

# Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale

**Dosage des médicaments**

**11MED1**

**juin 2011**

**Digoxine  
Lithium  
Acide valproïque  
Carbamazépine  
Phénobarbital  
Amikacine  
Vancomycine  
Ciclosporine**

**Octobre 2013**

Jean-Marc HATTCHOUEL (ANSM<sup>1</sup>)  
Isabelle MOREL (CHU Rennes), Olivier TRIBUT (CHU Rennes)

<sup>1</sup>L'ANSM se substitue à l'Afssaps depuis le 1<sup>er</sup> mai 2012.

Expédition : 15 juin 2011  
Clôture : 11 juillet 2011  
Edition des comptes-rendus individuels : 18 octobre 2011  
Paramètres contrôlés :

- **M18 : Digoxine, Lithium, Acide valproïque, Carbamazépine, Phénobarbital, Amikacine, Vancomycine.**
- **IS2 : Ciclosporine.**

Nombre de laboratoires concernés\* : 1404  
Nombre de laboratoires participants\*\* : 1353

\* Laboratoires ayant déclaré à l'ANSM 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

Cette opération a eu lieu en juin 2011 et a porté sur les analyses suivantes : digoxine, lithium, acide valproïque, carbamazépine, phénobarbital, amikacine, vancomycine et ciclosporine. Ces molécules médicamenteuses font l'objet d'un suivi thérapeutique systématique en pratique courante.

Sur les 1404 laboratoires inscrits pour cette opération, 1353 ont participé pour une ou plusieurs de ces analyses.

La digoxine est la molécule dosée par le plus grand nombre de laboratoires (78%). La concentration assez basse a mis en difficulté un certain nombre de systèmes analytiques, pour lesquels la dispersion inter-laboratoires est importante. La concentration se trouve peut-être proche de la limite de détection pour certaines techniques.

Le dosage du lithium a été réalisé par près de la moitié des laboratoires. Les résultats observés sont globalement satisfaisants en termes de précision et de justesse des techniques.

Le dosage des antiépileptiques (acide valproïque, carbamazépine, phénobarbital), réalisé respectivement par 54%, 37% et 32% des laboratoires, a montré dans l'ensemble des résultats corrects.

Le dosage des antibiotiques (amikacine, vancomycine) a été réalisé respectivement par seulement 19% et 24% des laboratoires. L'usage peu répandu en « ville » de ces antibiotiques explique le faible nombre de laboratoires effectuant ces dosages. Les résultats ont montré dans l'ensemble une bonne maîtrise des techniques de dosage de ces antibiotiques.

Le dosage de la ciclosporine a été réalisé par seulement 8% des laboratoires. Le suivi thérapeutique peu répandu en « ville » explique le très faible nombre de laboratoires réalisant ce dosage. Du fait de leur facilité d'emploi, les techniques immunologiques sont préférentiellement employées (90% d'utilisateurs), supplantant très largement les techniques chromatographiques type LC-MS/MS (10%), dans le dosage en pratique courante de cette molécule. Les résultats ont montré, à quelques exceptions près, une précision correcte de ces techniques. Sur cet échantillon surchargé, on a pu noter néanmoins que certaines techniques immunologiques tendaient à surestimer les concentrations en ciclosporine par rapport aux méthodes chromatographiques (LC-MS/MS en particulier).

## Définition des échantillons

### 1 – Echantillon M18

Il s'agit d'un sérum d'origine humaine, sous forme lyophilisée, pour le dosage des médicaments suivants : digoxine, lithium, acide valproïque, carbamazépine, phénobarbital, amikacine, vancomycine.

### 2 – Echantillon IS2

Il s'agit d'un échantillon de sang total d'origine humaine, sous forme lyophilisée, pour le dosage de la ciclosporine. Ce sang total « ciclosporine-free » a été surchargé en ciclosporine (ajout dosé de ciclosporine).

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 les experts.

## 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 ou appareil :

- élimination des valeurs aberrantes sur l'effectif brut par la méthode de Tukey ;
- calcul de la valeur cible (moyenne, médiane). La moyenne est obtenue après une double troncature à deux écarts-types ; cette double troncature permet d'éliminer les valeurs extrêmes. La concordance entre moyenne et médiane est vérifiée.
- l'écart-type (ET) et le coefficient de variation (CV) obtenus par méthodes paramétriques (ou non paramétriques) sont considérés comme représentatifs de la dispersion des résultats.
- ces calculs sont réalisés si l'effectif du groupe est supérieur ou égal à 10 (sauf exceptions).

Dans les tableaux, les résultats sont présentés par groupe technique, par technique et par appareil lorsque le nombre d'utilisateurs est supérieur ou égal à 10 (sauf exceptions). 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.

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). Les limites acceptables 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	M18	IS2
Digoxine	20%	/
Lithium	18%	/
Acide valproïque	18%	/
Carbamazépine	18%	/
Phénobarbital	18%	/
Amikacine	18%	/
Vancomycine	18%	/
Ciclosporine	/	16%

## Résultats des participants

### 1 – Digoxine

Il s'agit de la molécule médicamenteuse dosée par le plus grand nombre de laboratoires : 1050, soit 78% des participants.

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 ; selon les recommandations actuelles [1], les concentrations sériques thérapeutiques cibles doivent être comprises entre **0,6 et 1,2 µg/L** ;
- 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.

De nombreuses méthodes de dosage sont disponibles. Elles sont détaillées dans le tableau II. Par rapport à 2010, peu de changement, hormis la disparition de la méthode FPIA, qui était en place sur les analyseurs TDx (Abbott).

Pour certaines techniques, la concentration du sérum en digoxine était trop basse (inférieure à leur limite de quantification) ; quelques laboratoires ont rendu (parfois mais pas toujours) des valeurs : « < 0,40 » (Vitros\*), « < 0,30 » (Architect « i »\*\*). Ces résultats n'ont pas pu être pris en compte.

Cette concentration assez basse (~ **0,5 µg/L**) met en difficulté un grand nombre de systèmes analytiques : l'examen de la partie graphique du tableau montre que, pour beaucoup de techniques, la dispersion inter-laboratoires n'est pas maîtrisée ; les CV sont élevés, jusqu'à 20,5%. A noter que certaines techniques conduisent à des résultats très homogènes, avec un CV compris entre 3 et 8%. On note quelques problèmes de justesse : les valeurs cibles vont de 0,37 à 0,62 µg/L.

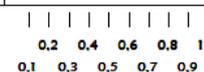
Le tableau II illustre bien ces constatations : la comparaison de l'amplitude des barres horizontales (dispersion inter-laboratoires) aux limites acceptables (traits verticaux de part et d'autre de la moyenne) montre les difficultés rencontrées par de nombreux laboratoires, qui doivent améliorer leur maîtrise de ce dosage.

\*Pour l'analyseur Vitros, la fiche technique rapporte « *gamme de mesure (linéarité) : 0,40-4,00 µg/L* »

\*\*Pour l'analyseur Architect « i », la fiche technique rapporte « *limite de détection ≤ 0.3 ng/mL (= µg/L)* ».

tableau II : Digoxine (µg/L) – résultats

Digoxine (µg/L)		M18			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (µg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					0.2 0.4 0.6 0.8 1 0.1 0.3 0.5 0.7 0.9
<b>TOUTES TECHNIQUES</b>	<b>1050</b>		<b>0,50</b>	<b>17,1</b>	
<b>CHIMILUMINESCENCE (CLIA)</b>	<b>112</b>	<b>10,7</b>	<b>0,56</b>	<b>11,6</b>	
<b>SIEMENS, ADVIA Centaur series</b>	<b>79</b>	<b>7,5</b>	<b>0,53</b>	<b>10,4</b>	
– SIEMENS ADVIA Centaur/Centaur XP	75		0,53	9,7	
<b>SIEMENS, Dimension Vista   LOCI Digoxin</b>	<b>20</b>	<b>1,9</b>	<b>0,62</b>	<b>3,2</b>	
– SIEMENS Dimension Vista	20		0,62	3,2	
<b>SIEMENS, Immulite series</b>	<b>13</b>	<b>1,2</b>	<b>0,61</b>	<b>11,8</b>	
– SIEMENS Immulite 2000/2000 XPi	12		0,61	11,9	
<b>CHIMILUMINESCENCE (CMIA)</b>	<b>70</b>	<b>6,7</b>	<b>0,37</b>	<b>6,7</b>	
<b>ABBOTT, Architect "I" series   IDigoxIn</b>	<b>70</b>	<b>6,7</b>	<b>0,37</b>	<b>6,7</b>	
– ABBOTT Architect i1000SR & i2000SR	70		0,37	6,7	
<b>ELECTROCHIMILUMINESCENCE (ECLIA)</b>	<b>94</b>	<b>9,0</b>	<b>0,53</b>	<b>8,3</b>	
<b>ROCHE, Elecsys/Modular E/cobas "e" séries</b>	<b>94</b>	<b>9,0</b>	<b>0,53</b>	<b>8,3</b>	
– ROCHE cobas e601 (cobas 6000 series)	49		0,53	9,1	
– ROCHE Modular E (170)/EE	25		0,53	8,3	
<b>IMMUNO-ENZYMO, mesure fluorimétrique</b>	<b>25</b>	<b>2,4</b>	<b>0,55</b>	<b>14,7</b>	
<b>ABBOTT, AxSYM   Digoxine III</b>	<b>25</b>	<b>2,4</b>	<b>0,55</b>	<b>14,7</b>	
– ABBOTT AxSYM / AxSYM +	25		0,55	14,7	
<b>IMMUNO-ENZYMO, mesure fluorimétrique</b>	<b>267</b>	<b>25,4</b>	<b>0,43</b>	<b>12,5</b>	
<b>ABBOTT, AxSYM   Digoxine II</b>	<b>61</b>	<b>5,8</b>	<b>0,55</b>	<b>14,4</b>	
– ABBOTT AxSYM / AxSYM +	61		0,55	14,4	
<b>BIOMERIEUX, Vidas</b>	<b>206</b>	<b>19,6</b>	<b>0,42</b>	<b>9,5</b>	
– BIOMERIEUX mini Vidas	42		0,41	10,4	
– BIOMERIEUX Vidas	164		0,42	9,8	
<b>IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique</b>	<b>91</b>	<b>8,7</b>	<b>0,54</b>	<b>8,4</b>	
<b>BECKMAN COULTER, Access/Dxl series</b>	<b>91</b>	<b>8,7</b>	<b>0,54</b>	<b>8,4</b>	
– BECKMAN COULTER Access/Access 2	36		0,53	9,2	
– BECKMAN COULTER UniCel Dxl 600/800	49		0,54	8,2	
<b>IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrophotométrique</b>	<b>84</b>	<b>8,0</b>	<b>0,49</b>	<b>12,2</b>	
<b>SIEMENS, Dimension series</b>	<b>84</b>	<b>8,0</b>	<b>0,49</b>	<b>12,2</b>	
– SIEMENS Dimension RxL/RxL Max w/HM	45		0,50	13,2	
– SIEMENS Dimension Xpand w/HM	31		0,49	10,8	
<b>IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrorélectométrique</b>	<b>40</b>	<b>3,8</b>	<b>0,43</b>	<b>14,8</b>	
<b>ORTHO-CD, Vitros series   DGXN</b>	<b>40</b>	<b>3,8</b>	<b>0,43</b>	<b>14,8</b>	
– ORTHO-CD Vitros 5600	21		0,42	9,5	
<b>IMMUNO-TURBIDIMETRIE</b>	<b>267</b>	<b>25,4</b>	<b>0,57</b>	<b>12,4</b>	
<b>ABBOTT, Architect "c" series   Multigent Digoxin</b>	<b>47</b>	<b>4,5</b>	<b>0,56</b>	<b>5,6</b>	
– ABBOTT Architect c8000	38		0,56	5,9	
<b>BECKMAN COULTER, AU series</b>	<b>2</b>	<b>0,2</b>	—	—	
<b>BECKMAN COULTER, Synchron/DxC series</b>	<b>21</b>	<b>2,0</b>	<b>0,44</b>	<b>20,5</b>	
<b>ELITECH (BIOKIT), Quantex Digoxine</b>	<b>1</b>	<b>0,1</b>	—	—	
<b>ROCHE, Hitachi/Modular   Tina-quant Digoxin</b>	<b>8</b>	<b>0,8</b>	—	—	
<b>ROCHE, Integra/cobas "c" series   Online TDM (DIG)</b>	<b>177</b>	<b>16,9</b>	<b>0,57</b>	<b>12,9</b>	
– ROCHE cobas c501 (cobas 6000 series)	114		0,57	13,2	
– ROCHE Cobas Integra 400/400 +	27		0,56	14,1	
– ROCHE Cobas Integra 800	33		0,59	13,0	
<b>SIEMENS, ADVIA Chemistry series</b>	<b>5</b>	<b>0,5</b>	—	—	
<b>THERMO Sc. (MICROGENICS), DRI Digoxine</b>	<b>6</b>	<b>0,6</b>	—	—	



## 2 – Lithium

Le dosage du lithium a été réalisé par 661 laboratoires, soit 49% des participants.

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

Les méthodes de dosage sont détaillées dans le tableau III. Les techniques colorimétriques supplantent désormais largement les autres techniques (potentiométrie, photométrie de flamme ou spectrométrie d'absorption atomique) dans la détermination en pratique courante de cette molécule, puisqu'elles représentent maintenant près de 66% du parc contre 54% en 2010.

La concentration assez basse du sérum en lithium (~ **0,4 mmol/L**), infra-thérapeutique, a posé dans l'ensemble peu de problèmes aux laboratoires (tableau III) :

- la précision inter-laboratoires des différentes techniques apparaît dans l'ensemble satisfaisante ( $CV \leq 9\%$  pour trois-quarts d'entre elles) ; certaines techniques étant toutefois plus précises que d'autres, comme l'objectivent les CV qui sont compris entre 4 et 12%.

- la justesse des techniques peut raisonnablement 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 sur l'analyseur IL 943 (0,43 mmol/L). Ainsi, on peut noter, pour le sérum testé, que la technique Vitros (Ortho-CD) conduit, en moyenne, à des résultats un peu plus élevés que l'ensemble (dans le cas présent, +19%) ; cette tendance a déjà été observée lors des précédentes enquêtes.

Le tableau III illustre ces constatations et montre la bonne précision de certaines techniques ou appareils, ainsi que les quelques écarts de justesse (analyseurs Vitros).

tableau III : Lithium (mmol/L) – résultats

Lithium (mmol/L)		M18			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mmol/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					0,1 0,2 0,3 0,4 0,5 0,6 0,7
<b>TOUTES TECHNIQUES</b>	<b>661</b>		<b>0,43</b>	<b>9,1</b>	
<b>COLORIMETRIE, mesure spectrophotométrique UV</b>	<b>339</b>	<b>51,3</b>	<b>0,42</b>	<b>7,2</b>	
<b>ABBOTT, Architect "c" series   Multigent Lithium</b>	<b>63</b>	<b>9,5</b>	<b>0,43</b>	<b>5,8</b>	
– ABBOTT Architect c8000	54		0,43	5,7	
<b>DIAZYME, Lithium LS (enzymatic)</b>	<b>1</b>	<b>0,2</b>	—	—	
<b>ELITECH, Lithium SL</b>	<b>1</b>	<b>0,2</b>	—	—	
<b>RANDOX, Lithium</b>	<b>2</b>	<b>0,3</b>	—	—	
<b>ROCHE, cobas "c" series   Lithium (LI) (colorimétrie)</b>	<b>110</b>	<b>16,6</b>	<b>0,42</b>	<b>5,4</b>	
– ROCHE cobas c501 (cobas 6000 series)	100		0,42	5,2	
<b>SIEMENS, ADVIA Chemistry series</b>	<b>37</b>	<b>5,6</b>	<b>0,43</b>	<b>9,2</b>	
– SIEMENS ADVIA 1650/1800	31		0,42	9,4	
<b>SIEMENS, Dimension series &amp; Vista</b>	<b>75</b>	<b>11,3</b>	<b>0,43</b>	<b>6,5</b>	
– SIEMENS Dimension RxL/RxL Max w/HM	31		0,43	6,0	
– SIEMENS Dimension Vista	12		0,46	3,7	
– SIEMENS Dimension Xpand w/HM	25		0,41	6,3	
<b>THERMO Sc., Infinity Lithium</b>	<b>48</b>	<b>7,3</b>	<b>0,38</b>	<b>5,3</b>	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 600/600i	16		0,38	4,3	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 800	19		0,37	5,0	
<b>COLORIMETRIE, mesure spectrorélectrométrique</b>	<b>95</b>	<b>14,4</b>	<b>0,51</b>	<b>5,8</b>	
<b>ORTHO-CD, Vitros series   Li &amp; Li DT</b>	<b>95</b>	<b>14,4</b>	<b>0,51</b>	<b>5,8</b>	
– ORTHO-CD Vitros 250	15		0,50	4,5	
– ORTHO-CD Vitros 350	33		0,51	4,9	
– ORTHO-CD Vitros 5,1 FS	24		0,53	4,8	
– ORTHO-CD Vitros 5600	22		0,52	8,2	
<b>PHOTOMETRIE DE FLAMME, avec étalon interne</b>	<b>67</b>	<b>10,1</b>	<b>0,44</b>	<b>7,3</b>	
<b>BIOCODE HYCEL, PHF 90-106/8-Ionocal (photo. flamme)</b>	<b>38</b>	<b>5,7</b>	<b>0,44</b>	<b>9,9</b>	
– BIOCODE HYCEL PHF 104-Pass'ions	14		0,46	8,2	
<b>INSTR. LABORATORY (IL), IL 943 (photo. flamme)</b>	<b>28</b>	<b>4,2</b>	<b>0,43</b>	<b>4,2</b>	
– INSTR. LABORATORY IL 943 (flame photometer)	28		0,43	4,2	
<b>SIEMENS, Corning 480 (photo. flamme)</b>	<b>1</b>	<b>0,2</b>	—	—	
<b>PHOTOMETRIE DE FLAMME, sans étalon Interne</b>	<b>1</b>	<b>0,2</b>	—	—	
<b>POTENTIOMETRIE DIRECTE</b>	<b>148</b>	<b>22,4</b>	<b>0,42</b>	<b>7,4</b>	
<b>BIOCODE HYCEL, EasyLyte   ISE direct</b>	<b>2</b>	<b>0,3</b>	—	—	
<b>INSTR. LABORATORY (IL), ILyte analyseurs   ISE direct</b>	<b>17</b>	<b>2,6</b>	<b>0,48</b>	<b>11,5</b>	
– INSTR. LABORATORY ILyte	17		0,48	11,5	
<b>MENARINI, Spotlyte   ISE direct</b>	<b>4</b>	<b>0,6</b>	—	—	
<b>NOVA Biomedical, Nova analyseurs   ISE direct</b>	<b>17</b>	<b>2,6</b>	<b>0,37</b>	<b>4,9</b>	
<b>ROCHE, AVL 9180 series   ISE SnapPak</b>	<b>8</b>	<b>1,2</b>	—	—	
<b>ROCHE, Integra series   ISE direct</b>	<b>66</b>	<b>10,0</b>	<b>0,42</b>	<b>4,1</b>	
– ROCHE Cobas Integra 400/400 +	32		0,42	4,3	
– ROCHE Cobas Integra 800	34		0,42	4,3	
<b>THERMO Sc., Konelab series   ISE direct</b>	<b>34</b>	<b>5,1</b>	<b>0,42</b>	<b>9,5</b>	
– THERMO Sc. Konelab 30/i & PRIME 30/i	15		0,42	10,6	
– THERMO Sc. Konelab 60/i & PRIME 60/i	11		0,41	6,1	
<b>SPECTROMETRIE D'ABSORPTION ATOMIQUE (SAA)</b>	<b>11</b>	<b>1,7</b>	<b>0,44</b>	<b>6,2</b>	

### 3 – Acide valproïque

Le dosage de cet antiépileptique a été réalisé par 730 laboratoires, soit 54% des participants, ce qui indique que ce dosage est encore pratiqué par une majorité de laboratoires.

A l'équilibre, la concentration thérapeutique cible doit généralement être comprise entre **50 et 100 mg/L** [4].

De nombreuses méthodes de dosage sont disponibles (séparatives, chimiluminescence, EMIT...), détaillées dans le tableau IV. Les techniques immunologiques restent les techniques de choix pour la détermination en pratique courante de cette molécule, avec en première ligne l'immuno-turbidimétrie et la FPIA, qui représentent à elles seules plus de la moitié du parc utilisateur (53% contre 60% en 2010).

La concentration basse (~ **36 mg/L**), infra-thérapeutique, a posé peu de problèmes aux laboratoires. L'examen du tableau IV montre que, pour la plupart des techniques, la dispersion inter-laboratoires et la justesse sont correctement maîtrisées. La partie graphique illustre bien ces constatations et montre que la grande majorité des laboratoires obtient des résultats acceptables.

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

Acide valproïque (mg/L)			M18											
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET									
					15	20	25	30	35	40	45	50	55	
<b>TOUTES TECHNIQUES</b>	<b>730</b>		<b>35,6</b>	<b>5,3</b>										
<b>CEDIA</b>	<b>24</b>	<b>3,3</b>	<b>36,0</b>	<b>4,4</b>										
<b>BECKMAN COULTER, AU series</b>	<b>7</b>	<b>1,0</b>	—	—										
<b>THERMO Sc. (MICROGENICS), CEDIA Valproic Acid</b>	<b>12</b>	<b>1,6</b>	<b>36,3</b>	<b>5,2</b>										
<b>THERMO Sc., Konelab series</b>	<b>5</b>	<b>0,7</b>	—	—										
<b>CHIMILUMINESCENCE (CLIA)</b>	<b>79</b>	<b>10,8</b>	<b>35,3</b>	<b>4,0</b>										
<b>SIEMENS, ADVIA Centaur series</b>	<b>62</b>	<b>8,5</b>	<b>35,6</b>	<b>3,8</b>										
–SIEMENS ADVIA Centaur/Centaur XP	58		35,6	3,8										
<b>SIEMENS, Immulite series</b>	<b>17</b>	<b>2,3</b>	<b>34,1</b>	<b>2,8</b>										
–SIEMENS Immulite 2000/2000 XPi	14		34,2	2,7										
<b>CHIMILUMINESCENCE (CMIA)</b>	<b>83</b>	<b>11,4</b>	<b>37,3</b>	<b>5,4</b>										
<b>ABBOTT, Architect "I" series   IValproic acid</b>	<b>83</b>	<b>11,4</b>	<b>37,3</b>	<b>5,4</b>										
–ABBOTT Architect i1000SR & i2000SR	83		37,3	5,4										
<b>EMIT</b>	<b>156</b>	<b>21,4</b>	<b>35,5</b>	<b>6,2</b>										
<b>ORTHO-CD, Vitros 5,1 FS/5600   VALP</b>	<b>21</b>	<b>2,9</b>	<b>36,9</b>	<b>3,5</b>										
–ORTHO-CD Vitros 5600	16		37,0	3,0										
<b>ROCHE, cobas "c" series   Online TDM (VALP2)</b>	<b>121</b>	<b>16,6</b>	<b>35,4</b>	<b>6,5</b>										
–ROCHE cobas c501 (cobas 6000 series)	112		35,3	6,7										
<b>ROCHE, Hitachi/Modular   Online TDM VA</b>	<b>12</b>	<b>1,6</b>	<b>33,9</b>	<b>7,1</b>										
–ROCHE Modular P/PP/DP	10		33,5	7,1										
<b>SIEMENS, Syva EMIT 2000 Valproic Acid assay</b>	<b>2</b>	<b>0,3</b>	—	—										
<b>IMMUNO-TURBIDIMETRIE</b>	<b>208</b>	<b>28,5</b>	<b>35,4</b>	<b>6,6</b>										
<b>ABBOTT, Architect "c" series   Multigent Valproic acid</b>	<b>38</b>	<b>5,2</b>	<b>32,5</b>	<b>4,1</b>										
–ABBOTT Architect c4000	10		32,6	3,3										
–ABBOTT Architect c8000	28		32,3	4,9										
<b>BECKMAN COULTER, Synchron/DxC series</b>	<b>65</b>	<b>8,9</b>	<b>34,1</b>	<b>4,7</b>										
–BECKMAN COULTER Unicel DxC 600/600i	26		34,0	4,3										
–BECKMAN COULTER Unicel DxC 800	30		34,0	4,9										
<b>RANDOX, Valproic acid</b>	<b>1</b>	<b>0,1</b>	—	—										
<b>SIEMENS, ADVIA Chemistry series</b>	<b>4</b>	<b>0,5</b>	—	—										
<b>SIEMENS, Dimension series &amp; Vista   VALP</b>	<b>100</b>	<b>13,7</b>	<b>36,8</b>	<b>3,8</b>										
–SIEMENS Dimension RxL/RxL Max w/HM	34		36,4	3,7										
–SIEMENS Dimension Vista	20		37,4	3,7										
–SIEMENS Dimension Xpand w/HM	38		36,9	3,7										
<b>POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)</b>	<b>178</b>	<b>24,4</b>	<b>35,2</b>	<b>3,4</b>										
<b>ABBOTT, AxSYM   Valproic Acid</b>	<b>99</b>	<b>13,6</b>	<b>35,4</b>	<b>4,7</b>										
–ABBOTT AxSYM / AxSYM +	99		35,4	4,7										
<b>ROCHE, Integra series   VALP</b>	<b>79</b>	<b>10,8</b>	<b>35,1</b>	<b>2,2</b>										
–ROCHE Cobas Integra 400/400 +	41		35,2	2,6										
–ROCHE Cobas Integra 800	38		35,2	2,1										
<b>TECHNIQUES CHROMATOGRAPHIQUES</b>	<b>2</b>	<b>0,3</b>	—	—										

20 30 40 50  
15 25 35 45 55

## 4 – Carbamazépine

Le dosage de cet antiépileptique a été réalisé par 498 laboratoires, soit 37% des participants.  
A l'équilibre, la concentration thérapeutique cible doit généralement être comprise entre **4 et 12 mg/L**.

Comme pour l'acide valproïque, de nombreuses méthodes de dosage sont disponibles (tableau V) ; là encore, la majorité des laboratoires utilisent l'immuno-turbidimétrie et la FPIA, qui représentent à elles seules 68% du parc utilisateur (contre 81% en 2005, date du dernier contrôle sur ce paramètre). Les principales évolutions observées entre 2005 et 2011 sont les suivantes :

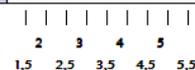
- la chimiluminescence qui passe de 6 à 15% d'utilisateurs ;
- l'immuno-turbidimétrie de 16 à 39% d'utilisateurs ;
- la FPIA de 66 à 28% d'utilisateurs ;
- et enfin, la disparition de la méthode de dosage par immuno-néphélométrie, qui était installée sur l'analyseur Image (Beckman Coulter).

La concentration basse ( $\sim 3,5$  mg/L), proche de la limite infra-thérapeutique, a dans l'ensemble posé peu de problème à la majorité des laboratoires. Les dispersions inter-laboratoires observées sont faibles pour la majorité des techniques ( $CV \leq 7\%$  pour trois-quarts d'entre elles). A noter, quelques résultats n'ont pas pu être pris en compte : il s'agit de ceux de la technique Vitros pour laquelle la concentration du sérum en carbamazépine était trop basse ; les laboratoires ont rendu (parfois mais pas toujours) des valeurs «  $< 3,0$  mg/L »... Peut-être se trouve-t-on proche de la limite de détection pour cette technique (la fiche technique rapporte « *gamme de mesure (linéarité) : 3,0-20 mg/L* »).

La partie graphique (tableau V) illustre ces constatations et montre que la majorité des résultats se situent dans la zone d'acceptabilité.

tableau V : Carbamazépine (mg/L) – résultats

Carbamazépine (mg/L)			M18		
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					2 3 4 5 1,5 2,5 3,5 4,5 5,5
<b>TOUTES TECHNIQUES</b>	<b>498</b>		<b>3,55</b>	<b>8,0</b>	
<b>CEDIA</b>	<b>25</b>	<b>5,0</b>	<b>3,82</b>	<b>12,6</b>	
ROCHE, cobas "c" series   CARB3	7	1,4	—	—	
THERMO Sc. (MICROGENICS), CEDIA Carbamazépine	14	2,8	3,87	9,5	
THERMO Scientific, Konelab series	4	0,8	—	—	
<b>CHIMILUMINESCENCE (CLIA)</b>	<b>60</b>	<b>12,0</b>	<b>3,46</b>	<b>10,2</b>	
SIEMENS, ADVIA Centaur series	45	9,0	3,61	7,3	
– SIEMENS ADVIA Centaur/Centaur XP	43		3,59	7,3	
SIEMENS, Immulite series	15	3,0	3,06	7,0	
– SIEMENS Immulite 2000/2000 XPi	13		3,07	7,4	
<b>CHIMILUMINESCENCE (CMIA)</b>	<b>17</b>	<b>3,4</b>	<b>3,28</b>	<b>2,5</b>	
ABBOTT, Architect "I" series   ICarbamazépine	17	3,4	3,28	2,5	
– ABBOTT Architect i1000SR & i2000SR	17		3,28	2,5	
<b>EMIT</b>	<b>35</b>	<b>7,0</b>	<b>3,80</b>	<b>5,8</b>	
ABBOTT, Architect "c" series   Carbamazépine	30	6,0	3,82	5,5	
– ABBOTT Architect c8000	24		3,80	5,9	
BECKMAN COULTER, AU series   EMIT 2000 Carbamazépine	3	0,6	—	—	
SIEMENS, Syva EMIT 2000 Carbamazépine assay	2	0,4	—	—	
<b>IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrorélectométrique</b>	<b>21</b>	<b>4,2</b>	<b>3,23</b>	<b>6,1</b>	
ORTHO-CD, Vitros series	21	4,2	3,23	6,1	
<b>IMMUNO-TURBIDIMETRIE</b>	<b>198</b>	<b>39,8</b>	<b>3,48</b>	<b>8,5</b>	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC series	49	9,8	3,24	4,1	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 600/600i	19		3,24	3,1	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 800	25		3,22	4,5	
RANDOX, Carbamazépine	1	0,2	—	—	
ROCHE, cobas "c" series   Online TDM (CARB2)	66	13,3	3,62	10,4	
– ROCHE cobas c501 (cobas 6000 series)	59		3,61	10,5	
ROCHE, Hitachi/Modular   Online TDM	5	1,0	—	—	
SIEMENS, ADVIA Chemistry series	3	0,6	—	—	
SIEMENS, Dimension series & Vista   CRBM	74	14,9	3,48	4,1	
– SIEMENS Dimension RxL/RxL Max w/HM	21		3,53	7,1	
– SIEMENS Dimension Vista	19		3,50	4,4	
– SIEMENS Dimension Xpand w/HM	28		3,49	3,7	
<b>POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)</b>	<b>139</b>	<b>27,9</b>	<b>3,58</b>	<b>3,0</b>	
ABBOTT, AxSYM	78	15,7	3,60	4,2	
– ABBOTT AxSYM / AxSYM +	78		3,60	4,2	
ROCHE, Integra series   CARB	61	12,2	3,57	2,2	
– ROCHE Cobas Integra 400/400 +	34		3,64	5,1	
– ROCHE Cobas Integra 800	27		3,56	1,4	
<b>TECHNIQUES CHROMATOGRAPHIQUES</b>	<b>3</b>	<b>0,6</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	



## 5 – Phénobarbital

Le dosage de cet antiépileptique a été réalisé par 439 laboratoires, soit 32% des participants.

A l'équilibre, la concentration thérapeutique cible doit généralement être comprise entre **10 et 40 mg/L** [5].

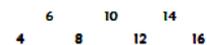
Comme pour l'acide valproïque et la carbamazépine, les techniques immunologiques sont préférentiellement employées pour la détermination en pratique courante de cette molécule (tableau VI). Là encore, l'immuno-turbidimétrie et la FPIA sont majoritairement utilisées (75% du parc utilisateur contre 83% en 2005, date du dernier contrôle sur ce paramètre). Les principales évolutions observées entre 2005 et 2011 sont les suivantes :

- la chimiluminescence passe de 3 à 14% d'utilisateurs ;
- l'immuno-turbidimétrie de 19 à 47% d'utilisateurs ;
- la FPIA de 64 à 28% d'utilisateurs ;
- et enfin, la disparition de la méthode de dosage par immuno-néphélométrie, qui était installée sur l'analyseur Image (Beckman Coulter).

La concentration basse (~ **10 mg/L**), limite inférieure de la fourchette thérapeutique, a posé peu de problèmes aux laboratoires. L'examen du tableau VI montre que, pour la plupart des techniques, la dispersion inter-laboratoires et la justesse sont correctement maîtrisées. La partie graphique illustre bien ces constatations et montre que la grande majorité des laboratoires obtiennent des résultats acceptables.

tableau VI : Phénobarbital (mg/L) – résultats

Phénobarbital (mg/L)		M18							
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET				
					4	6	8	10	12
<b>TOUTES TECHNIQUES</b>	<b>439</b>		<b>10,1</b>	<b>5,8</b>	H H				
<b>CEDIA</b>	<b>13</b>	<b>3,0</b>	<b>9,5</b>	<b>6,4</b>	H H				
THERMO Sc. (MICROGENICS), CEDIA Phenobarbital II	10	2,3	9,5	6,8	H H				
THERMO Scientific, Konelab series	3	0,7	—	—					
<b>CHIMILUMINESCENCE (CLIA)</b>	<b>31</b>	<b>7,1</b>	<b>10,4</b>	<b>5,1</b>	H H				
SIEMENS, ADVIA Centaur series	25	5,7	10,4	5,4	H H				
– SIEMENS ADVIA Centaur/Centaur XP	21		10,5	5,4	H H				
SIEMENS, Immulite series	6	1,4	—	—					
<b>CHIMILUMINESCENCE (CMIA)</b>	<b>31</b>	<b>7,1</b>	<b>10,1</b>	<b>5,3</b>	H H				
ABBOTT, Architect "I" series   IPhenobarbital	31	7,1	10,1	5,3	H H				
– ABBOTT Architect i1000SR & i2000SR	31		10,1	5,3	H H				
<b>EMIT</b>	<b>20</b>	<b>4,6</b>	<b>10,7</b>	<b>6,6</b>	H H				
ABBOTT, Architect "c" series   Phenobarbital	18	4,1	10,7	6,6	H H				
– ABBOTT Architect c8000	11		10,7	6,4	H H				
BECKMAN COULTER, AU series   EMIT 2000 Phenobarbital	2	0,5	—	—					
<b>IMMUNO-ENZYMO, mesure spectroréflexométrique</b>	<b>14</b>	<b>3,2</b>	<b>10,4</b>	<b>8,1</b>	H H				
ORTHO-CD, Vitros series	14	3,2	10,4	8,1	H H				
<b>IMMUNO-TURBIDIMETRIE</b>	<b>205</b>	<b>46,7</b>	<b>10,2</b>	<b>8,0</b>	H H				
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC series	41	9,3	9,8	4,5	H H				
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 600/600i	19		9,7	4,8	H H				
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 800	20		9,9	4,7	H H				
RANDOX, Phenobarbital	1	0,2	—	—					
ROCHE, cobas "c" series   Online TDM (PHNO2)	73	16,6	9,9	4,9	H H				
– ROCHE cobas c501 (cobas 6000 series)	67		9,9	4,9	H H				
ROCHE, Hitachi/Modular   Online TDM	5	1,1	—	—					
SIEMENS, ADVIA Chemistry series	2	0,5	—	—					
SIEMENS, Dimension series & Vista   PHNO	83	18,9	11,0	9,5	H H				
– SIEMENS Dimension RxL/RxL Max w/HM	29		10,9	8,8	H H				
– SIEMENS Dimension Vista	16		11,5	6,8	H H				
– SIEMENS Dimension Xpand w/HM	31		10,9	12,0	H H				
<b>POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)</b>	<b>121</b>	<b>27,6</b>	<b>10,0</b>	<b>3,3</b>	H H				
ABBOTT, AxSYM	61	13,9	10,1	4,7	H H				
– ABBOTT AxSYM / AxSYM +	61		10,1	4,7	H H				
ROCHE, Integra series   PHNO	60	13,7	10,0	1,8	H H				
– ROCHE Cobas Integra 400/400 +	31		10,1	2,7	H H				
– ROCHE Cobas Integra 800	29		10,0	1,4	H H				
<b>TECHNIQUES CHROMATOGRAPHIQUES</b>	<b>4</b>	<b>0,9</b>	<b>—</b>	<b>—</b>					



## 6 – Amikacine

Le dosage de l'amikacine a été réalisé par seulement 253 laboratoires, soit 19% des participants. L'usage peu répandu en « ville » de cet antibiotique explique le faible nombre de laboratoires effectuant ce dosage.

Dans le cadre d'une administration unique journalière (qui est la recommandation actuelle [6]), 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 le tableau VII. L'immuno-turbidimétrie est utilisée par 49% des laboratoires (contre 38% en 2010), devant la FPIA qui passe de 33 à 25% d'utilisateurs et l'EMIT qui reste stable (de 29 à 26% d'utilisateurs).

L'examen du tableau montre une bonne maîtrise de ces techniques à la concentration testée (~ 7 mg/L). La partie graphique illustre bien ces constatations et montre que la grande majorité des résultats sont compris dans la zone d'acceptabilité.

tableau VII : Amikacine (mg/L) – résultats

Amikacine (mg/L)		M18																		
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET															
					3	4	5	6	7	8	9	10	11	12						
<b>TOUTES TECHNIQUES</b>	<b>253</b>		<b>7,15</b>	<b>5,8</b>																
<b>EMIT</b>	<b>66</b>	<b>26,1</b>	<b>7,14</b>	<b>5,8</b>																
<b>SIEMENS, Syva EMIT Amikacn assay</b>	<b>66</b>	<b>26,1</b>	<b>7,14</b>	<b>5,8</b>																
– SIEMENS ADVIA 1650/1800	10		7,27	4,9																
– SIEMENS Dimension RxL/RxL Max w/HM	16		7,18	4,5																
– SIEMENS Dimension Vista	12		7,07	6,3																
– SIEMENS Dimension Xpand w/HM	15		7,14	8,9																
<b>IMMUNO-TURBIDIMETRIE</b>	<b>125</b>	<b>49,4</b>	<b>7,03</b>	<b>5,9</b>																
<b>ABBOTT, Architect "c" series   Multigent Amikacn</b>	<b>27</b>	<b>10,7</b>	<b>7,24</b>	<b>6,3</b>																
– ABBOTT Architect c8000	18		7,32	5,7																
<b>ROCHE, cobas "c" series   Online TDM (AMIK2)</b>	<b>40</b>	<b>15,8</b>	<b>6,85</b>	<b>6,3</b>																
– ROCHE cobas c501 (cobas 6000 series)	39		6,81	5,8																
<b>THERMO Sc. (MICROGENICS), QMS Amikacn Seradyn</b>	<b>58</b>	<b>22,9</b>	<b>7,03</b>	<b>5,5</b>																
– BECKMAN COULTER Unicel Dx C 600/600i	15		7,08	5,7																
– BECKMAN COULTER Unicel Dx C 800	15		7,05	6,0																
<b>POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)</b>	<b>62</b>	<b>24,5</b>	<b>7,38</b>	<b>4,2</b>																
<b>ABBOTT, TDx/TDxFLx</b>	<b>14</b>	<b>5,5</b>	<b>7,13</b>	<b>5,6</b>																
– ABBOTT TDx (FPIA)	14		7,13	5,6																
<b>ROCHE, Integra series   AMIKM</b>	<b>48</b>	<b>19,0</b>	<b>7,41</b>	<b>3,2</b>																
– ROCHE Cobas Integra 400/400 +	25		7,42	3,2																
– ROCHE Cobas Integra 800	23		7,40	3,3																

## 7 – Vancomycine

Le dosage de cet antibiotique a été réalisé par seulement 336 laboratoires, soit 24% des participants. L'usage peu répandu en « ville » de cet antibiotique explique le faible nombre de laboratoires effectuant ce dosage.

Les concentrations thérapeutiques cibles de vancomycine habituellement préconisées sont de l'ordre de **30 à 50 mg/L** au pic et de **10 à 20 mg/L** en résiduel [7].

Les méthodes de dosage utilisées sont détaillées dans le tableau VIII. Là encore, l'immuno-turbidimétrie est largement utilisée, avec 42% d'utilisateurs (contre 40% en 2010), devant la FPIA, qui passe de 33 à 24%, l'EMIT qui passe de 18 à 21% et la chimiluminescence qui passe de 9 à 13%.

L'examen du tableau VIII montre une bonne maîtrise de ces techniques. On note quelques problèmes de justesse sur le sérum testé ; les valeurs cibles vont de 10,5 (Siemens Advia Centaur) à 14,6 mg/L (Roche Integra) ; ces quelques écarts de justesse, déjà observés lors de précédentes enquêtes, peuvent être gênants pour les adaptations de posologie, si à l'erreur de justesse vient s'ajouter l'erreur de fidélité (dispersion des résultats). Dans le cas présent, ces écarts sont sans conséquence sur l'interprétation clinique, les résultats obtenus se situant, pour l'essentiel, dans la cible résiduelle (~ **13 mg/L**).

La partie graphique du tableau VIII illustre ces constatations et montre que la majorité des laboratoires présentent des résultats acceptables.

tableau VIII : Vancomycine (mg/L) – résultats

Vancomycine (mg/L)		M18			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					6    10    14    18 4    8    12    16    20
<b>TOUTES TECHNIQUES</b>	<b>331</b>		<b>12,7</b>	<b>10,2</b>	
<b>CHIMILUMINESCENCE (CLIA)</b>	<b>20</b>	<b>6,0</b>	<b>10,5</b>	<b>5,2</b>	
<b>SIEMENS, ADVIA Centaur series</b>	<b>20</b>	<b>6,0</b>	<b>10,5</b>	<b>5,2</b>	
– SIEMENS ADVIA Centaur/Centaur XP	17		10,5	5,5	
<b>CHIMILUMINESCENCE (CMIA)</b>	<b>22</b>	<b>6,6</b>	<b>12,3</b>	<b>3,9</b>	
<b>ABBOTT, Architect "i" series   iVancomycin</b>	<b>22</b>	<b>6,6</b>	<b>12,3</b>	<b>3,9</b>	
– ABBOTT Architect i1000SR & i2000SR	22		12,3	3,9	
<b>EMIT</b>	<b>71</b>	<b>21,5</b>	<b>13,0</b>	<b>5,7</b>	
<b>ORTHO-CD, Vitros 5,1 FS/5600   VANC</b>	<b>8</b>	<b>2,4</b>	—	—	
<b>ROCHE, cobas "c" series   Online TDM Vancomycin (VANC2)</b>	<b>60</b>	<b>18,1</b>	<b>13,1</b>	<b>5,0</b>	
– ROCHE cobas c501 (cobas 6000 series)	56		13,2	4,9	
<b>ROCHE, Hitachi/Modular   Online TDM Vancomycin</b>	<b>2</b>	<b>0,6</b>	—	—	
<b>SIEMENS, Syva EMIT Vancomycin assay</b>	<b>1</b>	<b>0,3</b>	—	—	
<b>IMMUNO-TURBIDIMETRIE</b>	<b>139</b>	<b>42,0</b>	<b>12,1</b>	<b>8,6</b>	
<b>ABBOTT, Architect "c" series   Multigent Vancomycin</b>	<b>21</b>	<b>6,3</b>	<b>12,3</b>	<b>5,1</b>	
– ABBOTT Architect c8000	15		12,4	5,5	
<b>BECKMAN COULTER, Synchron/DxC series</b>	<b>42</b>	<b>12,7</b>	<b>12,7</b>	<b>8,9</b>	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 600/600i	19		12,8	9,0	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 800	20		12,4	7,8	
<b>SIEMENS, ADVIA Chemistry series</b>	<b>2</b>	<b>0,6</b>	—	—	
<b>SIEMENS, Dimension series &amp; Vista   VANC</b>	<b>56</b>	<b>16,9</b>	<b>11,3</b>	<b>4,8</b>	
– SIEMENS Dimension RxL/RxL Max w/HM	21		11,1	4,9	
– SIEMENS Dimension Vista	14		11,0	2,5	
– SIEMENS Dimension Xpand w/HM	19		11,6	5,7	
<b>THERMO Sc. (MICROGENICS), QMS Vancomycin Seradyn</b>	<b>18</b>	<b>5,4</b>	<b>13,5</b>	<b>6,5</b>	
<b>POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)</b>	<b>79</b>	<b>23,9</b>	<b>14,3</b>	<b>5,4</b>	
<b>ABBOTT, AxSYM   Vancomycine II</b>	<b>29</b>	<b>8,8</b>	<b>13,4</b>	<b>7,5</b>	
– ABBOTT AxSYM / AxSYM +	29		13,4	7,5	
<b>ROCHE, Integra series   Vancomycin (VANC)</b>	<b>50</b>	<b>15,1</b>	<b>14,6</b>	<b>4,2</b>	
– ROCHE Cobas Integra 400/400 +	26		14,8	4,5	
– ROCHE Cobas Integra 800	24		14,3	4,1	
					6    10    14    18 4    8    12    16    20

## 8 – Ciclosporine

Le dosage de la ciclosporine a été réalisé par 110 laboratoires, soit 8% des participants. Le suivi thérapeutique peu répandu en « médecine de ville » de cet immunosuppresseur explique le très faible nombre de laboratoires effectuant ce dosage. Pour la majorité, il s'agit de laboratoires hospitaliers.

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 de la technique analytique employée.

Le tableau IX détaille les méthodes de dosage utilisées lors de cette opération. Il s'agit de méthodes immunologiques, dont le principe analytique varie selon le système d'analyse (EMIT, FPIA, CEDIA, ACMIA, RIA ...) ou de méthodes chromatographiques (HPLC). En raison de leur facilité d'emploi, les méthodes immunologiques sont largement employées (90% des laboratoires), contribuant ainsi au développement du suivi thérapeutique des patients sous ciclosporine.

Par rapport à 2010, les principales modifications observées en termes de répartition des techniques utilisées sont les suivantes : on note une progression de la CMIA, qui passe de 17 à 27% d'utilisateurs, l'EMIT et la FPIA sont moins utilisées, avec respectivement 6 et 10% d'utilisateurs (contre 11 et 18% en 2010). La LC-MS/MS progresse faiblement (de 8 à 10% d'utilisateurs). Pour les autres techniques, peu de changements.

L'examen du tableau IX montre une bonne reproductibilité de ces techniques, sauf en ce qui concerne la technique CMIA installée sur les analyseurs Architect « i » (Abbott) et la technique EMIT installée sur les analyseurs Integra (Roche), pour lesquelles la dispersion inter-laboratoires est telle qu'un certain nombre de résultats se situent en dehors de la zone d'acceptabilité.

La justesse des résultats peut raisonnablement être évaluée par rapport à la valeur cible obtenue par méthode chromatographique, telle que la LC-MS/MS, considérée ici comme méthode référence. Sur cet échantillon surchargé en ciclosporine, les techniques CEDIA, CLIA et ACMIA fournissent des résultats surestimés de 10 à 20% en moyenne. Les techniques CMIA, EMIT et FPIA fournissent des résultats proches de ceux de la méthode chromatographique.

La partie graphique du tableau IX illustre ces constatations et montre la bonne précision de certaines techniques avec une majorité de résultats compris dans la zone d'acceptabilité, ainsi que les quelques écarts de justesse.

Les méthodes immunologiques sont simples, rapides et démontrent une bonne corrélation avec les méthodes chromatographiques [8]. Elles manquent cependant de spécificité en raison de réactions croisées avec certains métabolites de la ciclosporine, pouvant conduire dans certaines situations cliniques à une surestimation des concentrations. Ces surestimations peuvent varier en fonction de la technique et de la proportion de métabolites, d'où une expression des zones thérapeutiques qui doit être adaptée en fonction de la technique (dans le cas présent, les biais constatés sont observés sans le biais potentiel des métabolites puisque l'échantillon IS2 est un échantillon surchargé avec de la ciclosporine).

Les consensus internationaux recommandent actuellement l'utilisation de méthodes chromatographiques, plus spécifiques, pour le dosage des immunosuppresseurs [9].

tableau IX : Ciclosporine (µg/L) – résultats

Ciclosporine (µg/L)			IS2		
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (µg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					50   100   150   200   250   300
<b>TOUTES TECHNIQUES</b>	110		180,5	11,9	
<b>CEDIA</b>	17	15,5	186,0	9,2	
THERMO Sc. (MICROGENICS), CEDIA Ciclosporine Plus	17	15,5	186,0	9,2	
<b>CHIMILUMINESCENCE (CLIA)</b>	7	6,4	194,0	8,4	
SIEMENS, ADVIA Centaur séries	7	6,4	194,0	8,4	
<b>CHIMILUMINESCENCE (CMIA)</b>	30	27,3	171,0	11,3	
ABBOTT, Architect "i" séries	30	27,3	171,0	11,3	
- ABBOTT Architect i1000SR & i2000SR	30		171,0	11,3	
<b>EMIT</b>	7	6,4	170,0	13,1	
ROCHE, Integra séries   CSA II	6	5,5	161,5	11,5	
SIEMENS, Syva EMIT 2000 CSA assay	1	0,9	—	—	
<b>IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrophotométrique (ACMIA)</b>	26	23,6	194,5	6,9	
SIEMENS, Dimension séries & Vista   CSA	26	23,6	194,5	6,9	
- SIEMENS Dimension RxL/RxL Max w/HM	13		190,0	5,4	
- SIEMENS Dimension Xpand w/HM	9		191,0	4,7	
<b>IMMUNO-RADIO, mesure isotopique (RIA)</b>	1	0,9	—	—	
IMMUNOTECH, Ciclosporine direct RIA kit	1	0,9	—	—	
<b>METHODES CHROMATOGRAPHIQUES</b>	11	10,0	168,0	7,1	
LC - MS/MS	11	10,0	168,0	7,1	
<b>POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)</b>	11	10,0	161,0	4,1	
ABBOTT, AxSYM	11	10,0	161,0	4,1	
- ABBOTT AxSYM / AxSYM +	11		161,0	4,1	

## Liste des abréviations utilisées

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

## 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 : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032573.pdf> et [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/teralithe\\_-\\_ct8470.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/teralithe_-_ct8470.pdf).
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 : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0121511.htm>.
4. Bentué-Ferrer D, Tribut O, Verdier MC. Suivi thérapeutique pharmacologique du valproate. *Thérapie* 2010; 65 (3): 233-240.
5. Bentué-Ferrer D, Verdier MC, Tribut O. Suivi thérapeutique pharmacologique de la primidone et du phénobarbital. *Thérapie* 2012; 67 (4): 381-390.
6. 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 : [http://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/f64613ed667c09bcb015026fa39e70a2.pdf](http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f64613ed667c09bcb015026fa39e70a2.pdf).
7. 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.
8. 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 : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/c5f3bbe97d2b155278463c4f01214afc.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c5f3bbe97d2b155278463c4f01214afc.pdf).
9. 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.