Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé



Annales du Contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie Médicale

Dosage des médicaments

- Digoxine
- Lithium
- Acide valproïque
- Carbamazépine
- Phénobarbital
- Salicylate
- Paracétamol
- Amikacine
- Vancomycine
- Méthotrexate

Dosage des médicaments

05MED1

Juin 2005

Edition: avril 2007

Jean-Marc HATTCHOUEL (Afssaps) Alain FEUILLU (CHU Pontchaillou, Rennes)

Expédition : 15 juin 2005 Clôture : 11 juillet 2005

Edition des comptes-rendus individuels : 29 septembre 2005

Paramètres contrôlés : M11 et M12 (sérums) – Digoxine, Lithium, Acide valproïque, Carbamazépine

Phénobarbital, Salicylate, Paracétamol, Amikacine,

Vancomycine, Méthotrexate.

Nombre de laboratoires concernés* : 1788 Nombre de laboratoires participants** : 1726

* Laboratoires ayant déclaré à l'Afssaps pratiquer les analyses concernées par l'envoi.

Résumé de l'opération

L'opération 05MED1 réalisée en juin 2005 a porté sur les médicaments suivants : un cardiotonique (digoxine), un normothymique (lithium), trois antiépileptiques (acide valproïque, carbamazépine et phénobarbital), deux antalgiques (salicylate, paracétamol), deux antibiotiques (amikacine, vancomycine) et un anticancéreux (méthotrexate).

Plus de 1700 laboratoires ont participé à cette opération pour laquelle deux échantillons (sérums) devaient être analysés. Les échantillons destinés au contrôle ont été choisis en fonction des concentrations thérapeutiques et toxiques de chaque molécule.

La digoxine a été dosée par 85% des laboratoires participants. Sur le sérum à taux bas, la dispersion des résultats était importante, la plupart des techniques affichant des coefficients de variation (CV) supérieurs à 10%. Sur le sérum à taux moyen, les résultats sont meilleurs et les CV des techniques souvent inférieurs à 7%.

Le dosage du lithium, pratiqué par 53% des laboratoires, a montré de meilleurs résultats sur le niveau moyen que sur le niveau bas.

Les résultats du dosage des antiépileptiques (acide valproïque, carbamazépine, phénobarbital), dosés par près de 50% des laboratoires participants, et des antalgiques (salicylate, paracétamol), dosés par environ 14% des laboratoires, sont dans l'ensemble satisfaisants.

Les antibiotiques (amikacine et vancomycine) ont été dosés par 15% des laboratoires participants. Peu de techniques permettent ces dosages. Parmi elles, les techniques par polarisation de fluorescence étant plus précises que les techniques EMIT.

Enfin, le méthotrexate n'a été dosé que par 3% des laboratoires participants. Son dosage est fondamental dans le suivi des chimiothérapies utilisant ce produit. Là encore, les techniques par polarisation de fluorescence sont plus précises que les techniques EMIT.

L'ensemble des résultats apparaît tout a fait correct. Cependant, il subsiste des difficultés pour le dosage des basses concentrations de digoxine ou de lithium. Par ailleurs, certaines techniques peu utilisées (techniques EMIT notamment) présentent une précision insuffisante.

^{**}Laboratoires ayant retourné un bordereau-réponse correctement identifié par le code laboratoire, avant la date de clôture de l'opération.

Echantillons M11 et M12 (sérums)

Définition des échantillons

Il s'agit de sérums d'origine humaine, sous forme lyophilisée, à deux niveaux de concentrations différents. Ces niveaux ont été choisis en fonction des concentrations thérapeutiques et toxiques de chaque molécule.

Les concentrations des paramètres dans les échantillons, testés par l'expert avant l'envoi, étaient les suivantes (tableau I).

Tableau I - Concentrations

	madono			
Paramètres	Unités	M11	M12	Technique
Digoxine	μg/l	0,51	1,78	immuno-enzymologie
Lithium	mmol/l	0,46	0,78	potentiométrie directe
Acide valproïque	mg/l	35,0	67,0	immuno-turbidimétrie
Carbamazépine	mg/l	3,5	8,7	immuno-turbidimétrie
Phénobarbital	mg/l	12,6	30,9	immuno-turbidimétrie
Salicylate	mg/l	135	212	colorimétrie
Paracétamol	mg/l	9,3	62,7	colorimétrie
Amikacine	mg/l	6,7	15,3	EMIT
Vancomycine	mg/l	7,0	23,0	immuno-turbidimétrie
Méthotrexate	µmol/l	0,59	1,23	FPIA

Méthode statistique et expression des résultats

L'analyse statistique a comporté les étapes suivantes, appliquées à l'ensemble des résultats et à l'intérieur de chaque groupe technique :

- élimination des valeurs aberrantes (ex : erreurs grossières) sur l'effectif brut.
- calcul de la valeur cible (moyenne), c'est-à-dire moyenne obtenue après double troncature à deux écartstypes ; cette double troncature permet d'éliminer les valeurs extrêmes ; la valeur cible obtenue est proche de la médiane.
- l'écart-type 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).
- pour apprécier les résultats obtenus par chaque laboratoire, il est apparu utile d'utiliser des limites acceptables. Ces limites, qui tiennent compte à la fois d'objectifs analytiques et d'exigences cliniques, ont été déterminées sur la base d'un travail de la Société française de biologie clinique (SFBC) publié dans les Annales de biologie clinique (*Ann. Biol. Clin., 1999, 57 : 685-695*). Le tableau ci-dessous rassemble ces propositions :

Tableau II - Limites acceptables

Paramètres	M11	M12
Digoxine	24%	14%
Lithium	20%	14%
Acide valproïque	18%	14%
Carbamazépine	18%	14%
Phénobarbital	18%	14%
Salicylate	16%	12%
Paracétamol	20%	14%
Amikacine	18%	12%
Vancomycine	20%	14%
Méthotrexate	18%	18%

Résultats des participants

1 - Digoxine

Il s'agit de la molécule dosée par le plus grand nombre de laboratoires (1462), soit 85% des laboratoires participants.

Plusieurs raisons peuvent expliquer que le dosage sanguin de ce médicament soit 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 (0,8 à 2 μg/l);
- sa concentration myocardique est très bien corrélée avec sa concentration plasmatique ;
- enfin, en cas de surdosage, peuvent apparaître de graves troubles du rythme cardiaque.

On observe une très grande diversité des techniques utilisées (tableau III). Les systèmes analytiques les plus utilisés sont bioMérieux/Vidas et Abbott/AxSYM, mis en œuvre respectivement par 35% et 23% des participants. Deux autres systèmes : Roche/Integra et Dade/Dimension comptent chacun 9% d'utilisateurs. Les autres sont mis en œuvre par moins de 5% des laboratoires.

La concentration assez basse (0,53 µg/l) du sérum M11 met en difficulté la plupart des systèmes analytiques. L'examen du tableau III montre très clairement que, pour beaucoup de techniques, la dispersion inter-laboratoires n'est pas maîtrisée; les CV sont élevés, jusqu'à plus de 20% pour certains systèmes analytiques. Il est à noter, cependant, que quelques systèmes conduisent à des résultats très homogènes (CV inter-laboratoires entre 5 et 10%), comme c'est le cas avec bioMérieux/Vidas, Roche/Integra 700 & 800, Dade/Dimension, Beckman/Access et Roche/Modular E.

On note quelques problèmes de justesse : les valeurs cibles vont de 0,40 à 0,69 µg/l.

L'examen des résultats pour le sérum M10 est plus rassurant : les CV inter-laboratoires sont dans la majorité des cas bien mieux maîtrisés.

Tableau III: Digoxine (µg/l) – résultats

TOUTES TECHNIQUES IMMUNO-ENZYMO, mesure spectroréflectométrique Ortho-CD, Vitros ™ system — Ortho-CD Vitros 250 IMMUNO-ENZYMO, mesure fluorimétrique Abbott, AxSYM (MEIA) bioMérieux, Vidas — bioMérieux Mini Vidas — bioMérieux Vidas IMMUNO-TURBIDIMETRIE Abbott, Architect™ system Bayer, Advia™ séries Beckman Coulter, Synchron/Immage Olympus, AU System Roche, Integra™ system — Roche Cobas Integra 400 — Roche Cobas Integra 700 — Roche Cobas Integra 800 Roche, Hitachi/Modular P/D — Roche Modular P/PP/DP — Roche Hitachi 917 POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA) Abbott, TDx/TDxFLx (FPIA) IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrophotométrique Dade Behring, Dimension™ system — Dade Behring Dimension RxL (Max) — Dade Behring Dimension RxL (Max) HM — Dade Behring Dimension Xpand (HM) IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique	60 60 43 57 41	% 4,1 4,1 58,6 23,3 35,3 14,0 0,6 0,1 0,9 0,4 9,0	Moyenne (µg/l) 0,53 0,40 0,40 0,39 0,49 0,58 0,45 0,45 0,45 0,62 0,50 0,65 0,69 0,63 0,64 0,56 0,57	(%) 16,4 29,2 29,2 29,5 14,8 12,7 9,6 9,0 9,7 13,7 — 23,7 — 10,1 11,6 7,5 9,4 13,5	Moyenne (µg/l) 1,79 1,90 1,90 1,91 1,74 1,84 1,67 1,66 1,68 1,92 — 1,61 — 1,95 1,98 1,92 1,94 1,86	CV (%) 7,7 8,8 8,8 8,0 7,3 5,8 5,7 5,8 5,7 5,3 — 4,1 5,5 4,8 2,9 4,6
IMMUNO-ENZYMO, mesure spectroréflectométrique Ortho-CD, Vitros™ system —Ortho-CD Vitros 250 IMMUNO-ENZYMO, mesure fluorimétrique Abbott, AxSYM (MEIA) bioMérieux, Vidas —bioMérieux Mini Vidas —bioMérieux Vidas —bioMérieux Vidas —bioMérieux Vidas —bioMérieux Vidas 3 IMMUNO-TURBIDIMETRIE Abbott, Architect™ system Bayer, Advia™ séries Beckman Coulter, Synchron/Immage Olympus, AU System Roche, Integra™ system —Roche Cobas Integra 400 —Roche Cobas Integra 700 —Roche Cobas Integra 800 Roche, Hitachi/Modular P/D —Roche Modular P/PD —Roche Hitachi 917 POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA) Abbott, TDx/TDxFLx (FPIA) IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrophotométrique Dade Behring, Dimension™ system —Dade Behring Dimension RxL (Max) —Dade Behring Dimension RxL (Max) HM —Dade Behring Dimension Xpand (HM) IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique	660 43 57 41 116 44 62 04 9 2 113 6 332 335 338 558	4,1 58,6 23,3 35,3 14,0 0,6 0,1 0,9 0,4 9,0	0,40 0,40 0,39 0,49 0,58 0,45 0,45 0,62 0,50 0,65 0,69 0,63 0,64 0,56	29,2 29,2 29,5 14,8 12,7 9,6 9,0 9,7 13,7 — 23,7 — 10,1 11,6 7,5 9,4 13,5	1,90 1,90 1,91 1,74 1,84 1,67 1,66 1,68 1,92 1,61 1,95 1,98 1,92 1,94 1,86	8,8 8,8 8,0 7,3 5,8 5,7 5,8 5,7 5,3 — 9,8 — 4,1 5,5 4,8 2,9 4,6
Ortho-CD, Vitros™ system — Ortho-CD Vitros 250 IMMUNO-ENZYMO, mesure fluorimétrique Abbott, AxSYM (MEIA) bioMérieux, Vidas — bioMérieux Mini Vidas — bioMérieux Vidas 3 IMMUNO-TURBIDIMETRIE Abbott, Architect™ system Bayer, Advia™ séries Beckman Coulter, Synchron/Immage Olympus, AU System Roche, Integra™ system — Roche Cobas Integra 400 — Roche Cobas Integra 700 — Roche Cobas Integra 800 Roche, Hitachi/Modular P/D — Roche Modular P/PD — Roche Hitachi 917 POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA) Abbott, TDx/TDxFLx (FPIA) IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrophotométrique Dade Behring, Dimension™ system — Dade Behring Dimension RxL (Max) — Dade Behring Dimension RxL (Max) HM — Dade Behring Dimension Xpand (HM) IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique	60 43 557 41 116 44 62 04 9 2 113 6 332 335 338 558 41	4,1 58,6 23,3 35,3 14,0 0,6 0,1 0,9 0,4 9,0	0,40 0,39 0,49 0,58 0,45 0,45 0,62 0,50 0,65 0,69 0,63 0,64 0,56	29,2 29,5 14,8 12,7 9,6 9,0 9,7 13,7 — 23,7 — 10,1 11,6 7,5 9,4 13,5	1,90 1,91 1,74 1,84 1,67 1,66 1,68 1,92 1,61 1,95 1,98 1,92 1,94 1,86	8,8 8,0 7,3 5,8 5,7 5,8 5,7 5,3 — 9,8 — 4,1 5,5 4,8 2,9 4,6
— Ortho-CD Vitros 250 IMMUNO-ENZYMO, mesure fluorimétrique Abbott, AxSYM (MEIA) bioMérieux, Vidas — bioMérieux Mini Vidas — bioMérieux Vidas 3 IMMUNO-TURBIDIMETRIE Abbott, Architect™ system Bayer, Advia™ séries Beckman Coulter, Synchron/Immage Olympus, AU System Roche, Integra™ system — Roche Cobas Integra 400 — Roche Cobas Integra 700 — Roche Cobas Integra 800 Roche, Hitachi/Modular P/D — Roche Modular P/PD — Roche Hitachi 917 POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA) Abbott, TDx/TDxFLx (FPIA) IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrophotométrique Dade Behring, Dimension ™ system — Dade Behring Dimension RxL (Max) — Dade Behring Dimension RxL (Max) HM — Dade Behring Dimension Xpand (HM) IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique	43 57 41 16 44 62 04 9 2 113 6 332 335 338 558 41	58,6 23,3 35,3 14,0 0,6 0,1 0,9 0,4 9,0	0,39 0,49 0,58 0,45 0,45 0,62 0,50 0,65 0,69 0,63 0,64 0,56	29,5 14,8 12,7 9,6 9,0 9,7 13,7 — 23,7 — 10,1 11,6 7,5 9,4 13,5	1,91 1,74 1,84 1,67 1,66 1,68 1,92 1,61 1,95 1,98 1,92 1,94 1,86	8,0 7,3 5,8 5,7 5,8 5,7 5,3 — 9,8 — 4,1 5,5 4,8 2,9 4,6
IMMUNO-ENZYMO, mesure fluorimétrique 8 Abbott, AxSYM (MEIA) 3 bioMérieux, Vidas 5 -bioMérieux Vidas 1 -bioMérieux Vidas 3 IMMUNO-TURBIDIMETRIE 2 Abbott, Architect™ system Bayer, Advia™ séries Beckman Coulter, Synchron/Immage 0 Olympus, AU System 1 Roche, Integra™ system 1 - Roche Cobas Integra 400 - Roche Cobas Integra 700 - Roche Cobas Integra 800 Roche, Hitachi/Modular P/D - Roche Modular P/PP/DP - Roche Modular P/PP/DP - Roche Hitachi 917 POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA) Abbott, TDx/TDxFLx (FPIA) IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrophotométrique 1 Dade Behring, Dimension™ system 1 - Dade Behring Dimension ARx/XL/RxL (Max) - Dade Behring Dimension RxL (Max) HM - Dade Behring Dimension Xpand (HM) IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique 1	57 41 16 44 462 04 9 2 113 6 32 35 38 58 41	23,3 35,3 14,0 0,6 0,1 0,9 0,4 9,0	0,49 0,58 0,45 0,45 0,62 — 0,50 — 0,65 0,69 0,63 0,64 0,56	14,8 12,7 9,6 9,0 9,7 13,7 — 23,7 — 10,1 11,6 7,5 9,4 13,5	1,74 1,84 1,67 1,66 1,68 1,92 1,61 1,95 1,98 1,92 1,94 1,86	7,3 5,8 5,7 5,8 5,7 5,3 — 9,8 — 4,1 5,5 4,8 2,9 4,6
Abbott, AxSYM (MEIA) bioMérieux, Vidas -bioMérieux Mini Vidas -bioMérieux Vidas 1 -bioMérieux Vidas 3 IMMUNO-TURBIDIMETRIE Abbott, Architect™ system Bayer, Advia™ séries Beckman Coulter, Synchron/Immage Olympus, AU System Roche, Integra™ system -Roche Cobas Integra 400 -Roche Cobas Integra 700 -Roche Cobas Integra 800 Roche, Hitachi/Modular P/D -Roche Modular P/PDP -Roche Hitachi 917 POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA) Abbott, TDx/TDxFLx (FPIA) IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrophotométrique Dade Behring, Dimension™ system - Dade Behring Dimension RxL (Max) - Dade Behring Dimension RxL (Max) HM - Dade Behring Dimension Xpand (HM) IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique	41 16 44 62 04 9 2 113 6 332 335 338 441	23,3 35,3 14,0 0,6 0,1 0,9 0,4 9,0	0,58 0,45 0,45 0,45 0,62 0,50 0,65 0,69 0,63 0,64 0,56	12,7 9,6 9,0 9,7 13,7 — 23,7 — 10,1 11,6 7,5 9,4 13,5	1,84 1,67 1,66 1,68 1,92 1,61 1,95 1,98 1,92 1,94 1,86	5,8 5,7 5,8 5,7 5,3 — 9,8 — 4,1 5,5 4,8 2,9 4,6
bioMérieux, Vidas -bioMérieux Mini Vidas -bioMérieux Vidas 3 IMMUNO-TURBIDIMETRIE Abbott, Architect™ system Bayer, Advia™ séries Beckman Coulter, Synchron/Immage Olympus, AU System Roche, Integra™ system -Roche Cobas Integra 400 -Roche Cobas Integra 700 -Roche Cobas Integra 800 Roche, Hitachi/Modular P/D -Roche Modular P/PDP -Roche Hitachi 917 POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA) Abbott, TDx/TDxFLx (FPIA) IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrophotométrique Dade Behring, Dimension™ system - Dade Behring Dimension RxL (Max) - Dade Behring Dimension RxL (Max) HM - Dade Behring Dimension Xpand (HM) IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique	16 44 62 04 9 2 13 6 32 35 38 58 41	14,0 0,6 0,1 0,9 0,4 9,0	0,45 0,45 0,45 0,62 — 0,50 — 0,65 0,69 0,63 0,64 0,56	9,6 9,0 9,7 13,7 — 23,7 — 10,1 11,6 7,5 9,4 13,5	1,67 1,66 1,68 1,92 1,61 1,95 1,98 1,92 1,94 1,86	5,7 5,8 5,7 5,3 — 9,8 — 4,1 5,5 4,8 2,9 4,6
- bioMérieux Mini Vidas - bioMérieux Vidas 3 IMMUNO-TURBIDIMETRIE Abbott, Architect™ system Bayer, Advia™ séries Beckman Coulter, Synchron/Immage Olympus, AU System Roche, Integra™ system - Roche Cobas Integra 400 - Roche Cobas Integra 700 - Roche Cobas Integra 800 Roche, Hitachi/Modular P/D - Roche Modular P/PD - Roche Hitachi 917 POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA) Abbott, TDx/TDxFLx (FPIA) IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrophotométrique Dade Behring, Dimension™ system - Dade Behring Dimension RxL (Max) HM - Dade Behring Dimension Xpand (HM) IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique	44 62 04 9 2 13 6 32 35 38 58	14,0 0,6 0,1 0,9 0,4 9,0	0,45 0,45 0,62 — 0,50 — 0,65 0,69 0,63 0,64 0,56	9,0 9,7 13,7 — 23,7 — 10,1 11,6 7,5 9,4 13,5	1,66 1,68 1,92 — — 1,61 — 1,95 1,98 1,92 1,94 1,86	5,8 5,7 5,3 — 9,8 — 4,1 5,5 4,8 2,9 4,6
- bioMérieux Vidas IMMUNO-TURBIDIMETRIE Abbott, Architect™ system Bayer, Advia™ séries Beckman Coulter, Synchron/Immage Olympus, AU System Roche, Integra™ system - Roche Cobas Integra 400 - Roche Cobas Integra 700 - Roche Cobas Integra 800 Roche, Hitachi/Modular P/D - Roche Modular P/PDP - Roche Hitachi 917 POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA) Abbott, TDx/TDxFLx (FPIA) IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrophotométrique Dade Behring, Dimension™ system - Dade Behring Dimension RxL (Max) - Dade Behring Dimension RxL (Max) HM - Dade Behring Dimension Xpand (HM) IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique	62 9 2 13 6 32 35 38 58	0,6 0,1 0,9 0,4 9,0	0,45 0,62 0,50 0,65 0,69 0,63 0,64 0,56	9,7 13,7 — 23,7 — 10,1 11,6 7,5 9,4 13,5	1,68 1,92 1,61 1,95 1,98 1,92 1,94 1,86	5,7 5,3
Abbott, Architect™ system Bayer, Advia™ séries Beckman Coulter, Synchron/Immage Olympus, AU System Roche, Integra™ system —Roche Cobas Integra 400 —Roche Cobas Integra 700 —Roche Cobas Integra 800 Roche, Hitachi/Modular P/D —Roche Modular P/PDP —Roche Hitachi 917 POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA) Abbott, TDx/TDxFLx (FPIA) IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrophotométrique Dade Behring, Dimension™ system —Dade Behring Dimension RxL (Max) —Dade Behring Dimension RxL (Max) HM —Dade Behring Dimension Xpand (HM) IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique	9 2 13 6 32 35 38 58 41	0,6 0,1 0,9 0,4 9,0	0,62 0,50 0,65 0,69 0,63 0,64 0,56	13,7 — 23,7 — 10,1 11,6 7,5 9,4 13,5	1,92 — 1,61 — 1,95 1,98 1,92 1,94 1,86	5,3 9,8 4,1 5,5 4,8 2,9 4,6
Abbott, Architect™ system Bayer, Advia™ séries Beckman Coulter, Synchron/Immage Olympus, AU System Roche, Integra™ system —Roche Cobas Integra 400 —Roche Cobas Integra 700 —Roche Cobas Integra 800 Roche, Hitachi/Modular P/D —Roche Modular P/PDP —Roche Hitachi 917 POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA) Abbott, TDx/TDxFLx (FPIA) IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrophotométrique Dade Behring, Dimension™ system —Dade Behring Dimension RxL (Max) —Dade Behring Dimension RxL (Max) HM —Dade Behring Dimension Xpand (HM) IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique	9 2 13 6 32 35 38 58 41	0,6 0,1 0,9 0,4 9,0	0,50 	23,7 — 10,1 11,6 7,5 9,4 13,5	1,61 — 1,95 1,98 1,92 1,94 1,86	9,8 - 4,1 5,5 4,8 2,9 4,6
Bayer, Advia™ séries Beckman Coulter, Synchron/Immage Olympus, AU System Roche, Integra™ system —Roche Cobas Integra 400 —Roche Cobas Integra 700 —Roche Cobas Integra 800 Roche, Hitachi/Modular P/D —Roche Modular P/PDP —Roche Hitachi 917 POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA) Abbott, TDx/TDxFLx (FPIA) IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrophotométrique Dade Behring, Dimension™ system —Dade Behring Dimension ARx/XL/RxL (Max) —Dade Behring Dimension RxL (Max) HM —Dade Behring Dimension Xpand (HM) IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique	2 13 6 32 35 38 58 41	0,1 0,9 0,4 9,0	0,50 0,65 0,69 0,63 0,64 0,56	23,7 — 10,1 11,6 7,5 9,4 13,5	1,61 	9,8 - 4,1 5,5 4,8 2,9 4,6
Beckman Coulter, Synchron/Immage Olympus, AU System Roche, Integra™ system —Roche Cobas Integra 400 —Roche Cobas Integra 700 —Roche Cobas Integra 800 Roche, Hitachi/Modular P/D —Roche Modular P/PDP —Roche Hitachi 917 POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA) Abbott, TDx/TDxFLx (FPIA) IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrophotométrique Dade Behring, Dimension™ system —Dade Behring Dimension ARx/XL/RxL (Max) —Dade Behring Dimension RxL (Max) HM —Dade Behring Dimension Xpand (HM) IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique	13 6 32 35 38 58	0,9 0,4 9,0	0,50 — 0,65 0,69 0,63 0,64 0,56	23,7 — 10,1 11,6 7,5 9,4 13,5	1,95 1,98 1,92 1,94 1,86	4,1 5,5 4,8 2,9 4,6
Olympus, AU System Roche, Integra™ system Roche Cobas Integra 400 Roche Cobas Integra 700 Roche Cobas Integra 800 Roche, Hitachi/Modular P/D Roche Modular P/PDP Roche Hitachi 917 POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA) Abbott, TDx/TDxFLx (FPIA) IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrophotométrique Dade Behring, Dimension™ system Dade Behring Dimension ARx/XL/RxL (Max) Dade Behring Dimension RxL (Max) HM Dade Behring Dimension Xpand (HM) IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique	6 32 35 38 58 41	0,4 9,0	0,65 0,69 0,63 0,64 0,56		1,95 1,98 1,92 1,94 1,86	4,1 5,5 4,8 2,9 4,6
Roche, Integra™ system Roche Cobas Integra 400 Roche Cobas Integra 700 Roche Cobas Integra 800 Roche, Hitachi/Modular P/D Roche Modular P/PDP Roche Hitachi 917 POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA) Abbott, TDx/TDxFLx (FPIA) IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrophotométrique Dade Behring, Dimension™ system Dade Behring Dimension ARx/XL/RxL (Max) Dade Behring Dimension RxL (Max) HM Dade Behring Dimension Xpand (HM) IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique	32 35 38 58 41	9,0	0,65 0,69 0,63 0,64 0,56	10,1 11,6 7,5 9,4 13,5	1,98 1,92 1,94 1,86	4,1 5,5 4,8 2,9 4,6
- Roche Cobas Integra 400 - Roche Cobas Integra 700 - Roche Cobas Integra 800 Roche, Hitachi/Modular P/D - Roche Modular P/PDP - Roche Hitachi 917 POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA) Abbott, TDx/TDxFLx (FPIA) IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrophotométrique Dade Behring, Dimension™ system - Dade Behring Dimension ARx/XL/RxL (Max) - Dade Behring Dimension RxL (Max) HM - Dade Behring Dimension Xpand (HM) IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique	35 38 58 41		0,69 0,63 0,64 0,56	11,6 7,5 9,4 13,5	1,98 1,92 1,94 1,86	5,5 4,8 2,9 4,6
- Roche Cobas Integra 400 - Roche Cobas Integra 700 - Roche Cobas Integra 800 Roche, Hitachi/Modular P/D - Roche Modular P/PDP - Roche Hitachi 917 POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA) Abbott, TDx/TDxFLx (FPIA) IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrophotométrique Dade Behring, Dimension™ system - Dade Behring Dimension ARx/XL/RxL (Max) - Dade Behring Dimension RxL (Max) HM - Dade Behring Dimension Xpand (HM) IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique	38 58 41	2,8	0,69 0,63 0,64 0,56	7,5 9,4 13,5	1,98 1,92 1,94 1,86	4,8 2,9 4,6
- Roche Cobas Integra 700 - Roche Cobas Integra 800 Roche, Hitachi/Modular P/D - Roche Modular P/PP/DP - Roche Hitachi 917 POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA) Abbott, TDx/TDxFLx (FPIA) IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrophotométrique Dade Behring, Dimension™ system - Dade Behring Dimension ARx/XL/RxL (Max) - Dade Behring Dimension RxL (Max) HM - Dade Behring Dimension Xpand (HM) IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique	38 58 41	2,8	0,63 0,64 0,56	7,5 9,4 13,5	1,92 1,94 1,86	4,8 2,9 4,6
- Roche Cobas Integra 800 Roche, Hitachi/Modular P/D - Roche Modular P/P/DP - Roche Hitachi 917 POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA) Abbott, TDx/TDxFLx (FPIA) IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrophotométrique Dade Behring, Dimension™ system - Dade Behring Dimension ARx/XL/RxL (Max) - Dade Behring Dimension RxL (Max) HM - Dade Behring Dimension Xpand (HM) IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique	41	2,8	0,64 0,56	9,4 13,5	1,94 1,86	2,9 4,6
Roche, Hitachi/Modular P/D — Roche Modular P/PP/DP — Roche Hitachi 917 POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA) Abbott, TDx/TDxFLx (FPIA) IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrophotométrique Dade Behring, Dimension™ system — Dade Behring Dimension ARx/XL/RxL (Max) — Dade Behring Dimension RxL (Max) HM — Dade Behring Dimension Xpand (HM) IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique	41	2,8	0,56	13,5	1,86	4,6
- Roche Modular P/PP/DP - Roche Hitachi 917 POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA) Abbott, TDx/TDxFLx (FPIA) IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrophotométrique Dade Behring, Dimension™ system - Dade Behring Dimension ARx/XL/RxL (Max) - Dade Behring Dimension RxL (Max) HM - Dade Behring Dimension Xpand (HM) IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique		_,-			i '	
- Roche Hitachi 917 POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA) Abbott, TDx/TDxFLx (FPIA) IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrophotométrique 1. Dade Behring, Dimension™ system - Dade Behring Dimension ARx/XL/RxL (Max) - Dade Behring Dimension RxL (Max) HM - Dade Behring Dimension Xpand (HM) IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique				19,9	1,86	7,7
POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA) Abbott, TDx/TDxFLx (FPIA) IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrophotométrique 1. Dade Behring, Dimension™ system - Dade Behring Dimension ARx/XL/RxL (Max) - Dade Behring Dimension RxL (Max) HM - Dade Behring Dimension Xpand (HM) IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique	14		0,60	12,2	1,89	5,8
Abbott, TDx/TDxFLx (FPIA) IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrophotométrique Dade Behring, Dimension™ system Dade Behring Dimension ARx/XL/RxL (Max) Dade Behring Dimension RxL (Max) HM Dade Behring Dimension Xpand (HM) IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique	13	0,9	0,52	18,5	1,66	10,3
IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrophotométrique Dade Behring, Dimension™ system - Dade Behring Dimension ARx/XL/RxL (Max) - Dade Behring Dimension RxL (Max) HM - Dade Behring Dimension Xpand (HM) IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique	13	0,9	0,52	18,5	1,66	10,3
Dade Behring, Dimension™ system — Dade Behring Dimension ARx/XL/RxL (Max) — Dade Behring Dimension RxL (Max) HM — Dade Behring Dimension Xpand (HM) IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique	32	9,0	0,58	8,1	1,86	3,4
- Dade Behring Dimension ARx/XL/RxL (Max) - Dade Behring Dimension RxL (Max) HM - Dade Behring Dimension Xpand (HM) IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique	32	9,0	0,58	8,1	1,86	3,4
Dade Behring Dimension RxL (Max) HM Dade Behring Dimension Xpand (HM) IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique	33	,,,	0,57	9,6	1,85	3,1
- Dade Behring Dimension Xpand (HM) IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique	48		0,57	8.0	1,87	4,3
IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique	45		0,58	7,5	1,86	2,6
	50	3,4	0,52	5,3	1,69	5,9
Beckman Coulter, Access	50	3,4	0,52	5,3	1,69	5,9
·	35	٥,٠	0,52	6,7	1,68	6,2
	11		0,52	4,3	1,75	2,6
	66	4,5	0,52	11,3	1,83	7,2
,	66	4,5	0,52	11,3	1,83	7,2
	46	٦,٥	0,52	12,9	1,81	7,2
	46 16		0,53	8,1	1,86	5,4
1 1	64	4,4	0,62	8,9	1,91	6,9
,	48	3,3	0,62	11,0	1,93	4,8
	40	٥,٥	0,63	10,8	1,93	4,8
	40 16	11	0,63		1,81	
·	10	1,1 0,9	0,61	6,6 22,1	-	10,1
Dade Behring, Syva EMIT Digoxin	13		0.47	22,1	1,70 1,70	12,9 12,9

2 - Lithium

Le dosage du lithium a été réalisé par 917 laboratoires (soit 53% des laboratoires participants).

A l'examen du tableau IV, on constate que la technique la plus utilisée est la potentiométrie directe (près de 39% des réponses). Les autres techniques mises en œuvre sont la photométrie de flamme (28%), la technique réflectométrique sur analyseur Ortho-CD Vitros (20,5%), la colorimétrie sur analyseurs Dade Dimension (8,3%), la spectrométrie d'absorption atomique (2,3%) et enfin la potentiomètrie indirecte (1,1%).

L'examen de l'ensemble des résultats met en évidence les point suivants :

- la technique installée sur les analyseurs Ortho-CD/Vitros conduit à des résultats plus élevés que ceux observés avec les autres techniques (+ 40% sur M11, + 29% sur M12).
- sur le sérum M11, la précision inter-laboratoires de certaines techniques ne semble pas maîtrisée (CV > 10%); il est vrai que le taux est bas (0,40 mmol/l). Toutefois, pour ce niveau, certaines

techniques affichent une précision satisfaisante (Ortho-CD/Vitros, Dade/Dimension, Spectrométrie d'absorption atomique (SAA), IL/Photométrie de flamme, Roche/Integra, Thermo/Konelab). Sur le sérum M12, la précision inter-laboratoires des différentes techniques apparaît tout à fait satisfaisante ; la majorité des techniques affichant des CV inférieurs à 7%.

la justesse des résultats peut être appréciée par rapport à la valeur cible obtenue par la technique, souvent considérée comme référence, à savoir la photométrie de flamme à émission avec étalon interne de Césium (appareil IL 943; M11: 0,37 mmol/l; M12: 0,71 mmol/l). Ainsi, on peut noter, pour le sérum M11, des écarts à cette valeur cible de l'ordre de +50% pour les analyseurs Ortho-CD/Vitros, +30% pour Menarini/SpotLyte, +20% pour Biocode Hycel/EasyLyte, et de l'ordre de -20% pour les analyseurs Nova. Sur le sérum M12, ces écarts sont respectivement de +30%, +8%, +6% et -10%.

Tableau IV: Lithium (mmol/l) - résultats

Lithium (mmol/l)			M1	1	M12	
Techniques, réactifs ou appareils	Nb lab	. %	Moyenne (mmol/l)	CV (%)	Moyenne (mmol/l)	CV (%)
TOUTES TECHNIQUES	917		0,40	19,6	0,73	9,6
COLORIMETRIE, mesure spectroréflectométrique	188	20,5	0,56	7,5	0,94	4,9
Ortho-CD, Vitros™ system	188	20,5	0,56	7,5	0,94	4,9
- Ortho-CD Vitros 250	132		0,55	7,7	0,95	5,0
- Ortho-CD Vitros 5,1 FS	31		0,57	6,8	0,95	8,1
- Ortho-CD Vitros 950	15		0,56	5,7	0,95	4,6
COLORIMETRIE, mesure spectrophotométrique UV	82	8,9	0,39	10,5	0,73	4,7
Dade Behring, Dimension™ system	76	8,3	0,40	9,3	0,73	4,3
 Dade Behring Dimension ARx/XL/RxL (Max) 	21		0,40	9,2	0,73	5,3
- Dade Behring Dimension RxL (Max) HM	27		0,40	10,6	0,73	5,0
- Dade Behring Dimension Xpand (HM)	25		0,38	9,7	0,73	3,7
Elitech, Lithium SL	4	0,4	_	_	_	_
Thermo Electron, Infinity™ Lithium LS Reagent	2	0,2	_	_	_	_
SPECTROMETRIE D'ABSORPTION ATOMIQUE (SAA)	21	2,3	0,37	7,1	0,71	6,1
PHOTOMETRIE DE FLAMME, sans étalon interne	14	1,5	0,39	15,6	0,73	6,2
Biocode Hycel, Ph flamme (sans étalon int.)	7	0,8	_	_	_	_
PHOTOMETRIE DE FLAMME, avec étalon interne	242	26,4	0,38	11,3	0,72	5,9
Bayer, Ph flamme Bayer 480 (avec étalon int.)	53	5,8	0,40	15,9	0,75	7,2
Biocode Hycel, Ph flamme (avec étalon int.)	101	11,0	0,39	14,6	0,70	6,6
- Biocode-Hycel PHF 103	24		0,39	16,6	0,69	8,8
- Biocode-Hycel PHF 104-Pass'lons	48		0,38	12,0	0,69	5,1
Instrumentation Laboratory, Ph flamme IL (avec étalon int.)	71	7,7	0,37	4,2	0,71	2,7
-Instrumentation Laboratory IL 943	54		0,37	3,7	0,71	2,2
POTENTIOMETRIE DIRECTE	356	38,8	0,36	14,1	0,70	5,9
Biocode Hycel, EasyLyte™ séries	14	1,5	0,44	11,4	0,75	3,8
Instrumentation Laboratory, analyseurs Hyte	29	3,2	0,41	13,8	0,75	3,7
Menarini, analyseurs SpotLyte	15	1,6	0,49	16,6	0,77	2,9
Nova, analyseurs Nova / StatLyte	50	5,5	0,29	12,9	0,64	6,5
- Nova Biomedical Nova (électrolytes)	28	,	0,30	10,8	0,65	10,0
 Nova Biomedical StatLyte (électrolytes) 	11		0,26	11,5	0,63	6,2
Roche, analyseurs AVL (électrolyes)	20	2,2	0,37	11,2	0,72	4,8
Roche, Integra™ system	152	16,6	0,35	7,7	0,69	3,9
- Roche Cobas Integra 400	42	,	0,34	7,6	0,69	3,9
- Roche Cobas Integra 700	47		0,36	7,0	0,70	4,2
- Roche Cobas Integra 800	63		0,34	8,5	0.68	3,8
Thermo Electron, Konelab™ system	74	8.1	0,42	8,1	0,72	4,4
- Thermo Electron Konelab 20/i	20	,	0,44	7,5	0,74	3,7
-Thermo Electron Konelab 20XT/i	19		0,41	8,7	0,72	4,4
-Thermo Electron Konelab 30/i	24		0,42	8,7	0,71	3,8
-Thermo Electron Konelab 60/i	10		0,42	8,0	0,70	3,7
POTENTIOMETRIE INDIRECTE	10	1,1	0,37	6,6	0,70	4,7
Beckman Coulter, Synchron EL-ISE (ise indirect)	10	1,1	0,37	6,6	0,70	4,7

3 – Acide valproïque

Le dosage de l'acide valproïque a été réalisé par 926 laboratoires, soit 54% des laboratoires participants. A l'examen du tableau V, on constate que près de 70% des laboratoires utilisent comme technique la FPIA, le plus souvent sur analyseurs Abbott AxSYM ou TDx (50% des réponses) ou sur analyseur Roche/Integra (16,2% des réponses). Les autres laboratoires utilisent une technique immuno-turbidimétrique (15,9%) ou différentes techniques (CLIA, CEDIA, EMIT...).

Les dispersions inter-laboratoires observées sont faibles (tableau V): selon les sérums, les CV des techniques vont de 3,4 à 9,6% et de 3,1 à 9,1%, pour un CV global voisin de 4,5% sur les deux sérums.

Tableau V : Acide valproïque (mg/l) – résultats

Acide valproïque (mg/l)			M1	1	M12	
Techniques, réactifs ou appareils	Nb lab.	%	Moyenne (mg/l)	CV (%)	Moyenne (mg/l)	CV (%)
TOUTES TECHNIQUES	926	.00	33,0	4,7	65,4	4,3
IMMUNO-NEPHELEMETRIE	22	2,4	32,1	6,4	62,3	7,1
Beckman Coulter, Immage	22	2,4	32,1	6,4	62,3	7,1
IMMUNO-TURBIDIMETRIE	147	15,9	33,1	4,5	65,1	3,5
Abbott, Architect™ system	4	0,4	()		_	11-0
Bayer, Advia™ system	3	0,3	W <u>4</u>	2	<u> ===</u>	-
Beckman Coulter, Synchron™ system	19	2,1	30,8	7,9	61,9	3,4
Dade Behring, Dimension™ system	119	12,9	33,2	4,0	65,5	3,1
- Dade Behring Dimension ARx/XL/RxL (Max)	30		33,1	3,1	64,8	2,7
- Dade Behring Dimension RxL (Max) HM	30		33,7	4,1	66,0	2,7
- Dade Behring Dimension Xpand (HM)	53		33,0	4,1	65,6	3,4
Randox, RX™ daytona	1	0,1	7 <u>1 - 1</u> 1	3 <u>-11-</u> 33	1	124
POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)	618	66,7	33,1	4,5	65,7	4,2
Abbott, TDx/AxSYM (FPIA)	462	49.9	33,1	4,7	65,3	4,4
- Abbott AxSYM	420		33,1	4.8	65,4	4,3
- Abbott TDx (FPIA)	32		32,3	5,4	62,4	3,9
Biomedical Diag. (BMD), TDx (FPIA)	6	0,6	1/7-3/2	3	_	Die Wi
Roche, Integra™ system	150	16,2	33,1	3,4	66,7	3,3
- Roche Cobas Integra 400	48	63	33,0	4,2	66,5	3,6
- Roche Cobas Integra 700	38		32,9	3,7	67,3	3,6
-Roche Cobas Integra 800	64		33,3	2,6	66,5	3,1
CHIMILUMINESCENCE (CLIA)	57	6,2	31,8	3,6	62,5	4.6
Bayer, Advia Centaur	33	3,6	31,7	3,6	61,1	3,8
DPC, Immulite	24	2,6	32,0	4,9	65,2	4,6
CEDIA	47	5,1	33,4	5,9	67,2	5,3
Microgenics, CEDIA Valproic Acid	4	0,4	20 ²¹ 12	_	<u> iin</u>	_
Olympus, AU system	3	0,3	W <u>4</u>	2_30	222	(<u>-</u>)
Roche, Hitachi/Modular P/D, CEDIA	29	3,1	33,4	5,8	67,5	5.7
Thermo Electron, Konelab™ system, CEDIA	11	1,2	34,8	8,4	68,2	9,1
EMIT	32	3,5	35,2	9,6	69,8	7,9
Dade Behring, Syva EMIT Valproic Acid assay	32	3,5	35,2	9,6	69,8	7,9
- Roche Cobas Mira, Mira Plus	12		35,4	12,3	68,3	9,5

4 - Carbamazépine

Le dosage de la carbamazépine a été réalisé par environ 749 laboratoires, soit 43% des laboratoires participants.

Là encore, à l'examen du tableau VI, on constate que la majorité des laboratoires (65,7%) utilise comme technique, la FPIA, le plus souvent sur analyseurs Abbott AxSYM ou TDx (48,3% des réponses) ou sur analyseurs Roche/Integra (16,3% des réponses). Les autres laboratoires utilisent une technique immunoturbidimétrique (15,5%) ou différentes techniques (CLIA, CEDIA, EMIT...). Il est à noter que la technique EMIT, très utilisée il y a quelques années, n'attire plus en 2005 que 3,5% des laboratoires (contre 24,2% en 1998).

La dispersion des résultats fournis par les techniques est variable comme le montre le tableau VI; toutefois, certaines techniques sont plus homogènes que d'autres, comme l'attestent les CV qui, selon les sérums, vont de 3,9 à 15,0% et de 3,8 à 11,5%.

Tableau VI: Carbamazépine (mg/l) - résultats

Carbamazépine (mg/l)			M1	1	M12) (
Techniques, réactifs ou appareils	Nb lab	. %	Moyenne (mg/l)	CV (%)	Moyenne (mg/l)	CV (%)
TOUTES TECHNIQUES	749		3,6	7,4	8,8	6,3
TECHNIQUES CHROMATOGRAPHIQUES	2	0,3			-	-
IMMUNO-ENZYMO, mesure spectroréflectométrique	6	0,8	222	_	_	22
Ortho-CD, Vitros™ system	6	0,8	707	- 16	35-30	777
IMMUNO-NEPHELEMETRIE	22	2,9	2,8	13,0	7,6	10,1
Beckman Coulter, Immage	21	2,8	2,8	11,2	7,5	9,2
IMMUNO-TURBIDIMETRIE	116	15,5	3,3	5,9	8,3	4,0
Beckman Coulter, Synchron™ system	16	2,1	3,2	5,7	8,4	4,0
Dade Behring, Dimension™ system	97	13,0	3,3	5,8	8,3	4,1
- Dade Behring Dimension ARx/XL/RxL (Max)	23	VE	3,3	6,3	8,2	3,3
- Dade Behring Dimension RxL (Max) HM	22		3,4	6,7	8,5	5,4
- Dade Behring Dimension Xpand (HM)	48		3,3	5,5	8,3	3,8
Olympus, AU system	1	0,1		<u> </u>	12 A.	
Randox, RX™ daytona	1	0,1	<u> 200</u>	_0	(v <u></u> v	50022
POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)	492	65,7	3,7	6,0	8,9	5,0
Abbott, TDx / AxSYM	362	48,3	3,6	5,4	8,8	3,8
- Abbott AxSYM	329	0810 9	3,6	5,4	8,8	3,9
- Abbott TDx (FPIA)	24		3,5	5,1	8,5	4,3
Biomedical Diag. (BMD), TDx (FPIA)	8	1,1	-	_	-	-
Roche, Integra™ system	122	16,3	3,9	3,9	9,6	4,1
-Roche Cobas Integra 400	39	2007.00	3,9	3,5	9,6	3,9
- Roche Cobas Integra 700	30		3,9	4,5	9,6	5,4
- Roche Cobas Integra 800	53		3,9	3,8	9,6	3,9
CHIMILUMINESCENCE (CLIA)	43	5,7	3,0	11,0	7,6	9,3
Bayer, Advia Centaur	31	4,1	2,9	15,0	7,4	11,5
DPC, Immulite	12	1,6	2,8	5,5	7,8	7,0
CEDIA	35	4,7	3,7	5,9	9,2	4,2
Microgenics, CEDIA Carbamazepine	4	0,5			3,-31	-
Roche, Hitachi/Modular P, CEDIA	22	2,9	3,7	4,3	9,3	4,4
Thermo Electron / DPC, Konelab™ system, CEDIA	9	1,2	_		1	
EMIT	30	4,0	3,8	7,3	9,1	8,2
Abbott, Architect ™ system	2	0,3		_	25-33	-
Dade Behring, Syva EMIT Carbamazepine assay	28	3,7	3,8	7,4	9,1	8,6

5 – Phénobarbital

Le dosage du phénobarbital a été réalisé par 673 laboratoires, soit 39% des laboratoires participants.

On observe comme pour l'acide valproïque et la carbamazépine, une assez grande diversité des techniques utilisées (tableau VII). On constate que près de deux tiers des laboratoires utilisent comme technique, la FPIA, le plus souvent sur analyseurs Abbott AxSYM ou TDx (47,1% des réponses) ou sur analyseurs Roche/Integra (16,5% des réponses). Les autres laboratoires utilisent une technique immunoturbidimétrique (18,7%) ou différentes techniques (CEDIA, EMIT...).

L'examen du tableau VII montre que, pour la plupart des techniques, la dispersion inter-laboratoires est correctement maîtrisée : selon les sérums, les CV vont de 2,4 à 10,7% et de 2,2 à 8,6%.

Tableau VII: Phénobarbital (mg/l) – résultats

Phénobarbital (mg/l)		-	M1	1	M12	
Techniques, réactifs ou appareils	Nb lab.	. %	Moyenne (mg/l)	CV (%)	Moyenne (mg/l)	CV (%)
TOUTES TECHNIQUES	673	4.77	11,8	5,3	29,3	5,4
TECHNIQUES CHROMATOGRAPHIQUES	2	0,3		200	12 -1 1	-
IMMUNO-ENZYMO, mesure spectroréflectométrique	15	2,2	9,5	4,2	30,1	4,1
Ortho-CD, Vitros™ system	15	2,2	9,5	4,2	30,1	4,1
IMMUNO-NEPHELEMETRIE	19	2,8	11,4	9,3	29,3	5,0
Beckman Coulter, Immage	19	2,8	11,4	9,3	29,3	5,0
IMMUNO-TURBIDIMETRIE	126	18,7	12,0	8,0	30,4	5,4
Beckman Coulter, Synchron™ system	12	1,8	10,6	8,4	28,3	4,2
Dade Behring, Dimension™ system	113	16,8	12,1	7,4	30,7	4,7
- Dade Behring Dimension ARx/XL/RxL (Max)	30	0.0000000000000000000000000000000000000	11,7	8,1	29,9	5,8
- Dade Behring Dimension RxL (Max) HM	30		12,4	7,7	31,0	5,2
- Dade Behring Dimension Xpand (HM)	51		12,1	7,1	30,9	3,8
POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)	433	64,3	11,8	4,1	28,9	4,7
Abbott, TDx/AxSYM (FPIA)	317	47,1	11,7	4,3	28,4	4,9
- Abbott AxSYM	285		11,7	4,1	28,5	4,8
- Abbott TDx (FPIA)	26		11,5	5,9	27,5	5,5
Biomedical Diag. (BMD), TDx (FPIA)	3	0,4		<u></u>	_	10
Roche, Integra™ system	113	16,8	12,0	2,4	29,9	2,2
- Roche Cobas Integra 400	31		12,1	2,3	29,9	2,1
- Roche Cobas Integra 700	35	0	12,1	2,4	29,8	2,1
-Roche Cobas Integra 800	47		11,9	2,2	29,9	2,5
CHIMILUMINESCENCE (CLIA)	23	3,4	12,0	9,7	31,0	9,5
Bayer, Advia Centaur	14	2,1	12,3	10,7	32,7	8,5
DPC, Immulite	9	1,3				40
CEDIA	24	3,6	11,1	5,5	30,5	4,4
Microgenics, CEDIA Phenobarbital II	3	0,4		-	·	190
Olympus, AU system	1	0,1	200	200	10 <u>111</u> 5	
Roche, Hitachi/Modular P/D, CEDIA	15	2,2	11,0	5,4	30,6	4,2
Thermo Electron / DPC, Konelab™ system, CEDIA	5	0,7	-	-	-	-
EMIT	28	4,2	12,1	8,1	32,1	8,4
Abbott, Architect™ system	2	0,3		200	<u></u>	40
Dade Behring, Syva EMIT Phenobarbital assay	26	3,9	12,1	8,4	32,1	8,6

6 - Salicylate

Le dosage de salicylate a été réalisé par un petit nombre de laboratoires (172), représentant seulement 10% des laboratoires participants.

Les techniques utilisées par la plupart des laboratoires figurent dans le tableau VIII. Il s'agit soit :

- de technique colorimétrique (43% des laboratoires), retrouvée le plus souvent sur analyseurs Dade/Dimension ;
- de la technique FPIA (25% des laboratoires), installée le plus souvent sur analyseurs Abbott/AxSYM :
- de technique enzymatique (27,3% des laboratoires), retrouvée le plus souvent sur analyseurs Roche/Integra, mais également sur Ortho/Vitros et Beckman/Synchron ;
- enfin, les autres techniques, en particulier EMIT, sont utilisées par moins de 5% des laboratoires.

L'examen du tableau VIII montre une bonne maîtrise de ces techniques avec des dispersions interlaboratoires faibles : selon les sérums, les CV vont de 1,7 à 7,2% et de 1,1 à 4,6% pour un CV global voisin de 6% sur le sérum M11 et de 5% sur le sérum M12.

Tableau VIII : Salicylate (mg/l) – résultats

Salicylate (mg/l)			M1	1	M12	
Techniques, réactifs ou appareils	Nb la	o. %	Moyenne (mg/l)	CV (%)	Moyenne (mg/l)	CV (%)
TOUTES TECHNIQUES	172		125,3	5,9	198,9	4,7
TECHNIQUES CHROMATOGRAPHIQUES	1	0,6	_	_	_	_
ENZYMATIQUE, mesure spectroréflectométrique	5	2,9	_	_	_	_
Ortho-CD, Vitros™ system	5	2,9	_	_	_	_
ENZYMATIQUE, mesure spectrophotométrique (UV)	42	24,4	120,9	3,4	192,3	2,5
Beckman Coulter, Synchron™ system	2	1,2	_	_	_	_
Roche, Integra™ system	40	23,3	120,9	3,5	192,6	2,7
- Roche Cobas Integra 400	10		120,7	5,3	192,0	3,9
- Roche Cobas Integra 700	15		119,0	2,7	191,6	2,2
- Roche Cobas Integra 800	15		122,5	3,5	194,1	3,0
POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)	43	25,0	118,4	6,3	191,5	4,5
Abbott, TDx/AxSYM	42	24,4	119,6	7,2	191,5	4,6
- Abbott AxSYM	34		120,8	7,8	192,4	5,2
COLORIMETRIE	74	43,0	131,6	2,4	207,3	1,7
Dade Behring, Dimension™ system	55	32,0	132,1	1,7	207,0	1,1
- Dade Behring Dimension ARx/XL/RxL (Max)	17		132,1	1,2	207,9	1,3
- Dade Behring Dimension Xpand (HM)	26		132,1	1,4	206,7	1,2
Sigma, Salicylate	2	1,2	_	_	_	_
EMIT	6	3,5	_	_	_	_
Dade Behring, Syva EMIT Tox™ Salicylés	6	3,5	_	_	_	_

7 - Paracétamol

Le dosage du paracétamol (ou acétaminophène) a été réalisé par 297 laboratoires, soit 17% des laboratoires participants.

A l'examen du tableau IX, constate que près de 54% des laboratoires utilisent une technique enzymatique, retrouvée le plus souvent sur analyseurs Dade/Dimension (30,6%) ou Roche/Integra (21,9%) et qu'environ 40% des laboratoires utilisent comme technique, la FPIA, installée sur analyseurs Abbott AxSYM ou TDx. Les autres techniques (EMIT, immuno-turbidimétrie...) sont utilisées par près de 5% laboratoires, voire moins.

Les résultats appellent peu de remarques (tableau IX). On peut noter, cependant :

- la très faible dispersion des résultats de la technique Roche/Integra sur le sérum M11 (CV de 5%) en comparaison de la technique EMIT qui fournit des résultats assez dispersés (CV de 13%).
- la très bonne cohérence de l'ensemble des résultats entre les techniques.

Tableau IX: Paracétamol (mg/l) – résultats

Paracétamol (mg/l)		:2	M1	1	M12	
Techniques, réactifs ou appareils	Nb lab	. %	Moyenne (mg/l)	CV (%)	Moyenne (mg/l)	CV (%)
TOUTES TECHNIQUES	297		10,0	10,6	59,3	5,2
TECHNIQUES CHROMATOGRAPHIQUES	1	0,3	-			1/2-2/
ENZYMATIQUE, mesure spectroréflectométrique	4	1,3	5 	-	_	-
Ortho-CD, Vitros™ system	4	1,3	-			3 3
ENZYMATIQUE, mesure spectrophotométrique (UV)	156	52,5	9,6	9,1	58,8	4,5
Dade Behring, Dimension™ system	91	30,6	10,2	8,2	60,1	3,4
- Dade Behring Dimension ARx/XL/RxL (Max)	23		10,2	9,6	60,0	3,3
- Dade Behring Dimension RxL (Max) HM	28		10,2	6,4	60,7	3,1
- Dade Behring Dimension Xpand (HM)	39	25	10,1	9,2	59,8	3,5
Roche, Integra™ system	65	21,9	9,1	5,0	56,2	3,7
- Roche Cobas Integra 400	20		9,0	6,1	55,7	2,7
- Roche Cobas Integra 700	21		9,2	4,0	57,5	4,4
- Roche Cobas Integra 800	24		8,8	4,0	55,6	3,9
IMMUNO-TURBIDIMETRIE	8	2,7	-	-	-	
Beckman Coulter, Synchron™ system	8	2,7	<u> </u>	<u>1688</u>		844488
POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)	108	36,4	10,7	9,2	60,4	6,3
Abbott, TDx/AxSYM	108	36,4	10,7	9,2	60,4	6,3
-Abbott AxSYM	89		10,6	9,3	60,6	6,3
-Abbott TDx (FPIA)	17	8	10,7	10,3	59,1	5,6
EMIT	16	5,4	10,0	12,7	62,1	6,2
Dade Behring, Syva EMIT Tox™ Acétaminophène (Paracétamol)	16	5,4	10,0	12,7	62,1	6,2

8 - Amikacine

Le dosage de l'amikacine a été réalisé par 245 laboratoires, soit 14% des laboratoires participants.

A l'examen du tableau X, on peut noter que peu de techniques sont utilisées pour le dosage de cet antibiotique (FPIA ou EMIT). Deux tiers des laboratoires utilisent une technique basée sur la FPIA, retrouvée le plus souvent sur analyseurs Abbott/TDx ou AxSYM (38,4% des réponses) ou sur analyseurs Roche/Integra (27,3% des réponses). Quant à la technique EMIT, utilisée par près de 32% des laboratoires, elle est le plus souvent installée sur systèmes Dade/Dimension.

Les résultats appellent peu de commentaires (tableau X) :

- ceux obtenus sur Abbott/TDx et Roche/Integra sont très homogènes et concordants entre eux avec des CV inter-laboratoires très faibles.
- la technique EMIT, quant à elle, fournit des résultats assez dispersés. Les adaptations de cette technique sur les analyseurs Dimension (Dade) ou Mira (Roche) semblent poser quelques problèmes à certains laboratoires.

Tableau X: Amikacine (mg/l) - résultats

Amikacine (mg/l)		3)	M1	1	M12	
Techniques, réactifs ou appareils	Nb lab.	. %	Moyenne (mg/l)	CV (%)	Moyenne (mg/l)	CV (%)
TOUTES TECHNIQUES	245		6,1	6,3	14,0	5,6
POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)	166	67,8	6,1	5,3	13,9	4,8
Abbott, TDx/AxSYM	94	38,4	5,9	5,9	14,1	4,3
- Abbott TDx (FPIA)	78		6,0	6,0	14,0	4,6
Biomedical Diag. (BMD), TDx (FPIA)	5	2,0	-	-		-
Roche, Integra™ system	67	27,3	6,2	5,0	13,7	4,8
- Roche Cobas Integra 400	20		6,0	4,0	13,6	4,0
-Roche Cobas Integra 700	17		6,3	6,5	13,9	4,9
- Roche Cobas Integra 800	29	15	6,3	4,4	13,7	5,5
EMIT	78	31,8	6,3	8,3	14,3	8,5
Dade Behring, Syva EMIT Amikacin assay	77	31,4	6,3	8,3	14,3	8,3
- Dade Behring Dimension ARx/XL/RxL (Max)	10	- 22	6,3	9,7	14,1	7,8
- Dade Behring Dimension RxL (Max) HM	15	29	6,3	8,9	14,0	9,2
- Dade Behring Dimension Xpand (HM)	23	1	6,3	7,7	14,2	8,9
- Roche Cobas Mira, Mira Plus	11		6,6	8,7	15,1	7,3

9 - Vancomycine

Le dosage de la vancomycine a été réalisé par 303 laboratoires, soit 18% des laboratoires participants. L'examen du tableau XI montre qu'une grande majorité des laboratoires (67,3%) utilisent comme technique, la FPIA, retrouvée le plus souvent sur analyseurs Abbott/AxSYM ou TDx ou sur analyseurs Roche/Integra; les autres laboratoires (environ 27%) utilisent une technique immuno-turbidimétrique, le plus souvent installée sur analyseurs Dade/Dimension. D'autres techniques (chimiluminescence, EMIT) sont mises en œuvre par moins de 5% des laboratoires.

On peut constater une bonne maîtrise de ces techniques, sauf en ce qui concerne la technique EMIT. En FPIA ou immunoturbidimétrie, et selon les sérums, les CV vont de 5,2 à 7,7% et 3,7 à 4,5%; en technique EMIT, ces CV sont supérieurs à 9% sur les deux sérums.

Tableau XI: Vancomycine (mg/l) - résultats

Vancomycine (mg/l)		ř	M11		M12	
Techniques, réactifs ou appareils	Nb lab	. %	Moyenne (mg/l)	CV (%)	Moyenne (mg/l)	CV (%)
TOUTES TECHNIQUES	303	.80	6,7	6,8	22,3	6,4
IMMUNO-TURBIDIMETRIE	82	27,1	6,8	5,2	22,2	4,8
Beckman Coulter, Synchron™ system	9	3,0	3 7 - 3 5	3 5 - 2 2		· —
Dade Behring, Dimension™ system	73	24,1	6,9	5,2	22,1	4,5
- Dade Behring Dimension ARx/XL/RxL (Max)	20	5-2510000	6,9	2,1	22,3	3,9
- Dade Behring Dimension RxL (Max) HM	23		6,8	6,8	22,0	5,6
- Dade Behring Dimension Xpand (HM)	27		6,9	5,4	22,0	3,3
POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)	204	67,3	6,7	6,9	22,4	6,7
Abbott, TDx/AxSYM	140	46,2	6,6	7,7	21,6	4,4
-Abbott AxSYM	95		6,5	7,6	21,5	4,0
- Abbott TDx (FPIA)	37		6,8	7,0	22,1	4,8
Biomedical Diag. (BMD), TDx (FPIA)	3	1,0	V <u></u> V	2_3	<u> </u>	_
ROCHE, Integra™ system	61	20,1	6,8	6,6	24,2	3,7
- Roche Cobas Integra 400	18	23	7,4	9,4	24,4	3,8
- Roche Cobas Integra 700	15		6,8	7,1	24,4	4,1
- Roche Cobas Integra 800	28	8	6,7	5,4	24,0	3,3
CHIMILUMINESCENCE	6	2,0	_	-	-	-
Bayer, ACS:180/Advia:Centaur	6	2,0	-	3 8	-	(1 <u>—1</u>)
EMIT	10	3,3	6,7	9,4	22,3	12,8
Dade Behring, Syva EMIT Vancomycin assay	10	3,3	6,7	9,4	22,3	12,8

10 - Méthotrexate

Le méthotrexate 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 ;
- d'adapter individuellement les doses.

Lors de cette opération, 58 laboratoires ont réalisé le dosage de cet anticancéreux, soit 3% des laboratoires participants.

Les techniques, peu nombreuses, permettant le dosage du méthotrexate font appel soit à la FPIA, le plus souvent sur analyseurs Abbott/TDx, soit à la technique EMIT.

L'examen du tableau XII montre les résultats fournis par ces techniques. On peut constater, là encore, que la FPIA est plus précise que la technique EMIT.

Tableau XII: Méthotrexate (µmol/l) – résultats

Méthotrexate (µmol/l)			M1	1	M12	
Techniques, réactifs ou appareils	Nb lab	. %	Moyenne (µmol/l)	CV (%)	Moyenne (µmol/l)	CV (%)
TOUTES TECHNIQUES	58		0,68	8,0	1,45	8,6
POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)	36	62,1	0,69	3,9	1,47	7,7
Abbott, TDx/AxSYM	36	62,1	0,69	3,9	1,47	7,7
-Abbott TDx (FPIA)	32		0,70	4,0	1,48	7,9
EMIT	22	37,9	0,63	13,3	1,39	10,7
Dade Behring, Syva EMIT Méthotrexate	22	37,9	0,63	13,3	1,39	10,7

Conclusion

Deux points méritent d'être soulignés :

- L'examen des résultats montre une bonne maîtrise des techniques de dosage des médicaments lors cette opération, avec une dispersion inter-laboratoires observée (CV toutes techniques) le plus souvent inférieure à 8%, ce qui est tout à fait satisfaisant; une exception cependant, les problèmes de taux bas pour le lithium et surtout pour la digoxine où les résultats ne sont pas satisfaisants pour la plupart des techniques.
- Certaines techniques peu utilisées (techniques EMIT notamment) présentent une précision insuffisante.

Glossaire

CEDIA :Cloned enzyme donor immunoassay CLIA : Chemiluminescence immunoassay

ECLIA: Electrochemiluminescence immunoassay EMIT: Enzyme-multiplied immuno technique FPIA: Fluorescence polarization immunoassay