12	4,7	2,8	4,3
Dade Behring, Syva - EMIT 2000 Gentamicine Plus	9	3,5	—	—
Ortho-CD, Vitros™ 5,1 FS - (GENT)	3	1,2	—	—
IMMUNO-NEPHELEMETRIE	2	0,8	—	—
Beckman Coulter, Image	2	0,8	—	—
IMMUNO-TURBIDIMETRIE	82	32,0	2,8	3,7
Abbott, Architect™ c systems	2	0,8	—	—
Beckman Coulter, Synchron™ systems	12	4,7	3,0	4,8
Dade Behring, Dimension™ séries	60	23,4	2,8	2,7
– Dade Behring Dimension RxL HM & RxL Max™ HM	26		2,8	3,3
– Dade Behring Dimension Xpand (HM)	28		2,8	3,1
Roche, Cobas 6000 [c501], Online TDM (GENT2)	6	2,3	—	—
Roche, Hitachi/Modular P, Online TDM	2	0,8	—	—
POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)	145	56,6	2,8	4,8
Abbott, TDx/AxSYM	91	35,5	2,7	4,7
– Abbott AxSYM (FPIA-MEIA-ICIA)	67		2,8	4,1
– Abbott TDx (FPIA)	20		2,7	4,7
Biomedical Diag. (BMD), TDx (FPIA)	2	0,8	—	—
Roche, Integra™ séries	52	20,3	2,8	5,1
– Roche Cobas Integra 400	14		2,8	5,8
– Roche Cobas Integra 800	32		2,8	5,0

5 – Teicoplanine

Le dosage de cet antibiotique a été réalisé par 52 laboratoires, soit environ 3% des laboratoires participants. L'usage hospitalier de cet antibiotique explique le très faible nombre de laboratoires effectuant ce dosage.

L'ensemble des résultats est présenté dans le tableau VII :

- Les techniques permettant le dosage de cet antibiotique 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 les résultats apparaissent peu dispersés (CV < 9%).

tableau VII : Teicoplanine (mg/l) – résultats

Teicoplanine (mg/l)		M14		
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/l)	CV (%)
TOUTES TECHNIQUES	52		8,0	9,0
POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)	49	94,2	8,1	8,7
Biomedical Diag. (BMD), TDx (FPIA)	49	94,2	8,1	8,7
TECHNIQUES CHROMATOGRAPHIQUES	3	5,8	—	—

Conclusion

Dans le cadre de la surveillance thérapeutique, 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 1500) ainsi que pour le lithium (plus de 1000) et l'acide valproïque (environ 900) ; il a été beaucoup plus faible pour la gentamicine et la teicoplanine (moins de 300 dans les deux cas). Pour l'ensemble, la qualité des résultats apparaît tout à fait satisfaisante. Une seule exception cependant, les difficultés rencontrées par les laboratoires pour le dosage des basses concentration de lithium, et surtout de digoxine.

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