

Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale

Plombémie

18PLO1

2018

Mai 2019

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

Expédition : 12/09/2018
Clôture : 08/10/2018
Edition des comptes rendus individuels : 28/01/2019

Echantillons & paramètre contrôlé :

- **PLO-18-01, PLO-18-02, PLO-18-03, PLO-18-04, PLO-18-05 : Plombémie**

Nombre de laboratoires concernés* : **26**

Nombre de laboratoires participants** : **26**

* Laboratoires ayant déclaré à l'ANSM pratiquer le(s) examen(s) concerné(s) par l'envoi

** Laboratoires ayant saisi leurs résultats sur Internet avant la date de clôture de l'opération (ou déclaré ne plus réaliser l'examen)

Résumé de l'opération

Cette opération « Plombémie » a eu lieu en septembre 2018. Les 26 laboratoires concernés ont reçu cinq échantillons de sang total pour le dosage de la plombémie. Vingt-cinq laboratoires ont effectué cette mesure et un laboratoire a déclaré ne plus réaliser cet examen.

Les résultats ont montré que la mesure de la plombémie est dans l'ensemble maîtrisée par les laboratoires, et ce sur la gamme des concentrations testées (entre 15 et 210 µg/L).

Les données ont montré également que pour un même échantillon, les deux méthodes analytiques, ICP-MS et SAA-ET, conduisent à des résultats moyens de plombémie mesurées comparables et cohérents pour le seuil de déclaration obligatoire de 50 µg/L. Toutefois, l'ICP-MS se distingue, comme les années précédentes, par une meilleure fiabilité des dosages de plombémie, en particulier dans les faibles concentrations, proches ou inférieures au seuil de 50 µg/L.

On a noté que l'ICP-MS occupe une place de plus en plus prépondérante (2/3 des laboratoires en sont équipés en 2018), car cette méthode d'analyse présente l'avantage d'être plus robuste, plus précise que la SAA-ET, en particulier dans les concentrations basses (< 50 µg/L).

Les deux méthodes donnent des résultats comparables pour les seuils d'alerte actuels, indispensable dans le cadre où une surveillance d'exposition peut s'imposer (enfant, milieu professionnel, femme enceinte...). Le choix de la méthode d'analyse à utiliser dépend des objectifs recherchés.

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

Echantillon	Définition des échantillons
PLO-18-01	-
PLO-18-02	PLO-18-01 + surcharge
PLO-18-03	PLO-18-01 + surcharge
PLO-18-04	PLO-18-01 + surcharge
PLO-18-05	PLO-18-01 + 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 : 2015 - *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 adaptées de 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 « acceptable ».

Rappel des nouveaux objectifs de gestion des expositions au plomb

En 2015, la Direction Générale de la Santé a décidé d'abaisser le seuil de plombémie définissant le saturnisme infantile avec déclaration obligatoire du cas auprès des autorités sanitaires, à 50 µg/L (en remplacement du précédent seuil de 100 µg/L) [2].

Ce seuil de 50 µg/L est également le seuil retenu au niveau international [3, 4].

L'abaissement de ce seuil fait suite aux recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) de 2014 [5], qui souligne les effets nocifs du plomb pour des plombémies inférieures à 100 µg/L, proposant deux niveaux de plombémies pour organiser la prévention du saturnisme infantile :

- un niveau d'intervention rapide de 50 µg/L, impliquant la déclaration obligatoire du cas (définition du saturnisme infantile) ;
- un niveau de vigilance de 25 µg/L.

Ces nouveaux niveaux de référence amènent, en conséquence, à surveiller la capacité analytique des laboratoires dans ces zones de valeurs de plombémie.

Résultats des participants

Pour cette opération 2018, 26 laboratoires étaient concernés au moment de l'envoi :

- 25 ont effectué les mesures de plombémie. Ce chiffre est comparable à celui de 2017 (où 26 laboratoires avaient effectué le dosage) ;
- 1 laboratoire n'a pas effectué la mesure de la plombémie et déclaré ne plus réaliser cet examen.

Les résultats sont rassemblés dans les tableaux II à VI et illustrés par trois graphiques (figures 1, 2 et 3).

Les tableaux II à VI détaillent les résultats par échantillon toutes méthodes confondues et par méthode analytique. La figure 1 représente les résultats sous forme de « boîtes à moustaches » en fonction des méthodes analytiques. La figure 2 représente les coefficients de variation (CV) par méthode analytique en fonction du niveau de plombémie mesurée, pour les contrôles 2016 à 2018. La figure 3 représente les résultats des laboratoires (données brutes) par méthode analytique.

La gamme des concentrations testées en 2018, comprise entre 15 et 210 µg/L, couvre l'ensemble des situations rencontrées tant en pédiatrie qu'en surveillance professionnelle.

Les méthodes de dosage sont de deux types :

- d'une part, la spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (SAA-ET) utilisée par 36 % des participants (contre 38 % en 2017, 44 % en 2016 et 54 % en 2015) ;
- d'autre part, la spectrométrie de masse couplée avec une torche à plasma (ICP-MS) utilisée par 64 % des participants (contre 62 % en 2017, 56 % en 2016 et 46 % en 2015).

L'implantation croissante de l'ICP-MS, constatée ces dernières années [6, 7], se confirme d'année en année et fait de l'ICP-MS, la méthode la plus employée actuellement pour le dosage de la plombémie en France.

L'examen détaillé des résultats, tant des données chiffrées (tableaux II à VI) que l'allure graphique (figure 1), 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 ou, le cas échéant, test U de Mann-Whitney).

Sur la gamme des concentrations testées (15 à 210 µg/L), le CV sur l'ensemble des résultats toutes méthodes confondues est compris entre 10 et 12 % pour les plombémies inférieures à 50 µg/L (tableaux II et V) et entre 6 et 8 % pour les plombémies supérieures à 50 µg/L (tableaux III, IV et VI). 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, pour les plombémies inférieures à 50 µg/L, le CV en ICP-MS est inférieur à 10 % (compris entre 7 et 8 %), alors qu'en SAA-ET, le CV est bien supérieur à 10 % (et de l'ordre de 30 % pour la concentration la plus basse, voisine de 17 µg/L).

Pour les concentrations supérieures à 50 µg/L, les CV des méthodes ICP-MS et SAA-ET sont proches et inférieurs à 10 % pour les deux méthodes.

La figure 2 objective ces différentes constatations et montre, par rapport aux années précédentes (2016 et 2017), où les concentrations testées étaient proches de celles de 2018, une amélioration sensible des CV des méthodes analytiques. Toutefois, les résultats en ICP-MS restent plus performants ; les CV sont homogènes et inférieurs à 10 % pour l'ensemble des concentrations testées.

L'analyse des résultats (tableaux II à VI et figure 3) montre également que pour les deux concentrations intermédiaires encadrant 50 µg/L (moyennes à 40,5 et à 72,6 µg/L), les deux méthodes sont comparables et ne conduisent pas à de « faux positifs » pour l'échantillon 18-04 (tableau V), ni à de « faux négatifs » pour l'échantillon 18-02 (tableau III).

Cela n'exclut pas les difficultés de dosage rencontrées par certains laboratoires, se traduisant par des problèmes de justesse sur l'ensemble des concentrations ou ponctuellement sur un niveau (cf. figure 3).

Le tableau VII détaille les appareils utilisés lors de cette année 2018 pour les deux méthodes SAA-ET et ICP-MS. Les chiffres sont comparables à ceux de 2017, avec pour cet exercice 2018, aucune nouveauté particulière en appareil, d'un côté comme de l'autre.

Conclusion

Les données montrent que, pour un même échantillon sanguin, les deux méthodes analytiques, ICP-MS et SAA-ET, permettent de mesurer des concentrations moyennes très proches, sur la gamme des concentrations testées (15 à 210 µg/L). Pour les laboratoires réalisant des analyses dans un but de santé publique, cette comparabilité des résultats est primordiale pour la surveillance.

Toutefois, la méthode ICP-MS, comparée à la SAA-ET, a montré des résultats plus performants en termes de variabilité (CV interlaboratoires), en particulier dans les valeurs basses ; elle permet notamment de mesurer avec une meilleure précision (CV plus faibles) des plombémies très modérées (< 50 µg/L). Ceci explique peut-être pourquoi de plus en plus de laboratoires sont équipés en ICP-MS (environ 2/3 en 2018).

La SAA-ET, utilisée par environ 1/3 des participants, reste une technique d'analyse performante pour des plombémies de l'ordre ou supérieure à 100 µg/L. Pour des concentrations plus basses, la SAA-ET donne des résultats moyens comparables à l'ICP-MS mais avec une moins bonne précision, surtout dans les concentrations inférieures à 50 µg/L.

Cette différence de précision n'est pas négligeable dans l'objectif d'une surveillance médicale et biologique d'un saturnisme infantile, indispensable du fait de l'impact majeur du plomb sur le système nerveux en développement [5].

Cette campagne a permis de surveiller la qualité du dosage de la plombémie dans les laboratoires, notamment au regard des niveaux de décision. Aussi, il est essentiel de poursuivre la mise à disposition d'un contrôle de qualité, testant une large gamme de concentrations, en particulier au seuil de décision de 50 µg/L.

tableau II – Plombémies mesurées (µg/L) – résultats, échantillon PLO-18-01

Méthode	N	Moyenne	CV	Min.	Max.	Q1	Q2	Q3	Intervalle IQ
Toutes méthodes	25	16,7	12,2 %	6,2	22,6	15,3	16,5	18,0	2,7
– SAA-ET	9	16,8	30,7 %	6,2	22,6	10,0	18,0	18,7	8,7
– ICP-MS	16	16,3	7,2 %	14,2	19,6	15,4	16,3	16,7	1,3

tableau III – Plombémies mesurées (µg/L) – résultats, échantillon PLO-18-02

Méthode	N	Moyenne	CV	Min.	Max.	Q1	Q2	Q3	Intervalle IQ
Toutes méthodes	25	72,6	7,5 %	58,0	84,4	67,8	73,7	75,0	7,2
– SAA-ET	9	72,0	8,7 %	58,0	80,6	67,0	74,0	75,0	8,0
– ICP-MS	16	72,8	7,3 %	59,0	84,4	69,6	73,6	76,2	6,6

tableau IV – Plombémies mesurées (µg/L) – résultats, échantillon PLO-18-03

Méthode	N	Moyenne	CV	Min.	Max.	Q1	Q2	Q3	Intervalle IQ
Toutes méthodes	25	209,7	6,2 %	178,2	243,0	203,3	209,0	215,0	11,7
– SAA-ET	9	209,2	4,3 %	178,2	228,0	206,4	209,0	214,0	7,6
– ICP-MS	16	210,3	7,5 %	185,6	243,0	203,2	210,2	219,3	16,1

tableau V – Plombémies mesurées (µg/L) – résultats, échantillon PLO-18-04

Méthode	N	Moyenne	CV	Min.	Max.	Q1	Q2	Q3	Intervalle IQ
Toutes méthodes	25	40,5	10,0 %	30,0	46,5	38,0	40,8	42,0	4,0
– SAA-ET	9	38,4	17,2 %	30,0	46,5	34,0	40,0	41,5	7,5
– ICP-MS	16	41,1	7,5 %	36,2	46,0	39,3	40,9	42,5	3,2

tableau VI – Plombémies mesurées (µg/L) – résultats, échantillon PLO-18-05

Méthode	N	Moyenne	CV	Min.	Max.	Q1	Q2	Q3	Intervalle IQ
Toutes méthodes	25	122,6	7,9 %	92,2	147,0	116,0	122,7	126,0	10,0
– SAA-ET	9	124,9	7,2 %	99,5	134,0	120,0	126,0	133,0	13,0
– ICP-MS	16	121,3	7,7 %	92,2	147,0	114,3	122,2	124,1	9,8

tableau VII – Appareils utilisés – nombre de laboratoires (n) par méthode analytique, 2018 vs 2017

Méthode analytique	2017	2018	
Appareil	n	n	Delta
SAA-ET	10	9	-1
Perkin Elmer, AAnalyst 600	1	0	-1
Perkin Elmer, AAnalyst 800	1	1	0
Perkin Elmer, PinAAcle 900	1	2	+1
Thermo Fisher, M series	1	1	0
Unicam, SOLAAr system	1	0	-1
Varian, SpectrAA 220Z / 880Z	2	2	0
Varian, SpectrAA 240-Z AA w/GTA	3	3	0
ICP-MS	16	16	0
Agilent, 7500 Series	1	0	-1
Agilent, 7700 Series	2	2	0
Agilent, 7800	1	1	0
Agilent, 8800 Triple Quadrupole (MS/MS mode)	1	1	0
Perkin Elmer, ELAN DRC-e	2	3	+1
Perkin Elmer, NexION 300X	3	3	0
Perkin Elmer, NexION 350D	2	3	+1
Thermo Fisher, iCAP Qc	2	2	+1
Thermo Fisher, X series II	2	1	-1
Total	26	25	-1

figure 1 : Comparaison des méthodes analytiques, boîtes à moustaches par échantillon

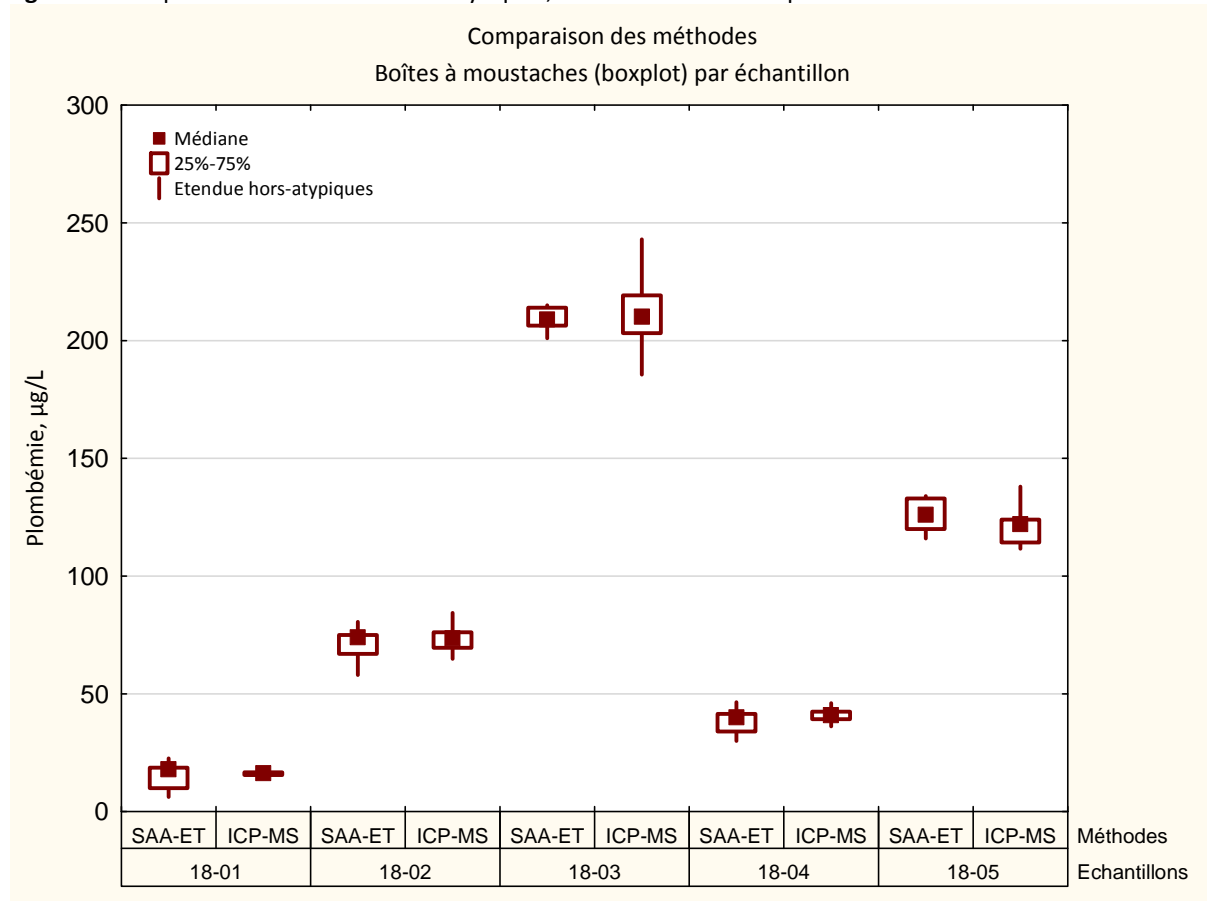


figure 2 : Coefficients de variation (CV) des méthodes en fonction du niveau de plombémie mesurée

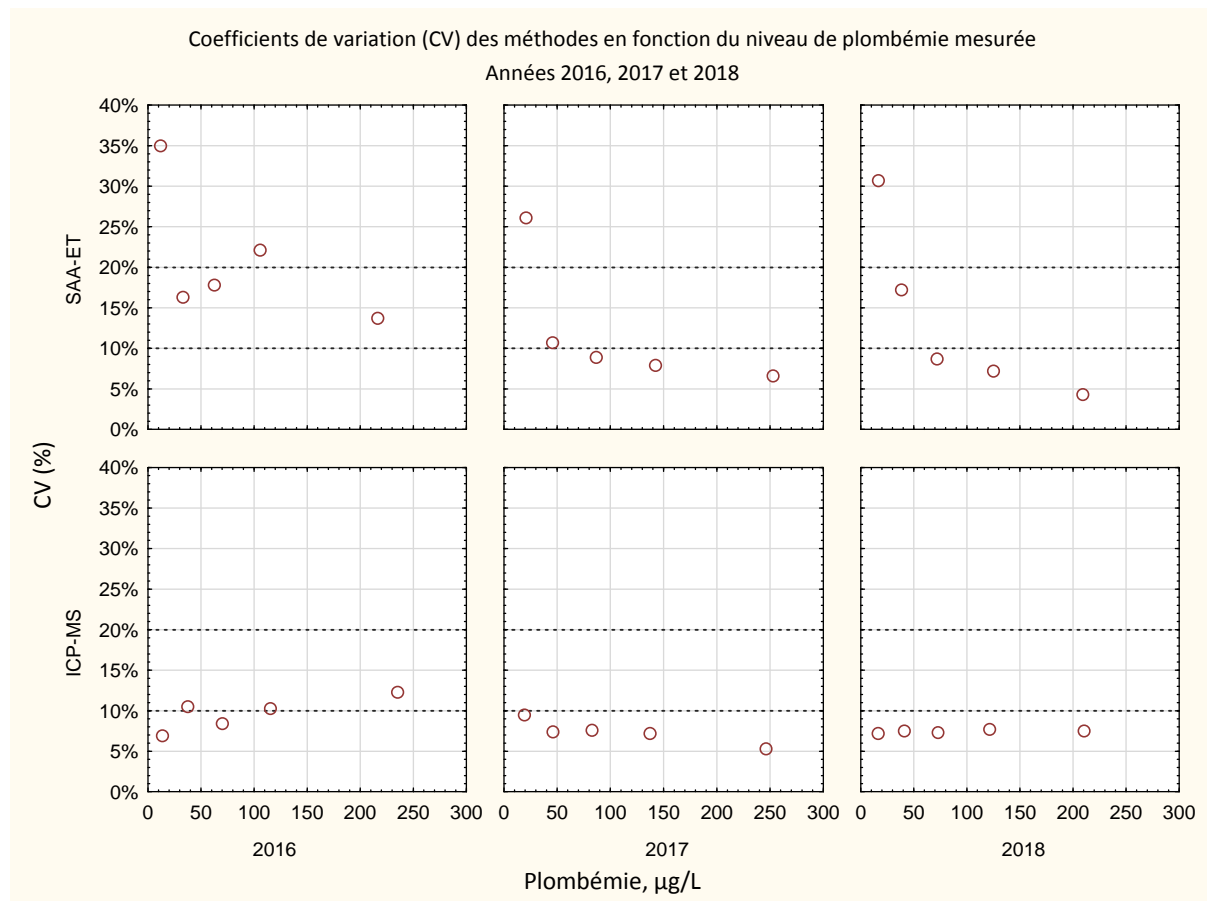
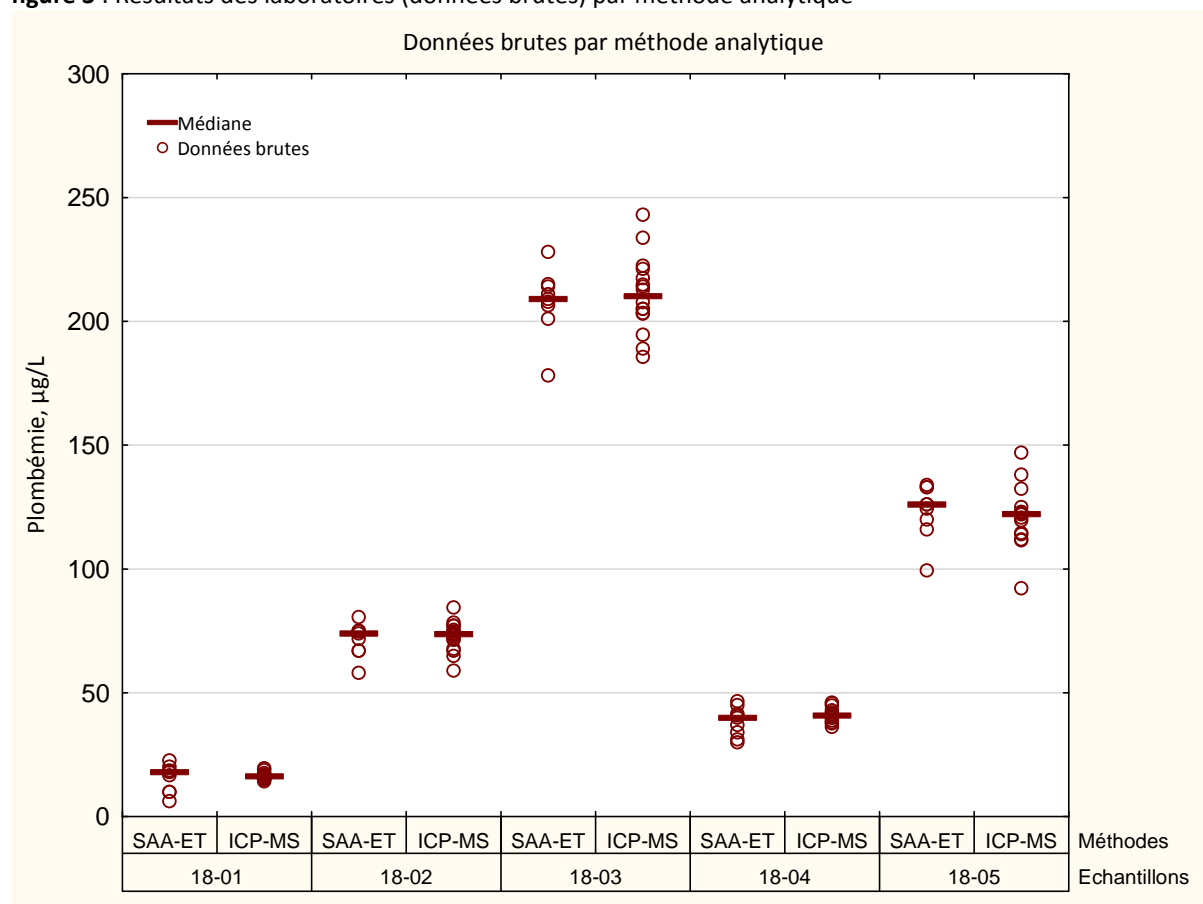


figure 3 : Résultats des laboratoires (données brutes) par méthode analytique



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. 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
3. 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>
4. Betts KS. CDC Updates Guidelines for Children's Lead Exposure. *Environ Health Perspect*. 2012 (7) : A268.
5. Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) – Rapport « Expositions au plomb : détermination de nouveaux objectifs de gestion ». Juin 2014. Disponible sur www.hcsp.fr.
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.