

Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale

Dosage des médicaments

16MED1

Octobre 2016

Digoxine
Lithium
Amikacine
Gentamicine
Vancomycine
Teicoplanine

Ciclosporine
Tacrolimus
Sirolimus
Évérolimus

Janvier 2018

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

Expédition : 05/10/2016

Clôture : 31/10/2016

Edition des comptes rendus individuels : 02/03/2017

Echantillons & paramètres contrôlés :

- **M26 & M27 : Digoxine, Lithium, Amikacine, Gentamicine, Vancomycine, Teicoplanine.**
- **IS10 & IS11 : Ciclosporine, Tacrolimus, Sirolimus, Evérolimus.**

Nombre de laboratoires concernés* : 770

Nombre de laboratoires participants** : 751

* 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 octobre 2016. Les analytes testés étaient les suivants : Digoxine, Lithium, Amikacine, Gentamicine, Vancomycine, Teicoplanine, Ciclosporine, Tacrolimus, Sirolimus et Evérolimus.

Sur les 770 laboratoires concernés par cette opération, 751 (98 %) ont participé pour un ou plusieurs de ces examens.

- Digoxine : il s'agit de la molécule dosée par le plus grand nombre de laboratoires (n = 654). L'ensemble des résultats est satisfaisant et les techniques fiables.
- Lithium : cette molécule a été dosée par 430 laboratoires. Les résultats ont montré que le dosage était bien maîtrisé.
- Amikacine : Cet antibiotique a été dosé par 258 laboratoires. L'examen des résultats montre une bonne concordance des techniques, avec toutefois une dispersion légèrement plus importante des résultats avec la technique EMIT.
- Gentamicine : cet antibiotique a été dosé par 283 laboratoires. Les résultats ont montré dans l'ensemble une bonne maîtrise des techniques. Des différences entre les tests ont été observées, notamment dans le groupe basé sur la turbidimétrie (variabilité des résultats).
- Vancomycine : cet antibiotique a été dosé par 335 laboratoires. Les résultats ont montré une bonne maîtrise des techniques utilisées.
- Teicoplanine : cet antibiotique a été dosé par un petit nombre de laboratoires (n = 35). Les résultats sont satisfaisants.
- Ciclosporine, Tacrolimus : ces immunosuppresseurs ont été dosés respectivement par 83 et 85 laboratoires. Les résultats sont satisfaisants avec une bonne cohérence entre les méthodes utilisées.
- Sirolimus, Evérolimus : ces immunosuppresseurs ont été dosés par un petit nombre de laboratoires, respectivement 35 et 34 laboratoires, et hospitaliers pour la très grande majorité. La LC-MS/MS est la méthode de choix pour le dosage de ces molécules, avec des résultats acceptables. Toutefois, pour le sirolimus, on note une différence dans les résultats entre LC-MS/MS et immunoessais qui sont méthode-dépendants.

Définition des échantillons

1 – Echantillons M26 et M27

Les échantillons M26 et M27 sont fabriqués à partir de pools de sérum humain, supplémentés pour obtenir la concentration voulue en médicament. Les échantillons sont envoyés sous forme lyophilisée, pour dosage des médicaments suivants : Digoxine, Lithium, Amikacine, Gentamicine, Vancomycine, Teicoplanine.

2 – Echantillons IS10 et IS11

Les échantillons IS10 et IS11 sont fabriqués à partir de pools de sang total humain, supplémentés pour obtenir la concentration voulue en médicament. Les échantillons sont envoyés sous forme lyophilisée, pour dosage des médicaments suivants : Ciclosporine, Tacrolimus, Sirolimus et Evérolimus.

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 9.

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	M26	M27	IS10	IS11
Digoxine	20 %	20 %	/	/
Lithium	12 %	12 %	/	/
Amikacine	20 %	20 %	/	/
Gentamicine	20 %	20 %	/	/
Vancomycine	20 %	20 %	/	/
Teicoplanine	20 %	20 %	/	/
Ciclosporine	/	/	20 %	20 %
Tacrolimus	/	/	20 %	20 %
Sirolimus	/	/	20 %	20 %
Evérolimus	/	/	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 – Digoxine

Le dosage de la digoxine a été réalisé par 654 laboratoires (contre 806 en 2013, date du dernier contrôle sur cet analyte). Le nombre de résultats reçus reste important, ce qui indique que ce dosage est pratiqué par de nombreux laboratoires.

Les concentrations sériques thérapeutiques recommandées sont comprises entre 0,60 et 1,20 µg/L dans l'indication « traitement de l'insuffisance cardiaque » [1].

Les résultats sont rassemblés dans les tableaux II et III. Les techniques reposent sur des immunoessais de principes différents, dont le plus utilisé est le système Roche Cobas C (26 % des participants).

Les résultats sont satisfaisants avec, pour la plupart des techniques, des CV inter-laboratoires de l'ordre de 6 à 7 % sur le sérum M26 et de l'ordre de 4 à 5 % sur le sérum M27. Pour les deux sérums, les résultats des laboratoires sont cohérents avec l'interprétation clinique.

La partie graphique des tableaux II et III et la figure 1 illustrent ces constatations.

tableau II : Digoxine (µg/L) – résultats, échantillon M26

Techniques ou appareils	Effectif		Moyenne		Moyenne +/- 2ET
		%	(µg/L)	(%)	
Digoxine (µg/L)					M26
					0,4 0,6 0,8 1 1,2 1,4
TOUTES TECHNIQUES	654		0,83	12,7	
EIA, mesure fluorimétrique	23	3,5	0,72	7,2	
BIOMERIEUX, VIDAS Digoxin	23	3,5	0,72	7,2	
– BIOMERIEUX mini VIDAS	2		–	–	
– BIOMERIEUX VIDAS	9		–	–	
– BIOMERIEUX VIDAS 3	12		0,72	6,5	
EIA, mesure luminométrique	74	11,3	0,89	8,4	
BECKMAN COULTER, Access Digoxin	74	11,3	0,89	8,4	
– BECKMAN COULTER Access/Access 2	14		0,88	6,8	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 600/600i	5		–	–	
– BECKMAN COULTER UniCel Dxl 600/800	55		0,88	8,4	
EIA, mesure spectrorélectrométrique	20	3,1	0,76	6,4	
ORTHO-CD, VITROS DGXN	20	3,1	0,76	6,4	
– ORTHO-CD VITROS 4600	3		–	–	
– ORTHO-CD VITROS 5,1 FS	2		–	–	
– ORTHO-CD VITROS 5600	14		0,76	6,7	
EIA-hétérog, mesure spectrophotométrique	36	5,5	0,82	7,5	
SIEMENS, Dimension Digoxin (DGNA)	36	5,5	0,82	7,5	
– SIEMENS Dimension EXL	27		0,82	6,7	
– SIEMENS Dimension RxL Max	2		–	–	
– SIEMENS Dimension Xpand Plus w/HM	6		–	–	
IA, mesure luminométrique (CMIA, ECLIA)	132	20,2	0,78	16,9	
ABBOTT, ARCHITECT I-Systems Digoxin (CMIA)	58	8,9	0,66	6,9	
– ABBOTT ARCHITECT i1000SR/i2000SR	58		0,66	6,9	
ROCHE, Elecsys Digoxin (ECLIA)	74	11,3	0,88	6,1	
– ROCHE COBAS E411	3		–	–	
– ROCHE COBAS E601	56		0,88	6,2	
– ROCHE COBAS E602	12		0,89	4,6	
– ROCHE MODULAR E170	3		–	–	
IA, mesure luminométrique (CLIA)	91	13,9	0,93	9,2	
SIEMENS, ADVIA Centaur Digoxin	45	6,9	0,98	8,1	
– SIEMENS ADVIA Centaur CP	3		–	–	
– SIEMENS ADVIA Centaur/Centaur XP/Centaur XPT	42		0,99	7,7	
SIEMENS, Dimension VISTA Digoxin (DIGXN)	41	6,3	0,88	3,8	
– SIEMENS Dimension VISTA	41		0,88	3,8	
SIEMENS, IMMULITE Digoxin	5	0,8	–	–	
– SIEMENS Immulite 2000/Immulate 2000 XPI	5		–	–	
IA, mesure turbidimétrique	278	42,5	0,83	10,1	
ABBOTT, ARCHITECT C-Systems	56	8,6	0,81	6,5	
– ABBOTT ARCHITECT C16000	3		–	–	
– ABBOTT ARCHITECT C4000	10		0,86	5,2	
– ABBOTT ARCHITECT C8000	43		0,80	5,2	
BECKMAN COULTER, AU Systems	13	2,0	0,91	6,9	
– BECKMAN COULTER AU480	2		–	–	
– BECKMAN COULTER AU5800	4		–	–	
– BECKMAN COULTER AU680	5		–	–	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC Systems Digoxin (DIGN)	2	0,3	–	–	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 600/600i	2		–	–	

ROCHE, COBAS C-Systems Digoxin (DIG)	172	26,3	0,83	10,4	
– ROCHE COBAS C501/502	171		0,83	10,3	
ROCHE, Hitachi/MODULAR P	3	0,5	–	–	
– ROCHE MODULAR P	3		–	–	
ROCHE, INTEGRA 400/800 Digoxin (DIG)	26	4,0	0,80	11,2	
– ROCHE COBAS INTEGRA 400/400+	25		0,80	11,5	
SIEMENS, ADVIA Chemistry	3	0,5	–	–	
– SIEMENS ADVIA 1650/1800	2		–	–	
THERMO FISHER, DRI Digoxin	3	0,5	–	–	
– BECKMAN COULTER AU480	2		–	–	

tableau III : Digoxine (µg/L) – résultats, échantillon M27

Techniques ou appareils	Effectif		Moyenne		Moyenne +/- 2ET
		%	(µg/L)	(%)	
TOUTES TECHNIQUES	654		1,92	8,6	
EIA, mesure fluorimétrique	23	3,5	1,80	7,3	
BIOMERIEUX, VIDAS Digoxin	23	3,5	1,80	7,3	
– BIOMERIEUX mini VIDAS	2		–	–	
– BIOMERIEUX VIDAS	9		–	–	
– BIOMERIEUX VIDAS 3	12		1,78	7,6	
EIA, mesure luminométrique	74	11,3	2,02	5,4	
BECKMAN COULTER, Access Digoxin	74	11,3	2,02	5,4	
– BECKMAN COULTER Access/Access 2	14		2,01	3,0	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 600/600i	5		–	–	
– BECKMAN COULTER UniCel Dxl 600/800	55		2,02	5,9	
EIA, mesure spectrorélectrométrique	20	3,1	1,69	3,9	
ORTHO-CD, VITROS DGXN	20	3,1	1,69	3,9	
– ORTHO-CD VITROS 4600	3		–	–	
– ORTHO-CD VITROS 5,1 FS	2		–	–	
– ORTHO-CD VITROS 5600	14		1,69	3,4	
EIA-hétérog, mesure spectrophotométrique	36	5,5	2,00	3,6	
SIEMENS, Dimension Digoxin (DGNA)	36	5,5	2,00	3,6	
– SIEMENS Dimension EXL	27		2,00	3,5	
– SIEMENS Dimension RxL Max	2		–	–	
– SIEMENS Dimension Xpand Plus w/HM	6		–	–	
IA, mesure luminométrique (CMIA, ECLIA)	132	20,2	1,86	11,8	
ABBOTT, ARCHITECT I-Systems Digoxin (CMIA)	58	8,9	1,67	4,2	
– ABBOTT ARCHITECT i1000SR/i2000SR	58		1,67	4,2	
ROCHE, Elecsys Digoxin (ECLIA)	74	11,3	2,01	5,3	
– ROCHE COBAS E411	3		–	–	
– ROCHE COBAS E601	56		2,02	5,3	
– ROCHE COBAS E602	12		2,02	4,7	
– ROCHE MODULAR E170	3		–	–	
IA, mesure luminométrique (CLIA)	91	13,9	2,07	5,5	
SIEMENS, ADVIA Centaur Digoxin	45	6,9	2,15	4,0	
– SIEMENS ADVIA Centaur CP	3		–	–	
– SIEMENS ADVIA Centaur/Centaur XP/Centaur XPT	42		2,15	4,1	
SIEMENS, Dimension VISTA Digoxin (DIGXN)	41	6,3	2,00	2,4	
– SIEMENS Dimension VISTA	41		2,00	2,4	
SIEMENS, IMMULITE Digoxin	5	0,8	–	–	
– SIEMENS Immulite 2000/Immulite 2000 XPI	5		–	–	
IA, mesure turbidimétrique	278	42,5	1,88	5,7	
ABBOTT, ARCHITECT C-Systems	56	8,6	1,86	5,1	
– ABBOTT ARCHITECT C16000	3		–	–	
– ABBOTT ARCHITECT C4000	10		1,93	4,2	
– ABBOTT ARCHITECT C8000	43		1,85	5,1	
BECKMAN COULTER, AU Systems	13	2,0	2,06	5,1	
– BECKMAN COULTER AU480	2		–	–	
– BECKMAN COULTER AU5800	4		–	–	
– BECKMAN COULTER AU680	5		–	–	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC Systems Digoxin (DIGN)	2	0,3	–	–	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 600/600i	2		–	–	

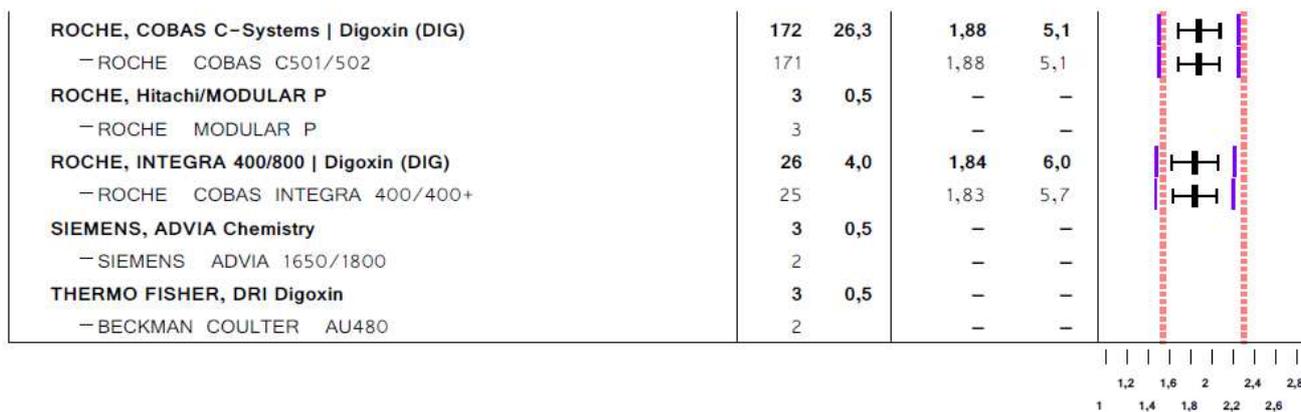
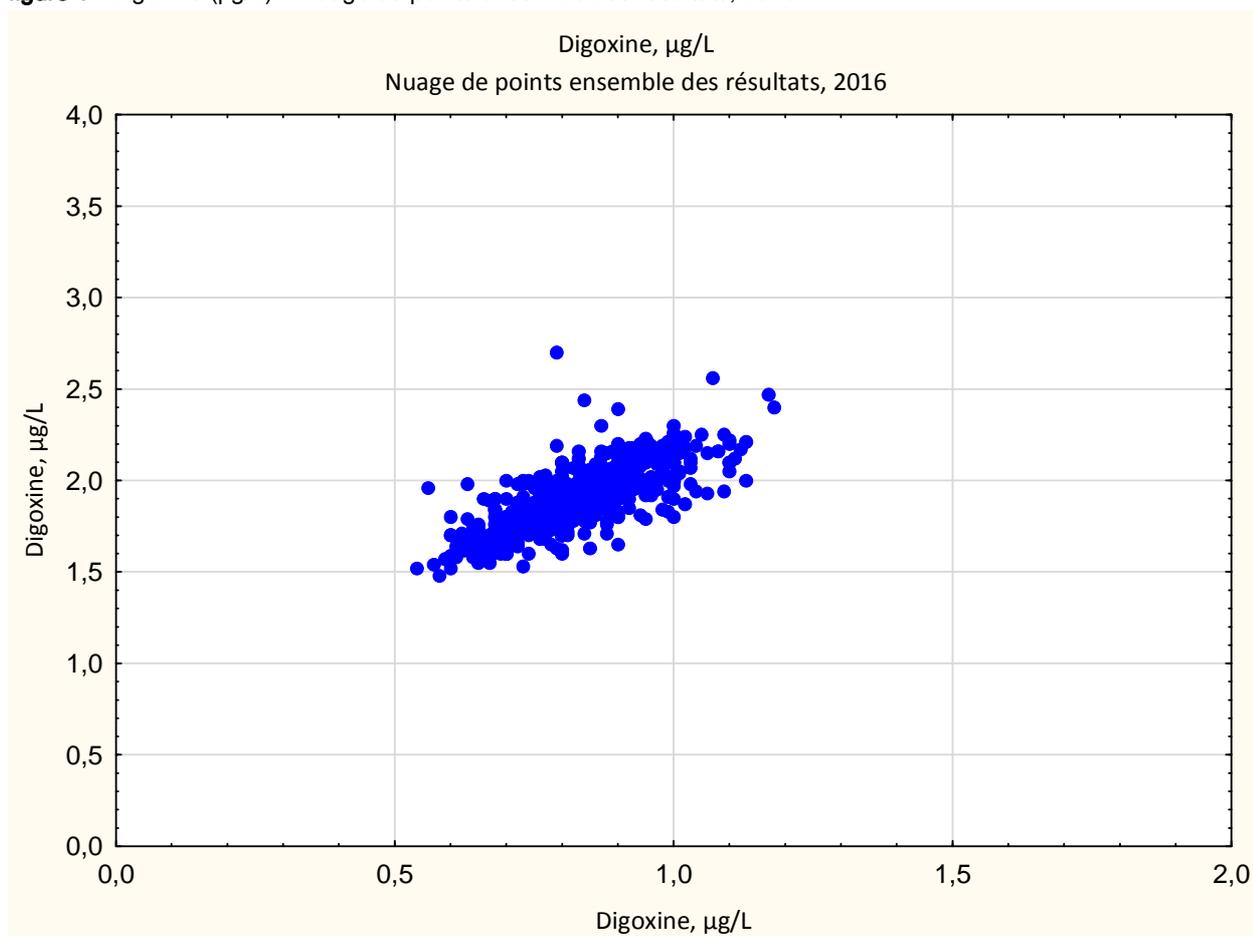


figure 1 : Digoxine ($\mu\text{g/L}$) – Nuage de points ensemble des résultats, 2016



2 – Lithium

Le dosage du lithium a été réalisé par 430 laboratoires (contre 534 en 2013, date du dernier contrôle sur ce paramètre).

La fourchette d'efficacité thérapeutique est habituellement comprise entre 0,5 et 1,2 mmol/L. A l'équilibre (état stable), la lithiémie minimale efficace recommandée est de 0,5 à 0,8 mmol/L, quelle que soit la forme pharmaceutique administrée (déterminée le matin pour la forme à libération immédiate, le soir pour la forme à libération prolongée) [2, 3].

Les résultats sont rassemblés dans les tableaux IV et V. Les techniques colorimétriques sont très largement utilisées par les laboratoires (89 % d'utilisateurs). En 2013, ils étaient 76 % à les mettre en œuvre.

L'examen des tableaux montre que ce dosage est bien maîtrisé, et que les techniques colorimétriques, simples et économiques, sont très satisfaisantes.

Les résultats sont cohérents entre les techniques, exception faite de la technique Vitros qui fournit des résultats un peu plus élevés.

Comme déjà observé et indiqué dans les enquêtes précédentes, le système Vitros (Ortho-CD), qui utilise une technologie particulière (chimie sur support sec et mesure par réflectométrie), conduit sur certains spécimens de contrôle à des résultats différents de ceux observés avec les autres techniques (effet matrice). L'étude effectuée par Ortho-CD montre que ce biais n'est pas observé pour les échantillons de patients.

La partie graphique des tableaux IV et V et la figure 2 illustrent ces constatations.

tableau IV : Lithium (mmol/L) – résultats, échantillon M26

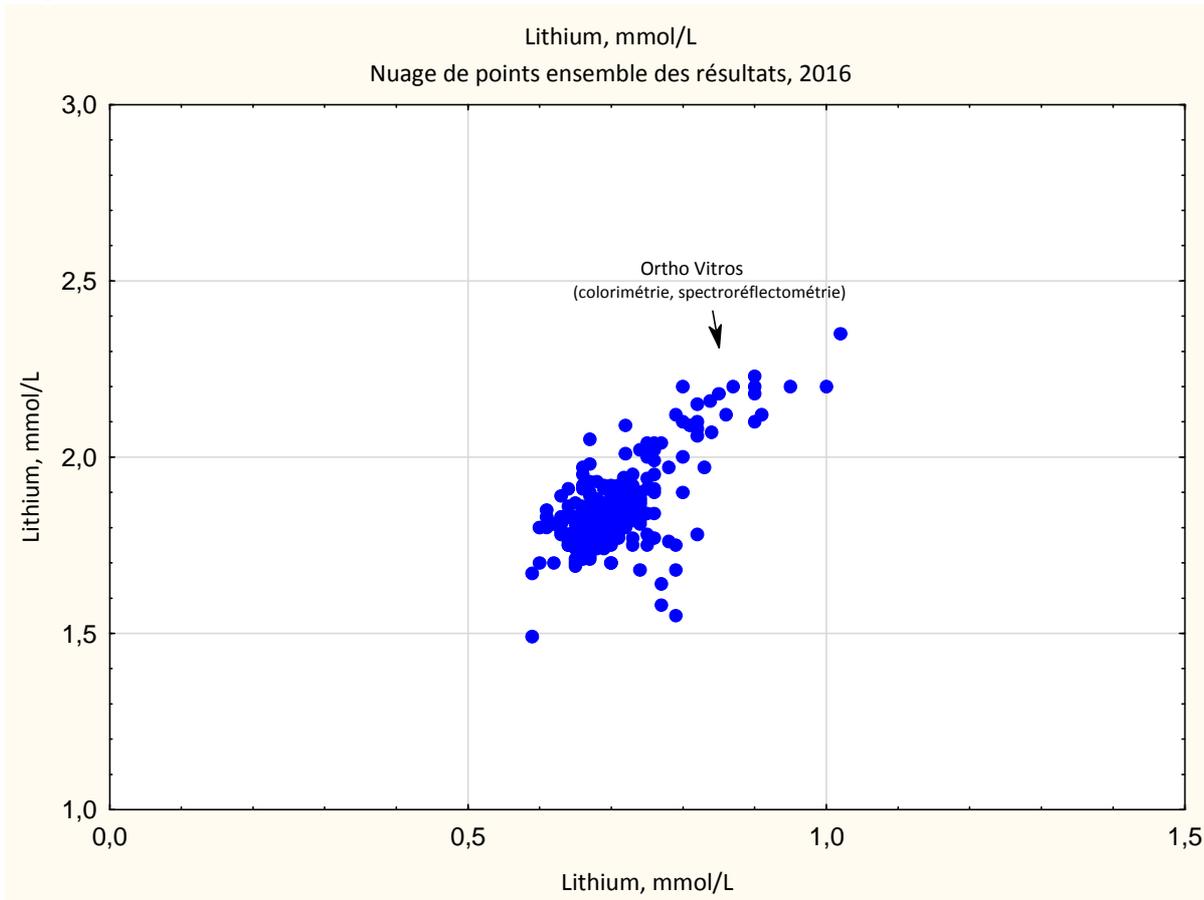
Lithium (mmol/L)		M26			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mmol/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					0,4 0,5 0,6 0,7 0,8 1
TOUTES TECHNIQUES	430		0,70	5,0	
COLORIMÉTRIE, mesure spectrophotométrique	363	84,4	0,69	4,1	
ABBOTT, ARCHITECT C-Systems	70	16,3	0,69	4,2	
– ABBOTT ARCHITECT C16000	8		–	–	
– ABBOTT ARCHITECT C4000	13		0,68	3,8	
– ABBOTT ARCHITECT C8000	49		0,69	4,4	
DIAZYME, Lithium LS (enzymatic)	1	0,2	–	–	
ROCHE, COBAS C-Systems Lithium (Li)	148	34,4	0,69	4,2	
– ROCHE COBAS C501/502	147		0,69	4,1	
SIEMENS, ADVIA Chemistry Lithium	38	8,8	0,69	3,4	
– SIEMENS ADVIA 1650/1800	32		0,69	3,6	
– SIEMENS ADVIA Chemistry XPT	5		–	–	
SIEMENS, Dimension/VISTA Lithium (LI, LITH)	55	12,8	0,69	4,2	
– SIEMENS Dimension EXL	15		0,68	6,0	
– SIEMENS Dimension RxL Max	2		–	–	
– SIEMENS Dimension RxL Max HM	2		–	–	
– SIEMENS Dimension VISTA	29		0,70	3,0	
– SIEMENS Dimension Xpand Plus w/HM	7		–	–	
THERMO FISHER (BECKMAN COULTER), Infinity Lithium	51	11,9	0,68	3,3	
– BECKMAN COULTER AU480	6		–	–	
– BECKMAN COULTER AU5800	10		0,68	5,2	
– BECKMAN COULTER AU680	23		0,68	2,4	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 600/600i	3		–	–	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 800	6		–	–	
COLORIMÉTRIE, mesure spectrorélectrométrique	21	4,9	0,86	7,2	
ORTHO-CD, VITROS Li & Li DT	21	4,9	0,86	7,2	
– ORTHO-CD VITROS 350	3		–	–	
– ORTHO-CD VITROS 5,1 FS	5		–	–	
– ORTHO-CD VITROS 5600	12		0,85	7,0	
PHOTOMÉTRIE DE FLAMME, avec étalon interne	5	1,2	–	–	
INSTRUMENTATION Laboratory, IL 943	5	1,2	–	–	
– INSTRUMENTATION Lab. IL 943 (photomètre de flamme)	5		–	–	
POTENTIOMÉTRIE DIRECTE	35	8,1	0,74	4,5	
INSTRUMENTATION Laboratory, ILyte Electrolyte Analyzer	12	2,8	0,76	4,5	
– INSTRUMENTATION Lab. ILyte Electrolyte Analyzer	12		0,76	4,5	
MENARINI, Spotlyte Electrolyte Analyzer	1	0,2	–	–	
NOVA Biomedical, Nova Electrolyte Analyzer	1	0,2	–	–	
ROCHE, 9180 Electrolyte Analyzer	1	0,2	–	–	
ROCHE, INTEGRA 400/800 LI-D	18	4,2	0,73	3,4	
– ROCHE COBAS INTEGRA 400/400+	17		0,74	3,2	
THERMO FISHER, Konelab Series Lithium (Li+) Micro Vol. Electr.	2	0,5	–	–	
POTENTIOMÉTRIE INDIRECTE	1	0,2	–	–	
BECKMAN COULTER, Synchron EL-ISE	1	0,2	–	–	
SPECTROMÉTRIE d'absorption atomique (SAA)	4	0,9	–	–	
SPECTROMÉTRIE de masse couplée à une torche à plasma (ICP-MS)	1	0,2	–	–	

tableau V : Lithium (mmol/L) – résultats, échantillon M27

Lithium (mmol/L)				M27	
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mmol/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					1,4 1,8 2,2 1,2 1,6 2 2,4
TOUTES TECHNIQUES	430		1,83	3,3	
COLORIMÉTRIE, mesure spectrophotométrique	363	84,4	1,82	2,6	
ABBOTT, ARCHITECT C-Systems	70	16,3	1,82	2,6	
– ABBOTT ARCHITECT C16000	8		–	–	
– ABBOTT ARCHITECT C4000	13		1,81	2,8	
– ABBOTT ARCHITECT C8000	49		1,82	2,6	
DIAZYME, Lithium LS (enzymatic)	1	0,2	–	–	
ROCHE, COBAS C-Systems Lithium (Li)	148	34,4	1,81	2,3	
– ROCHE COBAS C501/502	147		1,81	2,3	
SIEMENS, ADVIA Chemistry Lithium	38	8,8	1,83	2,3	
– SIEMENS ADVIA 1650/1800	32		1,84	2,1	
– SIEMENS ADVIA Chemistry XPT	5		–	–	
SIEMENS, Dimension/VISTA Lithium (LI, LITH)	55	12,8	1,87	2,5	
– SIEMENS Dimension EXL	15		1,88	1,3	
– SIEMENS Dimension RxL Max	2		–	–	
– SIEMENS Dimension RxL Max HM	2		–	–	
– SIEMENS Dimension VISTA	29		1,86	2,6	
– SIEMENS Dimension Xpand Plus w/HM	7		–	–	
THERMO FISHER (BECKMAN COULTER), Infinity Lithium	51	11,9	1,81	2,2	
– BECKMAN COULTER AU480	6		–	–	
– BECKMAN COULTER AU5800	10		1,83	3,2	
– BECKMAN COULTER AU680	23		1,80	2,8	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 600/600i	3		–	–	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 800	6		–	–	
COLORIMÉTRIE, mesure spectrorélectrométrique	21	4,9	2,14	3,4	
ORTHO-CD, VITROS Li & Li DT	21	4,9	2,14	3,4	
– ORTHO-CD VITROS 350	3		–	–	
– ORTHO-CD VITROS 5,1 FS	5		–	–	
– ORTHO-CD VITROS 5600	12		2,12	3,7	
PHOTOMÉTRIE DE FLAMME, avec étalon interne	5	1,2	–	–	
INSTRUMENTATION Laboratory, IL 943	5	1,2	–	–	
– INSTRUMENTATION Lab. IL 943 (photomètre de flamme)	5		–	–	
POTENTIOMÉTRIE DIRECTE	35	8,1	1,85	6,1	
INSTRUMENTATION Laboratory, ILyte Electrolyte Analyzer	12	2,8	1,75	8,3	
– INSTRUMENTATION Lab. ILyte Electrolyte Analyzer	12		1,75	8,3	
MENARINI, Spotlyte Electrolyte Analyzer	1	0,2	–	–	
NOVA Biomedical, Nova Electrolyte Analyzer	1	0,2	–	–	
ROCHE, 9180 Electrolyte Analyzer	1	0,2	–	–	
ROCHE, INTEGRA 400/800 LI-D	18	4,2	1,90	1,9	
– ROCHE COBAS INTEGRA 400/400+	17		1,90	1,7	
THERMO FISHER, Konelab Series Lithium (Li+) Micro Vol. Electr.	2	0,5	–	–	
POTENTIOMÉTRIE INDIRECTE	1	0,2	–	–	
BECKMAN COULTER, Synchron EL-ISE	1	0,2	–	–	
SPECTROMÉTRIE d'absorption atomique (SAA)	4	0,9	–	–	
SPECTROMÉTRIE de masse couplée à une torche à plasma (ICP-MS)	1	0,2	–	–	

1,4 1,8 2,2
1,2 1,6 2 2,4

figure 2 : Lithium (mmo/L) – Nuage de points ensemble des résultats, 2016



3 – Amikacine

Le dosage de cet antibiotique a été réalisé par 258 laboratoires (hospitaliers pour 80 % d'entre eux). En 2014, date du dernier contrôle sur ce paramètre, ils étaient 255 à avoir effectué le dosage.

Les concentrations thérapeutiques cibles sont, pour une dose unique journalière (qui est la recommandation actuelle [4]) : 60 à 80 mg/L pour la Cmax et < 2,5 mg/L pour la Cmin.

Les résultats sont rassemblés dans les tableaux VI et VII. Le dosage est principalement réalisé par immunoessais : les tests par turbidimétrie sont les plus utilisés (75 % d'utilisateurs contre 65 % en 2014).

L'examen des tableaux appelle peu de remarques : les résultats obtenus sont dans l'ensemble très homogènes et concordants entre eux. Les CV inter-laboratoires sont faibles. La technique EMIT présente toutefois une variabilité un peu plus importante (CV plus grands).

La partie graphique des tableaux et la figure 3 illustrent ces constatations.

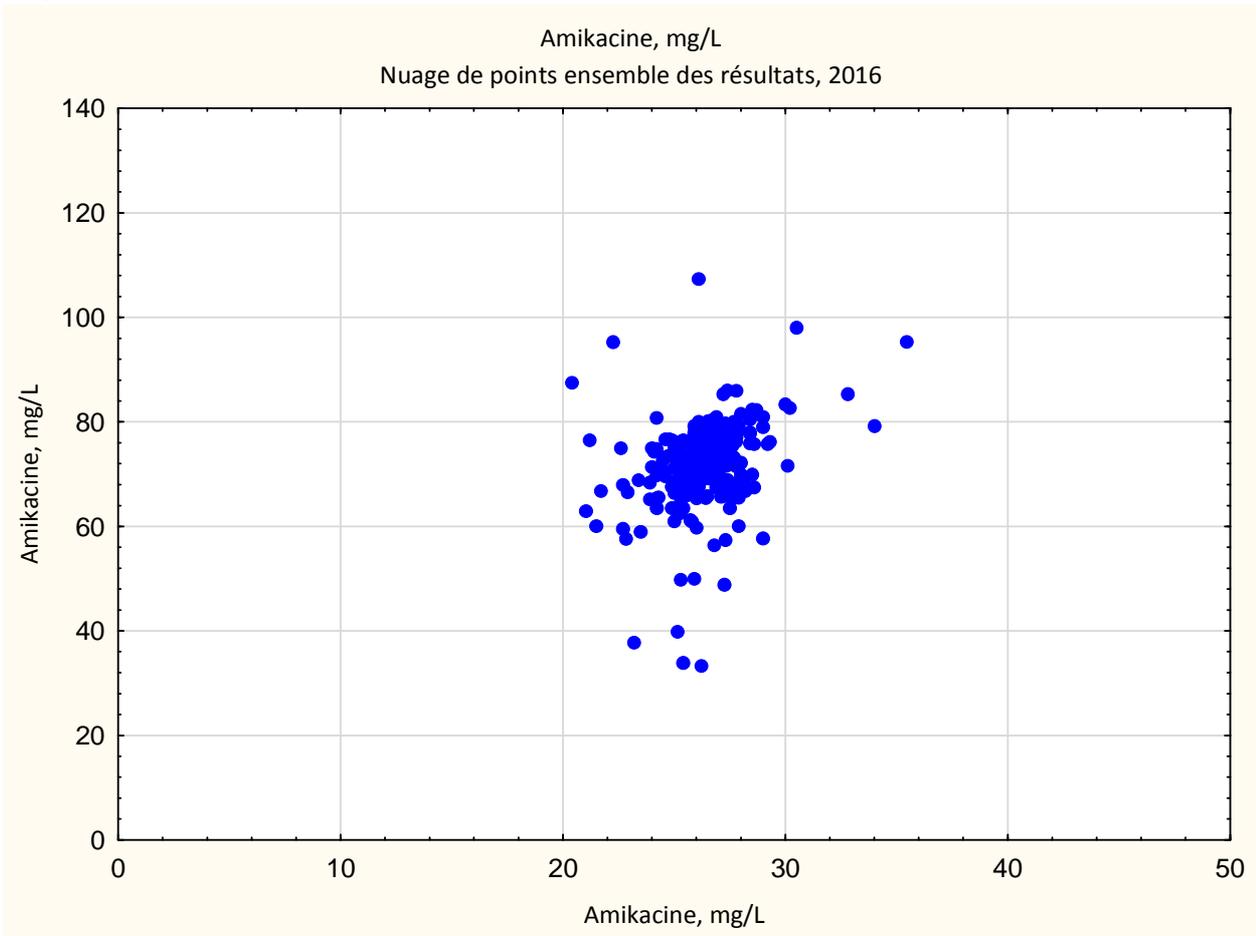
tableau VI : Amikacine (mg/L) – résultats, échantillon M26

Amikacine (mg/L)		M26			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					10 15 20 25 30 35 40
TOUTES TECHNIQUES	258		26,3	5,0	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	1	0,4	–	–	
LC-MS/MS	1	0,4	–	–	
EIA-homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	45	17,4	25,5	12,0	
SIEMENS, EMIT Amikacin	45	17,4	25,5	12,0	
– SIEMENS ADVIA 1650/1800	6		–	–	
– SIEMENS Dimension EXL	6		–	–	
– SIEMENS Dimension VISTA	24		25,1	12,9	
– SIEMENS Dimension Xpand Plus w/HM	4		–	–	
IA, mesure fluorimétrique (FPIA)	19	7,4	25,5	4,1	
ROCHE, INTEGRA 400/800 AMIKM	19	7,4	25,5	4,1	
– ROCHE COBAS INTEGRA 400/400+	18		25,5	4,2	
IA, mesure turbidimétrique	193	74,8	26,5	3,9	
ABBOTT, ARCHITECT C-Systems	40	15,5	27,0	2,2	
– ABBOTT ARCHITECT C16000	5		–	–	
– ABBOTT ARCHITECT C4000	10		27,0	2,3	
– ABBOTT ARCHITECT C8000	25		27,0	2,2	
ROCHE, COBAS C-Systems AMIK2	96	37,2	25,9	2,5	
– ROCHE COBAS C501/502	96		25,9	2,5	
THERMO FISCHER, QMS Amikacin	14	5,4	26,8	5,6	
– ORTHO-CD VITROS 5600	8		–	–	
– ROCHE COBAS C501/502	2		–	–	
– THERMO FISHER Indiko/Indiko Plus	2		–	–	
THERMO FISCHER, QMS Amikacin w/ Beckman AU Systems	22	8,5	27,9	3,6	
– BECKMAN COULTER AU480	4		–	–	
– BECKMAN COULTER AU5800	5		–	–	
– BECKMAN COULTER AU680	11		28,1	2,7	
THERMO FISCHER, QMS Amikacin w/ Beckman DxC Systems	21	8,1	27,2	2,1	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 600/600i	9		26,9	2,5	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 800	12		27,4	1,5	

tableau VII : Amikacine (mg/L) – résultats, échantillon M27

Amikacine (mg/L)			M27		
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
TOUTES TECHNIQUES	258		72,2	7,0	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	1	0,4	—	—	
LC-MS/MS	1	0,4	—	—	
EIA-homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	45	17,4	72,2	12,0	
SIEMENS, EMIT Amikacin	45	17,4	72,2	12,0	
— SIEMENS ADVIA 1650/1800	6		—	—	
— SIEMENS Dimension EXL	6		—	—	
— SIEMENS Dimension VISTA	24		72,7	10,8	
— SIEMENS Dimension Xpand Plus w/HM	4		—	—	
IA, mesure fluorimétrique (FPIA)	19	7,4	68,7	6,7	
ROCHE, INTEGRA 400/800 AMIKM	19	7,4	68,7	6,7	
— ROCHE COBAS INTEGRA 400/400+	18		69,2	5,8	
IA, mesure turbidimétrique	193	74,8	72,5	6,3	
ABBOTT, ARCHITECT C-Systems	40	15,5	74,4	3,9	
— ABBOTT ARCHITECT C16000	5		—	—	
— ABBOTT ARCHITECT C4000	10		75,8	3,5	
— ABBOTT ARCHITECT C8000	25		73,7	3,7	
ROCHE, COBAS C-Systems AMIK2	96	37,2	71,0	4,2	
— ROCHE COBAS C501/502	96		71,0	4,2	
THERMO FISCHER, QMS Amikacin	14	5,4	69,4	9,7	
— ORTHO-CD VITROS 5600	8		—	—	
— ROCHE COBAS C501/502	2		—	—	
— THERMO FISHER Indiko/Indiko Plus	2		—	—	
THERMO FISCHER, QMS Amikacin w/ Beckman AU Systems	22	8,5	79,0	5,1	
— BECKMAN COULTER AU480	4		—	—	
— BECKMAN COULTER AU5800	5		—	—	
— BECKMAN COULTER AU680	11		78,0	3,4	
THERMO FISCHER, QMS Amikacin w/ Beckman DxC Systems	21	8,1	71,0	8,7	
— BECKMAN COULTER Unicel DxC 600/600i	9		71,9	10,2	
— BECKMAN COULTER Unicel DxC 800	12		70,1	7,3	

figure 3 : Amikacine (mg/L) – Nuage de points ensemble des résultats, 2016



4 – Gentamicine

Le dosage de cet antibiotique a été réalisé par 283 laboratoires (hospitaliers pour 76 % d'entre eux). Ce nombre est superposable à celui de 2014, date du dernier contrôle sur ce paramètre.

Les concentrations thérapeutiques cibles sont, pour une dose unique journalière qui est la recommandation actuelle [4] : 30 à 40 mg/L pour la Cmax et < 0,5 mg/L pour la Cmin.

Les résultats sont rassemblés dans les tableaux VIII et IX. Comme pour l'amikacine, le dosage est réalisé principalement par immunoessais et les tests par turbidimétrie sont les plus utilisés (74 % d'utilisateurs contre 70 % en 2014).

L'examen des résultats montre une bonne maîtrise de ces techniques, bien que ceux-ci soient plus dispersés pour la technique CEDIA sur analyseurs AU Beckman (sérum M27), mais ceci concerne peu d'utilisateurs (n < 15). Pour la technique CEDIA Gentamicin II (Thermo Fisher), pas de moyenne calculée pour l'échantillon M27 en raison de résultats censurés ("> 24 mg/L") rapportés par les laboratoires et d'une large variation des concentrations observées pour ce groupe (certains laboratoires ont en effet effectué une dilution, d'autres pas). La partie graphique des tableaux et la figure 4 illustrent ces constatations.

Il est à noter des différences de résultats entre certaines techniques turbidimétriques et notamment avec le test Online TDM Gentamicin sur analyseurs Cobas C (Roche), qui fournit des résultats plus bas que les autres techniques. Cette sous-estimation des résultats a fait l'objet en février 2017 d'une information de sécurité de la part de Roche. Les utilisateurs concernés ont reçu le courrier ci-dessous (extrait). Le courrier est disponible (téléchargeable) à l'adresse suivante :

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Autres-mesures-de-securite/Online-TDM-Gentamicin-Roche-Diagnostics-Information-de-securite>



Meylan, le 8 février 2017

URGENT - ACTION DE SECURITE	
A l'attention des Biologistes-Responsables, des Directeurs des Etablissements de Santé et des Correspondants locaux de Réactovigilance	
Dossier réf. Roche :	SBN-CPS-2016-009 ver.3
Produits et Instruments concernés :	ONLINE TDM Gentamicin 100 Tests c 311, c 501/502 ONLINE TDM Gentamicin 100 Tests c 701

Chère Cliente, Cher Client,

Dans le courrier en date du 4 Juillet dernier, nous vous informions de la mise en place d'un facteur instrument pour le test ONLINE TDM Gentamicin, qui devait - sur la base de données disponibles - permettre de résoudre une anomalie signalée.

Mais, contrairement aux données initiales, la mise en place du facteur instrument n'a pas permis de corriger l'anomalie. Nous avons reçu des réclamations de la part de clients qui, suite à la mise en place de ce facteur, ont observé une sous-estimation des résultats patients.

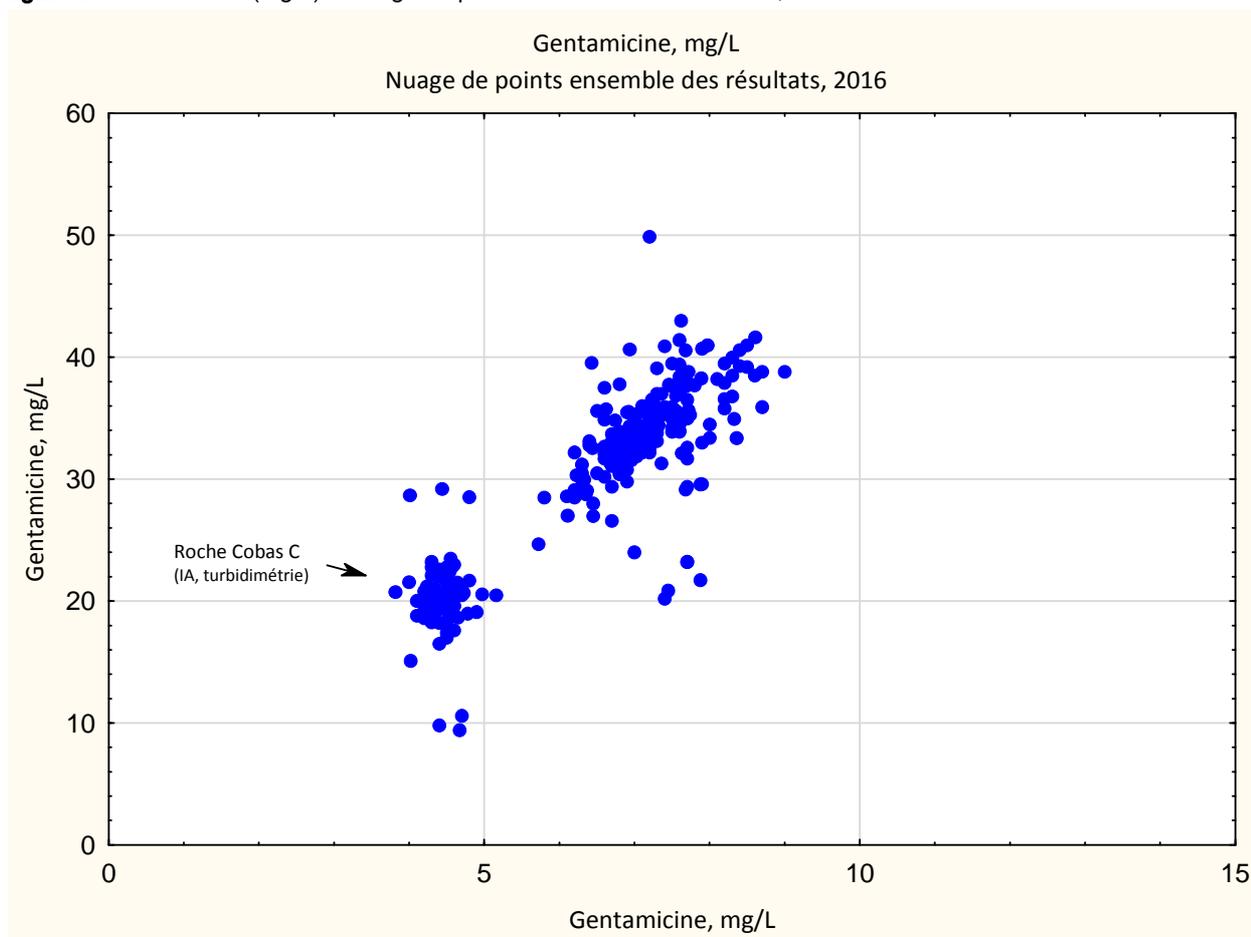
tableau VIII : Gentamicine (mg/L) – résultats, échantillon M26

Gentamicine (mg/L)			M26		
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
TOUTES TECHNIQUES	283		6,4	24,6	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	1	0,4	–	–	
LC-MS/MS	1	0,4	–	–	
EIA-homog, mesure spectrophotométrique (CEDIA)	33	11,7	7,4	4,4	
BECKMAN COULTER, AU Systems	13	4,6	7,2	6,2	
– BECKMAN COULTER AU480	3		–	–	
– BECKMAN COULTER AU5800	3		–	–	
– BECKMAN COULTER AU680	6		–	–	
THERMO FISHER, CEDIA Gentamicin II	20	7,1	7,5	3,4	
– BECKMAN COULTER AU480	3		–	–	
– ROCHE COBAS C501/502	14		7,5	3,6	
EIA-homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	10	3,5	6,6	3,6	
ORTHO-CD, VITROS GENT	10	3,5	6,6	3,6	
– ORTHO-CD VITROS 5600	8		–	–	
IA, mesure fluorimétrique (FPIA)	20	7,1	6,6	7,2	
ROCHE, INTEGRA 400/800 Online TDM Gentamicin (GENTM)	20	7,1	6,6	7,2	
– ROCHE COBAS INTEGRA 400/400+	19		6,6	7,5	
IA, mesure luminométrique (CMIA)	12	4,2	6,9	5,7	
ABBOTT, ARCHITECT I-Systems (CMIA)	12	4,2	6,9	5,7	
– ABBOTT ARCHITECT i1000SR/i2000SR	12		6,9	5,7	
IA, mesure luminométrique (CLIA)	12	4,2	7,4	8,1	
SIEMENS, ADVIA Centaur Gentamicin	12	4,2	7,4	8,1	
– SIEMENS ADVIA Centaur CP	2		–	–	
– SIEMENS ADVIA Centaur/Centaur XP/Centaur XPT	10		7,5	7,5	
IA, mesure turbidimétrique	195	68,9	6,1	28,7	
ABBOTT, ARCHITECT C-Systems	36	12,7	7,5	2,6	
– ABBOTT ARCHITECT C16000	4		–	–	
– ABBOTT ARCHITECT C4000	9		7,5	1,3	
– ABBOTT ARCHITECT C8000	23		7,5	2,8	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC Systems GEN	22	7,8	8,3	3,5	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 600/600i	8		–	–	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 800	14		8,3	3,8	
ROCHE, COBAS C-Systems Online TDM Gentamicin (GENT2)	87	30,7	4,4	4,7	
– ROCHE COBAS C501/502	87		4,4	4,7	
ROCHE, Hitachi/MODULAR P Online TDM Gentamicin	1	0,4	–	–	
SIEMENS, ADVIA Chemistry Gentamicin_2	2	0,7	–	–	
– SIEMENS ADVIA 1650/1800	2		–	–	
SIEMENS, Dimension/VISTA Gentamicin (GENT)	43	15,2	6,9	4,1	
– SIEMENS Dimension EXL	7		–	–	
– SIEMENS Dimension VISTA	29		6,8	4,8	
– SIEMENS Dimension Xpand Plus w/HM	5		–	–	
THERMO FISHER, QMS Gentamicin	4	1,4	–	–	
– THERMO FISHER Indiko/Indiko Plus	3		–	–	

tableau IX : Gentamicine (mg/L) – résultats, échantillon M27

Gentamicine (mg/L)			M27		
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					15 25 35 45 10 20 30 40 50
TOUTES TECHNIQUES	283		30,1	26,6	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	1	0,4	–	–	
LC-MS/MS	1	0,4	–	–	
EIA-homog, mesure spectrophotométrique (CEDIA)	33	11,7	33,5	16,1	
BECKMAN COULTER, AU Systems	13	4,6	34,8	14,1	
– BECKMAN COULTER AU480	3		–	–	
– BECKMAN COULTER AU5800	3		–	–	
– BECKMAN COULTER AU680	6		–	–	
THERMO FISHER, CEDIA Gentamicin II	20	7,1	–	–	
– BECKMAN COULTER AU480	3		–	–	
– ROCHE COBAS C501/502	14		–	–	
EIA-homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	10	3,5	30,7	9,8	
ORTHO-CD, VITROS GENT	10	3,5	30,7	9,8	
– ORTHO-CD VITROS 5600	8		–	–	
IA, mesure fluorimétrique (FPIA)	20	7,1	31,9	8,7	
ROCHE, INTEGRA 400/800 Online TDM Gentamicin (GENTM)	20	7,1	31,9	8,7	
– ROCHE COBAS INTEGRA 400/400+	19		32,0	8,8	
IA, mesure luminométrique (CMIA)	12	4,2	32,2	7,3	
ABBOTT, ARCHITECT I-Systems (CMIA)	12	4,2	32,2	7,3	
– ABBOTT ARCHITECT i1000SR/i2000SR	12		32,2	7,3	
IA, mesure luminométrique (CLIA)	12	4,2	38,6	9,7	
SIEMENS, ADVIA Centaur Gentamicin	12	4,2	38,6	9,7	
– SIEMENS ADVIA Centaur CP	2		–	–	
– SIEMENS ADVIA Centaur/Centaur XP/Centaur XPT	10		38,5	11,3	
IA, mesure turbidimétrique	195	68,9	28,7	30,0	
ABBOTT, ARCHITECT C-Systems	36	12,7	35,8	6,5	
– ABBOTT ARCHITECT C16000	4		–	–	
– ABBOTT ARCHITECT C4000	9		35,0	7,1	
– ABBOTT ARCHITECT C8000	23		36,3	6,0	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC Systems GEN	22	7,8	37,6	7,9	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 600/600i	8		–	–	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 800	14		36,9	8,4	
ROCHE, COBAS C-Systems Online TDM Gentamicin (GENT2)	87	30,7	20,4	8,7	
– ROCHE COBAS C501/502	87		20,4	8,7	
ROCHE, Hitachi/MODULAR P Online TDM Gentamicin	1	0,4	–	–	
SIEMENS, ADVIA Chemistry Gentamicin_2	2	0,7	–	–	
– SIEMENS ADVIA 1650/1800	2		–	–	
SIEMENS, Dimension/VISTA Gentamicin (GENT)	43	15,2	33,4	4,7	
– SIEMENS Dimension EXL	7		–	–	
– SIEMENS Dimension VISTA	29		33,2	6,0	
– SIEMENS Dimension Xpand Plus w/HM	5		–	–	
THERMO FISHER, QMS Gentamicin	4	1,4	–	–	
– THERMO FISHER Indiko/Indiko Plus	3		–	–	
					15 25 35 45 10 20 30 40 50

figure 4 : Gentamicine (mg/L) – Nuage de points ensemble des résultats, 2016



5 – Vancomycine

Le dosage de cet antibiotique été réalisé par 335 laboratoires (hospitaliers pour 71 % d'entre eux). Ce nombre est superposable à celui de 2014, date du dernier contrôle sur ce paramètre.

Dans le cadre du suivi thérapeutique de la vancomycine, la mesure des concentrations minimales (Cmin) fait consensus [5] : en administration discontinue, la Cmin doit être supérieure à 10 mg/L (de l'ordre de 15 à 20 mg/L, parfois plus en cas d'infection grave).

Les résultats sont rassemblés dans les tableaux X et XI. Le dosage est principalement réalisé par immunoessais : les tests EMIT et les tests par turbidimétrie sont les plus utilisés, respectivement par 41 et 42 % des participants.

L'examen des tableaux montre une bonne maîtrise de ces techniques ; les CV inter-laboratoires sont faibles.

Comme déjà observé et indiqué dans les enquêtes précédentes, les résultats de la technique ADVIA Centaur (Siemens), 15 utilisateurs, sont systématiquement plus bas que ceux obtenus par les autres techniques. L'étude effectuée par Siemens montre que ce biais n'est pas observé pour les échantillons de patients.

Par ailleurs, les valeurs des résultats obtenus avec la technique FPIA Roche Integra sont légèrement plus élevées que pour l'ensemble des méthodes.

La partie graphique des tableaux et la figure 5 illustrent ces constatations.

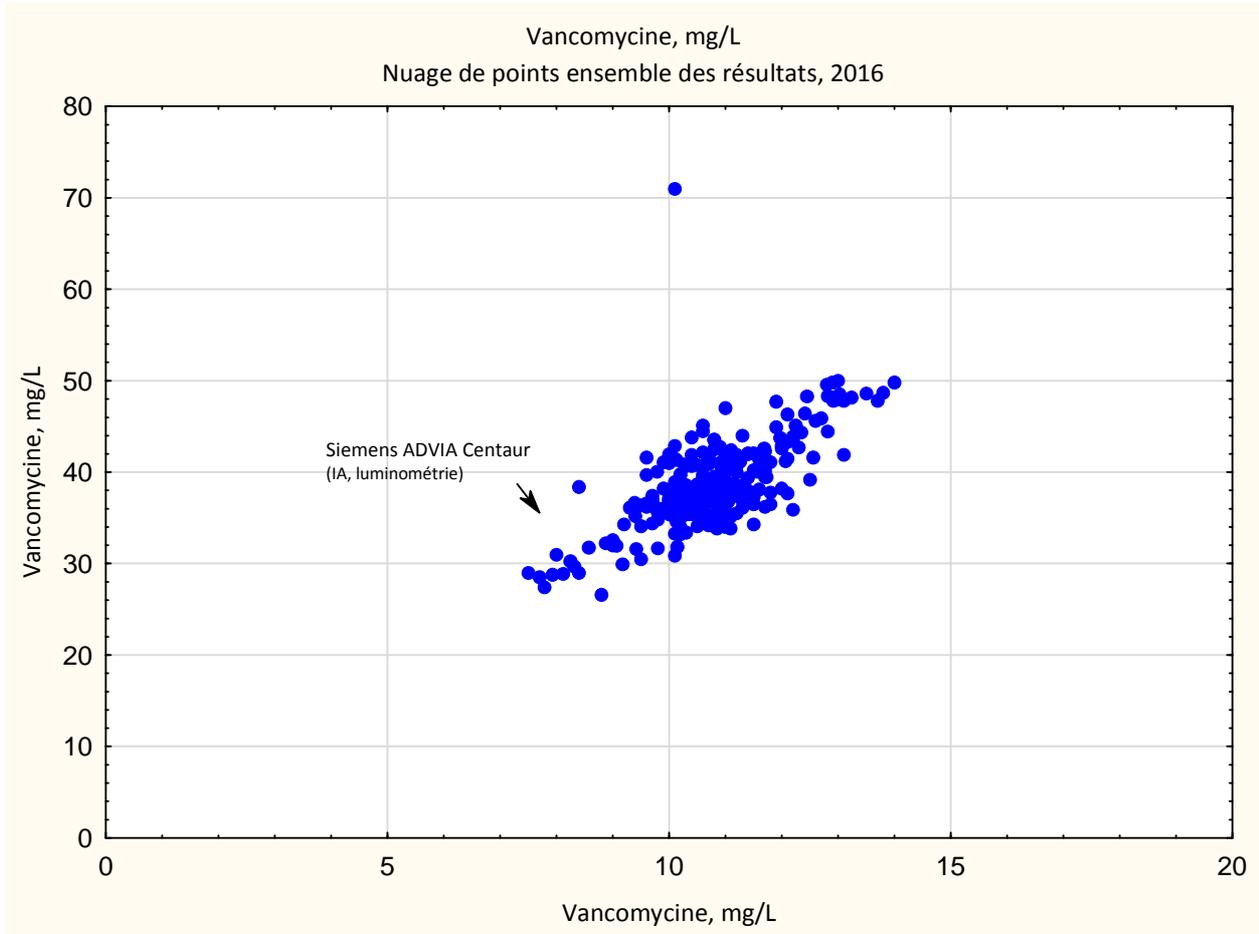
tableau X : Vancomycine (mg/L) – résultats, échantillon M26

Vancomycine (mg/L)			M26		
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
TOUTES TECHNIQUES	335		10,7	7,5	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	1	0,3	–	–	
LC-MS/MS	1	0,3	–	–	
EIA-homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	137	40,9	10,4	4,8	
ORTHO-CD, VITROS VANC w/ 5,1 FS/4600/5600	12	3,6	10,5	9,8	
– ORTHO-CD VITROS 5600	10		10,4	7,3	
ROCHE, COBAS C-Systems VANC2	123	36,7	10,4	4,5	
– ROCHE COBAS C501/502	123		10,4	4,5	
ROCHE, Hitachi/MODULAR P Online TDM Vancomycin	1	0,3	–	–	
SIEMENS, EMIT 2000 Vancomycin	1	0,3	–	–	
IA, mesure fluorimétrique (FPIA)	21	6,3	13,0	3,9	
ROCHE, INTEGRA 400/800 VANC	21	6,3	13,0	3,9	
– ROCHE COBAS INTEGRA 400/400+	19		13,0	4,4	
– ROCHE COBAS INTEGRA 800	2		–	–	
IA, mesure luminométrique (CLIA)	15	4,5	8,5	7,2	
SIEMENS, ADVIA Centaur Vancomycin	15	4,5	8,5	7,2	
– SIEMENS ADVIA Centaur CP	2		–	–	
– SIEMENS ADVIA Centaur/Centaur XP/Centaur XPT	13		8,6	7,5	
IA, mesure luminométrique (CMIA)	22	6,6	11,8	4,8	
ABBOTT, ARCHITECT I-Systems (CMIA)	22	6,6	11,8	4,8	
– ABBOTT ARCHITECT i1000SR/i2000SR	22		11,8	4,8	
IA, mesure turbidimétrique	139	41,5	10,7	5,5	
ABBOTT, ARCHITECT C-Systems	34	10,1	10,5	4,0	
– ABBOTT ARCHITECT C16000	4		–	–	
– ABBOTT ARCHITECT C4000	9		10,6	5,3	
– ABBOTT ARCHITECT C8000	21		10,4	3,7	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC Systems	22	6,6	10,9	4,5	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 600/600i	11		10,9	3,3	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 800	11		11,0	6,3	
SIEMENS, ADVIA Chemistry VANC_2	3	0,9	–	–	
– SIEMENS ADVIA 1650/1800	3		–	–	
SIEMENS, Dimension/VISTA VANC	50	14,9	10,8	5,5	
– SIEMENS Dimension EXL	10		10,7	3,6	
– SIEMENS Dimension VISTA	33		10,8	6,3	
– SIEMENS Dimension Xpand Plus w/HM	5		–	–	
THERMO FISHER, QMS Vancomycin	30	9,0	10,6	6,3	
– BECKMAN COULTER AU480	8		–	–	
– BECKMAN COULTER AU5800	5		–	–	
– BECKMAN COULTER AU680	11		10,4	6,2	

tableau XI : Vancomycine (mg/L) – résultats, échantillon M27

Vancomycine (mg/L)		M27			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					20 30 40 50 60 15 25 35 45 55
TOUTES TECHNIQUES	335		38,1	8,6	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	1	0,3	–	–	
LC-MS/MS	1	0,3	–	–	
EIA-homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	137	40,9	37,2	4,2	
ORTHO-CD, VITROS VANC w/ 5,1 FS/4600/5600	12	3,6	35,4	7,0	
– ORTHO-CD VITROS 5600	10		35,5	6,2	
ROCHE, COBAS C-Systems VANC2	123	36,7	37,4	4,0	
– ROCHE COBAS C501/502	123		37,4	4,0	
ROCHE, Hitachi/MODULAR P Online TDM Vancomycin	1	0,3	–	–	
SIEMENS, EMIT 2000 Vancomycin	1	0,3	–	–	
IA, mesure fluorimétrique (FPIA)	21	6,3	48,2	2,5	
ROCHE, INTEGRA 400/800 VANC	21	6,3	48,2	2,5	
– ROCHE COBAS INTEGRA 400/400+	19		48,2	2,5	
– ROCHE COBAS INTEGRA 800	2		–	–	
IA, mesure luminométrique (CLIA)	15	4,5	29,9	6,2	
SIEMENS, ADVIA Centaur Vancomycin	15	4,5	29,9	6,2	
– SIEMENS ADVIA Centaur CP	2		–	–	
– SIEMENS ADVIA Centaur/Centaur XP/Centaur XPT	13		29,8	6,9	
IA, mesure luminométrique (CMIA)	22	6,6	42,0	3,7	
ABBOTT, ARCHITECT I-Systems (CMIA)	22	6,6	42,0	3,7	
– ABBOTT ARCHITECT i1000SR/i2000SR	22		42,0	3,7	
IA, mesure turbidimétrique	139	41,5	38,1	8,1	
ABBOTT, ARCHITECT C-Systems	34	10,1	36,9	2,8	
– ABBOTT ARCHITECT C16000	4		–	–	
– ABBOTT ARCHITECT C4000	9		37,3	3,9	
– ABBOTT ARCHITECT C8000	21		36,8	2,7	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC Systems	22	6,6	41,0	6,3	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 600/600i	11		40,9	5,6	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 800	11		41,1	7,6	
SIEMENS, ADVIA Chemistry VANC_2	3	0,9	–	–	
– SIEMENS ADVIA 1650/1800	3		–	–	
SIEMENS, Dimension/VISTA VANC	50	14,9	36,1	5,5	
– SIEMENS Dimension EXL	10		36,6	4,9	
– SIEMENS Dimension VISTA	33		35,7	5,6	
– SIEMENS Dimension Xpand Plus w/HM	5		–	–	
THERMO FISHER, QMS Vancomycin	30	9,0	41,5	1,7	
– BECKMAN COULTER AU480	8		–	–	
– BECKMAN COULTER AU5800	5		–	–	
– BECKMAN COULTER AU680	11		41,5	1,4	
					20 30 40 50 60 15 25 35 45 55

figure 5 : Vancomycine (mg/L) – Nuage de points ensemble des résultats, 2016



6 – Téicoplanine

Le dosage de cet antibiotique a été réalisé par un petit nombre de laboratoires (n = 35), hospitaliers pour 90 % d'entre eux. En 2008, date du dernier contrôle sur ce paramètre, ils étaient 48 à avoir effectué le dosage.

Comme pour la vancomycine, la Cmin doit être supérieure à 10 mg/L (de l'ordre de 15 à 20 mg/L, parfois plus en cas d'infection grave).

Les résultats sont rassemblés dans les tableaux XII et XIII. Le dosage est réalisé essentiellement par immunoessais (86 % d'utilisateurs) : un seul kit est utilisé, le kit QMS Teicoplanin de Thermo Fisher.

Les résultats globaux sont satisfaisants. L'examen des tableaux montre une bonne maîtrise du kit QMS Teicoplanin.

La partie graphique des tableaux et la figure 6 illustrent ces constatations.

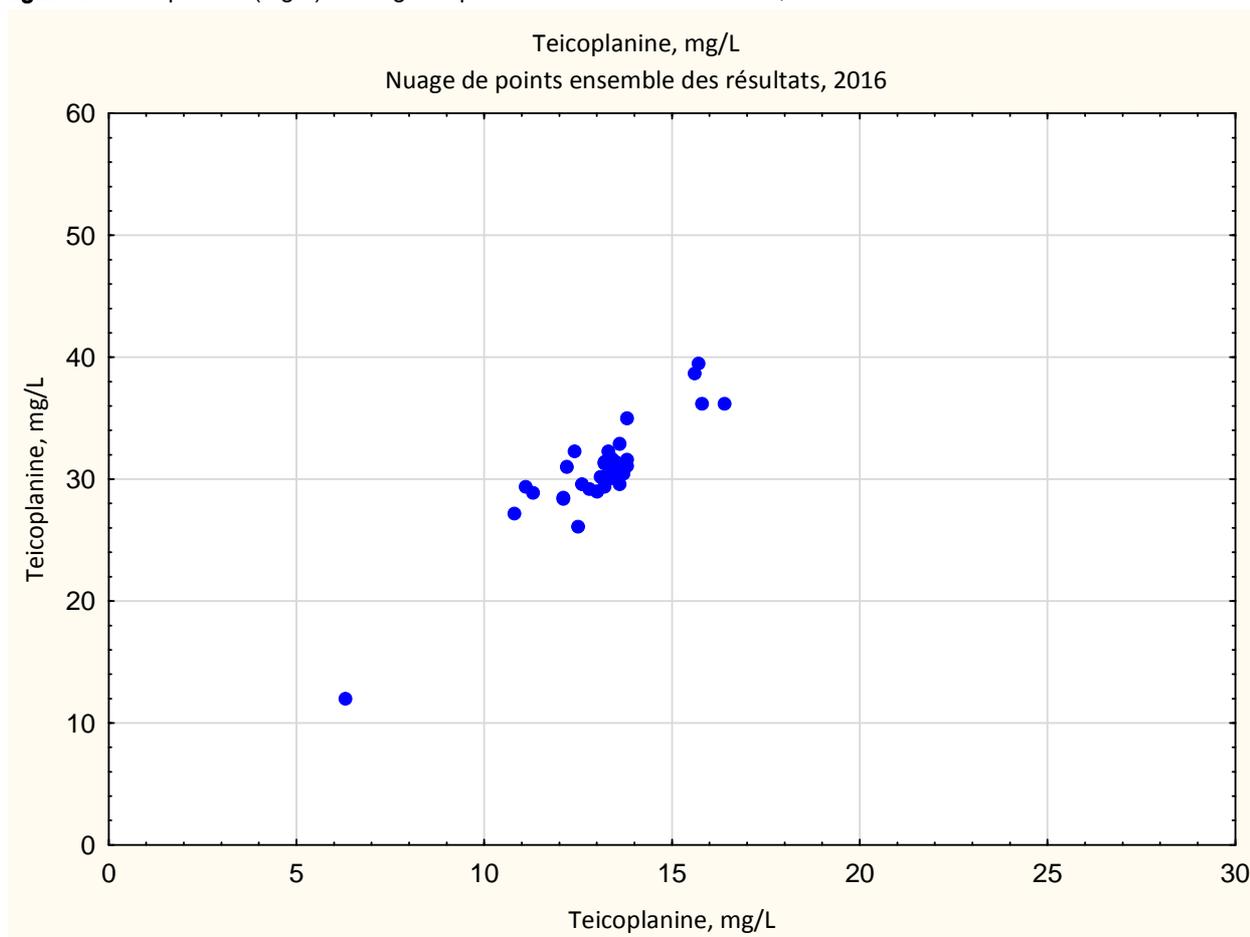
tableau XII : Teicoplanine (mg/L) – résultats, échantillon M26

Teicoplanine (mg/L)			M26		
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					8 12 16 20 6 10 14 18
TOUTES TECHNIQUES	35		13,2	6,4	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	5	14,3	–	–	
LC-MS/MS	2	5,7	–	–	
LC-UV	3	8,6	–	–	
IA, mesure turbidimétrique	30	85,7	13,1	5,4	
THERMO FISCHER, QMS Teicoplanin	30	85,7	13,1	5,4	
– ABBOTT ARCHITECT C4000	2		–	–	
– BECKMAN COULTER AU480	4		–	–	
– BECKMAN COULTER AU5800	2		–	–	
– ROCHE COBAS C501/502	13		13,0	5,3	
– THERMO FISHER Indiko/Indiko Plus	6		–	–	
					8 12 16 20 6 10 14 18

tableau XIII : Teicoplanine (mg/L) – résultats, échantillon M27

Teicoplanine (mg/L)			M27		
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					20 30 40 50 15 25 35 45
TOUTES TECHNIQUES	35		30,6	6,2	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	5	14,3	–	–	
LC-MS/MS	2	5,7	–	–	
LC-UV	3	8,6	–	–	
IA, mesure turbidimétrique	30	85,7	30,4	4,9	
THERMO FISCHER, QMS Teicoplanin	30	85,7	30,4	4,9	
– ABBOTT ARCHITECT C4000	2		–	–	
– BECKMAN COULTER AU480	4		–	–	
– BECKMAN COULTER AU5800	2		–	–	
– ROCHE COBAS C501/502	13		30,9	6,2	
– THERMO FISHER Indiko/Indiko Plus	6		–	–	
					20 30 40 50 15 25 35 45

figure 6 : Teicoplanine (mg/L) – Nuage de points ensemble des résultats, 2016



7 – Ciclosporine

Le dosage de cet immunosuppresseur a été réalisé par 83 laboratoires (hospitaliers pour 70 % d'entre eux). Ce nombre est comparable à celui de 2015.

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 résultats sont rassemblés dans les tableaux XIV et XV. Le dosage est réalisé par LC-MS/MS (33 % d'utilisateurs) ou par immunoessais (67 % d'utilisateurs).

L'examen des tableaux montre une bonne maîtrise de ces techniques notamment en LC-MS/MS, avec cependant une légère surestimation des résultats avec la technique ACMIA et une dispersion plus importante avec la technique CLIA sur Architect (IS11).

La partie graphique des tableaux et la figure 7 illustrent ces constatations et montrent que la grande majorité des laboratoires obtiennent des résultats acceptables.

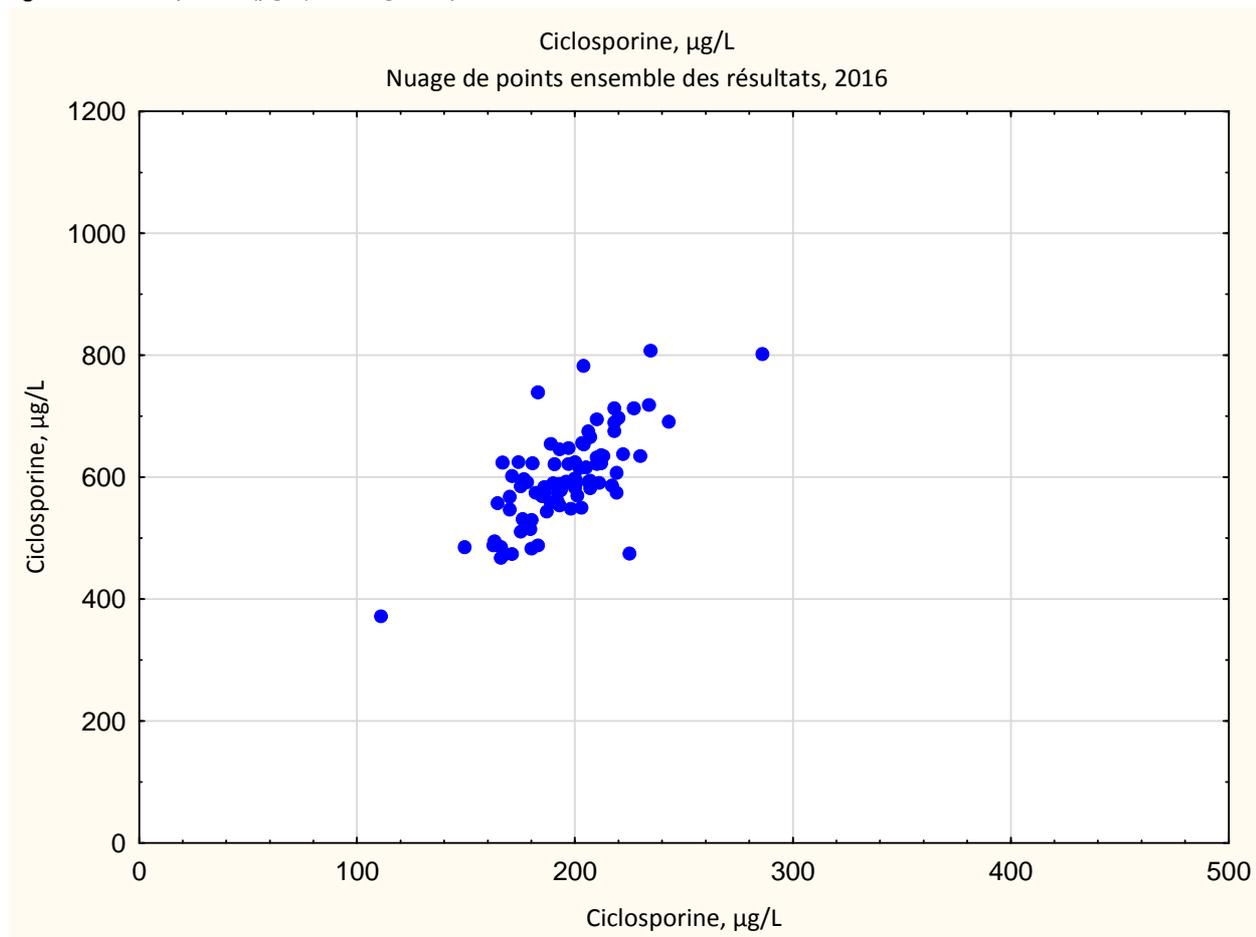
tableau XIV : Ciclosporine (µg/L) – résultats, échantillon IS10

Ciclosporine (µg/L)				IS10	
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (µg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					50 100 150 200 250 300
TOUTES TECHNIQUES	83		195,2	10,7	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	27	32,5	189,8	9,1	
LC-MS/MS	27	32,5	189,8	9,1	
- AB SCIEX 3200 QTRAP LC/MS/MS System	5		-	-	
- AB SCIEX 4500 QTRAP LC/MS/MS System	3		-	-	
- THERMO FISHER Accela LC w/ TSQ Quantum Ultra	2		-	-	
- THERMO FISHER Turbulent Flow w/ TSQ Quantum Ultra	2		-	-	
- WATERS Acquity TQD	3		-	-	
- WATERS Xevo TQD/TQ MS	4		-	-	
- WATERS Xevo TQ-S	2		-	-	
EIA-hétérog, mesure spectrophotométrique (ACMIA)	10	12,0	209,9	6,1	
SIEMENS, Dimension/VISTA Cyclosporin (CSA, CSAE)	10	12,0	209,9	6,1	
- SIEMENS Dimension EXL	2		-	-	
- SIEMENS Dimension VISTA	5		-	-	
- SIEMENS Dimension Xpand Plus w/HM	3		-	-	
EIA-homog, mesure spectrophotométrique (CEDIA)	7	8,4	-	-	
THERMO FISHER, CEDIA Cyclosporine PLUS	7	8,4	-	-	
- BECKMAN COULTER AU480	2		-	-	
- BECKMAN COULTER AU5800	2		-	-	
- ROCHE COBAS C501/502	2		-	-	
EIA-homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	1	1,2	-	-	
ROCHE, INTEGRA 400/800 CSA_II	1	1,2	-	-	
IA, mesure luminométrique (CLIA)	2	2,4	-	-	
SIEMENS, ADVIA Centaur Cyclosporin	2	2,4	-	-	
- SIEMENS ADVIA Centaur/Centaur XP/Centaur XPT	2		-	-	
IA, mesure luminométrique (CMIA, ECLIA)	36	43,4	202,5	9,1	
ABBOTT, ARCHITECT I-Systems iCyclosporin (CMIA)	23	27,7	205,3	10,3	
- ABBOTT ARCHITECT i1000SR/i2000SR	23		205,3	10,3	
ROCHE, Elecsys Cyclosporin (ECLIA)	13	15,7	197,3	6,4	
- ROCHE COBAS E411	2		-	-	
- ROCHE COBAS E601	7		-	-	
- ROCHE COBAS E602	3		-	-	
					50 100 150 200 250 300

tableau XV : Ciclosporine (µg/L) – résultats, échantillon IS11

Ciclosporine (µg/L)		IS11			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (µg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
TOUTES TECHNIQUES	83		594,7	12,1	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	27	32,5	571,6	9,7	
LC-MS/MS	27	32,5	571,6	9,7	
- AB SCIEX 3200 QTRAP LC/MS/MS System	5		-	-	
- AB SCIEX 4500 QTRAP LC/MS/MS System	3		-	-	
- THERMO FISHER Accela LC w/ TSQ Quantum Ultra	2		-	-	
- THERMO FISHER Turbulent Flow w/ TSQ Quantum Ultra	2		-	-	
- WATERS Acquity TQD	3		-	-	
- WATERS Xevo TQD/TQ MS	4		-	-	
- WATERS Xevo TQ-S	2		-	-	
EIA-hétérog, mesure spectrophotométrique (ACMIA)	10	12,0	662,6	10,0	
SIEMENS, Dimension/VISTA Cyclosporin (CSA, CSAE)	10	12,0	662,6	10,0	
- SIEMENS Dimension EXL	2		-	-	
- SIEMENS Dimension VISTA	5		-	-	
- SIEMENS Dimension Xpand Plus w/HM	3		-	-	
EIA-homog, mesure spectrophotométrique (CEDIA)	7	8,4	-	-	
THERMO FISHER, CEDIA Cyclosporine PLUS	7	8,4	-	-	
- BECKMAN COULTER AU480	2		-	-	
- BECKMAN COULTER AU5800	2		-	-	
- ROCHE COBAS C501/502	2		-	-	
EIA-homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	1	1,2	-	-	
ROCHE, INTEGRA 400/800 CSA_II	1	1,2	-	-	
IA, mesure luminométrique (CLIA)	2	2,4	-	-	
SIEMENS, ADVIA Centaur Cyclosporin	2	2,4	-	-	
- SIEMENS ADVIA Centaur/Centaur XP/Centaur XPT	2		-	-	
IA, mesure luminométrique (CMIA, ECLIA)	36	43,4	615,1	10,3	
ABBOTT, ARCHITECT I-Systems iCyclosporin (CMIA)	23	27,7	623,6	14,7	
- ABBOTT ARCHITECT i1000SR/i2000SR	23		623,6	14,7	
ROCHE, Elecsys Cyclosporin (ECLIA)	13	15,7	600,5	4,2	
- ROCHE COBAS E411	2		-	-	
- ROCHE COBAS E601	7		-	-	
- ROCHE COBAS E602	3		-	-	

figure 7 : Ciclosporine (µg/L) – Nuage de points ensemble des résultats, 2016



8 – Tacrolimus

Le dosage de cet immunosuppresseur a été réalisé par 85 laboratoires (hospitaliers pour 70 % d'entre eux). En 2015, ils étaient 76 à avoir effectué le dosage.

Les taux thérapeutiques (ou cibles 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 résultats sont rassemblées dans les tableaux XVI et XVII. Comme pour la ciclosporine, le dosage peut être réalisé par LC-MS/MS ou par immunoessais.

L'examen des tableaux montre une bonne maîtrise de ces techniques.

La partie graphique des tableaux et la figure 8 illustrent ces constatations et montrent que la grande majorité des laboratoires obtiennent des résultats acceptables.

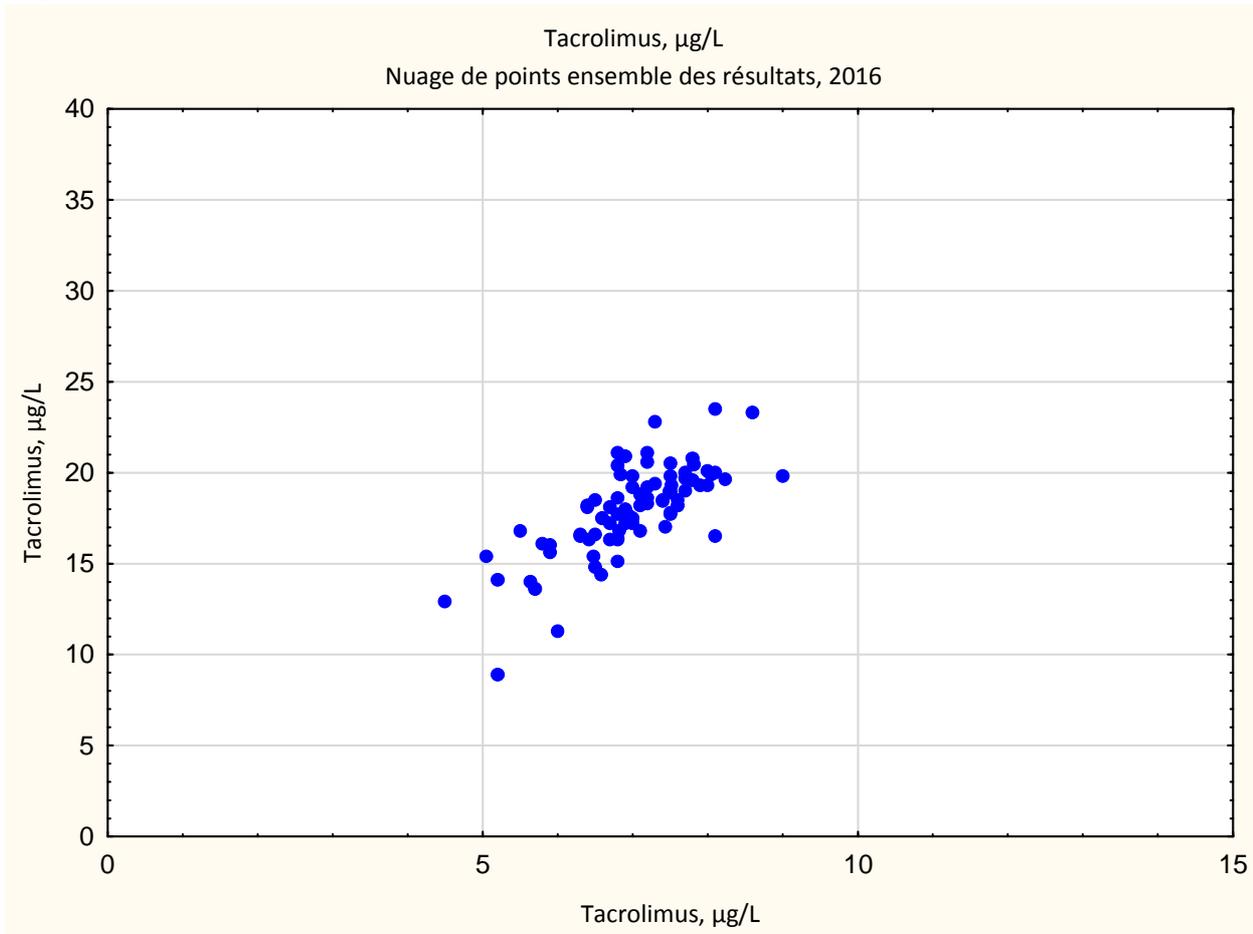
tableau XVI : Tacrolimus (µg/L) – résultats, échantillon IS10

Tacrolimus (µg/L)		IS10			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (µg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
TOUTES TECHNIQUES	85		7,03	10,5	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	27	31,8	6,59	8,9	
LC-MS/MS	27	31,8	6,59	8,9	
- AB SCIEX 3200 QTRAP LC/MS/MS System	6		-	-	
- AB SCIEX 4500 QTRAP LC/MS/MS System	3		-	-	
- THERMO FISHER Accela LC w/ TSQ Quantum Ultra	3		-	-	
- THERMO FISHER Turbulent Flow w/ TSQ Quantum Ultra	2		-	-	
- WATERS Acquity TQD	3		-	-	
- WATERS Xevo TQD/TQ MS	3		-	-	
- WATERS Xevo TQ-S	2		-	-	
EIA-hétérog, mesure spectrophotométrique (ACMIA)	6	7,1	-	-	
SIEMENS, Dimension Tacrolimus (TACR)	6	7,1	-	-	
- SIEMENS Dimension EXL	2		-	-	
- SIEMENS Dimension Xpand Plus w/HM	4		-	-	
EIA-homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	3	3,5	-	-	
SIEMENS, EMIT 2000 Tacrolimus	3	3,5	-	-	
IA, mesure luminométrique (CLIA)	47	55,3	7,28	8,4	
ABBOTT, ARCHITECT I-Systems iTacrolimus	30	35,3	7,04	9,8	
- ABBOTT ARCHITECT i1000SR/i2000SR	30		7,04	9,8	
ROCHE, Elecsys Tacrolimus	17	20,0	7,60	5,4	
- ROCHE COBAS E411	2		-	-	
- ROCHE COBAS E601	12		7,61	4,6	
- ROCHE COBAS E602	2		-	-	
IA, mesure turbidimétrique	2	2,4	-	-	
THERMO FISHER, QMS Tacrolimus	2	2,4	-	-	

tableau XVII : Tacrolimus (µg/L) – résultats, échantillons IS11

Tacrolimus (µg/L)		IS11			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (µg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
TOUTES TECHNIQUES	85		18,1	11,2	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	27	31,8	16,8	10,5	
LC-MS/MS	27	31,8	16,8	10,5	
- AB SCIEX 3200 QTRAP LC/MS/MS System	6		-	-	
- AB SCIEX 4500 QTRAP LC/MS/MS System	3		-	-	
- THERMO FISHER Accela LC w/ TSQ Quantum Ultra	3		-	-	
- THERMO FISHER Turbulent Flow w/ TSQ Quantum Ultra	2		-	-	
- WATERS Acquity TQD	3		-	-	
- WATERS Xevo TQD/TQ MS	3		-	-	
- WATERS Xevo TQ-S	2		-	-	
EIA-hétérog, mesure spectrophotométrique (ACMIA)	6	7,1	-	-	
SIEMENS, Dimension Tacrolimus (TACR)	6	7,1	-	-	
- SIEMENS Dimension EXL	2		-	-	
- SIEMENS Dimension Xpand Plus w/HM	4		-	-	
EIA-homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	3	3,5	-	-	
SIEMENS, EMIT 2000 Tacrolimus	3	3,5	-	-	
IA, mesure luminométrique (CLIA)	47	55,3	18,8	8,0	
ABBOTT, ARCHITECT I-Systems iTacrolimus	30	35,3	18,5	11,6	
- ABBOTT ARCHITECT i1000SR/i2000SR	30		18,5	11,6	
ROCHE, Elecsys Tacrolimus	17	20,0	19,1	5,0	
- ROCHE COBAS E411	2		-	-	
- ROCHE COBAS E601	12		19,3	4,5	
- ROCHE COBAS E602	2		-	-	
IA, mesure turbidimétrique	2	2,4	-	-	
THERMO FISHER, QMS Tacrolimus	2	2,4	-	-	

figure 8 : Tacrolimus ($\mu\text{g/L}$) – Nuage de points ensemble des résultats, 2016



9 – Sirolimus

Le dosage de cet immunosuppresseur a été réalisé par un petit nombre de laboratoires (n = 35), hospitaliers pour 91 % d'entre eux. Ce nombre est superposable à celui de 2015.

Les taux thérapeutiques (ou cibles 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 résultats sont rassemblés dans les tableaux XVIII et XIX. Le dosage est réalisé par LC-MS/MS (89 % des participants) ou par immunoessais sur Architect d'Abbott (11 % des participants).

L'examen des tableaux montre qu'au sein du groupe LC-MS/MS, il existe une dispersion des résultats avec toutefois des CV restant inférieurs à 20 %.

La figure 9 illustre ces constatations et objective par ailleurs deux groupes de résultats bien séparés, ceux de la LC-MS/MS et ceux du kit d'immunoessai Abbott.

Déjà constatée et indiquée dans les enquêtes précédents, cette variabilité des résultats selon les méthodes utilisées est connue et a fait l'objet en 2010 d'une information/recommandation sur le site de l'ANSM. Un courrier détaillant ces recommandations a été adressé aux professionnels de santé. Le document est disponible à l'adresse suivante :

<http://www.ansm.sante.fr/content/download/24735/327853/version/1/file/lp-100225-Rapamune.pdf>

La dispersion des valeurs des concentrations obtenues par ces différentes méthodes montre qu'elles ne sont pas interchangeables, les résultats dépendant de la méthode de dosage utilisée.

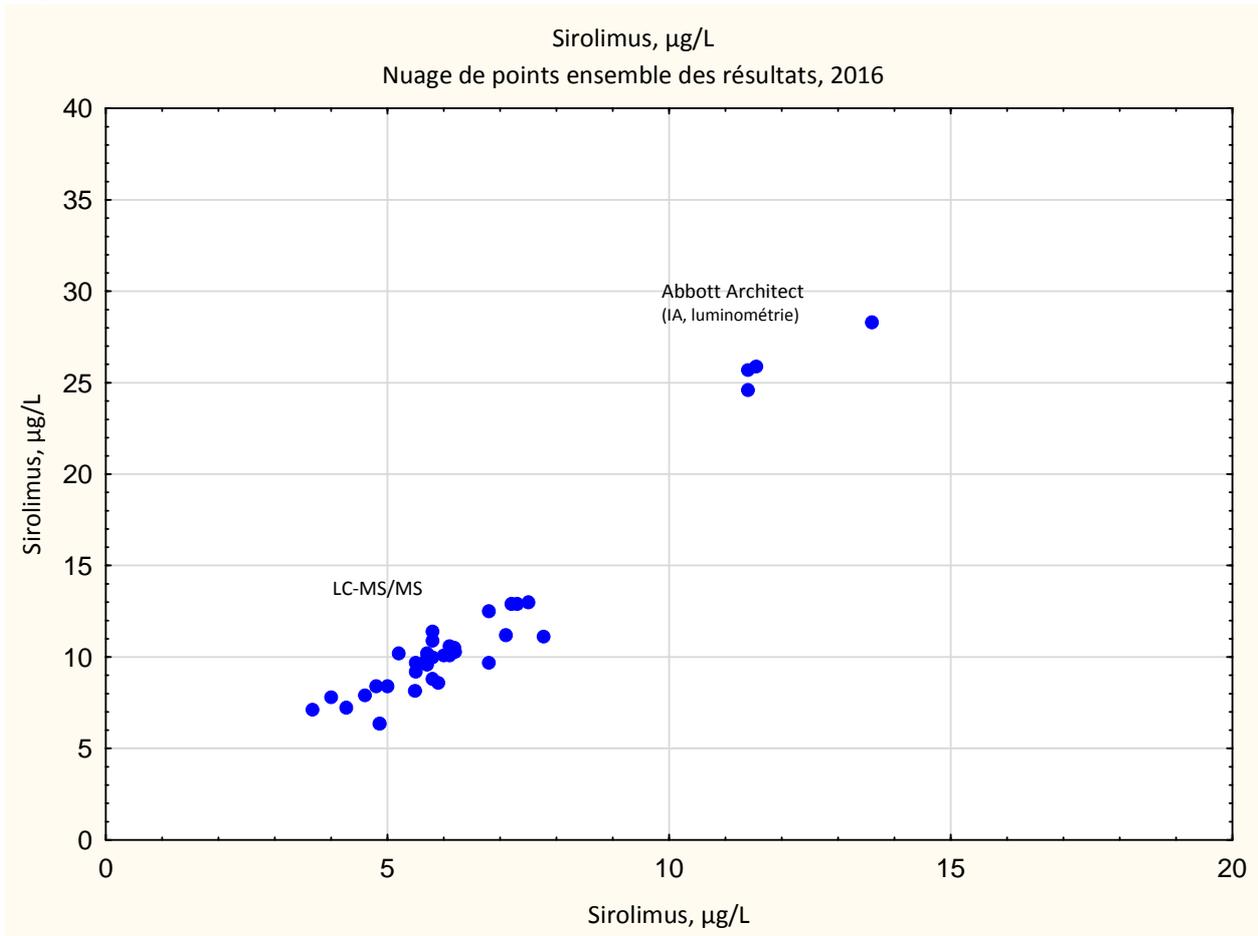
tableau XVIII : Sirolimus (µg/L) – résultats, échantillon IS10

Sirolimus (µg/L)			IS10		
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (µg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					0 2 4 6 8 10 12
TOUTES TECHNIQUES	35		6,14	20,4	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	31	88,6	5,88	16,6	
LC-MS/MS	31	88,6	5,88	16,6	
- AB SCIEX 3200 QTRAP LC/MS/MS System	6		-	-	
- AB SCIEX 4000 QTRAP LC/MS/MS System	2		-	-	
- AB SCIEX 4500 QTRAP LC/MS/MS System	3		-	-	
- THERMO FISHER Accela LC w/ TSQ Quantum Ultra	4		-	-	
- THERMO FISHER Turbulent Flow w/ TSQ Quantum Ultra	2		-	-	
- WATERS Acquity TQD	2		-	-	
- WATERS Xevo TQD/TQ MS	6		-	-	
- WATERS Xevo TQ-S	2		-	-	
IA, mesure luminométrique (CMIA)	4	11,4	-	-	
ABBOTT, ARCHITECT I-Systems iSirolimus	4	11,4	-	-	
- ABBOTT ARCHITECT i1000SR/i2000SR	4		-	-	
					0 2 4 6 8 10 12

tableau XIX : Sirolimus (µg/L) – résultats, échantillons IS11

Sirolimus (µg/L)			IS11		
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (µg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					2 4 6 8 10 12 14 16 18
TOUTES TECHNIQUES	35		10,3	22,3	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	31	88,6	9,8	18,6	
LC-MS/MS	31	88,6	9,8	18,6	
- AB SCIEX 3200 QTRAP LC/MS/MS System	6		-	-	
- AB SCIEX 4000 QTRAP LC/MS/MS System	2		-	-	
- AB SCIEX 4500 QTRAP LC/MS/MS System	3		-	-	
- THERMO FISHER Accela LC w/ TSQ Quantum Ultra	4		-	-	
- THERMO FISHER Turbulent Flow w/ TSQ Quantum Ultra	2		-	-	
- WATERS Acquity TQD	2		-	-	
- WATERS Xevo TQD/TQ MS	6		-	-	
- WATERS Xevo TQ-S	2		-	-	
IA, mesure luminométrique (CMIA)	4	11,4	-	-	
ABBOTT, ARCHITECT I-Systems iSirolimus	4	11,4	-	-	
- ABBOTT ARCHITECT i1000SR/i2000SR	4		-	-	
					2 4 6 8 10 12 14 16 18

figure 9 : Sirolimus ($\mu\text{g/L}$) – Nuage de points ensemble des résultats, 2016



10 – Evérolimus

Le dosage de cet immunosuppresseur a été réalisé par un petit nombre de laboratoire (n = 34), hospitaliers pour 94 % d'entre eux. Ce nombre est superposable à celui de 2015.

Les taux thérapeutiques (ou cibles 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 résultats sont rassemblés dans les tableaux XX et XXI. Le dosage est réalisé par LC-MS/MS (97 % des participants) ou par immunoessai (3 % des participants et un seul kit utilisé, le kit QMS Everolimus de Thermo Fisher).

L'examen des tableaux montre que pour le groupe LC-MS/MS, la dispersion inter-laboratoires est correcte, avec des résultats pour la majorité situés dans la zone d'acceptabilité et cohérents en regard de l'interprétation clinique.

La partie graphique des tableaux et la figure 10 illustrent ces constatations.

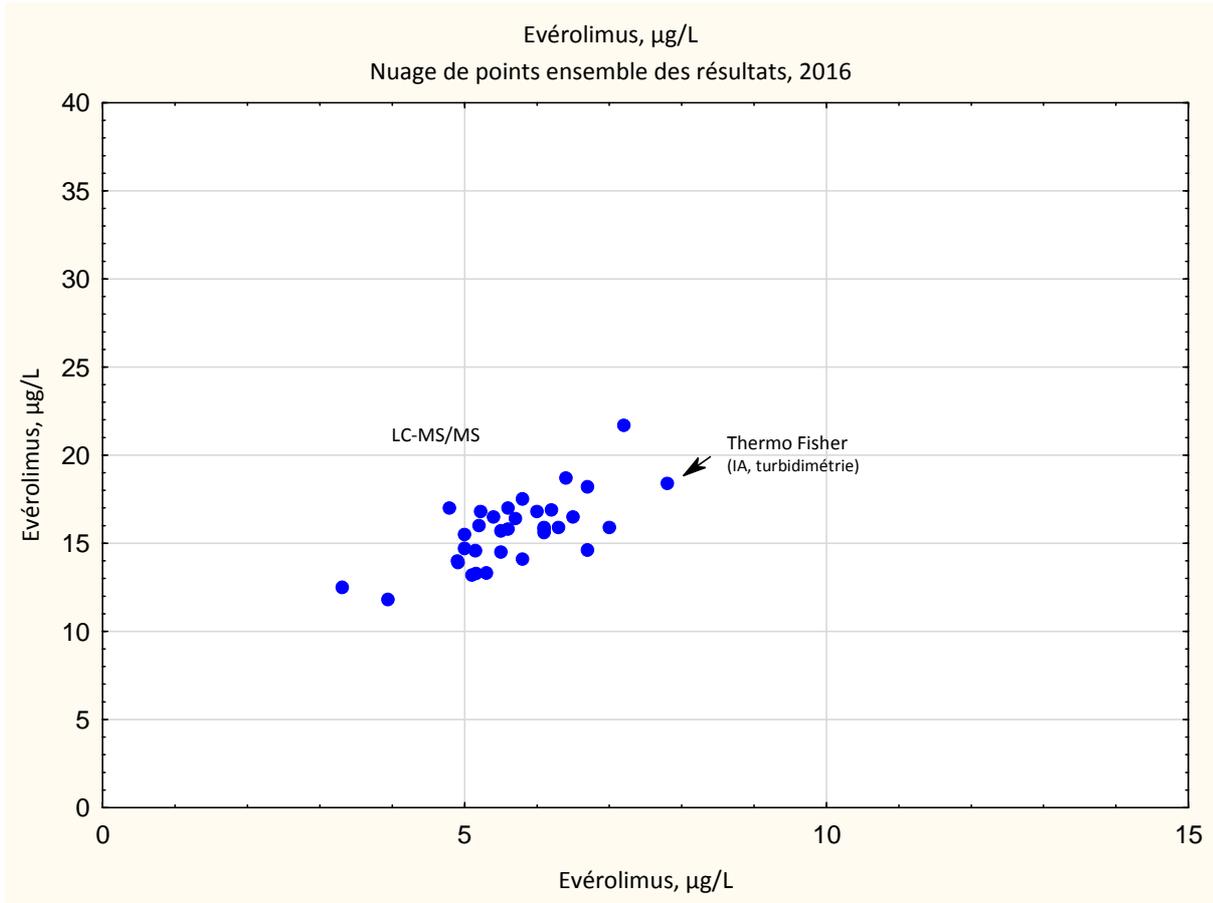
tableau XX : Evérolimus (µg/L) – résultats, échantillon IS10

Evérolimus (µg/L)			IS10		
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (µg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					3 5 7 9 2 4 6 8 10
TOUTES TECHNIQUES	34		5,69	14,0	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	33	97,1	5,65	13,4	
LC-MS/MS	33	97,1	5,65	13,4	
- AB SCIEX 3200 QTRAP LC/MS/MS System	6		-	-	
- AB SCIEX 4500 QTRAP LC/MS/MS System	3		-	-	
- THERMO FISHER Accela LC w/ TSQ Quantum Ultra	4		-	-	
- THERMO FISHER Turbulent Flow w/ TSQ Quantum Ultra	2		-	-	
- WATERS Acquity TQD	4		-	-	
- WATERS Xevo TQD/TQ MS	6		-	-	
- WATERS Xevo TQ-S	2		-	-	
IA, mesure turbidimétrique	1	2,9	-	-	
THERMO FISHER, QMS Everolimus	1	2,9	-	-	
					3 5 7 9 2 4 6 8 10

tableau XXI : Evérolimus (µg/L) – résultats, échantillons IS11

Evérolimus (µg/L)			IS11		
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (µg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					8 12 16 20 24 6 10 14 18 22
TOUTES TECHNIQUES	34		15,6	11,4	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	33	97,1	15,5	10,9	
LC-MS/MS	33	97,1	15,5	10,9	
- AB SCIEX 3200 QTRAP LC/MS/MS System	6		-	-	
- AB SCIEX 4500 QTRAP LC/MS/MS System	3		-	-	
- THERMO FISHER Accela LC w/ TSQ Quantum Ultra	4		-	-	
- THERMO FISHER Turbulent Flow w/ TSQ Quantum Ultra	2		-	-	
- WATERS Acquity TQD	4		-	-	
- WATERS Xevo TQD/TQ MS	6		-	-	
- WATERS Xevo TQ-S	2		-	-	
IA, mesure turbidimétrique	1	2,9	-	-	
THERMO FISHER, QMS Everolimus	1	2,9	-	-	
					8 12 16 20 24 6 10 14 18 22

figure 9 : Evérolimus (µg/L) – Nuage de points ensemble des résultats, 2016



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
IA : Immunoassay
LC-MS/MS : Liquid chromatography with tandem mass spectrometry (chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem)
LC-UV : liquid chromatography with ultraviolet detection (chromatographie liquide couplée à la détection UV)

Bibliographie

1. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *European Heart Journal* 2008; 29: 2388-2442.
2. Haute autorité de santé (HAS). Avis de la commission de la transparence (29/03/2006, 07/11/2011). TERALITHE 250 mg, comprimé sécable & TERALITHE LP 400 mg, comprimé sécable à libération prolongée. Disponible sur www.has-sante.fr.
3. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) - Résumé des caractéristiques du produit (14/05/2008). TERALITHE 250 mg, comprimé sécable & TERALITHE LP 400 mg, comprimé sécable à libération prolongée. Disponible sur www.ansm.sante.fr.
4. 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.
5. 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.