

Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale

Dosage des médicaments

13MED1

Juin 2013

Digoxine
Lithium
Phénytoïne
Paracétamol
Salicylés
Gentamicine
Vancomycine
Méthotrexate

Ciclosporine
Tacrolimus

Novembre 2015

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

Expédition : 5 juin 2013

Clôture : 1^{er} juillet 2013

Edition des comptes rendus individuels : 21 novembre 2013

Echantillons & paramètres contrôlés :

- **M20 & M21: Digoxine, Lithium, Phénytoïne, Paracétamol, Salicylés, Gentamicine, Vancomycine, Méthotrexate.**
- **IS4 & IS5 : Ciclosporine, Tacrolimus.**

Nombre de laboratoires concernés* : 1008

Nombre de laboratoires participants** : 987

* Laboratoires ayant déclaré à l'ANSM pratiquer au moins une des 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 2013 et a porté sur les molécules suivantes : digoxine, lithium, phénytoïne, paracétamol, salicylés, gentamicine, vancomycine, méthotrexate, ciclosporine et tacrolimus. Sur les 1108 laboratoires inscrits pour cette opération, 987 ont participé pour une ou plusieurs de ces analyses.

La plupart de ces molécules médicamenteuses font l'objet d'un suivi thérapeutique systématique en pratique courante.

La digoxine est la molécule dosée par le plus grand nombre de laboratoires (82% des participants). Les concentrations testées (basse et élevée en digoxine) ont posé peu de problèmes ; les techniques sont dans l'ensemble fiables.

Le dosage du lithium a été effectué par la moitié des participants. Les résultats sont corrects aux concentrations testées (infra et supra-thérapeutique).

La phénytoïne a été dosée par 13% des participants. Les résultats sont satisfaisants.

Paracétamol et salicylés ont été dosés respectivement par 30 et 15% des participants. Le dosage de ces molécules a posé peu de problèmes et a montré une bonne maîtrise des techniques utilisées.

Les antibiotiques (gentamicine et vancomycine) ont été dosés par environ 30% des participants. Les résultats ont montré la bonne fiabilité des techniques utilisées.

Le dosage du méthotrexate a été effectué par seulement 6% des participants, en majorité hospitaliers. Les résultats obtenus sont satisfaisants.

Les immunosuppresseurs, ciclosporine et tacrolimus, ont été dosés par moins de 10% des participants. Le suivi hospitalier de ces immunosuppresseurs explique le très faible nombre de laboratoires réalisant ces dosages. La détermination en pratique courante de ces molécules est effectuée - soit par immunodosages pour la majorité, en raison de leur facilité d'emploi, - soit par méthodes chromatographiques type HPLC. Les résultats ont montré dans l'ensemble la bonne concordance entre les différentes méthodes de dosage.

Définition des échantillons

1 – Echantillons M20 et M21

Il s'agit de sérums d'origine humaine, sous forme lyophilisée, à deux niveaux différents de concentrations, pour le dosage des médicaments suivants : digoxine, lithium, phénytoïne, paracétamol, salicylés, gentamicine, vancomycine et méthotrexate.

2 – Echantillons IS4 et IS5

Il s'agit d'échantillons de sang total d'origine humaine, sous forme lyophilisée, à deux niveaux différents de concentrations, pour le dosage des immunosuppresseurs suivants : ciclosporine et tacrolimus. Le sang total a été surchargé en ciclosporine et tacrolimus (ajout dosé de ciclosporine et de tacrolimus).

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 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 après cette double troncature sont considérés comme représentatifs de la dispersion des résultats.
- ces calculs sont réalisés si l'effectif du groupe est supérieur ou égal à 10 (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	M20	M21	IS4	IS5
Digoxine	20,0	14,0		/
Lithium	18,0	12,0		/
Phénytoïne	16,0	14,0		/
Paracétamol	30,0	12,0		
Salicylés	12,0	12,0		
Gentamicine	14,0	14,0		
Vancomycine	14,0	14,0		
Méthotrexate	20,0	14,0		/
Ciclosporine	/		22,0	16,0
Tacrolimus	/		24,0	18,0

Résultats des participants

1 – Digoxine

Il s'agit de la molécule médicamenteuse dosée par le plus grand nombre de laboratoires : 806 (contre 910 en 2012), soit 82% des participants.

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 méthodes de dosage, très nombreuses, sont détaillées dans les tableaux II et III. On ne note pas de modification notable par rapport à 2012.

A l'examen des tableaux II et III :

- Echantillon M20 (tableau II) : ce spécimen était caractérisé par une concentration en digoxine infra-thérapeutique (~ **0,50** µg/L). Pour certaines techniques, la concentration en digoxine était trop basse (inférieure à leur limite de quantification). C'est le cas des groupes :
 - Vitros (Ortho)* : les laboratoires ont rendu (très souvent mais pas toujours) des résultats « < 0,40 ». Ceux-ci n'ont pas pu être pris en compte et il n'a pas été possible de calculer de moyenne pour ce groupe.
 - Architect 'i' (Abbott)** : quelques laboratoires ont rendu (parfois mais pas toujours) des résultats « < 0,30 ». Ceux-ci n'ont pas pu être pris en compte.

Ce niveau bas a posé dans l'ensemble peu de problèmes à la majorité des techniques. La plupart affiche une précision globalement correcte. Le CV médian était voisin de 9%.

- Echantillon M21 (tableau III) : ce spécimen était caractérisé par une concentration en digoxine supra-thérapeutique (~ **1,60** µg/L). Pour ce niveau de concentration, l'ensemble des techniques utilisées affichent une bonne précision. Le CV médian est de l'ordre de 4%.

L'examen des tableaux permet d'observer que :

- La moyenne du groupe Architect 'i' (Abbott) est systématiquement plus basse que celles des autres méthodes, et ce pour les deux échantillons.
- La moyenne du groupe Elecsys (Roche) est plus élevée que celles des autres méthodes sur l'échantillon M21.

Comme déjà observé et indiqué lors de précédentes enquêtes, dans le cas d'échantillons lyophilisés, un effet matrice est toujours possible et il convient de rester prudent avant de conclure que le biais serait aussi observé avec des spécimens de patients. Dans le cas présent, ces écarts sont sans conséquence sur l'interprétation clinique.

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

**Pour l'Architect « i », la fiche technique rapporte « limite de détection ≤ 0,3 ng/mL (= µg/L) ».

tableau II : Digoxine (µg/L) – résultats, échantillon M20

Techniques ou appareils	Effectif %		Moyenne CV (µg/L) (%)		Moyenne +/- 2ET
	Effectif	%	Moyenne (µg/L)	CV (%)	
Digoxine (µg/L)					M20
					0,2 0,3 0,4 0,5 0,6 0,7 0,8
TOUTES TECHNIQUES	806		0,49	13,5	
EIA - hétérog, mesure spectrophotométrique	55	6,8	0,47	10,2	
SIEMENS, Dimension séries DIG, DF35A	55	6,8	0,47	10,2	
- SIEMENS Dimension EXL	21		0,47	10,3	
- SIEMENS Dimension Xpand/Xpand Plus w/HM	21		0,46	8,8	
EIA - homog. mesure spectrophotométrique (EMIT)	1	0,1	-	-	
SIEMENS, Syva EMIT 2000 (CP) Digoxin	1	0,1	-	-	
EIA, mesure fluorimétrique	8	1,0	-	-	
ABBOTT, AxSYM Digoxine III, 6L07	8	1,0	-	-	
EIA, mesure fluorimétrique	57	7,1	0,41	14,3	
ABBOTT, AxSYM Digoxine II, 5B73	12	1,5	0,53	13,6	
- ABBOTT AxSYM/AxSYM +	12		0,53	13,6	
BIOMERIEUX, VIDAS Digoxin, 30603	45	5,6	0,40	11,0	
- BIOMERIEUX Vidas	38		0,40	11,7	
EIA, mesure luminométrique	82	10,2	0,47	11,0	
BECKMAN COULTER, Access/Dxl séries, 33710	82	10,2	0,47	11,0	
- BECKMAN COULTER Access/Access 2	24		0,47	9,2	
- BECKMAN COULTER UniCel Dxl 600/800	52		0,47	13,1	
EIA, mesure spectrorélectométrique	30	3,7	-	-	
ORTHO-CD, Vitros séries DGXN	30	3,7	-	-	
IA, mesure luminométrique (CLIA)	111	13,8	0,54	7,9	
SIEMENS, ADVIA Centaur	67	8,3	0,52	9,5	
- SIEMENS ADVIA Centaur/Centaur XP	61		0,52	9,6	
SIEMENS, Dimension Vista DIGXN, K6435	36	4,5	0,57	2,4	
- SIEMENS Dimension Vista	36		0,57	2,4	
SIEMENS, Immulite séries	8	1,0	-	-	
IA, mesure luminométrique (CMIA)	67	8,3	0,36	8,9	
ABBOTT, Architect 'i' systems iDigoxin, 1P32	67	8,3	0,36	8,9	
- ABBOTT Architect i1000SR & i2000SR	67		0,36	8,9	
IA, mesure luminométrique (ECLIA)	96	11,9	0,51	6,6	
ROCHE, Elecsys Digoxin, 11820796	96	11,9	0,51	6,6	
- ROCHE cobas e 601 (cobas 6000 series)	57		0,51	6,5	
- ROCHE cobas e 602 (cobas 8000 series)	12		0,53	9,3	
- ROCHE Modular E (170)/EE	15		0,53	6,5	
IA, mesure turbidimétrique	299	37,1	0,49	10,5	
ABBOTT, Architect 'c' systems Multigent Digoxin, 1E06	55	6,8	0,49	5,8	
- ABBOTT Architect c8000	47		0,48	6,8	
BECKMAN COULTER, AU séries, OSR6404	7	0,9	-	-	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC séries, 650182	11	1,4	0,42	8,6	
ROCHE, cobas 'c' séries DIG	157	19,5	0,50	11,3	
- ROCHE cobas c 501 (cobas 6000 séries)	140		0,50	11,0	
- ROCHE cobas c 701/c 502 (cobas 8000 series)	17		0,47	14,5	
ROCHE, Hitachi/Modular P Tina-quant Digoxin	10	1,2	0,51	8,3	
- ROCHE Modular P/PP/DP	10		0,51	8,3	
ROCHE, Integra séries DIG	45	5,6	0,51	7,6	
- ROCHE Cobas Integra 400/400 +	31		0,53	8,8	
- ROCHE Cobas Integra 800	14		0,49	4,1	
SIEMENS, ADVIA Chemistry systems	9	1,1	-	-	
THERMO Sc. (MICROGENICS), DRI Digoxin	5	0,6	-	-	

tableau III : Digoxine (µg/L) – résultats, échantillon M21

Techniques ou appareils	Effectif %		M21		Moyenne +/- 2ET
			Moyenne (µg/L)	CV (%)	
					1,2 1,6 2 1 1,4 1,8 2,2
TOUTES TECHNIQUES	806		1,63	8,9	
EIA - hétérog, mesure spectrophotométrique	55	6,8	1,67	3,8	
SIEMENS, Dimension séries DIG, DF35A	55	6,8	1,67	3,8	
- SIEMENS Dimension EXL	21		1,66	3,9	
- SIEMENS Dimension Xpand/Xpand Plus w/HM	21		1,68	4,0	
EIA - homog. mesure spectrophotométrique (EMIT)	1	0,1	-	-	
SIEMENS, Syva EMIT 2000 (CP) Digoxin	1	0,1	-	-	
EIA, mesure fluorimétrique	8	1,0	-	-	
ABBOTT, AxSYM Digoxine III, 6L07	8	1,0	-	-	
EIA, mesure fluorimétrique	57	7,1	1,56	7,6	
ABBOTT, AxSYM Digoxine II, 5B73	12	1,5	1,68	6,8	
- ABBOTT AxSYM/AxSYM +	12		1,68	6,8	
BIOMERIEUX, VIDAS Digoxin, 30603	45	5,6	1,54	6,8	
- BIOMERIEUX Vidas	38		1,54	6,5	
EIA, mesure luminométrique	82	10,2	1,68	5,7	
BECKMAN COULTER, Access/Dxl séries, 33710	82	10,2	1,68	5,7	
- BECKMAN COULTER Access/Access 2	24		1,71	3,4	
- BECKMAN COULTER UniCel Dxl 600/800	52		1,69	6,7	
EIA, mesure spectrorélectométrique	30	3,7	-	-	
ORTHO-CD, Vitros séries DGXN	30	3,7	-	-	
IA, mesure luminométrique (CLIA)	111	13,8	1,78	3,8	
SIEMENS, ADVIA Centaur	67	8,3	1,79	3,7	
- SIEMENS ADVIA Centaur/Centaur XP	61		1,80	3,4	
SIEMENS, Dimension Vista DIGXN, K6435	36	4,5	1,74	2,5	
- SIEMENS Dimension Vista	36		1,74	2,5	
SIEMENS, Immulite séries	8	1,0	-	-	
IA, mesure luminométrique (CMIA)	67	8,3	1,46	3,6	
ABBOTT, Architect 'i' systems iDigoxin, 1P32	67	8,3	1,46	3,6	
- ABBOTT Architect i1000SR & i2000SR	67		1,46	3,6	
IA, mesure luminométrique (ECLIA)	96	11,9	1,86	4,4	
ROCHE, Elecsys Digoxin, 11820796	96	11,9	1,86	4,4	
- ROCHE cobas e 601 (cobas 6000 series)	57		1,85	4,6	
- ROCHE cobas e 602 (cobas 8000 series)	12		1,89	3,8	
- ROCHE Modular E (170)/EE	15		1,85	4,1	
IA, mesure turbidimétrique	299	37,1	1,55	5,7	
ABBOTT, Architect 'c' systems Multigent Digoxin, 1E06	55	6,8	1,67	3,0	
- ABBOTT Architect c8000	47		1,66	3,0	
BECKMAN COULTER, AU séries, OSR6404	7	0,9	-	-	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC séries, 650182	11	1,4	1,56	4,1	
ROCHE, cobas 'c' séries DIG	157	19,5	1,51	3,9	
- ROCHE cobas c 501 (cobas 6000 séries)	140		1,51	3,8	
- ROCHE cobas c 701/c 502 (cobas 8000 series)	17		1,48	5,0	
ROCHE, Hitachi/Modular P Tina-quant Digoxin	10	1,2	1,54	4,6	
- ROCHE Modular P/PP/DP	10		1,54	4,6	
ROCHE, Integra séries DIG	45	5,6	1,53	4,2	
- ROCHE Cobas Integra 400/400 +	31		1,52	4,5	
- ROCHE Cobas Integra 800	14		1,56	5,1	
SIEMENS, ADVIA Chemistry systems	9	1,1	-	-	
THERMO Sc. (MICROGENICS), DRI Digoxin	5	0,6	-	-	
					1,2 1,6 2 1 1,4 1,8 2,2

2 – Lithium

Le dosage du lithium a été réalisé par 534 laboratoires (contre 583 en 2012), soit 54 % des participants.

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 méthodes de dosage sont détaillées dans les tableaux IV et V. Les techniques colorimétriques, largement utilisées par les laboratoires (76% vs 72% en 2012) supplantent les autres techniques (potentiométrie, photométrie de flamme ou spectrométrie d'absorption atomique) dans la détermination en pratique courante de cette molécule.

A l'examen des tableaux IV et V :

- Echantillon M20 (tableau IV) : ce spécimen était caractérisé par une concentration assez basse en lithium (~ **0,45** mmol/L), proche de la limite inférieure de la zone thérapeutique. Dans l'ensemble, cette concentration a posé peu de problèmes aux laboratoires ; la précision des différentes techniques est globalement satisfaisante à ce niveau de concentration (CV médian ~ 7%). Toutefois, certaines techniques sont plus précises que d'autres, comme l'objectivent les CV compris entre 3 et 15%.
- Echantillon M21 (tableau V) : cet échantillon était caractérisé par une concentration en lithium supra-thérapeutique (~ **1,9** mmol/L). Pour ce niveau de concentration, l'ensemble des techniques utilisées affichent une bonne précision (CV médian ~ 3%). Là encore, certaines techniques sont plus précises que d'autres, comme le montrent les CV compris entre 1,7 et 9,2%.

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 (M20 : 0,45 mmol/L ; M21 : 1,97 mmol/L).

Comme déjà observé et indiqué dans les enquêtes précédentes, dans le cas d'échantillons lyophilisés, la moyenne de la technique Vitros (Ortho-CD) est plus élevée que celles des autres techniques. L'étude effectuée par Ortho-CD montre que ce biais n'est pas observé pour les spécimens de patients.

tableau IV : Lithium (mmol/L) – résultats, échantillon M20

Lithium (mmol/L)		M20			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mmol/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					0,3 0,4 0,5 0,6 0,25 0,35 0,45 0,55 0,65
TOUTES TECHNIQUES	534		0,45	7,4	
POTENTIOMETRIE DIRECTE (ISE direct)	93	17,4	0,44	5,4	
INSTR. LABORATORY (IL), ILyte analyseurs	15	2,8	0,51	8,8	
– INSTRUM. LABORATORY Ilyte (electrolyte analyzer)	15		0,51	8,8	
MENARINI, Spotlyte	2	0,4	–	–	
NOVA Biomedical, Nova analyseurs	9	1,7	0,41	7,0	
ROCHE, 9180 Electrolyte analyzer	7	1,3	0,43	5,1	
ROCHE, Integra séries	50	9,4	0,44	3,8	
– ROCHE Cobas Integra 400/400 +	36		0,44	3,7	
– ROCHE Cobas Integra 800	14		0,44	4,7	
THERMO Sc., Konelab séries	10	1,9	0,45	14,4	
SPECTROMETRIE D'ABSORPTION ATOMIQUE (SAA)	9	1,7	0,44	9,3	
SPECTROPHOTOMETRIE D'EMISSION DE FLAMME (avec EI)	26	4,9	0,45	5,4	
BIOCODE HYCEL, PHF 90-106/8-Ionocal	10	1,9	0,52	11,5	
INSTR. LABORATORY (IL), IL 943	16	3,0	0,45	3,6	
– INSTRUM. LABORATORY IL 943 (flame photometer)	16		0,45	3,6	
TECHNIQUES COLORIMETRIQUES, spectrophotométrie	359	67,2	0,45	7,2	
ABBOTT, Architect 'c' systems Multigent Lithium	66	12,4	0,47	5,9	
– ABBOTT Architect c4000	11		0,46	7,6	
– ABBOTT Architect c8000	51		0,47	5,1	
DIAZYME, Lithium LS (enzymatic)	1	0,2	–	–	
RANDOX, Lithium	1	0,2	–	–	
ROCHE, cobas 'c' séries Lithium (Li) (colorimétrie)	140	26,2	0,45	6,2	
– ROCHE cobas c 501 (cobas 6000 séries)	118		0,45	5,9	
– ROCHE cobas c 701/c 502 (cobas 8000 series)	22		0,44	7,8	
SIEMENS, ADVIA Chemistry systems	40	7,5	0,48	5,6	
– SIEMENS Advia 1650/1800	36		0,47	5,5	
SIEMENS, Dimension séries LI	39	7,3	0,40	8,9	
– SIEMENS Dimension EXL	13		0,40	7,3	
– SIEMENS Dimension Xpand/Xpand Plus w/HM	16		0,40	9,6	
SIEMENS, Dimension Vista LITH	25	4,7	0,44	6,4	
– SIEMENS Dimension Vista	25		0,44	6,4	
THERMO Sc., Infinity Lithium w/ AU séries	20	3,7	0,43	3,0	
– BECKMAN COULTER AU680	12		0,43	2,5	
THERMO Sc., Infinity Lithium w/ DxC séries	27	5,1	0,40	8,1	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 600/600i	11		0,39	7,6	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 800	16		0,42	9,6	
TECHNIQUES COLORIMETRIQUES, spectroréflexométrie	47	8,8	0,54	7,8	
ORTHO-CD, Vitros séries Li & Li DT	47	8,8	0,54	7,8	
– ORTHO-CD Vitros 350	13		0,52	9,7	
– ORTHO-CD Vitros 5,1 FS	11		0,52	6,7	
– ORTHO-CD Vitros 5600	18		0,54	7,5	
					0,3 0,4 0,5 0,6 0,25 0,35 0,45 0,55 0,65

tableau V : Lithium (mmol/L) – résultats, échantillon M21

Lithium (mmol/L)	M21				
	Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mmol/L) CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					1,4 1,6 1,8 2 2,2 2,4
TOUTES TECHNIQUES	534		1,93	3,8	
POTENTIOMETRIE DIRECTE (ISE direct)	93	17,4	1,94	3,7	
INSTR. LABORATORY (IL), iLyte analyseurs	15	2,8	1,86	3,8	
– INSTRUM. LABORATORY iLyte (electrolyte analyzer)	15		1,86	3,8	
MENARINI, Spotlyte	2	0,4	–	–	
NOVA Biomedical, Nova analyseurs	9	1,7	1,98	2,8	
ROCHE, 9180 Electrolyte analyzer	7	1,3	1,96	3,2	
ROCHE, Integra séries	50	9,4	1,95	2,8	
– ROCHE Cobas Integra 400/400 +	36		1,96	3,1	
– ROCHE Cobas Integra 800	14		1,93	2,2	
THERMO Sc., Konelab séries	10	1,9	1,81	9,2	
SPECTROMETRIE D'ABSORPTION ATOMIQUE (SAA)	9	1,7	1,81	6,7	
SPECTROPHOTOMETRIE D'EMISSION DE FLAMME (avec EI)	26	4,9	1,98	3,0	
BIOCODE HYCEL, PHF 90-106/8-Ionocal	10	1,9	1,91	4,4	
INSTR. LABORATORY (IL), IL 943	16	3,0	1,97	2,0	
– INSTRUM. LABORATORY IL 943 (flame photometer)	16		1,97	2,0	
TECHNIQUES COLORIMETRIQUES, spectrophotométrie	359	67,2	1,92	3,2	
ABBOTT, Architect 'c' systems Multigent Lithium	66	12,4	1,96	2,5	
– ABBOTT Architect c4000	11		1,98	4,4	
– ABBOTT Architect c8000	51		1,96	2,5	
DIAZYME, Lithium LS (enzymatic)	1	0,2	–	–	
RANDOX, Lithium	1	0,2	–	–	
ROCHE, cobas 'c' séries Lithium (Li) (colorimétrie)	140	26,2	1,92	2,3	
– ROCHE cobas c 501 (cobas 6000 séries)	118		1,92	2,3	
– ROCHE cobas c 701/c 502 (cobas 8000 series)	22		1,90	1,5	
SIEMENS, ADVIA Chemistry systems	40	7,5	2,00	2,5	
– SIEMENS Advia 1650/1800	36		2,00	2,6	
SIEMENS, Dimension séries LI	39	7,3	1,80	2,6	
– SIEMENS Dimension EXL	13		1,83	3,0	
– SIEMENS Dimension Xpand/Xpand Plus w/HM	16		1,81	3,1	
SIEMENS, Dimension Vista LITH	25	4,7	1,94	2,8	
– SIEMENS Dimension Vista	25		1,94	2,8	
THERMO Sc., Infinity Lithium w/ AU séries	20	3,7	1,88	1,7	
– BECKMAN COULTER AU680	12		1,88	2,2	
THERMO Sc., Infinity Lithium w/ DxC séries	27	5,1	1,91	3,2	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 600/600i	11		1,91	0,8	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 800	16		1,93	3,9	
TECHNIQUES COLORIMETRIQUES, spectrorélectométrie	47	8,8	2,16	2,7	
ORTHO-CD, Vitros séries Li & Li DT	47	8,8	2,16	2,7	
– ORTHO-CD Vitros 350	13		2,15	3,8	
– ORTHO-CD Vitros 5,1 FS	11		2,16	3,0	
– ORTHO-CD Vitros 5600	18		2,13	3,2	

3 – Phénytoïne

Le dosage de cet antiépileptique a été réalisé par 124 laboratoires, soit 13% des participants. En 2004, date du dernier contrôle sur ce paramètre, ils étaient 200 à avoir effectué ce dosage.

A l'équilibre, la concentration thérapeutique cible est généralement comprise entre **10 et 20 mg/L** chez l'adulte.

Les méthodes de dosage sont détaillées dans les tableaux VI et VII. Les immunodosages sont les techniques de choix pour la détermination en pratique courante de cette molécule, avec en première ligne l'immuno-turbidimétrie qui représente à elle seule plus de la moitié du parc utilisateur (56,5% contre 23% en 2004). La méthode FPIA, très utilisée en 2004 (56%), n'est plus utilisée que par 14,5% des laboratoires en 2013.

L'examen des tableaux VI et VII montre des résultats satisfaisants pour les niveaux testés, avec une bonne concordance entre les méthodes de dosage et des CV plutôt faibles.

tableau VI : Phénytoïne (mg/L) – résultats, échantillon M20

Phénytoïne (mg/L)		M20			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
4,5 5,5 6,5 7,5 8,5 4 5 6 7 8					
TOUTES TECHNIQUES	124		6,13	6,5	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	5	4,0	–	–	
HPLC – MS/MS	2	1,6	–	–	
HPLC – UV	3	2,4	–	–	
EIA – homog. mesure spectrophotométrique (CEDIA)	7	5,6	6,04	5,7	
BECKMAN COULTER, AU séries	2	1,6	–	–	
THERMO Sc. (MICROGENICS), CEDIA Phenytoin II	5	4,0	–	–	
EIA – homog. mesure spectrophotométrique (EMIT)	7	5,6	6,30	5,1	
ABBOTT, Architect 'c' systems, Phenytoin, 1E07	7	5,6	6,30	5,1	
EIA, mesure spectrorélectrométrique	4	3,2	–	–	
ORTHO-CD, Vitros séries	4	3,2	–	–	
IA, mesure fluorimétrique (FPIA)	18	14,5	6,23	5,7	
ABBOTT, AxSYM Phenytoin II	4	3,2	–	–	
ROCHE, Integra séries PHNY	14	11,3	6,15	5,7	
– ROCHE Cobas Integra 400/400 +	11		6,22	5,8	
IA, mesure luminométrique (CLIA)	5	4,0	–	–	
SIEMENS, ADVIA Centaur	5	4,0	–	–	
IA, mesure luminométrique (CMIA)	8	6,5	6,26	1,8	
ABBOTT, Architect 'i' systems iPhenytoin, 1P34	8	6,5	6,26	1,8	
IA, mesure turbidimétrique	70	56,5	6,10	7,6	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC séries	8	6,5	6,30	2,8	
ROCHE, cobas 'c' séries PHNY2	35	28,2	5,83	5,8	
– ROCHE cobas c 501 (cobas 6000 séries)	24		5,84	6,3	
– ROCHE cobas c 701/c 502 (cobas 8000 series)	11		5,81	5,0	
ROCHE, Hitachi/Modular P Online TDM Phenytoin	1	0,8	–	–	
SIEMENS, ADVIA Chemistry systems Phenytoin_2	1	0,8	–	–	
SIEMENS, Dimension séries PTN	17	13,7	6,22	8,2	
SIEMENS, Dimension Vista PTN	8	6,5	6,88	5,1	
4,5 5,5 6,5 7,5 8,5 4 5 6 7 8					

tableau VII : Phénytoïne (mg/L) – résultats, échantillon M21

Phénytoïne (mg/L)		M21			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					22 26 30 34 38 20 24 28 32 36
TOUTES TECHNIQUES	124		28,7	5,8	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	5	4,0	—	—	
HPLC - MS/MS	2	1,6	—	—	
HPLC - UV	3	2,4	—	—	
EIA - homog. mesure spectrophotométrique (CEDIA)	7	5,6	29,2	1,7	
BECKMAN COULTER, AU séries	2	1,6	—	—	
THERMO Sc. (MICROGENICS), CEDIA Phenytoin II	5	4,0	—	—	
EIA - homog. mesure spectrophotométrique (EMIT)	7	5,6	29,6	8,5	
ABBOTT, Architect 'c' systems, Phenytoin, 1E07	7	5,6	29,6	8,5	
EIA, mesure spectrorélectrométrique	4	3,2	—	—	
ORTHO-CD, Vitros séries	4	3,2	—	—	
IA, mesure fluorimétrique (FPIA)	18	14,5	29,2	2,6	
ABBOTT, AxSYM Phenytoin II	4	3,2	—	—	
ROCHE, Integra séries PHNY	14	11,3	29,2	2,5	
— ROCHE Cobas Integra 400/400 +	11		29,4	2,7	
IA, mesure luminométrique (CLIA)	5	4,0	—	—	
SIEMENS, ADVIA Centaur	5	4,0	—	—	
IA, mesure luminométrique (CMIA)	8	6,5	28,4	5,4	
ABBOTT, Architect 'i' systems iPhenytoin, 1P34	8	6,5	28,4	5,4	
IA, mesure turbidimétrique	70	56,5	28,6	6,1	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC séries	8	6,5	27,7	4,2	
ROCHE, cobas 'c' séries PHNY2	35	28,2	27,6	4,8	
— ROCHE cobas c 501 (cobas 6000 séries)	24		27,6	5,7	
— ROCHE cobas c 701/c 502 (cobas 8000 series)	11		27,6	2,8	
ROCHE, Hitachi/Modular P Online TDM Phenytoin	1	0,8	—	—	
SIEMENS, ADVIA Chemistry systems Phenytoin_2	1	0,8	—	—	
SIEMENS, Dimension séries PTN	17	13,7	30,1	5,6	
SIEMENS, Dimension Vista PTN	8	6,5	29,5	6,0	
					22 26 30 34 38 20 24 28 32 36

4 – Paracétamol

Le dosage du paracétamol (ou acétaminophène) a été réalisé par 338 laboratoires, soit 34% des participants. En 2005, date du dernier contrôle sur ce paramètre, ils étaient 297 à avoir effectué ce dosage.

La concentration thérapeutique est généralement comprise entre **5 et 20 mg/L**. Le dosage du paracétamol a surtout un intérêt diagnostique (confirmation de l'intoxication) et pronostique (prévision du risque hépatique). Compte tenu de la cinétique du paracétamol, seul un dosage réalisé après la 4^e heure peut être interprété. Des nomogrammes permettent de prévoir le risque en fonction du taux obtenu et du délai de réalisation de la mesure. On peut retenir que le risque est certain pour un taux supérieur à 150 mg/L à la 4^e heure et à 50 mg/l à la 12^e heure.

Les méthodes de dosage sont détaillées dans les tableaux VIII et IX. Les techniques enzymatiques sont les plus utilisées (~83% contre 54% en 2005). La méthode FPIA, très utilisée en 2005 (40%), n'est plus utilisée que par environ 2% des laboratoires en 2013.

L'échantillon M20 (tableau VIII), caractérisé par une concentration thérapeutique en paracétamol, a posé peu de problème. Malgré quelques différences observées entre les moyennes (comprises entre 5 et 14 mg/L), toutes se situent dans la zone thérapeutique et dans le cas présent, ces différences sont sans conséquence sur l'interprétation clinique.

L'échantillon M21 (tableau IX) était caractérisé par une concentration toxique en paracétamol (paracétamolémie > 150 mg/L). L'examen du tableau IX permet d'observer la bonne concordance entre les méthodes de dosage en termes d'interprétation, avec des moyennes comprises entre 180 et 210 mg/L.

Enfin, la plupart des méthodes utilisées affichent une dispersion (CV) plutôt faible, et ce, quel que soit le niveau de concentration.

tableau VIII : Paracétamol (mg/L) – résultats, échantillon M20

Techniques ou appareils	Effectif %		Moyenne CV (mg/L) (%)		Moyenne +/- 2ET
					0 5 10 15 20
TOUTES TECHNIQUES	338		8,6	33,9	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	3	0,9	–	–	
HPLC - MS/MS	1	0,3	–	–	
HPLC - UV	2	0,6	–	–	
EIA - homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	10	3,0	10,0	10,7	
SIEMENS, Syva EMIT Tox acétaminophène	4	1,2	–	–	
THERMO Sc. (MICROGENICS), DRI Paracétamol sérum Tox	6	1,8	–	–	
IA, mesure fluorimétrique (FPIA)	8	2,4	11,4	5,2	
ABBOTT, AxSYM	8	2,4	11,4	5,2	
IA, mesure turbidimétrique	37	10,9	9,7	11,7	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC séries, 472169	37	10,9	9,7	11,7	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 600/600i	18		9,6	11,5	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 800	16		10,0	10,7	
Techniques ENZYMATIQUES (colorimétrie), spectrophotométrie	261	77,2	8,3	37,4	
ABBOTT, Architect 'c' systems, 2K99	28	8,3	9,3	8,3	
– ABBOTT Architect c8000	17		9,7	11,6	
BECKMAN COULTER, AU séries, OSR61202	5	1,5	–	–	
ROCHE, cobas 'c' séries ACETA	95	28,1	5,2	6,9	
– ROCHE cobas c 501 (cobas 6000 séries)	88		5,2	5,9	
ROCHE, Hitachi/Modular P	7	2,1	6,6	9,1	
ROCHE, Integra séries ACETA	51	15,1	7,4	5,0	
– ROCHE Cobas Integra 400/400 +	38		7,3	5,2	
– ROCHE Cobas Integra 800	13		7,6	3,6	
SIEMENS, ADVIA Chemistry systems	7	2,1	10,8	14,3	
SIEMENS, Dimension séries ACTM	43	12,7	12,2	6,4	
– SIEMENS Dimension EXL	14		12,1	5,2	
– SIEMENS Dimension Xpand/Xpand Plus w/HM	21		12,2	6,8	
SIEMENS, Dimension Vista ACTM	25	7,4	13,8	4,5	
– SIEMENS Dimension Vista	25		13,8	4,5	
Techniques ENZYMATIQUES (colorimétrie), spectrorélectométrie	19	5,6	9,9	4,9	
ORTHO-CD, Vitros séries	19	5,6	9,9	4,9	

tableau IX : Paracétamol (mg/L) – résultats, échantillon M21

Paracétamol (mg/L)		M21			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
TOUTES TECHNIQUES	338		196,7	5,9	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	3	0,9	–	–	
HPLC – MS/MS	1	0,3	–	–	
HPLC – UV	2	0,6	–	–	
EIA – homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	10	3,0	191,4	9,9	
SIEMENS, Syva EMIT Tox acétaminophène	4	1,2	–	–	
THERMO Sc. (MICROGENICS), DRI Paracétamol sérum Tox	6	1,8	–	–	
IA, mesure fluorimétrique (FPIA)	8	2,4	210,1	8,3	
ABBOTT, AxSYM	8	2,4	210,1	8,3	
IA, mesure turbidimétrique	37	10,9	207,5	2,9	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC séries, 472169	37	10,9	207,5	2,9	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 600/600i	18		206,4	1,9	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 800	16		210,1	4,3	
Techniques ENZYMATIQUES (colorimétrie), spectrophotométrie	261	77,2	193,7	5,3	
ABBOTT, Architect 'c' systems, 2K99	28	8,3	184,1	1,6	
– ABBOTT Architect c8000	17		183,1	1,7	
BECKMAN COULTER, AU séries, OSR61202	5	1,5	–	–	
ROCHE, cobas 'c' séries ACETA	95	28,1	188,7	2,8	
– ROCHE cobas c 501 (cobas 6000 séries)	88		188,5	2,9	
ROCHE, Hitachi/Modular P	7	2,1	180,5	5,1	
ROCHE, Integra séries ACETA	51	15,1	190,1	2,2	
– ROCHE Cobas Integra 400/400 +	38		190,0	2,2	
– ROCHE Cobas Integra 800	13		190,1	2,1	
SIEMENS, ADVIA Chemistry systems	7	2,1	195,7	2,6	
SIEMENS, Dimension séries ACTM	43	12,7	208,0	1,0	
– SIEMENS Dimension EXL	14		208,1	0,5	
– SIEMENS Dimension Xpand/Xpand Plus w/HM	21		208,4	1,8	
SIEMENS, Dimension Vista ACTM	25	7,4	210,9	1,9	
– SIEMENS Dimension Vista	25		210,9	1,9	
Techniques ENZYMATIQUES (colorimétrie), spectrorélectométrie	19	5,6	213,3	1,5	
ORTHO-CD, Vitros séries	19	5,6	213,3	1,5	

5 – Salicylés

Le dosage des salicylés a été réalisé par 145 laboratoires, soit environ 15% des participants. En 2005, date du dernier contrôle sur ce paramètre, ils étaient 172 à avoir effectué ce dosage.

La fenêtre thérapeutique est généralement comprise entre **50 et 250 mg/L**. Le dosage de salicylés a surtout un intérêt diagnostique (confirmation de l'intoxication) et pronostique : les troubles sévères surviennent pour des concentrations supérieures ou égales à 500 mg/L et le risque léthal existe au-delà de 700 mg/L. L'utilisation de nomogramme peut prédire la gravité de l'intoxication en fonction de la salicylémie rapportée au délai par rapport au moment de l'ingestion.

Les méthodes de dosage sont détaillées dans les tableaux X et XI. Les techniques enzymatiques sont les plus utilisées (66% contre 27% en 2005). Les techniques chimiques, très utilisées en 2005 (43%), sont utilisées par 28% des laboratoires en 2013.

L'échantillon M20 (tableau X) était caractérisé par une concentration thérapeutique en salicylés. L'examen du tableau met en évidence la bonne concordance entre les méthodes de dosage, avec des moyennes comprises entre 115 et 130 mg/L.

L'échantillon M21 (tableau XI) était caractérisé par une concentration toxique en salicylés (salicylémie > 500 mg/L). L'examen du tableau XI permet d'observer, là encore, la bonne concordance entre les méthodes de dosage en termes d'interprétation, avec des moyennes comprises entre 535 et 590 mg/L.

Enfin, la plupart des méthodes utilisées affichent une dispersion (CV) plutôt faible, et ce, quel que soit le niveau de concentration.

tableau X : Salicylés (mg/L) – résultats, échantillon M20

Salicylés (mg/L)		M20			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					90 110 130 150 170 80 100 120 140 160
TOUTES TECHNIQUES	145		122,7	6,2	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	1	0,7	—	—	
HPLC - MS/MS	1	0,7	—	—	
EIA - homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	3	2,1	—	—	
SIEMENS, Syva EMIT Tox Salicylés	3	2,1	—	—	
IA, mesure fluorimétrique (FPIA)	4	2,8	—	—	
ABBOTT, AxSYM	4	2,8	—	—	
Techniques CHIMIQUES (colorimétrie), spectrophotométrie	41	28,3	133,0	2,1	
ROCHE, Hitachi/Modular P	2	1,4	—	—	
SIEMENS, Dimension séries SAL	17	11,7	132,6	1,4	
SIEMENS, Dimension Vista SAL	10	6,9	133,4	0,8	
THERMO Sc. (MICROGENICS), DRI Salicylate Serum Tox	5	3,4	—	—	
Techniques ENZYMATIQUES (colorimétrie), spectrophotométrie	89	61,4	118,3	3,2	
ABBOTT, Architect 'c' systems	11	7,6	120,5	5,5	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC séries	12	8,3	127,5	7,7	
ROCHE, cobas 'c' séries SALI	47	32,4	119,4	2,3	
— ROCHE cobas c 501 (cobas 6000 séries)	39		119,5	2,3	
ROCHE, Integra séries SALI	18	12,4	114,9	2,3	
— ROCHE Cobas Integra 400/400 +	14		115,0	2,5	
SIEMENS, ADVIA Chemistry systems	1	0,7	—	—	
Techniques ENZYMATIQUES (colorimétrie), spectrorélectométrie	7	4,8	130,2	1,8	
ORTHO-CD, Vitros séries	7	4,8	130,2	1,8	
					90 110 130 150 170 80 100 120 140 160

tableau XI : Salicylés (mg/L) – résultats, échantillon M21

Salicylés (mg/L)		M21			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					450 550 650 750 400 500 600 700
TOUTES TECHNIQUES	145		566,4	3,5	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	1	0,7	–	–	
HPLC – MS/MS	1	0,7	–	–	
EIA – homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	3	2,1	–	–	
SIEMENS, Syva EMIT Tox Salicylés	3	2,1	–	–	
IA, mesure fluorimétrique (FPIA)	4	2,8	–	–	
ABBOTT, AxSYM	4	2,8	–	–	
Techniques CHIMIQUES (colorimétrie), spectrophotométrie	41	28,3	568,0	1,8	
ROCHE, Hitachi/Modular P	2	1,4	–	–	
SIEMENS, Dimension séries SAL	17	11,7	566,3	1,1	
SIEMENS, Dimension Vista SAL	10	6,9	573,3	2,6	
THERMO Sc. (MICROGENICS), DRI Salicylate Serum Tox	5	3,4	–	–	
Techniques ENZYMATIQUES (colorimétrie), spectrophotométrie	89	61,4	564,5	3,5	
ABBOTT, Architect 'c' systems	11	7,6	573,2	2,8	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC séries	12	8,3	588,7	2,7	
ROCHE, cobas 'c' séries SALI	47	32,4	565,0	2,4	
– ROCHE cobas c 501 (cobas 6000 séries)	39		565,3	2,4	
ROCHE, Integra séries SALI	18	12,4	535,0	2,3	
– ROCHE Cobas Integra 400/400 +	14		534,6	2,5	
SIEMENS, ADVIA Chemistry systems	1	0,7	–	–	
Techniques ENZYMATIQUES (colorimétrie), spectrorélectométrie	7	4,8	569,8	5,0	
ORTHO-CD, Vitros séries	7	4,8	569,8	5,0	
					450 550 650 750 400 500 600 700

6 – Gentamicine

Le dosage de la gentamicine a été réalisé par 291 laboratoires, soit 29% des participants. Ce nombre est superposable à celui de 2012 (287 laboratoires).

Dans le cadre d'une administration unique journalière (qui est la recommandation actuelle [4]), les concentrations thérapeutiques cibles attendues sont de l'ordre de **30 à 40 mg/L** pour la C_{max} (concentration au pic) et **< 0,5 mg/L** pour la C_{min} (concentration résiduelle).

Les méthodes de dosage utilisées sont détaillées dans les tableaux XII et XIII. Les pourcentages sont comparables à ceux de 2012.

L'examen des tableaux XII et XIII montre la bonne maîtrise de ces techniques aux concentrations testées (~4 mg/L pour M20 et ~20 mg/L pour M21) avec des CV plutôt faibles.

Comme déjà observée et indiquée lors de la précédente enquête (2012) :

- la moyenne du groupe cobas 'c' (Roche) est systématiquement plus basse que celles des autres méthodes ;
- la moyenne du groupe Synchron/DxC (Beckman Coulter) est systématiquement plus élevée que celles des autres méthodes.

Dans le cas présent, ces écarts sont sans conséquence sur l'interprétation clinique ; l'examen des résultats met en évidence la bonne concordance des méthodes de dosage en regard des objectifs thérapeutiques.

tableau XII : Gentamicine (mg/L) – résultats, échantillon M20

Gentamicine (mg/L)		M20			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					2,5 3,5 4,5 5,5 2 3 4 5
TOUTES TECHNIQUES	291		3,82	10,5	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	1	0,3	—	—	
HPLC - MS/MS	1	0,3	—	—	
EIA - homog, mesure spectrophotométrique (CEDIA)	22	7,6	4,03	4,3	
BECKMAN COULTER, AU séries, OSR6420	2	0,7	—	—	
THERMO Sc. (MICROGENICS), CEDIA Gentamicin II	20	6,9	4,03	4,6	
EIA - homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	11	3,8	4,11	1,6	
ORTHO-CD, Vitros 5,1 FS/4600/5600	10	3,4	4,11	1,6	
SIEMENS, Syva EMIT Gentamicin 2000 +	1	0,3	—	—	
IA, mesure fluorimétrique (FPIA)	53	18,2	3,94	3,7	
ABBOTT, AxSYM, 7A65	9	3,1	4,08	3,4	
ROCHE, Integra séries GENT	44	15,1	3,90	3,9	
– ROCHE Cobas Integra 400/400 +	31		3,86	3,7	
– ROCHE Cobas Integra 800	13		4,01	3,1	
IA, mesure luminométrique (CLIA)	10	3,4	4,11	5,7	
SIEMENS, ADVIA Centaur	10	3,4	4,11	5,7	
IA, mesure luminométrique (CMIA)	15	5,2	3,83	8,1	
ABBOTT, Architect 'I' systems, iGentamicin, 1P31	15	5,2	3,83	8,1	
– ABBOTT Architect i1000SR & i2000SR	15		3,83	8,1	
IA, mesure turbidimétrique	179	61,5	3,75	14,5	
ABBOTT, Architect 'c' systems, 1E11	24	8,2	3,79	5,5	
– ABBOTT Architect c8000	17		3,79	5,7	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC séries	36	12,4	4,55	3,7	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 600/600i	15		4,57	3,5	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 800	20		4,59	5,0	
ROCHE, cobas 'c' séries GENT2	64	22,0	3,14	5,8	
– ROCHE cobas c 501 (cobas 6000 séries)	58		3,12	5,2	
ROCHE, Hitachi/Modular P Online TDM Genta	3	1,0	—	—	
SIEMENS, ADVIA Chemistry systems Gentamicin_2	3	1,0	—	—	
SIEMENS, Dimension series GENT	26	8,9	4,03	3,1	
SIEMENS, Dimension Vista GENT	23	7,9	3,90	4,4	
– SIEMENS Dimension Vista	23		3,90	4,4	
					2,5 3,5 4,5 5,5 2 3 4 5

tableau XIII : Gentamicine (mg/L) – résultats, échantillon M21

Gentamicine (mg/L)			M21		
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
TOUTES TECHNIQUES	291		18,6	12,1	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	1	0,3	–	–	
HPLC – MS/MS	1	0,3	–	–	
EIA – homog, mesure spectrophotométrique (CEDIA)	22	7,6	18,7	7,3	
BECKMAN COULTER, AU séries, OSR6420	2	0,7	–	–	
THERMO Sc. (MICROGENICS), CEDIA Gentamicin II	20	6,9	18,7	7,7	
EIA – homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	11	3,8	20,1	6,9	
ORTHO–CD, Vitros 5,1 FS/4600/5600	10	3,4	19,8	4,7	
SIEMENS, Syva EMIT Gentamicin 2000 +	1	0,3	–	–	
IA, mesure fluorimétrique (FPIA)	53	18,2	18,5	6,0	
ABBOTT, AxSYM, 7A65	9	3,1	19,2	6,8	
ROCHE, Integra séries GENT	44	15,1	18,4	6,2	
– ROCHE Cobas Integra 400/400 +	31		18,6	5,4	
– ROCHE Cobas Integra 800	13		18,2	7,4	
IA, mesure luminométrique (CLIA)	10	3,4	19,7	6,4	
SIEMENS, ADVIA Centaur	10	3,4	19,7	6,4	
IA, mesure luminométrique (CMIA)	15	5,2	18,3	7,2	
ABBOTT, Architect 'I' systems, iGentamicin, 1P31	15	5,2	18,3	7,2	
– ABBOTT Architect i1000SR & i2000SR	15		18,3	7,2	
IA, mesure turbidimétrique	179	61,5	18,3	15,3	
ABBOTT, Architect 'c' systems, 1E11	24	8,2	18,9	3,0	
– ABBOTT Architect c8000	17		18,9	2,9	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC séries	36	12,4	22,1	3,3	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 600/600i	15		22,3	3,8	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 800	20		22,0	2,9	
ROCHE, cobas 'c' séries GENT2	64	22,0	15,1	6,6	
– ROCHE cobas c 501 (cobas 6000 séries)	58		15,0	6,5	
ROCHE, Hitachi/Modular P Online TDM Genta	3	1,0	–	–	
SIEMENS, ADVIA Chemistry systems Gentamicin_2	3	1,0	–	–	
SIEMENS, Dimension series GENT	26	8,9	19,2	4,0	
SIEMENS, Dimension Vista GENT	23	7,9	19,8	8,4	
– SIEMENS Dimension Vista	23		19,8	8,4	

7 – Vancomycine

Le dosage de cet antibiotique a été réalisé par 335 laboratoires, soit 34% des participants. Ce nombre est superposable à celui de 2012 (331 laboratoires).

Les concentrations thérapeutiques cibles de vancomycine habituellement préconisées sont de l'ordre de **30 à 50 mg/L** au pic (C_{max}) et de **10 à 20 mg/L** en résiduel (C_{min}) [5].

Les méthodes de dosage utilisées sont détaillées dans les tableaux XIV et XV. Les pourcentages sont comparables à ceux de 2012.

L'examen des tableaux XIV et XV montre la bonne fiabilité de ces techniques aux concentrations testées (~10 mg/L pour M20 et ~30 mg/L pour M21), avec des CV plutôt faibles.

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

tableau XIV : Vancomycine (mg/L) – résultats, échantillon M20

Techniques ou appareils	Effectif %		M20		Moyenne +/- 2ET
			Moyenne (mg/L)	CV (%)	
TOUTES TECHNIQUES	335		10,9	6,4	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	1	0,3	–	–	
HPLC - MS/MS	1	0,3	–	–	
EIA - homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	106	31,6	11,1	6,6	
ORTHO-CD, Vitros 5,1 FS/4600/5600 VANC	11	3,3	9,9	1,5	
– ORTHO-CD Vitros 5600	10		9,9	1,3	
ROCHE, cobas 'c' séries VANC2	92	27,5	11,2	5,5	
– ROCHE cobas c 501 (cobas 6000 séries)	83		11,3	5,8	
ROCHE, Hitachi/Modular P Online TDM Vanco.	2	0,6	–	–	
SIEMENS, Syva EMIT 2000 Vancomycin	1	0,3	–	–	
IA, mesure fluorimétrique (FPIA)	56	16,7	11,5	4,0	
ABBOTT, AxSYM Vancomycine II, 5B75	8	2,4	10,9	5,0	
ROCHE, Integra séries VANC, 20737941	48	14,3	11,6	3,4	
– ROCHE Cobas Integra 400/400 +	35		11,6	3,6	
– ROCHE Cobas Integra 800	13		11,5	3,4	
IA, mesure luminométrique (CLIA)	13	3,9	8,2	5,9	
SIEMENS, ADVIA Centaur	13	3,9	8,2	5,9	
– SIEMENS ADVIA Centaur/Centaur XP	12		8,1	5,4	
IA, mesure luminométrique (CMIA)	22	6,6	10,9	1,7	
ABBOTT, Architect 'I' systems, iVancomycin, 1P30	22	6,6	10,9	1,7	
– ABBOTT Architect i1000SR & i2000SR	22		10,9	1,7	
IA, mesure turbidimétrique	137	40,9	10,4	5,0	
ABBOTT, Architect 'c' systems, 6E44	23	6,9	10,8	5,2	
– ABBOTT Architect c8000	17		10,5	7,8	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC séries, 474824	39	11,6	10,8	5,7	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 600/600i	18		10,5	5,0	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 800	19		11,0	5,1	
SIEMENS, ADVIA Chemistry systems	3	0,9	–	–	
SIEMENS, Dimension series VANC	31	9,3	10,1	4,4	
– SIEMENS Dimension EXL	11		10,0	5,4	
– SIEMENS Dimension Xpand/Xpand Plus w/HM	11		10,2	3,2	
SIEMENS, Dimension Vista VANC	25	7,5	10,3	3,3	
– SIEMENS Dimension Vista	25		10,3	3,3	
THERMO Sc. (MICROGENICS), QMS Vancomycin	16	4,8	10,8	4,3	

tableau XV : Vancomycine (mg/L) – résultats, échantillon M21

Techniques ou appareils	Vancomycine (mg/L)		M21		
	Effectif	%	Moyenne (mg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					15 20 25 30 35 40
TOUTES TECHNIQUES	335		29,2	7,7	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	1	0,3	–	–	
HPLC - MS/MS	1	0,3	–	–	
EIA - homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	106	31,6	30,0	5,3	
ORTHO-CD, Vitros 5,1 FS/4600/5600 VANC	11	3,3	25,5	3,2	
– ORTHO-CD Vitros 5600	10		25,4	3,1	
ROCHE, cobas 'c' séries VANC2	92	27,5	30,2	4,3	
– ROCHE cobas c 501 (cobas 6000 séries)	83		30,2	4,3	
ROCHE, Hitachi/Modular P Online TDM Vanco.	2	0,6	–	–	
SIEMENS, Syva EMIT 2000 Vancomycin	1	0,3	–	–	
IA, mesure fluorimétrique (FPIA)	56	16,7	31,6	4,2	
ABBOTT, AxSYM Vancomycine II, 5B75	8	2,4	27,0	3,9	
ROCHE, Integra séries VANC, 20737941	48	14,3	31,8	3,1	
– ROCHE Cobas Integra 400/400 +	35		31,7	3,0	
– ROCHE Cobas Integra 800	13		32,0	5,1	
IA, mesure luminométrique (CLIA)	13	3,9	21,4	8,6	
SIEMENS, ADVIA Centaur	13	3,9	21,4	8,6	
– SIEMENS ADVIA Centaur/Centaur XP	12		20,8	5,4	
IA, mesure luminométrique (CMIA)	22	6,6	28,3	2,2	
ABBOTT, Architect 'I' systems, iVancomycin, 1P30	22	6,6	28,3	2,2	
– ABBOTT Architect i1000SR & i2000SR	22		28,3	2,2	
IA, mesure turbidimétrique	137	40,9	28,1	7,0	
ABBOTT, Architect 'c' systems, 6E44	23	6,9	28,6	2,3	
– ABBOTT Architect c8000	17		28,6	2,6	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC séries, 474824	39	11,6	30,5	4,5	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 600/600i	18		30,5	3,6	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 800	19		30,6	5,8	
SIEMENS, ADVIA Chemistry systems	3	0,9	–	–	
SIEMENS, Dimension series VANC	31	9,3	26,7	3,0	
– SIEMENS Dimension EXL	11		26,6	3,5	
– SIEMENS Dimension Xpand/Xpand Plus w/HM	11		27,0	2,5	
SIEMENS, Dimension Vista VANC	25	7,5	26,0	3,8	
– SIEMENS Dimension Vista	25		26,0	3,8	
THERMO Sc. (MICROGENICS), QMS Vancomycin	16	4,8	29,0	3,5	
					15 20 25 30 35 40

8 – Méthotrexate

Le méthotrexate (MTX) est un médicament anticancéreux de la famille des antimétabolites. Il est utilisé seul ou en association avec d'autres chimiothérapies anticancéreuses dans le traitement de nombreux cancers (leucémies, sarcomes, choriocarcinomes...). Son dosage est fondamental dans le suivi des chimiothérapies utilisant ce produit ; il permet notamment d'évaluer le risque de toxicité et d'adapter individuellement les doses.

Il n'existe pas de « zone thérapeutique » à proprement parler pour le méthotrexate mais un seuil usuel de non toxicité qui, dans le cas de cure de chimiothérapie à haute dose (lorsque le MTX est utilisé en oncologie pour ses propriétés antiprolifératives), dépend du délai d'équilibration ; délai qui peut différer d'un protocole oncologique à l'autre. A titre indicatif, la concentration visée peut se situer, selon les cas, entre **0,01 et 5** $\mu\text{mol/L}$ (les taux indiqués n'ont qu'une valeur d'ordre de grandeur).

Lors de cette opération, 62 laboratoires (contre 65 en 2012) ont réalisé le dosage de cet anticancéreux, soit 6% des laboratoires participants. Le suivi thérapeutique peu répandu en « médecine de ville » de cet anticancéreux explique le très faible nombre de laboratoires effectuant ce dosage. Il s'agit pour l'essentiel de laboratoires hospitaliers.

Les techniques de dosage du méthotrexate, peu nombreuses, sont détaillées dans les tableaux XVI et XVII. Elles font appel pour la majorité aux immunodosages : EMIT (66% contre 54% en 2012) et FPIA (32% contre 45% en 2012).

L'examen des résultats montre la bonne concordance entre les méthodes de dosage aux concentrations testées ($\sim 0,5 \mu\text{mol/L}$ pour M20 et $\sim 11 \mu\text{mol/L}$ pour M21) avec des moyennes proches les unes des autres et une dispersion plutôt correcte sur l'ensemble des résultats ($\text{CV} < 10\%$).

tableau XVI : Méthotrexate ($\mu\text{mol/L}$) – résultats, échantillon M20

Méthotrexate ($\mu\text{mol/L}$)		M20			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne ($\mu\text{mol/L}$)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					0,2 0,3 0,4 0,5 0,6 0,7 0,8
TOUTES TECHNIQUES	62		0,50	7,0	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	1	1,6	–	–	
HPLC – MS/MS	1	1,6	–	–	
EIA – homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	41	66,1	0,49	10,2	
ARK Diagnostics, ARK Methotrexate assay	5	8,1	–	–	
SIEMENS, Syva EMIT Methotrexate	36	58,1	0,48	9,9	
IA, Mmesure fluorimétrique (FPIA)	20	32,3	0,51	5,8	
ABBOTT, TDx/TDxFLx	20	32,3	0,51	5,8	
– ABBOTT TDx (FPIA)	20		0,51	5,8	
					0,2 0,3 0,4 0,5 0,6 0,7 0,8

tableau XVII : Méthotrexate ($\mu\text{mol/L}$) – résultats, échantillon M21

Méthotrexate ($\mu\text{mol/L}$)		M21			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne ($\mu\text{mol/L}$)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					6 8 10 12 14 16
TOUTES TECHNIQUES	62		10,7	9,2	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	1	1,6	–	–	
HPLC – MS/MS	1	1,6	–	–	
EIA – homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	41	66,1	10,8	10,1	
ARK Diagnostics, ARK Methotrexate assay	5	8,1	–	–	
SIEMENS, Syva EMIT Methotrexate	36	58,1	10,3	7,2	
IA, Mmesure fluorimétrique (FPIA)	20	32,3	11,3	13,4	
ABBOTT, TDx/TDxFLx	20	32,3	11,3	13,4	
– ABBOTT TDx (FPIA)	20		11,3	13,4	
					6 8 10 12 14 16

9 – Ciclosporine

Le dosage de la ciclosporine a été réalisé par 99 laboratoires (contre 104 en 2012), soit 10% des participants. Le suivi thérapeutique peu répandu en « médecine de ville » de cet immunosuppresseur (IS) 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 la technique de dosage utilisée. A titre indicatif, les taux basés sur C0 sont compris entre **75 et 350** µg/L et les taux basés sur C2 entre **500 et 1700** µg/L (les taux indiqués n'ont qu'une valeur d'ordre de grandeur).

Les méthodes de dosage utilisées sont détaillées dans les tableaux XVIII et XIX. Il s'agit :

- soit d'immunodosages pour la grande majorité (79% contre 88% en 2012), et ce, en raison de leur facilité d'emploi ;
- soit de méthodes chromatographiques dont l'utilisation progresse (21% contre 12% en 2012).

L'examen des tableaux XVIII et XIX montre la reproductibilité correcte de la plupart des techniques, et plus particulièrement de la LC-MS/MS, aux concentrations testées.

La justesse des méthodes peut raisonnablement être appréciée par rapport à la valeur moyenne obtenue par LC-MS/MS même s'il ne s'agit pas *stricto sensu* de la méthode de référence (IS4 : 72,1 µg/L en LC-MS/MS ; IS5 : 593,5 µg/L en LC-MS/MS). Dans l'ensemble, les moyennes sont proches de la moyenne LC-MS/MS, à l'exception de la moyenne rapportée par le groupe CEDIA (Thermo), sur IS4, qui est plus basse.

Les méthodes immunologiques ont l'avantage d'être simples, rapides et démontrent une bonne corrélation avec les méthodes chromatographiques [6]. Elles manquent cependant de spécificité, variable en fonction de la technique, d'où une expression des zones thérapeutiques qui doit être adaptée en fonction de la technique. Les consensus internationaux recommandent l'utilisation de méthodes chromatographiques, plus spécifiques, pour le dosage des immunosuppresseurs [7].

tableau XVIII : Ciclosporine (µg/L) – résultats, échantillon IS4

Ciclosporine (µg/L)		IS4			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (µg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					40 60 80 100 120
TOUTES TECHNIQUES	99		74,0	15,7	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	21	21,2	72,1	5,8	
LC - MS/MS	21	21,2	72,1	5,8	
EIA - hétérog, mesure spectrophotométrique (ACMIA)	18	18,2	76,5	15,5	
SIEMENS, Dimension séries CSA & CSAE	12	12,1	76,0	13,0	
SIEMENS, Dimension Vista CSA & CSAE	6	6,1	-	-	
EIA - homog, mesure spectrophotométrique (CEDIA)	13	13,1	46,7	18,0	
THERMO Sc. (MICROGENICS), CEDIA Cyclosporine Plus	13	13,1	46,7	18,0	
EIA - homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	8	8,1	69,9	21,3	
ROCHE, Integra séries CSA_II	7	7,1	70,2	6,1	
SIEMENS, Syva EMIT 2000 CSA assay	1	1,0	-	-	
IA, mesure fluorimétrique (FPIA)	3	3,0	-	-	
ABBOTT, AxSYM, 8K18	3	3,0	-	-	
IA, mesure luminométrique (CLIA)	5	5,1	-	-	
SIEMENS, ADVIA Centaur	5	5,1	-	-	
IA, mesure luminométrique (CMIA)	30	30,3	80,0	12,1	
ABBOTT, Architect 'i' systems, iCyclosporine, 1L75	30	30,3	80,0	12,1	
- ABBOTT Architect i1000SR & i2000SR	30		80,0	12,1	
RIA, mesure isotopique	1	1,0	-	-	
IMMUNOTECH, Cyclosporine direct RIA kit	1	1,0	-	-	

tableau XIX : Ciclosporine (µg/L) – résultats, échantillon IS5

Ciclosporine (µg/L)		IS5			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (µg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					400 500 600 700 800 900 1000
TOUTES TECHNIQUES	99		611,8	10,9	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	21	21,2	593,5	2,9	
LC - MS/MS	21	21,2	593,5	2,9	
EIA - hétérog, mesure spectrophotométrique (ACMIA)	18	18,2	623,3	11,8	
SIEMENS, Dimension séries CSA & CSAE	12	12,1	633,6	9,4	
SIEMENS, Dimension Vista CSA & CSAE	6	6,1	-	-	
EIA - homog, mesure spectrophotométrique (CEDIA)	13	13,1	532,1	10,8	
THERMO Sc. (MICROGENICS), CEDIA Cyclosporine Plus	13	13,1	532,1	10,8	
EIA - homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	8	8,1	573,1	13,2	
ROCHE, Integra séries CSA_II	7	7,1	574,0	14,2	
SIEMENS, Syva EMIT 2000 CSA assay	1	1,0	-	-	
IA, mesure fluorimétrique (FPIA)	3	3,0	-	-	
ABBOTT, AxSYM, 8K18	3	3,0	-	-	
IA, mesure luminométrique (CLIA)	5	5,1	-	-	
SIEMENS, ADVIA Centaur	5	5,1	-	-	
IA, mesure luminométrique (CMIA)	30	30,3	690,5	8,9	
ABBOTT, Architect 'i' systems, iCyclosporine, 1L75	30	30,3	690,5	8,9	
- ABBOTT Architect i1000SR & i2000SR	30		690,5	8,9	
RIA, mesure isotopique	1	1,0	-	-	
IMMUNOTECH, Cyclosporine direct RIA kit	1	1,0	-	-	

10 – Tacrolimus

Le dosage de cet immunosuppresseur a été effectué par seulement 71 laboratoires (contre 70 en 2012), soit 7% des participants. Là encore, le suivi peu répandu en « médecine de ville » de cet immunosuppresseur explique le très faible nombre de laboratoires effectuant ce dosage. Il s'agit, pour la majorité, de laboratoires hospitaliers.

Les taux thérapeutiques (ou marges thérapeutiques) à atteindre, basés sur la concentration résiduelle (C0), varient selon le type de transplantation, le délai post-transplantation, et parfois la méthode utilisée. A titre indicatif, les taux résiduels visés se situent entre **5 et 20 µg/L** (les taux indiqués n'ont qu'une valeur d'ordre de grandeur).

Les méthodes de dosage, peu nombreuses, sont détaillées dans les tableaux XX et XXI. Il s'agit :

- soit de méthodes immunologiques, qui en raison de leur facilité d'emploi, restent largement employées (66% contre 74% en 2012) ;
- soit de méthodes chromatographiques, dont l'utilisation progresse (33% contre 24% en 2012).

L'examen des tableaux XX et XXI montre la bonne reproductibilité des méthodes utilisées aux concentrations testées (~4 µg/L pour IS4 ; ~24 µg/L pour IS5).

On peut raisonnablement apprécier la justesse des résultats par rapport à la valeur moyenne obtenue par LC-MS/MS même s'il ne s'agit pas *stricto sensu* de la méthode de référence (IS4 : 3,68 µg/L en LC-MS/MS ; IS5 : 22,3 µg/L en LC-MS/MS). Les moyennes sont proches de la moyenne LC-MS/MS, et ce pour les deux échantillons.

tableau XX : Tacrolimus (µg/L) – résultats, échantillon IS4

Tacrolimus (µg/L)			IS4			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (µg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET	
					2,5 3,5 4,5 5,5 2 3 4 5 6	
TOUTES TECHNIQUES	71		3,86	7,8		
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	24	33,8	3,68	12,4		
LC - MS/MS	24	33,8	3,68	12,4		
EIA - hétérog, mesure spectrophotométrique (ACMIA)	4	5,6	–	–		
SIEMENS, Dimension séries TACR	4	5,6	–	–		
EIA - homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	5	7,0	–	–		
SIEMENS, Syva EMIT 2000 Tacrolimus	5	7,0	–	–		
IA, mesure luminométrique (CMIA)	36	50,7	3,92	5,3		
ABBOTT, Architect 'i' systems, iTacrolimus, 1L77	36	50,7	3,92	5,3		
–ABBOTT Architect i1000SR & i2000SR	36		3,92	5,3		
IA, mesure turbidimétrique	2	2,8	–	–		
THERMO Sc. (MICROGENICS), QMS Tacrolimus assay	2	2,8	–	–		
						2,5 3,5 4,5 5,5 2 3 4 5 6

tableau XXI : Tacrolimus (µg/L) – résultats, échantillons IS5

Tacrolimus (µg/L)			IS5			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (µg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET	
					15 25 35 10 20 30 40	
TOUTES TECHNIQUES	71		24,4	8,9		
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	24	33,8	22,3	9,2		
LC - MS/MS	24	33,8	22,3	9,2		
EIA - hétérog, mesure spectrophotométrique (ACMIA)	4	5,6	–	–		
SIEMENS, Dimension séries TACR	4	5,6	–	–		
EIA - homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	5	7,0	–	–		
SIEMENS, Syva EMIT 2000 Tacrolimus	5	7,0	–	–		
IA, mesure luminométrique (CMIA)	36	50,7	25,3	4,7		
ABBOTT, Architect 'i' systems, iTacrolimus, 1L77	36	50,7	25,3	4,7		
–ABBOTT Architect i1000SR & i2000SR	36		25,3	4,7		
IA, mesure turbidimétrique	2	2,8	–	–		
THERMO Sc. (MICROGENICS), QMS Tacrolimus assay	2	2,8	–	–		
						15 25 35 10 20 30 40

Liste des abréviations utilisées

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

Bibliographie

1. 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.
6. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) – Rapport du contrôle du marché des dispositifs médicaux de diagnostics in vitro de dosage de ciclosporine (28/04/2009). Disponible sur www.ansm.sante.fr.
7. 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.