

# Annales du Contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie Médicale

## Dosage des médicaments

- Digoxine
- Lithium
- Acide valproïque
- Amikacine
- Vancomycine

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

---

Expédition : 27 mai 2009

Clôture : 22 juin 2009

Edition des comptes-rendus individuels : 8 octobre 2009

Paramètres contrôlés : **M16 (sérum) – Digoxine, Lithium, Acide valproïque, Amikacine, Vancomycine.**

Nombre de laboratoires concernés\* : 1817

Nombre de laboratoires participants\*\* : 1780

\* 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

En mai 2009, l'opération « Dosage des médicaments » concernait les analyses suivantes : digoxine, lithium, acide valproïque, amikacine et vancomycine. L'échantillon proposé pour les dosages était un sérum lyophilisé. Sur les 1817 laboratoires inscrits pour cette opération, 1780 ont participé pour une ou plusieurs de ces analyses.

La digoxine a été dosée par 72% des laboratoires. Les résultats sont dans l'ensemble satisfaisants, avec en particulier, pour la concentration de digoxine testée ( $\approx 1,70 \mu\text{g/l}$ ), des performances en termes de dispersion inter-laboratoires de bonne qualité pour la majorité des techniques.

Le dosage du lithium, réalisé par 50% des laboratoires, a montré des résultats très satisfaisants pour la concentration de lithium testée ( $\approx 1,00 \text{ mmol/l}$ ), à la fois en termes de précision et de justesse des techniques.

Les résultats du dosage de l'acide valproïque (dosé par 47% des laboratoires), de l'amikacine (dosée par 14% des laboratoires) et de la vancomycine (dosée par 18% des laboratoires) sont dans l'ensemble tout à fait corrects.

Pour l'ensemble des médicaments contrôlés, la qualité des résultats apparaît tout à fait satisfaisante.

## Echantillon M16

### 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 ont été vérifiées par l'expert.

### 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) 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.

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. Sur la partie graphique : l'amplitude des barres horizontales représente l'étendue moyenne  $\pm 2ET$  ; les traits verticaux figurant de part et d'autre de la moyenne générale délimitent la zone d'acceptabilité « toutes techniques », 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). Le tableau I rassemble les limites acceptables retenues :

tableau I – Limites acceptables utilisées (en %)

Paramètres	M16
Digoxine	14%
Lithium	12%
Acide valproïque	14%
Amikacine	12%
Vancomycine	14%

## Résultats des participants

### 1 – Digoxine

Il s'agit de la molécule dosée par le plus grand nombre de laboratoires ( $n = 1287$ ), soit 72% des participants. En 2008, ils étaient 1403, soit une diminution d'environ 8% des laboratoires qui ont effectué ce dosage.

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

- la digoxine est un glycoside cardiotonique habituellement prescrit dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ;
- elle possède une marge thérapeutique étroite ;

- sa concentration myocardique est très bien corrélée avec sa concentration plasmatique ;
- et enfin, en cas de surdosage, peuvent apparaître de graves troubles du rythme cardiaque.

L'ensemble des résultats est présenté dans le tableau II. On constate qu'il existe de très nombreuses techniques de dosage de la digoxine. Les plus utilisées sont Vidas (bioMérieux) (27%) et AxSYM (Abbott) (17%). Elles sont suivies par les techniques Online TDM (Roche) (12%) et Dimension (Siemens) (9%). On trouve ensuite, avec près de 7% d'utilisateurs, les techniques ADVIA Centaur (Siemens), Elecsys (Roche) et Access (Beckman Coulter). Les autres (cf. tableau II) sont mises en œuvre par moins de 5% des laboratoires. Ces pourcentages sont peu différents de ceux observés en 2008. Enfin, on peut noter que les techniques EMIT et FPIA, très peu utilisées, tendent à disparaître du parc.

Dans l'ensemble, les résultats sont bons pour la concentration de digoxine testée ( $\approx 1,70 \mu\text{g/l}$ ). Les performances en termes de dispersion inter-laboratoires sont très correctes, comme l'objectif à la fois le CV médian (égal à 4,6%) et le CV observé pour la majorité des techniques (trois-quarts ont un  $\text{CV} \leq 6,3\%$ ). Néanmoins, on peut remarquer que certaines techniques sont moins homogènes que d'autres, comme le montrent les CV qui vont de 1,9 à 10%.

Les méthodes donnent des résultats proches les uns des autres. Toutefois, pour l'échantillon utilisé, on peut noter, d'une part, que les moyennes obtenues par le groupe Architect [i] (Abbott) et par le groupe Synchron/DxC (Beckman Coulter) sont plus basses que celles des autres groupes (respectivement 1,42 et 1,50  $\mu\text{g/l}$  pour une cible à 1,71  $\mu\text{g/l}$ ), d'autre part, que la moyenne obtenue par le groupe Vitros (Ortho-CD) est plus élevée que celles des autres groupes (1,92  $\mu\text{g/l}$  pour une cible à 1,71  $\mu\text{g/l}$ ). Ceci peut être gênant pour l'interprétation clinique, si à cette erreur de justesse vient s'ajouter l'erreur de fidélité (dispersion des résultats).

Le tableau II illustre ces constatations : la comparaison de l'amplitude des barres horizontales aux limites acceptables de l'ensemble des résultats (les deux traits verticaux de part et d'autre de la moyenne générale) montre à l'évidence la faible dispersion de certains groupes, ainsi que les écarts de justesse.

Suite à la recommandation de l'European Society of Cardiology (ESC) (1) relative au diagnostic et au traitement de l'insuffisance cardiaque, l'Afssaps recommande aux biologistes (2) de porter une attention particulière aux concentrations sériques thérapeutiques de digoxine qui sont désormais comprises entre 0,6 et 1,2  $\mu\text{g/l}$ .

tableau II : Digoxine (µg/l) – résultats

Digoxine (µg/l)			M16		
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (µg/l)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					1 1,4 1,8 2,2 2,6 0,8 1,2 1,6 2 2,4 
<b>TOUTES TECHNIQUES</b>	<b>1287</b>		<b>1,71</b>	<b>7,8</b>	
<b>CHIMILUMINESCENCE (CLIA)</b>	<b>111</b>	<b>8,6</b>	<b>1,79</b>	<b>4,0</b>	
<b>SIEMENS, ADVIA Centaur séries</b>	<b>91</b>	<b>7,1</b>	<b>1,79</b>	<b>4,0</b>	
– Siemens Advia Centaur/XP	80		1,79	4,0	
– Siemens Advia Centaur CP	10		1,82	3,3	
<b>SIEMENS, Immulite séries</b>	<b>20</b>	<b>1,6</b>	<b>1,77</b>	<b>7,0</b>	
<b>ELECTROCHIMILUMINESCENCE (ECLIA)</b>	<b>115</b>	<b>8,9</b>	<b>1,69</b>	<b>9,0</b>	
<b>ABBOTT, Architect [i] systems</b>	<b>24</b>	<b>1,9</b>	<b>1,42</b>	<b>3,0</b>	
<b>ROCHE, Elecsys /Modular E/cobas [e] séries</b>	<b>91</b>	<b>7,1</b>	<b>1,76</b>	<b>4,3</b>	
– Roche cobas 6000 (cobas e601)	39		1,75	4,3	
– Roche Elecsys 2010	24		1,78	5,7	
– Roche Modular E (170), EE	28		1,75	3,4	
<b>EMIT</b>	<b>1</b>	<b>0,1</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	
<b>SIEMENS, Syva EMIT /CP 2000 Digoxine</b>	<b>1</b>	<b>0,1</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	
<b>IMMUNO-ENZYMO, mesure fluorimétrique</b>	<b>564</b>	<b>43,8</b>	<b>1,62</b>	<b>6,6</b>	
<b>ABBOTT, AxSYM (MEIA)   Digoxine II/III</b>	<b>221</b>	<b>17,2</b>	<b>1,75</b>	<b>8,8</b>	
<b>BIOMERIEUX, Vidas</b>	<b>343</b>	<b>26,7</b>	<b>1,57</b>	<b>4,6</b>	
– bioMérieux Mini Vidas	72		1,56	3,7	
– bioMérieux Vidas	271		1,58	4,9	
<b>IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique</b>	<b>85</b>	<b>6,6</b>	<b>1,65</b>	<b>4,7</b>	
<b>BECKMAN COULTER, Access/Dxl systems</b>	<b>85</b>	<b>6,6</b>	<b>1,65</b>	<b>4,7</b>	
– Beckman Coulter Access/2	48		1,66	4,7	
– Beckman Coulter UniCel DxI 800 Access	37		1,65	5,1	
<b>IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrophotométrique</b>	<b>117</b>	<b>9,1</b>	<b>1,81</b>	<b>3,3</b>	
<b>SIEMENS, Dimension séries</b>	<b>117</b>	<b>9,1</b>	<b>1,81</b>	<b>3,3</b>	
– Siemens Dimension RxL/RxL Max w/HM	61		1,79	3,5	
– Siemens Dimension Xpand w/HM	48		1,82	2,7	
<b>IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrorélectométrique</b>	<b>47</b>	<b>3,7</b>	<b>1,92</b>	<b>6,1</b>	
<b>ORTHO-CD, Vitros séries - (DGXN)</b>	<b>47</b>	<b>3,7</b>	<b>1,92</b>	<b>6,1</b>	
– Ortho-CD Vitros 250	10		1,89	7,2	
– Ortho-CD Vitros 350	14		1,92	6,1	
– Ortho-CD Vitros 5,1 FS	23		1,94	8,1	
<b>IMMUNO-TURBIDIMETRIE</b>	<b>242</b>	<b>18,8</b>	<b>1,78</b>	<b>6,0</b>	
<b>ABBOTT, Architect [c] systems   Multigent Digoxin</b>	<b>41</b>	<b>3,2</b>	<b>1,66</b>	<b>1,9</b>	
<b>BECKMAN COULTER, Synchron/DxC systems</b>	<b>19</b>	<b>1,5</b>	<b>1,50</b>	<b>10,0</b>	
<b>ELITECH (BIOKIT), Quantex Digoxine</b>	<b>1</b>	<b>0,1</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	
<b>MICROGENICS, DRI Digoxine</b>	<b>6</b>	<b>0,5</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	
<b>OLYMPUS, AU systems</b>	<b>4</b>	<b>0,3</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	
<b>ROCHE, Hitachi/Modular P   Tina-quant Digoxin</b>	<b>15</b>	<b>1,2</b>	<b>1,78</b>	<b>6,3</b>	
<b>ROCHE, Integra/cobas [c] séries   Online TDM (DIG)</b>	<b>151</b>	<b>11,7</b>	<b>1,81</b>	<b>4,5</b>	
– Roche cobas 6000 (cobas c501)	72		1,83	4,7	
– Roche Cobas Integra 400/400 +	25		1,79	6,8	
– Roche Cobas Integra 800	53		1,79	3,7	
<b>SIEMENS, ADVIA Chemistry systems</b>	<b>5</b>	<b>0,4</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	
<b>POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)</b>	<b>4</b>	<b>0,3</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	
<b>ABBOTT, TDx   Digoxine II</b>	<b>4</b>	<b>0,3</b>	<b>–</b>	<b>–</b>	



## 2 – Lithium

Le dosage du lithium a été réalisé par 887 laboratoires ( $\approx$  50% des participants), contre 972 en 2008, soit une baisse de près de 9% des laboratoires qui ont effectué ce dosage.

Le suivi thérapeutique pharmacologique du lithium est justifié par plusieurs raisons : une marge thérapeutique étroite, une grande variabilité inter-individuelle, et enfin, par l'existence d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques. La concentration minimale efficace recommandée est comprise entre 0,5 et 0,8 mmol/l (3) (4). Elle se situe avant la première prise de la journée : le matin pour la forme à libération immédiate, le soir pour la forme à libération prolongée.

L'ensemble des résultats est présenté dans le tableau III. Les techniques de dosage actuellement utilisées pour le dosage du lithium sont :

- les techniques colorimétriques (47% d'utilisateurs) ;
- les techniques utilisant les électrodes sélectives (potentiométrie directe ou indirecte), par 32% des laboratoires ;
- la photométrie de flamme (19% d'utilisateurs) ;
- enfin, la spectrométrie d'absorption atomique (1,8% d'utilisateurs).

Ces pourcentages sont comparables à ceux observés en 2008.

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

- pour l'ensemble, les résultats sont très satisfaisants ;
- pour l'échantillon analysé, 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 des techniques est très satisfaisante : toutes les techniques affichent un CV inférieur à 5% et le CV médian est à 3,5% ;
- 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 (0,99 mmol/l). Ainsi, on peut noter des écarts maximaux à cette cible de l'ordre de +7% pour la technique Vitros (Ortho-CD) et -9% pour la technique Infinity (Thermo Fisher), sans conséquence toutefois sur l'interprétation clinique.

Le tableau III illustre ces constatations et montre la faible dispersion des différents groupes, ainsi que les quelques écarts de justesse.

tableau III : Lithium (mmol/l) – résultats

Lithium (mmol/l)		M16			
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 
<b>TOUTES TECHNIQUES</b>	<b>887</b>		<b>0,97</b>	<b>5,3</b>	
<b>COLORIMETRIE, mesure spectrophotométrique UV</b>	<b>256</b>	<b>28,9</b>	<b>0,98</b>	<b>5,3</b>	
<b>ABBOTT, Architect [c] systems   Multigent Lithium</b>	<b>45</b>	<b>5,1</b>	<b>1,03</b>	<b>3,8</b>	
<b>ELITECH, Lithium SL</b>	<b>7</b>	<b>0,8</b>	—	—	
<b>ROCHE, cobas [c] séries   Lithium (Li) (colorimétrie)</b>	<b>61</b>	<b>6,9</b>	<b>0,99</b>	<b>2,6</b>	
<b>SIEMENS, ADVIA Chemistry systems</b>	<b>28</b>	<b>3,2</b>	<b>1,03</b>	<b>3,8</b>	
<b>SIEMENS, Dimension séries</b>	<b>87</b>	<b>9,8</b>	<b>0,96</b>	<b>4,1</b>	
– Siemens Dimension RxL/RxL Max w/HM	47		0,96	4,1	
– Siemens Dimension Xpand w/HM	36		0,95	4,4	
<b>THERMO FISHER Sc., Infinity Lithium</b>	<b>28</b>	<b>3,2</b>	<b>0,90</b>	<b>3,5</b>	
– Beckman Coulter Unicel DxC 600 Synchron	13		0,90	2,9	
<b>COLORIMETRIE, mesure spectrorélectométrique</b>	<b>161</b>	<b>18,2</b>	<b>1,06</b>	<b>4,4</b>	
<b>ORTHO-CD, Vitros séries - (Li &amp; Li DT)</b>	<b>161</b>	<b>18,2</b>	<b>1,06</b>	<b>4,4</b>	
– Ortho-CD Vitros 250	54		1,05	4,4	
– Ortho-CD Vitros 350	68		1,06	4,1	
– Ortho-CD Vitros 5,1 FS	35		1,08	5,1	
<b>PHOTOMETRIE DE FLAMME, avec étalon interne</b>	<b>159</b>	<b>17,9</b>	<b>0,97</b>	<b>4,0</b>	
<b>BIOCODE HYCEL, PHF 90-106/8-Ionocal (photo. flamme)</b>	<b>95</b>	<b>10,7</b>	<b>0,96</b>	<b>4,2</b>	
– Biocode Hysel PHF 104-Pass'ions	40		0,96	4,2	
– Biocode Hysel PHF 108	32		0,96	3,6	
<b>INSTR. LABORATORY (IL), IL 943 (photo. flamme)</b>	<b>55</b>	<b>6,2</b>	<b>0,99</b>	<b>2,7</b>	
<b>SIEMENS, Corning 480 (photo. flamme)</b>	<b>5</b>	<b>0,6</b>	—	—	
<b>PHOTOMETRIE DE FLAMME, sans étalon interne</b>	<b>7</b>	<b>0,8</b>	—	—	
<b>BIOCODE HYCEL, PHF 90-102 (photo. flamme)</b>	<b>2</b>	<b>0,2</b>	—	—	
<b>POTENTIOMETRIE DIRECTE</b>	<b>285</b>	<b>32,1</b>	<b>0,95</b>	<b>3,4</b>	
<b>BIOCODE HYCEL, EasyLyte   ISE direct</b>	<b>5</b>	<b>0,6</b>	—	—	
<b>ELITECH, MEDICA EasyElectrolytes   ISE direct</b>	<b>4</b>	<b>0,5</b>	—	—	
<b>INSTR. LABORATORY (IL), ILyte analyseurs   ISE direct</b>	<b>30</b>	<b>3,4</b>	<b>0,97</b>	<b>1,7</b>	
<b>MENARINI, Spotlyte   ISE direct</b>	<b>18</b>	<b>2,0</b>	<b>0,96</b>	<b>2,6</b>	
<b>NOVA Biomedical, Nova analyseurs   ISE direct</b>	<b>30</b>	<b>3,4</b>	<b>0,93</b>	<b>4,3</b>	
<b>ROCHE, AVL 9180 séries   Electrolyte analyzer (ISE)</b>	<b>15</b>	<b>1,7</b>	<b>0,96</b>	<b>2,1</b>	
<b>ROCHE, Integra séries   ISE direct</b>	<b>103</b>	<b>11,6</b>	<b>0,96</b>	<b>2,9</b>	
– Roche Cobas Integra 400/400 +	41		0,95	2,9	
– Roche Cobas Integra 800	61		0,96	3,0	
<b>THERMO FISHER Sc., Konelab séries   ISE direct</b>	<b>79</b>	<b>8,9</b>	<b>0,91</b>	<b>3,5</b>	
– Thermo Fisher Sc. Konelab 20/i	25		0,89	4,5	
– Thermo Fisher Sc. Konelab 20XT/i	13		0,93	2,5	
– Thermo Fisher Sc. Konelab 30/i	22		0,92	2,7	
– Thermo Fisher Sc. Konelab 60/i & PRIME 60/i	19		0,90	4,2	
<b>POTENTIOMETRIE INDIRECTE</b>	<b>1</b>	<b>0,1</b>	—	—	
<b>BECKMAN COULTER, Synchron EL-ISE</b>	<b>1</b>	<b>0,1</b>	—	—	
<b>SPECTROMETRIE D'ABSORPTION ATOMIQUE (SAA)</b>	<b>16</b>	<b>1,8</b>	<b>1,02</b>	<b>2,8</b>	

### 3 – Acide valproïque

Le dosage de cet antiépileptique a été réalisé par 845 laboratoires ( $\approx$  47% des participants). Ces chiffres sont peu différents de ceux observés en 2008.

Le suivi thérapeutique pharmacologique de l'acide valproïque est justifié dans plusieurs cas : lorsqu'il est associé à d'autres antiépileptiques, pour vérifier la compliance du traitement, lorsqu'un surdosage est suspecté, et enfin, après toute modification thérapeutique pouvant entraîner une interaction médicamenteuse. A l'équilibre, la concentration thérapeutique cible doit généralement être comprise entre 50 et 100 mg/l.

L'ensemble des résultats est présenté dans le tableau IV. Les techniques de dosage les plus couramment utilisées sont :

- l'immunodosage par polarisation de fluorescence (FPIA), par 47% des laboratoires (contre 53% en 2008), le plus souvent sur analyseurs TDx/AxSYM (Abbott) et Integra (Roche) ;
- l'immuno-turbidimétrie, par 23% des laboratoires (contre 22% en 2008), le plus souvent sur analyseurs Siemens Dimension ;
- enfin, la chimiluminescence et la technique EMIT qui sont mises en œuvre par près de 13% des laboratoires (contre 10% en 2008).

Les autres techniques (CEDIA, techniques chromatographiques) sont mises en œuvre par moins de 5% des laboratoires, comme en 2008.

Globalement, les résultats sont de bonne qualité. Les moyennes des différentes techniques sont proches les unes des autres et le CV toutes techniques inférieur à 5%, témoignent de la faible dispersion des résultats. Néanmoins, on peut remarquer que certaines techniques sont moins homogènes que d'autres, comme le montrent les CV qui vont de 2,3 à 10,3%.

La partie graphique du tableau IV illustre ces constatations et montre la faible (ou forte) dispersion de certains groupes, ainsi que les écarts de justesse.

Ainsi, on peut noter la justesse très relative de certaines techniques EMIT (Roche Online TDM sur Hitachi/Modular, Siemens Syva EMIT 2000) ou CEDIA (Thermo Konelab), et remarquer, à quelques exceptions près, que les techniques basées sur la FPIA, l'immuno-turbidimétrie ou la chimiluminescence présentent des dispersions faibles sans erreur de justesse.



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

Acide valproïque (mg/l)			M16		
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/l)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
<b>TOUTES TECHNIQUES</b>	<b>845</b>		<b>64,3</b>	<b>4,7</b>	
<b>CEDIA</b>	<b>30</b>	<b>3,6</b>	<b>70,1</b>	<b>4,3</b>	
MICROGENICS, CEDIA Valproic acid	12	1,4	70,4	3,7	
OLYMPUS, AU systems   CEDIA	8	0,9	—	—	
THERMO FISHER Sc., Konelab séries	10	1,2	67,0	8,6	
<b>CHIMILUMINESCENCE (CLIA)</b>	<b>90</b>	<b>10,7</b>	<b>64,5</b>	<b>5,4</b>	
SIEMENS, ADVIA Centaur séries - (VALP)	67	7,9	63,5	3,9	
SIEMENS, Immulite séries	23	2,7	69,7	5,7	
<b>CHIMILUMINESCENCE (CMIA)</b>	<b>18</b>	<b>2,1</b>	<b>65,6</b>	<b>4,6</b>	
ABBOTT, Architect [i] systems (CMIA)	18	2,1	65,6	4,6	
<b>EMIT</b>	<b>108</b>	<b>12,8</b>	<b>65,6</b>	<b>6,6</b>	
ORTHO-CD, Vitros 5,1 FS - (VALP)	14	1,7	60,3	7,7	
ROCHE, cobas [c] séries   Online TDM (VALP2)	71	8,4	65,9	5,5	
ROCHE, Hitachi/Modular P   Online TDM Valproic Acid	12	1,4	65,3	10,2	
SIEMENS, Syva EMIT 2000 Ac. Valproïque	11	1,3	67,7	10,3	
<b>IMMUNO-TURBIDIMETRIE</b>	<b>197</b>	<b>23,3</b>	<b>64,9</b>	<b>5,5</b>	
ABBOTT, Architect [c] systems (PETIA)	28	3,3	59,4	4,7	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC systems	57	6,7	62,7	3,3	
– Beckman Coulter Unicel DxC 600 Synchron	31		62,6	3,3	
– Beckman Coulter Unicel DxC 800 Synchron	18		62,5	2,9	
RANDOX, Valproic acid	1	0,1	—	—	
SIEMENS, ADVIA Chemistry systems	5	0,6	—	—	
SIEMENS, Dimension séries	106	12,5	67,1	3,6	
– Siemens Dimension RxL/RxL Max w/HM	47		66,8	3,9	
– Siemens Dimension Xpand w/HM	51		67,4	3,2	
<b>POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)</b>	<b>399</b>	<b>47,2</b>	<b>63,7</b>	<b>3,5</b>	
ABBOTT, TDx/AxSYM	294	34,8	63,6	4,2	
BMD, TDx (FPIA)   Seradyn Innofluor	3	0,4	—	—	
ROCHE, Integra séries	102	12,1	64,2	2,3	
– Roche Cobas Integra 400/400 +	41		64,6	2,1	
– Roche Cobas Integra 800	61		63,7	2,2	
<b>TECHNIQUES CHROMATOGRAPHIQUES</b>	<b>2</b>	<b>0,2</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	

## 4 – Amikacine

Le dosage de cet antibiotique a été réalisé par 251 laboratoires (14% des participants). Ces chiffres sont superposables à ceux observés en 2005, date du dernier contrôle national de qualité sur ce paramètre. L'usage peu répandu en « ville » de cet antibiotique explique le faible nombre de laboratoires effectuant ce dosage.

L'ensemble des résultats est présenté dans le tableau V.

A l'examen du tableau, on peut noter que peu de techniques sont utilisées pour le dosage de cet antibiotique (FPIA, EMIT ou immuno-turbidimétrie). Entre 2005 et 2009, on observe une modification importante du parc :

- la FPIA est de moins en moins utilisée (42% contre 68% en 2005). Elle est retrouvée principalement sur les analyseurs TDx (Abbott) ou Integra (Roche) ;
- la technique EMIT reste stable (30% contre 32% en 2005). Elle est mise en place sur les systèmes Dimension (Siemens) ;
- l'immuno-turbidimétrie est utilisée par 29% des laboratoires. Cette technique de dosage est apparue récemment ; elle ne figurait pas dans le parc des techniques utilisées en 2005.

Les résultats appellent peu de commentaires :

- ceux obtenus en FPIA et immuno-turbidimétrie sont très homogènes et concordants entre eux avec des CV inter-laboratoires très faibles ;
- la technique EMIT, quant à elle, fournit des résultats plus dispersés. Les adaptations de cette technique sur les analyseurs Dimension (Siemens) semblent poser quelques problèmes à certains laboratoires.

La partie graphique du tableau V illustre ces constatations et montre les dispersions des différents groupes techniques, ainsi que la justesse plutôt relative de la technique EMIT (résultats plus dispersés). On peut remarquer que les techniques basées sur la FPIA ou l'immuno-turbidimétrie présentent toutes des dispersions faibles sans erreur de justesse.

tableau V : Amikacine (mg/l) – résultats

Amikacine (mg/l)		M16			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/l)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					10 14 18 8 12 16 20 
<b>TOUTES TECHNIQUES</b>	<b>251</b>		<b>14,0</b>	<b>4,7</b>	
<b>EMIT</b>	<b>74</b>	<b>29,5</b>	<b>13,6</b>	<b>7,5</b>	
<b>SIEMENS, Syva EMIT Amikacin assay</b>					
– Siemens Dimension RxL/RxL Max w/HM	22		13,3	8,0	
– Siemens Dimension Xpand w/HM	23		13,8	5,4	
<b>IMMUNO-TURBIDIMETRIE</b>	<b>72</b>	<b>28,7</b>	<b>14,0</b>	<b>3,7</b>	
<b>ABBOTT, Architect [c] systems (PETIA)   Multigent Amikacin</b>	17	6,8	14,2	3,4	
<b>ROCHE, cobas [c] séries   Online TDM Amikacin (AMIK2)</b>	21	8,4	13,7	3,0	
<b>ROCHE, Hitachi/Modular   Online TDM Amikacin</b>	5	2,0	–	–	
<b>THERMO Sc. (MICROGENICS), QMS Amikacin Seradyn</b>	29	11,6	14,3	3,2	
– Beckman Coulter Unicel DxC 600 Synchron	10		14,2	2,0	
<b>POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)</b>	<b>105</b>	<b>41,8</b>	<b>14,0</b>	<b>4,2</b>	
<b>ABBOTT, TDx/TDxFLx</b>	49	19,5	14,4	3,2	
<b>BMD, TDx (FPIA)   Seradyn Innofluor</b>	4	1,6	–	–	
<b>ROCHE, Integra séries</b>	52	20,7	13,7	3,9	
– Roche Cobas Integra 400/400 +	18		14,1	2,6	
– Roche Cobas Integra 800	34		13,4	3,7	
					10 14 18 8 12 16 20 

## 5 – Vancomycine

Le dosage de cet antibiotique a été réalisé par 329 laboratoires (≈ 18% des participants). Ces chiffres sont comparables à ceux observés en 2005, date du dernier contrôle national de qualité sur ce paramètre. L'usage peu répandu en « ville » de cet antibiotique explique le très faible nombre de laboratoires effectuant ce dosage.

L'ensemble des résultats est présenté dans le tableau VI. En termes de popularité, les techniques de dosage utilisées ont quelques peu évolués :

- la FPIA est de moins en moins utilisée (44% contre 67% en 2005), retrouvée principalement sur analyseurs TDx/AxSYM (Abbott) ou Integra (Roche) ;
- l'immuno-turbidimétrie a progressé (36% d'utilisateurs contre 27% en 2005), le plus souvent sur analyseurs Dimension (Siemens) ;
- la technique EMIT a également progressé (13% d'utilisateurs contre 3% en 2005) ;
- enfin, la chimiluminescence est mise en œuvre par 7% des laboratoires (contre 2% en 2005).

On peut constater une bonne maîtrise de ces techniques. En termes de précision, les dispersions inter-laboratoires sont dans l'ensemble faibles, avec des CV qui vont de 2,2 à 6,9% pour un CV médian à 4,3%. Les moyennes des différentes techniques sont proches les unes des autres, hormis pour la technique ADVIA Centaur (Siemens) qui conduit à des résultats inférieurs à ceux obtenus avec les autres techniques ; ce qui peut être gênant pour les adaptations de posologies. La partie graphique du tableau VI illustre ces constatations et montre à l'évidence la faible dispersion de certains groupes, ainsi que les écarts de justesse.

tableau VI : Vancomycine (mg/l) – résultats

Vancomycine (mg/l)		M16			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/l)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					15 25 35 10 20 30
<b>TOUTES TECHNIQUES</b>	<b>329</b>		<b>22,6</b>	<b>8,4</b>	
<b>CHIMILUMINESCENCE (CLIA)</b>	<b>19</b>	<b>5,8</b>	<b>16,3</b>	<b>6,9</b>	
SIEMENS, ADVIA Centaur séries	18	5,5	16,3	6,9	
SIEMENS, Immulite séries	1	0,3	—	—	
<b>CHIMILUMINESCENCE (CMIA)</b>	<b>5</b>	<b>1,5</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	
ABBOTT, Architect [i] systems   iVancomycin	5	1,5	—	—	
<b>EMIT</b>	<b>44</b>	<b>13,4</b>	<b>24,0</b>	<b>8,1</b>	
ORTHO-CD, Vitros 5,1 FS - (VANC)	3	0,9	—	—	
ROCHE, cobas [c] séries   Online TDM Vancomycin (VANC2)	31	9,4	24,5	6,4	
ROCHE, Hitachi/Modular   Online TDM Vancomycin	5	1,5	—	—	
SIEMENS, Syva EMIT Vancomycin assay	5	1,5	—	—	
<b>IMMUNO-TURBIDIMETRIE</b>	<b>118</b>	<b>35,9</b>	<b>21,5</b>	<b>4,4</b>	
ABBOTT, Architect [c] systems   Multigent Vancomycin	14	4,3	21,5	4,2	
<b>BECKMAN COULTER, Synchron/DxC systems</b>	<b>30</b>	<b>9,1</b>	<b>20,9</b>	<b>5,4</b>	
– Beckman Coulter Unicel DxC 600 Synchron	15		20,8	4,3	
– Beckman Coulter Unicel DxC 800 Synchron	12		20,9	8,1	
<b>MICROGENICS, QMS Vancomycin Seradyn</b>	<b>12</b>	<b>3,6</b>	<b>22,4</b>	<b>2,2</b>	
<b>SIEMENS, Dimension séries</b>	<b>62</b>	<b>18,8</b>	<b>21,5</b>	<b>4,0</b>	
– Siemens Dimension RxL/RxL Max w/HM	30		21,8	5,3	
– Siemens Dimension Xpand w/HM	29		21,6	3,0	
<b>POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)</b>	<b>143</b>	<b>43,5</b>	<b>23,4</b>	<b>8,4</b>	
<b>ABBOTT, TDx/AxSYM</b>	<b>81</b>	<b>24,6</b>	<b>21,9</b>	<b>4,4</b>	
– Abbott AxSYM / AxSYM +	68		21,8	4,5	
– Abbott TDx (FPIA)	13		22,2	3,6	
<b>BMD, TDx (FPIA)   Seradyn Innofluor</b>	<b>6</b>	<b>1,8</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	
<b>ROCHE, Integra séries   Vancomycin (VANC)</b>	<b>56</b>	<b>17,0</b>	<b>25,3</b>	<b>2,9</b>	
– Roche Cobas Integra 400/400 +	19		25,7	1,9	
– Roche Cobas Integra 800	37		25,1	3,0	
					15 25 35 10 20 30

## 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 1300) ainsi que pour le lithium (près de 900) et l'acide valproïque (environ 850) ; il a été beaucoup plus faible pour l'amikacine et la vancomycine (moins de 330). Pour l'ensemble de ces analyses, la qualité des résultats est tout à fait satisfaisante.

## Abréviations

CEDIA : Cloned enzyme donor immunoassay  
CLIA : Chemiluminescence immunoassay  
CMIA : Chemiluminescent microparticle immunoassay  
ECLIA : Electrochemiluminescence immunoassay  
EMIT : Enzyme-multiplied immuno technique  
FPIA : Fluorescence polarization immunoassay

## Bibliographie

- (1) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *European Heart Journal* (2008) 29, 2388-2442.
- (2) Dosage de la digoxine - Recommandations Afssaps - Juillet 2009. *Bulletin du Contrôle national de qualité n°12*.
- (3) Haute autorité de santé (HAS). Avis de la commission de la transparence (29/03/2006). TERALITHE 250 mg, comprimé sécable & TERALITHE LP 400 mg, comprimé sécable à libération prolongée. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032573.pdf>
- (4) Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) - Résumé des caractéristiques du produit (14/05/2008). TERALITHE 250 mg, comprimé sécable & TERALITHE LP 400 mg, comprimé sécable à libération prolongée. <http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/>