

Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale

Dosage des médicaments

14MED1

Juin 2014

Amikacine
Gentamicine
Tobramycine
Vancomycine

Ciclosporine
Tacrolimus
Sirolimus
Évérolimus

Juillet 2016

Jean-Marc HATTCHOUEL (ANSM)
Isabelle MOREL (CHU Rennes)

Expédition : 21 mai 2014

Clôture : 16 juin 2014

Edition des comptes rendus individuels : 5 novembre 2014

Echantillons & paramètres contrôlés :

- **M22 & M23 : Amikacine, Gentamicine, Tobramycine, Vancomycine.**
- **IS6 & IS7 : Ciclosporine, Tacrolimus, Sirolimus, Evérolimus.**

Nombre de laboratoires concernés* : 387

Nombre de laboratoires participants** : 381

* Laboratoires ayant déclaré à l'ANSM pratiquer au moins une des 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 a eu lieu en juin 2014. Les paramètres contrôlés sont les suivants : amikacine, gentamicine, tobramycine, vancomycine, ciclosporine, tacrolimus, sirolimus et évérolimus. En pratique courante, le dosage de ces médicaments s'inscrit dans le cadre global du suivi thérapeutique pharmacologique ou « suivi thérapeutique des médicaments ».

Sur les 387 laboratoires concernés par cette opération, 381 ont participé pour une ou plusieurs de ces analyses.

L'amikacine a été dosée par 255 laboratoires. Les résultats sont globalement satisfaisants. Toutefois, on peut noter que ceux fournis par la technique EMIT sont plus dispersés.

La gentamicine a été dosée par 277 laboratoires. Les trousseaux fournissent dans l'ensemble des résultats fiables. Quelques différences inter-techniques sont observées, en particulier dans le groupe des techniques immuno-turbidimétriques.

La tobramycine a été dosée par 57 laboratoires. Les résultats sont globalement satisfaisants.

La vancomycine a été dosée par 333 laboratoires. Les résultats ont montré la bonne fiabilité des techniques utilisées.

La ciclosporine a été dosée par 94 laboratoires. Les résultats montrent une assez bonne cohérence entre les méthodes utilisées, avec des dispersions dans l'ensemble correctes.

Le tacrolimus a été dosé par 76 laboratoires. Les résultats sont satisfaisants.

Le sirolimus a été dosé par 37 laboratoires. Globalement, les résultats sont apparus assez dispersés. Toutefois, les méthodes chromatographiques, qui sont les plus utilisées pour son dosage, montrent des résultats plutôt bien groupés. Ces données seront réexaminées lors d'une prochaine opération.

L'évérolimus a été dosé par 33 laboratoires. Les résultats observés sont globalement satisfaisants.

Définition des échantillons

1 – Echantillons M22 et M23

Il s'agit de sérums d'origine humaine, sous forme lyophilisée, à deux niveaux différents de concentration, pour dosage des antibiotiques suivants : amikacine, gentamicine, tobramycine et vancomycine. Les sérums ont été éventuellement surchargés pour atteindre les concentrations demandées.

2 – Echantillons IS6 et IS7

Il s'agit d'échantillons de sang total d'origine humaine, sous forme lyophilisée, à deux niveaux différents de concentration, pour dosage des immunosuppresseurs suivants : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus et évérolimus. Les échantillons ont été éventuellement supplémentés pour atteindre les concentrations demandées.

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 l'expert.

Méthode statistique et expression des résultats

L'analyse statistique s'applique par échantillon, à l'ensemble des résultats et à l'intérieur de chaque groupe de méthodes et appareil. 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.
- calcul de la moyenne robuste et de l'écart-type robuste par application de l'algorithme A de la norme.

La concordance entre moyenne et médiane est vérifiée.

- l'écart-type (ET) et le coefficient de variation (CV) obtenus 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 comptes-rendus individuels, des limites acceptables sont utilisées pour apprécier les résultats obtenus par chaque laboratoire. Les limites d'acceptabilité retenues tiennent compte à la fois d'objectifs analytiques et d'exigences cliniques. Elles 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	M22	M23	IS6	IS7
Amikacine	14%	14%	/	/
Gentamicine	16%	16%	/	/
Tobramycine	16%	16%	/	/
Vancomycine	14%	14%	/	/
Ciclosporine	/	/	20%	20%
Tacrolimus	/	/	20%	20%
Sirolimus	/	/	20%	20%
Évérolimus	/	/	20%	20%

Dans les tableaux statistiques, les résultats sont présentés par groupe technique, par technique et par appareil. 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 cible délimitent la zone d'acceptabilité, calculée en fonction des limites acceptables utilisées. Ces limites sont appliquées à la valeur cible de l'ensemble des résultats (valeur consensuelle des participants), lignes en pointillés, et/ou à l'intérieur de chaque groupe de techniques ou appareil (groupes de pairs), traits pleins.

Résultats des participants

1 – Amikacine

Le dosage de cet antibiotique a été réalisé par 255 laboratoires (hospitaliers pour 80% d'entre eux).

Dans le cadre d'une administration unique journalière (qui est la recommandation actuelle [1]), les concentrations thérapeutiques cibles attendues sont de l'ordre de 60 à 80 mg/L au pic et inférieure à 2,5 mg/L en résiduel.

Les méthodes de dosage utilisées sont détaillées dans les tableaux II et III. L'immuno-turbidimétrie est la principale méthode de réalisation de ce dosage avec 65% d'utilisateurs.

A l'examen des tableaux II et III, on peut noter la bonne cohérence de l'ensemble des résultats, avec des moyennes par techniques qui sont proches. La dispersion des résultats est globalement correcte, malgré une variabilité un peu plus grande observée au sein de la technique EMIT (CV plus élevés).

La partie graphique des tableaux illustre ces différentes constatations.

tableau II : Amikacine (mg/L) – résultats, échantillon M22

Amikacine (mg/L)		M22			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					15 20 25 30 35
TOUTES TECHNIQUES	255		25,8	5,0	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	1	0,4	–	–	
HPLC – MS/MS	1	0,4	–	–	
EIA – homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	56	22,0	25,2	10,5	
SIEMENS (SYVA), EMIT Amikacin assay	56	22,0	25,2	10,5	
– SIEMENS ADVIA 1650/1800	10		26,5	11,0	
– SIEMENS Dimension EXL	8		–	–	
– SIEMENS Dimension Vista	18		24,6	11,1	
– SIEMENS Dimension Xpand Xpand Plus w/HM	8		–	–	
IA, mesure fluorimétrique (FPIA)	33	12,9	24,8	4,0	
ROCHE, Integra 400/800 AMIKM	33	12,9	24,8	4,0	
– ROCHE Cobas Integra 400/400 +	28		25,0	3,2	
– ROCHE Cobas Integra 800	5		–	–	
IA, mesure turbidimétrique	165	64,7	26,1	3,6	
ABBOTT, ARCHITECT 'C' Multigent Amikacin, 6L35	29	11,4	26,3	4,1	
– ABBOTT ARCHITECT c4000	7		–	–	
– ABBOTT ARCHITECT c8000	21		26,2	4,1	
ROCHE, cobas 'C' AMIK2	79	31,0	25,6	2,3	
– ROCHE cobas C501 (cobas 6000 series)	71		25,7	2,4	
– ROCHE cobas C701 C502 (cobas 8000 series)	8		–	–	
ROCHE, Hitachi/Modular P Online TDM Amikacin	1	0,4	–	–	
THERMO Sc. (MICROGENICS), QMS Amikacin	56	22,0	26,8	3,3	
– BECKMAN COULTER Unicel Dx C 600/600i	15		26,5	2,8	
– BECKMAN COULTER Unicel Dx C 800	14		26,7	1,7	
– ORTHO-CD Vitros 5600	7		–	–	
					15 20 25 30 35

tableau III : Amikacine (mg/L) – résultats, échantillon M23

Amikacine (mg/L)	M23				
	Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/L) CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					40 50 60 70 80 90 100
TOUTES TECHNIQUES		255		69,9 7,5	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES		1	0,4	– –	
HPLC – MS/MS		1	0,4	– –	
EIA – homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)		56	22,0	70,9 11,7	
SIEMENS (SYVA), EMIT Amikacin assay		56	22,0	70,9 11,7	
– SIEMENS ADVIA 1650/1800		10		77,1 12,6	
– SIEMENS Dimension EXL		8		– –	
– SIEMENS Dimension Vista		18		72,5 6,5	
– SIEMENS Dimension XpandIXpand Plus w/HM		8		– –	
IA, mesure fluorimétrique (FPIA)		33	12,9	69,9 8,2	
ROCHE, Integra 400/800 AMIKM		33	12,9	69,9 8,2	
– ROCHE Cobas Integra 400/400 +		28		70,4 8,6	
– ROCHE Cobas Integra 800		5		– –	
IA, mesure turbidimétrique		165	64,7	69,6 6,4	
ABBOTT, ARCHITECT 'C' Multigent Amikacin, 6L35		29	11,4	72,2 5,3	
– ABBOTT ARCHITECT c4000		7		– –	
– ABBOTT ARCHITECT c8000		21		72,3 5,4	
ROCHE, cobas 'C' AMIK2		79	31,0	68,9 4,5	
– ROCHE cobas C501 (cobas 6000 series)		71		68,9 4,7	
– ROCHE cobas C7011C502 (cobas 8000 series)		8		– –	
ROCHE, Hitachi/Modular P Online TDM Amikacin		1	0,4	– –	
THERMO Sc. (MICROGENICS), QMS Amikacin		56	22,0	69,1 9,0	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 600/600i		15		67,6 7,5	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 800		14		66,5 7,5	
– ORTHO-CD Vitros 5600		7		– –	
					40 50 60 70 80 90 100

2 – Gentamicine

Le dosage cet antibiotique a été réalisé par 277 laboratoires (hospitaliers pour 76% d'entre eux).

Dans le cadre d'une administration unique journalière (qui est la recommandation actuelle [1]), 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 et les résultats statistiques sont rassemblés dans les tableaux IV et V.

Les concentrations moyennes obtenues par technique vont de 7,8 à 12,1 mg/L sur M22 (tableau IV) et de 25,0 à 36,9 mg/L pour M23 (tableau V). Les différences inter-techniques sont principalement observées dans le groupe des méthodes immuno-turbidimétriques, et concernent plus particulièrement les techniques Roche (COBAS 'C') et Beckman Coulter (Synchron/DxC), qui sont décalées par rapport aux autres techniques (cf. partie graphique des tableaux IV et V).

Dans le cas des sérums utilisés, bien qu'ils soient d'origine humaine, il convient de rester prudent avant de conclure que ces divergences seraient aussi observées avec des spécimens de patients ; un effet matrice est toujours possible. Seule une étude avec des spécimens de patients permettrait de le faire. Une action dans ce sens est menée auprès des fabricants concernés.

En intra-techniques, la dispersion des résultats est variable, mais reste dans l'ensemble correcte comme le montrent les résultats qui se situent pour la plupart dans la zone d'acceptabilité.

L'examen des graphiques reflète ces différentes observations.

tableau IV : Gentamicine (mg/L) – résultats, échantillon M22

Gentamicine (mg/L)	M22				
	Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/L) CV (%)	Moyenne +/- 2ET
TOUTES TECHNIQUES		277		10,0 18,2	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES		1	0,4	– –	
HPLC – MS/MS		1	0,4	– –	
EIA – homog, mesure spectrophotométrique (CEDIA)		9	3,2	– –	
BECKMAN COULTER, AU series, OSR6420		2	0,7	– –	
THERMO Sc. (MICROGENICS), CEDIA Gentamicin II		7	2,5	– –	
EIA – homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)		13	4,7	10,5 10,6	
ORTHO-CD, Vitros 5,1 FS/4600/5600 GENT		11	4,0	10,6 11,4	
– ORTHO-CD Vitros 5600		9		– –	
SIEMENS (SYVA), EMIT Gentamicin 2000 +		2	0,7	– –	
IA, mesure fluorimétrique (FPIA)		39	14,1	10,6 9,3	
ABBOTT, AxSYM, 7A65		5	1,8	– –	
ROCHE, Integra 400/800 GENT		34	12,3	10,5 8,0	
– ROCHE Cobas Integra 400/400 +		28		10,6 7,6	
– ROCHE Cobas Integra 800		6		– –	
IA, mesure luminométrique (CLIA)		9	3,2	– –	
SIEMENS, ADVIA Centaur Gentamicin		9	3,2	– –	
– SIEMENS ADVIA Centaur I Centaur XP		8		– –	
IA, mesure luminométrique (CMIA)		13	4,7	10,2 8,0	
ABBOTT, ARCHITECT 'I', 1P31		13	4,7	10,2 8,0	
– ABBOTT ARCHITECT i1000SR i12000SR		13		10,2 8,0	
IA, mesure turbidimétrique		193	69,7	9,7 20,8	
ABBOTT, ARCHITECT 'C', 1E11		24	8,7	11,0 9,2	
– ABBOTT ARCHITECT c4000		7		– –	
– ABBOTT ARCHITECT c8000		17		11,1 9,6	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC series GEN		33	11,9	12,1 5,8	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 600/600i		14		11,9 6,1	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 800		18		12,2 5,4	
ROCHE, cobas 'C' GENT2		80	28,9	7,8 4,3	
– ROCHE cobas C501 (cobas 6000 series)		74		7,8 4,6	
– ROCHE cobas C7011C502 (cobas 8000 series)		6		– –	
ROCHE, Hitachi/Modular P Online TDM Gentamicin		5	1,8	– –	
SIEMENS, ADVIA Chemistry Gentamicin_2		4	1,4	– –	
SIEMENS, Dimension/Vista GENT		46	16,6	10,7 3,8	
– SIEMENS Dimension EXL		9		– –	
– SIEMENS Dimension RxLIRxL Max w/HM		5		– –	
– SIEMENS Dimension Vista		24		10,5 3,5	
– SIEMENS Dimension XpandIXpand Plus w/HM		7		– –	
THERMO Sc. (MICROGENICS), QMS Gentamicin		1	0,4	– –	

tableau V : Gentamicine (mg/L) – résultats, échantillon M23

Techniques ou appareils	Effectif %		Moyenne CV (mg/L) (%)		Moyenne +/- 2ET
	Effectif	%	Moyenne (mg/L)	CV (%)	
Gentamicine (mg/L)					M23
TOUTES TECHNIQUES	277		31,0	17,5	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	1	0,4	–	–	
HPLC - MS/MS	1	0,4	–	–	
EIA - homog, mesure spectrophotométrique (CEDIA)	9	3,2	–	–	
BECKMAN COULTER, AU series, OSR6420	2	0,7	–	–	
THERMO Sc. (MICROGENICS), CEDIA Gentamicin II	7	2,5	–	–	
EIA - homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	13	4,7	33,1	8,8	
ORTHO-CD, Vitros 5,1 FS/4600/5600 GENT	11	4,0	32,8	8,5	
– ORTHO-CD Vitros 5600	9		–	–	
SIEMENS (SYVA), EMIT Gentamicin 2000 +	2	0,7	–	–	
IA, mesure fluorimétrique (FPIA)	39	14,1	31,5	7,2	
ABBOTT, AxSYM, 7A65	5	1,8	–	–	
ROCHE, Integra 400/800 GENT	34	12,3	31,1	6,3	
– ROCHE Cobas Integra 400/400 +	28		31,3	7,2	
– ROCHE Cobas Integra 800	6		–	–	
IA, mesure luminométrique (CLIA)	9	3,2	–	–	
SIEMENS, ADVIA Centaur Gentamicin	9	3,2	–	–	
– SIEMENS ADVIA Centaur Centaur XP	8		–	–	
IA, mesure luminométrique (CMIA)	13	4,7	32,7	10,4	
ABBOTT, ARCHITECT 'I', 1P31	13	4,7	32,7	10,4	
– ABBOTT ARCHITECT i1000SR i2000SR	13		32,7	10,4	
IA, mesure turbidimétrique	193	69,7	30,3	19,2	
ABBOTT, ARCHITECT 'C', 1E11	24	8,7	33,0	9,8	
– ABBOTT ARCHITECT c4000	7		–	–	
– ABBOTT ARCHITECT c8000	17		33,8	8,4	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC series GEN	33	11,9	36,9	7,6	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 600/600i	14		36,1	7,5	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 800	18		37,7	8,2	
ROCHE, cobas 'C' GENT2	80	28,9	25,0	7,0	
– ROCHE cobas C501 (cobas 6000 series)	74		25,0	7,3	
– ROCHE cobas C701 C502 (cobas 8000 series)	6		–	–	
ROCHE, Hitachi/Modular P Online TDM Gentamicin	5	1,8	–	–	
SIEMENS, ADVIA Chemistry Gentamicin_2	4	1,4	–	–	
SIEMENS, Dimension/Vista GENT	46	16,6	33,3	6,4	
– SIEMENS Dimension EXL	9		–	–	
– SIEMENS Dimension RxL RxL Max w/HM	5		–	–	
– SIEMENS Dimension Vista	24		32,9	5,2	
– SIEMENS Dimension Xpand Xpand Plus w/HM	7		–	–	
THERMO Sc. (MICROGENICS), QMS Gentamicin	1	0,4	–	–	

3 – Tobramycine

Le dosage de cet antibiotique a été réalisé par 57 laboratoires (hospitaliers pour 89% d'entre eux). Cet antibiotique est évalué pour la première fois dans le cadre des opérations du Contrôle national de qualité.

Dans le cadre d'une administration unique journalière (qui est la recommandation actuelle [1]), 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 et les résultats statistiques sont rassemblés dans les tableaux VI et VII.

A l'examen des tableaux, on peut noter la faible dispersion des résultats fournis par la plupart des techniques, ainsi que la bonne cohérence de l'ensemble des résultats, avec des moyennes par technique qui sont proches.

tableau VI : Tobramycine (mg/L) – résultats, échantillon M22

Tobramycine (mg/L)	M22				
	Effectif	%	Moyenne (mg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					8 12 16 6 10 14
TOUTES TECHNIQUES	57		11,0	8,2	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	1	1,8	–	–	
HPLC – MS/MS	1	1,8	–	–	
EIA – homog, mesure spectrophotométrique (CEDIA)	4	7,0	–	–	
THERMO Sc. (MICROGENICS), CEDIA Tobramycin II	4	7,0	–	–	
EIA – homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	4	7,0	–	–	
ORTHO–CD, Vitros 5.1 FS/4600/5600	2	3,5	–	–	
SIEMENS (SYVA), EMIT Tobramycin 2000	2	3,5	–	–	
IA, mesure fluorimétrique (FPIA)	11	19,3	11,3	6,6	
ROCHE, Integra 400/800 TOBR	11	19,3	11,3	6,6	
– ROCHE Cobas Integra 400/400 +	10		11,4	5,6	
IA, mesure luminométrique (CLIA)	1	1,8	–	–	
SIEMENS, ADVIA Centaur Tobramycin	1	1,8	–	–	
IA, mesure turbidimétrique	36	63,2	10,7	7,2	
ABBOTT, ARCHITECT 'C', 7F93	7	12,3	10,7	5,9	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC series TOB (Tobramycin)	1	1,8	–	–	
ROCHE, cobas 'C' TOBR2	12	21,1	11,1	8,6	
– ROCHE cobas C501 (cobas 6000 series)	7		11,5	6,9	
– ROCHE cobas C7011C502 (cobas 8000 series)	5		–	–	
ROCHE, Hitachi/Modular P Online TDM Tobramycin	1	1,8	–	–	
SIEMENS, Dimension/Vista TOBR	15	26,3	10,4	6,2	
– SIEMENS Dimension Vista	6		–	–	

tableau VII : Tobramycine (mg/L) – résultats, échantillon M23

Tobramycine (mg/L)			M23		
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
TOUTES TECHNIQUES	57		33,3	8,7	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	1	1,8	–	–	
HPLC – MS/MS	1	1,8	–	–	
EIA – homog, mesure spectrophotométrique (CEDIA)	4	7,0	–	–	
THERMO Sc. (MICROGENICS), CEDIA Tobramycin II	4	7,0	–	–	
EIA – homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	4	7,0	–	–	
ORTHO-CD, Vitros 5.1 FS/4600/5600	2	3,5	–	–	
SIEMENS (SYVA), EMIT Tobramycin 2000	2	3,5	–	–	
IA, mesure fluorimétrique (FPIA)	11	19,3	34,3	4,9	
ROCHE, Integra 400/800 TOBR	11	19,3	34,3	4,9	
– ROCHE Cobas Integra 400/400 +	10		34,7	2,9	
IA, mesure luminométrique (CLIA)	1	1,8	–	–	
SIEMENS, ADVIA Centaur Tobramycin	1	1,8	–	–	
IA, mesure turbidimétrique	36	63,2	32,5	7,7	
ABBOTT, ARCHITECT 'C', 7F93	7	12,3	33,0	7,1	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC series TOB (Tobramycin)	1	1,8	–	–	
ROCHE, cobas 'C' TOBR2	12	21,1	33,6	5,4	
– ROCHE cobas C501 (cobas 6000 series)	7		34,0	7,7	
– ROCHE cobas C7011C502 (cobas 8000 series)	5		–	–	
ROCHE, Hitachi/Modular P Online TDM Tobramycin	1	1,8	–	–	
SIEMENS, Dimension/Vista TOBR	15	26,3	30,8	7,0	
– SIEMENS Dimension Vista	6		–	–	

4 – Vancomycine

Le dosage de cet antibiotique a été réalisé par 333 laboratoires (hospitaliers pour 71% d'entre eux).

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}) [2].

Les méthodes de dosage et les résultats statistiques sont rassemblés dans les tableaux VIII et IX.

L'examen des tableaux montre la bonne fiabilité de ces techniques avec des CV plutôt faibles.

Les concentrations moyennes obtenues par technique vont de 13,0 à 20,8 mg/L pour le sérum M22 et de 25,2 à 42 mg/L pour le sérum M23.

Comme déjà observé et indiqué dans les enquêtes précédentes, les résultats de la technique ADVIA Centaur (Siemens) sont systématiquement plus bas que ceux obtenus par les autres techniques, dans le cas des échantillons lyophilisés du contrôle. Le fabricant a été questionné par l'ANSM sur le comportement particulier (biais négatif) de son dispositif. En réponse à cette demande, la société Siemens a établi par une étude comparative *versus* une autre méthode, sur des échantillons natifs et des échantillons d'évaluations externes de la qualité, que ce biais n'est pas observé pour les spécimens de patients.

tableau VIII : Vancomycine (mg/L) – résultats, échantillon M22

Techniques ou appareils	Effectif %		M22		
			Moyenne (mg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
TOUTES TECHNIQUES	333		18,7	9,2	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	1	0,3	–	–	
HPLC – MS/MS	1	0,3	–	–	
EIA – homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	123	36,9	19,1	6,4	
ORTHO-CD, Vitros 5,1 FS/4600/5600 VANC	12	3,6	16,3	3,6	
– ORTHO-CD Vitros 5600	11		16,3	3,7	
ROCHE, cobas 'C' VANC2	105	31,5	19,3	5,1	
– ROCHE cobas C501 (cobas 6000 series)	94		19,3	5,0	
– ROCHE cobas C7011C502 (cobas 8000 series)	11		19,1	5,8	
ROCHE, Hitachi/Modular P Online TDM Vancomycin	3	0,9	–	–	
SIEMENS (SYVA), EMIT 2000 Vancomycin	3	0,9	–	–	
IA, mesure fluorimétrique (FPIA)	42	12,6	20,6	4,5	
ABBOTT, AxSYM Vancomycine_II, 5B75	3	0,9	–	–	
ROCHE, Integra 400/800 VANC, 20737941	39	11,7	20,8	4,0	
– ROCHE Cobas Integra 400/400 +	33		20,8	4,0	
– ROCHE Cobas Integra 800	6		–	–	
IA, mesure luminométrique (CLIA)	14	4,2	13,0	6,1	
SIEMENS, ADVIA Centaur Vancomycin	14	4,2	13,0	6,1	
– SIEMENS ADVIA Centaur Centaur XP	12		13,1	6,0	
IA, mesure luminométrique (CMIA)	21	6,3	18,9	4,6	
ABBOTT, ARCHITECT 'I', 1P30	21	6,3	18,9	4,6	
– ABBOTT ARCHITECT ii000SR ii2000SR	21		18,9	4,6	
IA, mesure turbidimétrique	132	39,6	18,1	7,6	
ABBOTT, ARCHITECT 'C', 6E44	22	6,6	17,8	5,1	
– ABBOTT ARCHITECT c8000	18		17,7	4,1	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC séries, 474824	35	10,5	19,0	7,4	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 600/600i	15		19,1	7,3	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 800	19		19,0	7,2	
SIEMENS, ADVIA Chemistry Vancomycin_2	5	1,5	–	–	
– SIEMENS ADVIA 1650/1800	5		–	–	
SIEMENS, Dimension/Vista VANC	53	15,9	17,4	5,3	
– SIEMENS Dimension EXL	13		17,4	5,6	
– SIEMENS Dimension RxLIRxL Max w/HM	5		–	–	
– SIEMENS Dimension Vista	26		17,3	5,1	
– SIEMENS Dimension Xpand Xpand Plus w/HM	8		–	–	
THERMO Sc. (MICROGENICS), QMS Vancomycin	17	5,1	19,6	8,7	

tableau IX : Vancomycine (mg/L) – résultats, échantillon M23

Vancomycine (mg/L)	M23					
	Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
						25 35 45 55 20 30 40 50
TOUTES TECHNIQUES		333		37,0	10,7	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES		1	0,3	–	–	
HPLC – MS/MS		1	0,3	–	–	
EIA – homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)		123	36,9	38,0	6,1	
ORTHO-CD, Vitros 5,1 FS/4600/5600 VANC		12	3,6	31,4	4,7	
– ORTHO-CD Vitros 5600		11		31,3	5,4	
ROCHE, cobas 'C' VANC2		105	31,5	38,4	4,8	
– ROCHE cobas C501 (cobas 6000 series)		94		38,5	4,8	
– ROCHE cobas C7011C502 (cobas 8000 series)		11		37,7	3,7	
ROCHE, Hitachi/Modular P Online TDM Vancomycin		3	0,9	–	–	
SIEMENS (SYVA), EMIT 2000 Vancomycin		3	0,9	–	–	
IA, mesure fluorimétrique (FPIA)		42	12,6	41,4	4,7	
ABBOTT, AxSYM Vancomycine_II, 5B75		3	0,9	–	–	
ROCHE, Integra 400/800 VANC, 20737941		39	11,7	41,6	4,0	
– ROCHE Cobas Integra 400/400 +		33		42,0	3,6	
– ROCHE Cobas Integra 800		6		–	–	
IA, mesure luminométrique (CLIA)		14	4,2	25,2	5,7	
SIEMENS, ADVIA Centaur Vancomycin		14	4,2	25,2	5,7	
– SIEMENS ADVIA Centaur Centaur XP		12		25,3	5,3	
IA, mesure luminométrique (CMIA)		21	6,3	36,4	4,7	
ABBOTT, ARCHITECT 'I', 1P30		21	6,3	36,4	4,7	
– ABBOTT ARCHITECT i1000SR i2000SR		21		36,4	4,7	
IA, mesure turbidimétrique		132	39,6	35,8	10,4	
ABBOTT, ARCHITECT 'C', 6E44		22	6,6	35,4	5,0	
– ABBOTT ARCHITECT c8000		18		35,4	4,8	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC séries, 474824		35	10,5	39,0	5,3	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 600/600i		15		39,4	5,8	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 800		19		38,8	4,8	
SIEMENS, ADVIA Chemistry Vancomycin_2		5	1,5	–	–	
– SIEMENS ADVIA 1650/1800		5		–	–	
SIEMENS, Dimension/Vista VANC		53	15,9	32,9	5,4	
– SIEMENS Dimension EXL		13		33,1	6,2	
– SIEMENS Dimension RxLIRxL Max w/HM		5		–	–	
– SIEMENS Dimension Vista		26		32,3	4,0	
– SIEMENS Dimension Xpand Xpand Plus w/HM		8		–	–	
THERMO Sc. (MICROGENICS), QMS Vancomycin		17	5,1	39,5	8,6	
						25 35 45 55 20 30 40 50

5 – Ciclosporine

Le dosage de cet immunosuppresseur a été réalisé par 94 laboratoires (hospitaliers pour 76% d'entre eux).

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 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).

Les méthodes de dosage et les résultats statistiques sont rassemblés dans les tableaux X et XI. A l'examen des tableaux, les résultats fournis par les différentes techniques apparaissent dans l'ensemble peu dispersés ; les CV les plus bas sont observés avec la technique LC-MS/MS. Les concentrations moyennes sont dans l'ensemble proches. On peut noter que la technique immunologique CEDIA (Thermo) fournit des résultats bien groupés, mais un peu plus bas que les autres techniques.

Commentaires

Les méthodes immunologiques, faciles d'utilisation, ont l'avantage d'être simples, rapides et démontrent une bonne corrélation avec les méthodes chromatographiques [3]. Elles manquent cependant de spécificité, dosant la molécule mère et certains de ses métabolites, ce qui nécessite une adaptation des zones thérapeutiques en fonction de la technique employée. Les consensus internationaux recommandent l'utilisation de méthodes chromatographiques, plus spécifiques, pour le dosage des immunosuppresseurs [4].

tableau X : Ciclosporine (µg/L) – résultats, échantillon IS6

Ciclosporine (µg/L)	IS6				
	Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (µg/L) CV (%)	Moyenne +/- 2ET
TOUTES TECHNIQUES	94		198,3	10,8	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	22	23,4	206,9	4,7	
LC - MS/MS	22	23,4	206,9	4,7	
EIA - hétérog, mesure spectrophotométrique (ACMIA)	18	19,1	203,1	9,4	
SIEMENS, Dimension/Vista CSA & CSAE	18	19,1	203,1	9,4	
– SIEMENS Dimension Vista	6		–	–	
– SIEMENS Dimension Xpand Xpand Plus w/HM	5		–	–	
EIA - homog, mesure spectrophotométrique (CEDIA)	13	13,8	173,0	7,3	
THERMO Sc. (MICROGENICS), CEDIA Ciclosporine PLUS	13	13,8	173,0	7,3	
EIA - homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	4	4,3	–	–	
ROCHE, Integra 400/800 Cyclosporin (CSA_II)	4	4,3	–	–	
IA, mesure fluorimétrique (FPIA)	1	1,1	–	–	
ABBOTT, AxSYM Cyclosporin, 8K18	1	1,1	–	–	
IA, mesure luminométrique (CLIA)	4	4,3	–	–	
SIEMENS, ADVIA Centaur Cyclosporin	4	4,3	–	–	
IA, mesure luminométrique (CLIA)	31	33,0	202,3	10,4	
ABBOTT, ARCHITECT 'I', 1L75	26	27,7	204,4	11,1	
– ABBOTT ARCHITECT i1000SR i2000SR	26		204,4	11,1	
ROCHE, Elecsys Cyclosporine	5	5,3	–	–	
RIA, mesure isotopique	1	1,1	–	–	
IMMUNOTECH, Cyclosporine direct RIA kit	1	1,1	–	–	

tableau XI : Ciclosporine (µg/L) – résultats, échantillon IS7

Ciclosporine (µg/L)		IS7			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (µg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
TOUTES TECHNIQUES	94		400,2	12,4	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	22	23,4	406,5	5,7	
LC - MS/MS	22	23,4	406,5	5,7	
EIA - hétérog, mesure spectrophotométrique (ACMIA)	18	19,1	406,9	11,0	
SIEMENS, Dimension/Vista CSA & CSAE	18	19,1	406,9	11,0	
- SIEMENS Dimension Vista	6		-	-	
- SIEMENS Dimension Xpand Xpand Plus w/HM	5		-	-	
EIA - homog, mesure spectrophotométrique (CEDIA)	13	13,8	339,1	6,8	
THERMO Sc. (MICROGENICS), CEDIA Ciclosporine PLUS	13	13,8	339,1	6,8	
EIA - homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	4	4,3	-	-	
ROCHE, Integra 400/800 Cyclosporin (CSA_II)	4	4,3	-	-	
IA, mesure fluorimétrique (FPIA)	1	1,1	-	-	
ABBOTT, AxSYM Cyclosporin, 8K18	1	1,1	-	-	
IA, mesure luminométrique (CLIA)	4	4,3	-	-	
SIEMENS, ADVIA Centaur Cyclosporin	4	4,3	-	-	
IA, mesure luminométrique (CLIA)	31	33,0	427,4	11,8	
ABBOTT, ARCHITECT 'I', 1L75	26	27,7	435,1	12,1	
- ABBOTT ARCHITECT i1000SR i2000SR	26		435,1	12,1	
ROCHE, Elecsys Ciclosporine	5	5,3	-	-	
RIA, mesure isotopique	1	1,1	-	-	
IMMUNOTECH, Ciclosporine direct RIA kit	1	1,1	-	-	

6 – Tacrolimus

Le dosage de cet immunosuppresseur a été effectué par 76 laboratoires (hospitaliers pour 72% d'entre eux).

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 la méthode utilisée. A titre indicatif, les taux résiduels visés se situent entre 5 et 15 µg/L (les taux indiqués n'ont qu'une valeur d'ordre de grandeur).

Les méthodes de dosage et les résultats statistiques sont rassemblés dans les tableaux XII et XIII.

L'examen des tableaux montre la bonne cohérence des méthodes utilisées ; de plus, l'ensemble des résultats se situe dans la zone d'acceptabilité.

tableau XII : Tacrolimus (µg/L) – résultats, échantillon IS6

Tacrolimus (µg/L)		IS6				
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (µg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET	
TOUTES TECHNIQUES	76		10,20	11,1		
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	24	31,6	9,51	9,2		
LC – MS/MS	24	31,6	9,51	9,2		
EIA – hétérog, mesure spectrophotométrique (ACMIA)	6	7,9	–	–		
SIEMENS, Dimension TACR	6	7,9	–	–		
EIA – homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	5	6,6	–	–		
SIEMENS (SYVA), EMIT 2000 Tacrolimus	5	6,6	–	–		
IA, mesure luminométrique	39	51,3	10,59	6,2		
ABBOTT, ARCHITECT 'I', 1L77	34	44,7	10,63	5,7		
– ABBOTT ARCHITECT i1000SR i12000SR	34		10,63	5,7		
ROCHE, Elecsys Tacrolimus	6	7,9	–	–		
IA, mesure turbidimétrique	1	1,3	–	–		
THERMO Sc. (MICROGENICS), QMS Tacrolimus	1	1,3	–	–		

tableau XIII : Tacrolimus (µg/L) – résultats, échantillons IS7

Tacrolimus (µg/L)		IS7				
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (µg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET	
TOUTES TECHNIQUES	76		18,7	11,9		
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	24	31,6	17,2	11,2		
LC – MS/MS	24	31,6	17,2	11,2		
EIA – hétérog, mesure spectrophotométrique (ACMIA)	6	7,9	–	–		
SIEMENS, Dimension TACR	6	7,9	–	–		
EIA – homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	5	6,6	–	–		
SIEMENS (SYVA), EMIT 2000 Tacrolimus	5	6,6	–	–		
IA, mesure luminométrique	39	51,3	19,6	7,6		
ABBOTT, ARCHITECT 'I', 1L77	34	44,7	19,8	7,6		
– ABBOTT ARCHITECT i1000SR i12000SR	34		19,8	7,6		
ROCHE, Elecsys Tacrolimus	6	7,9	–	–		
IA, mesure turbidimétrique	1	1,3	–	–		
THERMO Sc. (MICROGENICS), QMS Tacrolimus	1	1,3	–	–		

7 – Sirolimus

Le dosage de cet immunosuppresseur a été effectué par 37 laboratoires (hospitaliers pour 92% d'entre eux). Cet immunosuppresseur est évalué pour la première fois dans le cadre des opérations du Contrôle national de qualité.

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 la méthode utilisée. A titre indicatif, les taux résiduels visés se situent entre 5 et 10 µg/L (les taux indiqués n'ont qu'une valeur d'ordre de grandeur).

Les méthodes de dosage et les résultats statistiques sont rassemblés dans les tableaux XIV et XV. La LC-MS/MS est la principale méthode de réalisation de ce dosage avec 81% d'utilisateurs et montre des résultats assez homogènes.

A l'examen des tableaux, les résultats globaux apparaissent assez dispersés. Toutefois, les méthodes chromatographiques, qui sont les plus utilisées pour le dosage, montrent des résultats plutôt bien groupés. Ces données seront réexaminées lors d'une prochaine opération.

tableau XIV : Sirolimus (µg/L) – résultats, échantillon IS6

Sirolimus (µg/L)		IS6			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (µg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
TOUTES TECHNIQUES	37		11,09	28,8	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	30	81,1	9,85	16,3	
LC – MS/MS	30	81,1	9,85	16,3	
EIA – homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	1	2,7	–	–	
SIEMENS (SYVA), EMIT 2000 Sirolimus	1	2,7	–	–	
IA, mesure luminométrique (CMIA)	6	16,2	–	–	
ABBOTT, ARCHITECT 'I', 1L76 – ABBOTT ARCHITECT i1000SR i2000SR	6	16,2	–	–	

tableau XV : Sirolimus (µg/L) – résultats, échantillons IS7

Sirolimus (µg/L)		IS7			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (µg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
TOUTES TECHNIQUES	37		20,1	23,4	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	30	81,1	18,3	13,5	
LC – MS/MS	30	81,1	18,3	13,5	
EIA – homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	1	2,7	–	–	
SIEMENS (SYVA), EMIT 2000 Sirolimus	1	2,7	–	–	
IA, mesure luminométrique (CMIA)	6	16,2	–	–	
ABBOTT, ARCHITECT 'I', 1L76 – ABBOTT ARCHITECT i1000SR i2000SR	6	16,2	–	–	

8 – Evérolimus

Le dosage de cet immunosuppresseur a été effectué par 33 laboratoires (hospitaliers pour 94% d'entre eux). Cet immunosuppresseur est évalué pour la première fois dans le cadre des opérations du Contrôle national de qualité.

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 la méthode utilisée. A titre indicatif, les taux résiduels visés se situent entre 6 et 10 µg/L (les taux indiqués n'ont qu'une valeur d'ordre de grandeur).

Les méthodes de dosage et les résultats statistiques sont rassemblés dans les tableaux XVI et XVII. La LC-MS/MS est la principale méthode de réalisation de ce dosage avec 94% d'utilisateurs.

A l'examen des tableaux, on peut noter la bonne cohérence de l'ensemble des résultats avec une dispersion de l'ordre de 12%.

tableau XVI : Evérolimus (µg/L) – résultats, échantillon IS6

Evérolimus (µg/L)		IS6			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (µg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
TOUTES TECHNIQUES	33		10,01	12,3	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	31	93,9	9,88	11,3	
LC - MS/MS	31	93,9	9,88	11,3	
IA, mesure turbidimétrique	2	6,1	—	—	
THERMO Sc. (MICROGENICS), QMS Everolimus	2	6,1	—	—	

tableau XVII : Evérolimus (µg/L) – résultats, échantillons IS7

Evérolimus (µg/L)		IS7			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (µg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
TOUTES TECHNIQUES	33		18,3	12,3	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	31	93,9	18,2	11,9	
LC - MS/MS	31	93,9	18,2	11,9	
IA, mesure turbidimétrique	2	6,1	—	—	
THERMO Sc. (MICROGENICS), QMS Everolimus	2	6,1	—	—	

Liste des abréviations utilisées

ACMIA : Antibody-conjugated magnetic immunoassay
CEDIA : Cloned enzyme donor immunoassay
CLIA : Chemiluminescence immunoassay
CMIA : Chemiluminescent microparticle immunoassay
ECLIA : Electrochemiluminescence immunoassay
EIA : Enzyme immunoassay
EMIT : Enzyme-multiplied immunoassay technique
FPIA : Fluorescence polarization immunoassay
HPLC : High performance liquid chromatography
IA : Immunoassay
LC-MS/MS : Liquid chromatography with tandem mass spectrometry
RIA : Radioimmunoassay

Bibliographie

1. 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 www.ansm.sante.fr.
2. 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.
3. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) – Rapport du contrôle du marché des dispositifs médicaux de diagnostics in vitro de dosage de ciclosporine (28/04/2009). Disponible sur www.ansm.sante.fr.
4. Holt DW *et al.* International Federation of Clinical Chemistry/International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Working Group on Immunosuppressive Drug Monitoring. *Therapeutic Drug Monitoring* (2002) ; 24 : 59-67.