

Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale

Dosage des médicaments

15MED1

Septembre 2015

Acide valproïque
Carbamazépine
Phénobarbital
Phénytoïne

Ciclosporine
Tacrolimus
Sirolimus
Évérolimus

Septembre 2017

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

Expédition : 09/09/2015

Clôture : 05/10/2015

Edition des comptes rendus individuels : 26/02/2016

Echantillons & paramètres contrôlés :

- **M24 & M25 : Acide valproïque, Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne.**
- **IS8 & IS9 : Ciclosporine, Tacrolimus, Sirolimus, Evérolimus.**

Nombre de laboratoires concernés* : 631

Nombre de laboratoires participants** : 605

* Laboratoires ayant déclaré à l'ANSM pratiquer au moins une des analyses concernées par l'envoi.

** Laboratoires ayant saisi leurs résultats sur Internet avant la date de clôture de l'opération.

Résumé de l'opération

Cette opération a eu lieu en septembre 2015. Les analytes testés étaient les suivants : acide valproïque, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, ciclosporine, tacrolimus, sirolimus et évérolimus.

Sur les 631 laboratoires concernés par cette opération, 605 ont participé pour un ou plusieurs de ces examens.

- Acide valproïque : il s'agit de l'antiépileptique dosé par le plus grand nombre de laboratoire (n = 548). Les résultats sont satisfaisants.

- Carbamazépine, Phénobarbital : ces antiépileptiques ont été dosées respectivement par 328 et 306 laboratoires. Les résultats ont montré une bonne maîtrise des techniques utilisées, sauf peut-être pour la technique CLIA sur Advia Centaur (résultats plus dispersés).

- Phénytoïne : le nombre de réponse est faible (n = 101). Le dosage de cet antiépileptique est réservé à un petit nombre de laboratoires. Les résultats sont satisfaisants.

- Ciclosporine, Tacrolimus : ces immunosuppresseurs ont été dosés respectivement par 89 et 84 laboratoires. Les résultats sont satisfaisants avec une bonne cohérence entre les méthodes utilisées.

- Sirolimus, Evérolimus: le nombre de réponses est faible, respectivement 34 et 31. Le dosage de ces immunosuppresseurs est réservé à un petit nombre de laboratoires, pour la quasi-totalité hospitaliers. Les méthodes chromatographiques (LC-MS/MS) sont les plus utilisées par les laboratoires pour le dosage de ces molécules, avec des résultats acceptables.

Toutefois, on observe une variabilité dans les résultats entre méthodes chromatographiques et méthodes immunologiques. Les résultats dépendent de la méthode de dosage utilisée.

Définition des échantillons

1 – Echantillons M24 et M25

Les échantillons M24 et M25 sont fabriqués à partir de pools de sérum humain, supplémentés pour obtenir la concentration voulue en médicament. Les échantillons sont envoyés sous forme lyophilisée, pour dosage des médicaments suivants : Acide valproïque, Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne.

2 – Echantillons IS8 et IS9

Les échantillons IS8 et IS9 sont fabriqués à partir de pools de sang total humain, supplémentés pour obtenir la concentration voulue en médicament. Les échantillons sont envoyés sous forme lyophilisée, pour dosage des médicaments suivants : Ciclosporine, Tacrolimus, Sirolimus et Evérolimus.

Avant l'envoi aux laboratoires, les caractéristiques de chaque matériel de contrôle, la concentration des paramètres à doser, ainsi que la stabilité du matériel ont été vérifiées par l'expert.

Méthode statistique et expression des résultats

L'analyse statistique s'applique par échantillon, à l'ensemble des résultats et à l'intérieur de chaque groupe de méthodes et appareil. Elle a été réalisée conformément à la norme NF ISO 13528 : 2005 (*Méthodes statistiques utilisées dans les essais d'aptitude par comparaisons interlaboratoires*).

- exclusion, le cas échéant, des valeurs atypiques.
- calcul de la moyenne robuste et de l'écart-type robuste par application de l'algorithme A de la norme.

La concordance entre moyenne et médiane est vérifiée.

- l'écart-type (ET) et le coefficient de variation (CV) obtenus sont considérés comme représentatifs de la dispersion des résultats.
- ces calculs sont réalisés si l'effectif du groupe est supérieur ou égal à 8.

Dans les comptes-rendus individuels, des limites acceptables sont utilisées pour apprécier les résultats obtenus par chaque laboratoire. Les limites d'acceptabilité retenues tiennent compte à la fois d'objectifs analytiques et d'exigences cliniques. Elles sont exprimées en % et permettent de délimiter de part et d'autre de la cible un intervalle à l'intérieur duquel un résultat est considéré comme « satisfaisant ». Le tableau I rassemble les limites acceptables retenues.

tableau I – Limites acceptables utilisées (en %)

Paramètres	M24	M25	IS8	IS9
Acide valproïque	14%	14%	/	/
Carbamazépine	14%	14%	/	/
Phénobarbital	14%	14%	/	/
Phénytoïne	14%	14%	/	/
Ciclosporine	/	/	20%	20%
Tacrolimus	/	/	20%	20%
Sirolimus	/	/	20%	20%
Evérolimus	/	/	20%	20%

Dans les tableaux statistiques, les résultats sont présentés par groupe technique, par technique et par appareil. Sur la partie graphique : l'amplitude des barres horizontales représente l'étendue moyenne +/- 2ET ; les traits verticaux figurant de part et d'autre de la cible délimitent la zone d'acceptabilité, calculée en fonction des limites acceptables utilisées. Ces limites sont appliquées à la valeur cible de l'ensemble des résultats (valeur consensuelle des participants), lignes en pointillés, et/ou à l'intérieur de chaque groupe de techniques ou appareil (groupes de pairs), traits pleins.

Résultats des participants

1 – Acide valproïque

Le dosage de cet antiépileptique a été réalisé par 548 laboratoires. Le nombre de résultats reçus est important, ce qui indique que ce dosage est pratiqué par de nombreux laboratoires.

A l'équilibre, la concentration thérapeutique cible est habituellement comprise entre 50 et 100 mg/L.

De nombreuses techniques de dosage sont disponibles, détaillées dans les tableaux II et III.

Les résultats sont satisfaisants avec, pour la plupart des techniques, des dispersions inter-laboratoires observées qui sont faibles, bien visibles sur les tableaux II et III.

La partie graphique des tableaux II et III et la figure 1 montrent que la grande majorité des laboratoires obtiennent des résultats acceptables.

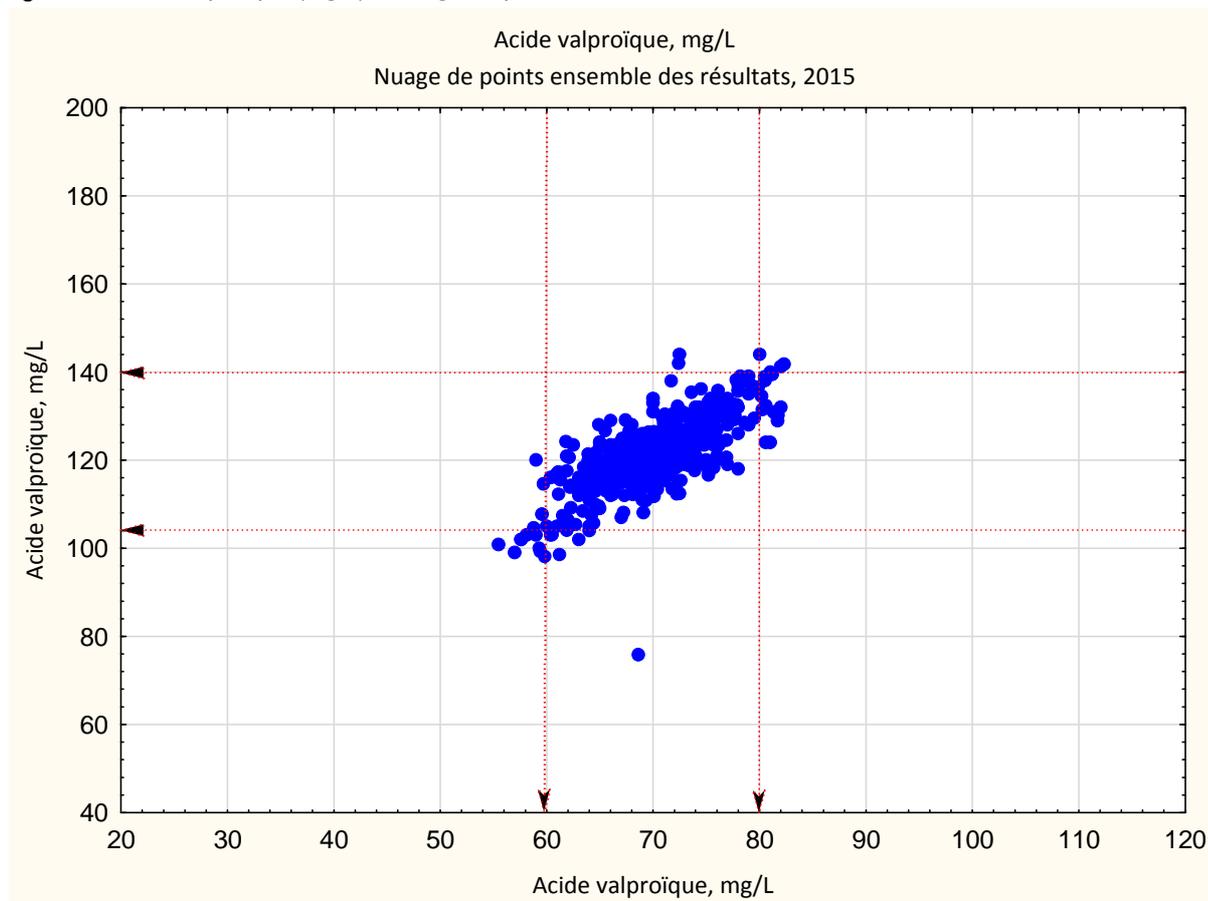
tableau II : Acide valproïque (mg/L) – résultats, échantillon M24

Acide valproïque (mg/L)				M24	
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					40 50 60 70 80 90 100
TOUTES TECHNIQUES	548		70,1	6,7	
EIA-homog, mesure spectrophotométrique (CEDIA)	37	6,8	75,8	4,9	
BECKMAN COULTER, AU Systems CEDIA Valproic Acid	30	5,5	76,4	5,1	
– BECKMAN COULTER AU480	3		–	–	
– BECKMAN COULTER AU5800	6		–	–	
– BECKMAN COULTER AU680	18		77,6	4,5	
THERMO FISHER (MICROGENICS), CEDIA Valproic Acid	6	1,1	–	–	
– BECKMAN COULTER AU480	3		–	–	
THERMO FISHER, Konelab Series Valproic Acid	1	0,2	–	–	
EIA-homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	216	39,4	69,5	5,5	
ORTHO-CD, VITROS VALP	11	2,0	72,4	5,5	
– ORTHO-CD VITROS 5600	9		71,3	4,4	
ROCHE, COBAS C-Systems Valproic Acid (VALP2)	194	35,4	69,3	5,4	
– ROCHE COBAS C501/502	192		69,3	5,4	
– ROCHE COBAS C701/702	2		–	–	
ROCHE, Hitachi/MODULAR P Valproic Acid	3	0,5	–	–	
– ROCHE MODULAR P	3		–	–	
SIEMENS (SYVA), EMIT 2000 Valproic Acid	4	0,7	–	–	
– HORIBA ABX Pentra 400	2		–	–	
– SIEMENS ADVIA 1650/1800	2		–	–	
SIEMENS, ADVIA Chemistry Valproic Acid_2 (VPA_2)	4	0,7	–	–	
– SIEMENS ADVIA 1650/1800	3		–	–	
IA, chimiluminescence (CLIA)	49	8,9	72,0	3,9	
SIEMENS, ADVIA Centaur Valproic Acid	43	7,8	72,1	3,7	
– SIEMENS ADVIA Centaur/Centaur XP	42		72,0	3,6	
SIEMENS, IMMULITE Valproic Acid	6	1,1	–	–	
– SIEMENS Immulite 2000/2000 XPI	6		–	–	
IA, chimiluminescence (CMIA)	58	10,6	74,1	5,8	
ABBOTT, ARCHITECT I-Systems iValproic Acid	58	10,6	74,1	5,8	
– ABBOTT ARCHITECT I1000SR/I2000SR	58		74,1	5,8	
IA, mesure fluorimétrique (FPIA)	34	6,2	68,4	2,7	
ROCHE, Integra 400/800 Valproic Acid (VALP)	34	6,2	68,4	2,7	
– ROCHE Cobas Integra 400/400+	32		68,3	2,8	
– ROCHE Cobas Integra 800	2		–	–	
IA, mesure turbidimétrique	154	28,1	67,8	8,3	
ABBOTT, ARCHITECT C-Systems Multigent Valproic Acid	56	10,2	65,6	3,7	
– ABBOTT ARCHITECT C16000	3		–	–	
– ABBOTT ARCHITECT C4000	12		65,8	2,6	
– ABBOTT ARCHITECT C8000	41		65,3	4,4	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC Systems Valproic Acid	29	5,3	61,0	4,4	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 600/600i	11		61,7	4,3	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 800	18		60,5	4,5	
SIEMENS, Dimension/VISTA Valproic Acid (VALP)	69	12,6	72,3	4,0	
– SIEMENS Dimension EXL	19		71,5	2,6	
– SIEMENS Dimension RxL Max	2		–	–	
– SIEMENS Dimension RxL Max HM	4		–	–	
– SIEMENS Dimension VISTA	33		73,3	4,2	
– SIEMENS Dimension Xpand Plus w/HM	11		71,9	4,7	
					40 50 60 70 80 90 100

tableau III : Acide valproïque (mg/L) – résultats, échantillon M25

Techniques ou appareils			M25		
	Effectif	%	Moyenne (mg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					80 120 160 60 100 140 180
TOUTES TECHNIQUES	548		121,7	5,3	
EIA-homog, mesure spectrophotométrique (CEDIA)	37	6,8	131,6	4,8	
BECKMAN COULTER, AU Systems CEDIA Valproic Acid	30	5,5	132,4	5,1	
– BECKMAN COULTER AU480	3		–	–	
– BECKMAN COULTER AU5800	6		–	–	
– BECKMAN COULTER AU680	18		134,1	5,0	
THERMO FISHER (MICROGENICS), CEDIA Valproic Acid	6	1,1	–	–	
– BECKMAN COULTER AU480	3		–	–	
THERMO FISHER, Konelab Series Valproic Acid	1	0,2	–	–	
EIA-homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	216	39,4	121,5	4,2	
ORTHO-CD, VITROS VALP	11	2,0	123,0	5,4	
– ORTHO-CD VITROS 5600	9		121,4	4,4	
ROCHE, COBAS C-Systems Valproic Acid (VALP2)	194	35,4	121,4	4,2	
– ROCHE COBAS C501/502	192		121,4	4,2	
– ROCHE COBAS C701/702	2		–	–	
ROCHE, Hitachi/MODULAR P Valproic Acid	3	0,5	–	–	
– ROCHE MODULAR P	3		–	–	
SIEMENS (SYVA), EMIT 2000 Valproic Acid	4	0,7	–	–	
– HORIBA ABX Pentra 400	2		–	–	
– SIEMENS ADVIA 1650/1800	2		–	–	
SIEMENS, ADVIA Chemistry Valproic Acid_2 (VPA_2)	4	0,7	–	–	
– SIEMENS ADVIA 1650/1800	3		–	–	
IA, chimiluminescence (CLIA)	49	8,9	123,2	5,3	
SIEMENS, ADVIA Centaur Valproic Acid	43	7,8	122,4	4,7	
– SIEMENS ADVIA Centaur/Centaur XP	42		122,5	4,7	
SIEMENS, IMMULITE Valproic Acid	6	1,1	–	–	
– SIEMENS Immulite 2000/2000 XPi	6		–	–	
IA, chimiluminescence (CMIA)	58	10,6	127,1	5,0	
ABBOTT, ARCHITECT I-Systems iValproic Acid	58	10,6	127,1	5,0	
– ABBOTT ARCHITECT I1000SR/I2000SR	58		127,1	5,0	
IA, mesure fluorimétrique (FPIA)	34	6,2	121,2	1,8	
ROCHE, Integra 400/800 Valproic Acid (VALP)	34	6,2	121,2	1,8	
– ROCHE Cobas Integra 400/400+	32		121,1	1,7	
– ROCHE Cobas Integra 800	2		–	–	
IA, mesure turbidimétrique	154	28,1	117,1	6,0	
ABBOTT, ARCHITECT C-Systems Multigent Valproic Acid	56	10,2	118,2	3,4	
– ABBOTT ARCHITECT C16000	3		–	–	
– ABBOTT ARCHITECT C4000	12		118,1	3,2	
– ABBOTT ARCHITECT C8000	41		117,9	3,5	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC Systems Valproic Acid	29	5,3	104,4	3,8	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 600/600i	11		105,0	2,5	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 800	18		104,0	4,5	
SIEMENS, Dimension/VISTA Valproic Acid (VALP)	69	12,6	120,1	3,9	
– SIEMENS Dimension EXL	19		118,8	4,3	
– SIEMENS Dimension RxL Max	2		–	–	
– SIEMENS Dimension RxL Max HM	4		–	–	
– SIEMENS Dimension VISTA	33		121,0	2,9	
– SIEMENS Dimension Xpand Plus w/HM	11		120,5	5,8	
					80 120 160 60 100 140 180

figure 1 : Acide valproïque (mg/L) – Nuage de points ensemble des résultats, 2015



2 – Carbamazépine

Le dosage cet antiépileptique a été réalisé par 328 laboratoires.

A l'équilibre, la concentration thérapeutique cible est habituellement comprise entre 4 et 12 mg/L.

Comme pour l'acide valproïque, de nombreux systèmes de dosage sont disponibles (tableau IV et V).

L'examen des résultats (tableaux IV et V) montre que pour la plupart des techniques, la dispersion inter-laboratoires et la justesse sont correctement maîtrisées.

A noter que l'analyseur ADVIA Centaur (Siemens), 28 utilisateurs, conduit à des résultats plus dispersés et un peu plus élevés que l'ensemble. Toutefois, dans le cas présent, ce décalage est sans impact sur l'interprétation clinique.

La figure 2 illustre ces constatations, et montre que la grande majorité des laboratoires obtiennent des résultats acceptables.

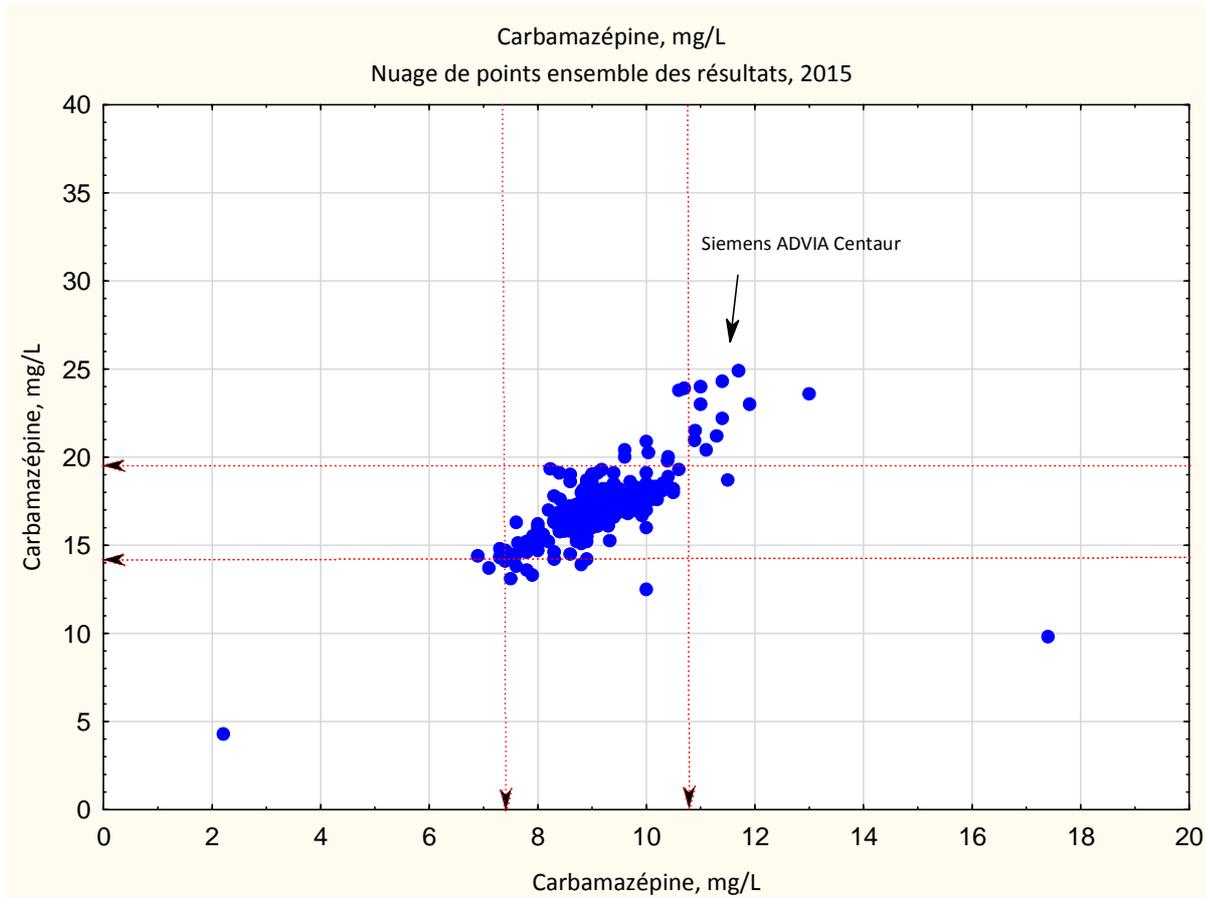
tableau IV : Carbamazépine (mg/L) – résultats, échantillon M24

Carbamazépine (mg/L)			M24		
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
TOUTES TECHNIQUES	328		9,2	7,9	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	3	0,9	–	–	
LC-MS/MS	1	0,3	–	–	
LC-UV	2	0,6	–	–	
EIA-hétérog, mesure spectrorélectométrique	8	2,4	7,6	2,9	
ORTHO-CD, VITROS CRBM	8	2,4	7,6	2,9	
– ORTHO-CD VITROS 5600	6		–	–	
EIA-homog, mesure spectrophotométrique (CEDIA)	97	29,6	9,5	6,0	
BECKMAN COULTER, AU Systems CEDIA Carbamazépine (CBZ)	16	4,9	10,0	3,5	
– BECKMAN COULTER AU5800	4		–	–	
– BECKMAN COULTER AU680	11		10,0	3,9	
ROCHE, COBAS C-Systems Carbamazépine (CARB3)	77	23,5	9,3	5,4	
– ROCHE COBAS C501/502	76		9,3	5,4	
THERMO FISHER (MICROGENICS), CEDIA Carbamazépine	4	1,2	–	–	
– BECKMAN COULTER AU480	2		–	–	
EIA-homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	4	1,2	–	–	
SIEMENS (SYVA), EMIT 2000 Carbamazépine	2	0,6	–	–	
SIEMENS, ADVIA Chemistry Carbamazépine_2 (CARB_2)	2	0,6	–	–	
IA, chimiluminescence (CLIA)	30	9,1	10,7	10,8	
SIEMENS, ADVIA Centaur Carbamazépine	28	8,5	10,8	9,3	
– SIEMENS ADVIA Centaur/Centaur XP	28		10,8	9,3	
SIEMENS, IMMULITE Carbamazépine	2	0,6	–	–	
– SIEMENS Immulite 2000/2000 XPI	2		–	–	
IA, chimiluminescence (CMIA)	26	7,9	8,6	2,0	
ABBOTT, ARCHITECT I-Systems Carbamazépine	26	7,9	8,6	2,0	
– ABBOTT ARCHITECT I1000SR/I2000SR	26		8,6	2,0	
IA, mesure fluorimétrique (FPIA)	27	8,2	8,9	4,0	
ROCHE, Integra 400/800 Carbamazépine (CARB)	27	8,2	8,9	4,0	
– ROCHE Cobas Integra 400/400+	26		8,9	3,7	
IA, mesure turbidimétrique	133	40,5	9,0	6,6	
ABBOTT, ARCHITECT C-Systems Carbamazépine	35	10,7	8,3	9,2	
– ABBOTT ARCHITECT C4000	7		–	–	
– ABBOTT ARCHITECT C8000	27		8,3	9,1	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC Systems Carbamazépine	19	5,8	8,9	4,3	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 600/600i	7		–	–	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 800	12		8,9	4,5	
ROCHE, COBAS C-Systems Carbamazépine (CARB2)	24	7,3	9,5	4,0	
– ROCHE COBAS C501/502	23		9,5	3,9	
ROCHE, Hitachi/MODULAR P Carbamazépine	2	0,6	–	–	
– ROCHE MODULAR P	2		–	–	
SIEMENS, Dimension/VISTA Carbamazépine (CRBM)	53	16,2	9,1	4,2	
– SIEMENS Dimension EXL	9		9,1	2,5	
– SIEMENS Dimension RxL Max	2		–	–	
– SIEMENS Dimension RxL Max HM	2		–	–	
– SIEMENS Dimension VISTA	32		9,1	4,7	
– SIEMENS Dimension Xpand Plus w/HM	8		9,2	5,9	

tableau V : Carbamazépine (mg/L) – résultats, échantillon M25

Carbamazépine (mg/L)		M25			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
TOUTES TECHNIQUES	328		17,2	6,8	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	3	0,9	–	–	
LC-MS/MS	1	0,3	–	–	
LC-UV	2	0,6	–	–	
EIA-hétérog, mesure spectrorélectométrique	8	2,4	15,1	5,4	
ORTHO-CD, VITROS CRBM	8	2,4	15,1	5,4	
– ORTHO-CD VITROS 5600	6		–	–	
EIA-homog, mesure spectrophotométrique (CEDIA)	97	29,6	17,3	4,5	
BECKMAN COULTER, AU Systems CEDIA Carbamazépine (CBZ)	16	4,9	18,1	4,0	
– BECKMAN COULTER AU5800	4		–	–	
– BECKMAN COULTER AU680	11		18,0	4,7	
ROCHE, COBAS C-Systems Carbamazépine (CARB3)	77	23,5	17,1	4,2	
– ROCHE COBAS C501/502	76		17,1	4,2	
THERMO FISHER (MICROGENICS), CEDIA Carbamazépine	4	1,2	–	–	
– BECKMAN COULTER AU480	2		–	–	
EIA-homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	4	1,2	–	–	
SIEMENS (SYVA), EMIT 2000 Carbamazépine	2	0,6	–	–	
SIEMENS, ADVIA Chemistry Carbamazépine_2 (CARB_2)	2	0,6	–	–	
IA, chimiluminescence (CLIA)	30	9,1	20,8	14,3	
SIEMENS, ADVIA Centaur Carbamazépine	28	8,5	21,2	12,4	
– SIEMENS ADVIA Centaur/Centaur XP	28		21,2	12,4	
SIEMENS, IMMULITE Carbamazépine	2	0,6	–	–	
– SIEMENS Immulite 2000/2000 XPi	2		–	–	
IA, chimiluminescence (CMIA)	26	7,9	16,4	3,4	
ABBOTT, ARCHITECT I-Systems Carbamazépine	26	7,9	16,4	3,4	
– ABBOTT ARCHITECT I1000SR/I2000SR	26		16,4	3,4	
IA, mesure fluorimétrique (FPIA)	27	8,2	18,2	4,9	
ROCHE, Integra 400/800 Carbamazépine (CARB)	27	8,2	18,2	4,9	
– ROCHE Cobas Integra 400/400+	26		18,1	4,7	
IA, mesure turbidimétrique	133	40,5	16,8	7,0	
ABBOTT, ARCHITECT C-Systems Carbamazépine	35	10,7	15,0	7,1	
– ABBOTT ARCHITECT C4000	7		–	–	
– ABBOTT ARCHITECT C8000	27		15,3	6,9	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC Systems Carbamazépine	19	5,8	17,0	4,7	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 600/600i	7		–	–	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 800	12		17,0	5,6	
ROCHE, COBAS C-Systems Carbamazépine (CARB2)	24	7,3	17,3	3,6	
– ROCHE COBAS C501/502	23		17,2	3,4	
ROCHE, Hitachi/MODULAR P Carbamazépine	2	0,6	–	–	
– ROCHE MODULAR P	2		–	–	
SIEMENS, Dimension/VISTA Carbamazépine (CRBM)	53	16,2	17,4	3,7	
– SIEMENS Dimension EXL	9		17,5	3,3	
– SIEMENS Dimension RxL Max	2		–	–	
– SIEMENS Dimension RxL Max HM	2		–	–	
– SIEMENS Dimension VISTA	32		17,2	3,7	
– SIEMENS Dimension Xpand Plus w/HM	8		17,6	4,4	

figure 2 : Carbamazépine (mg/L) – Nuage de points ensemble des résultats, 2015



3 – Phénobarbital

Le dosage de cet antiépileptique a été réalisé par 306 laboratoires.

A l'équilibre, la concentration thérapeutique cible est habituellement comprise entre 15 et 40 mg/L chez l'adulte.

Comme pour l'acide valproïque et la carbamazépine, on observe une grande diversité des techniques utilisée (tableaux VI et VII).

L'examen des résultats (tableaux VI et VII) montre que pour la plupart des techniques, la dispersion inter-laboratoires et la justesse sont correctement maîtrisées.

Comme noté pour la carbamazépine, l'analyseur ADVIA Centaur (Siemens), 12 utilisateurs, conduit à des résultats plus dispersés et un peu plus élevés que l'ensemble. Toutefois, dans le cas présent, ce décalage est sans impact sur l'interprétation clinique.

La figure 3 illustre bien ces constatations, et montre que la grande majorité des laboratoires obtiennent des résultats acceptables.

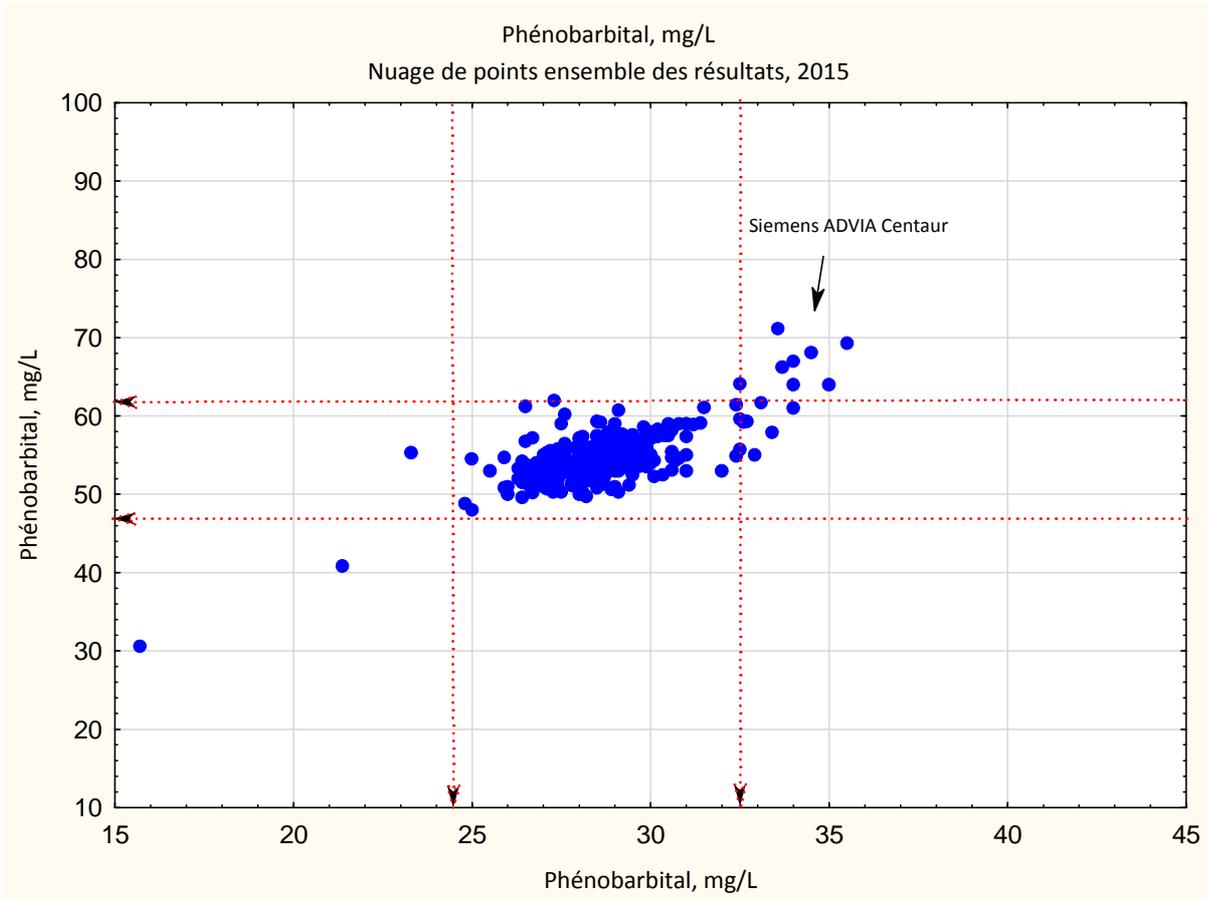
tableau VI : Phénobarbital (mg/L) – résultats, échantillon M24

Phénobarbital (mg/L)	M24				
	Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/L) CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					15 20 25 30 35 40
TOUTES TECHNIQUES		306		28,5 5,0	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES		1	0,3	– –	
LC-MS/MS		1	0,3	– –	
EIA-homog, mesure spectrophotométrique (CEDIA)		15	4,9	27,5 4,6	
BECKMAN COULTER, AU Systems CEDIA Phénobarbital (PHB)		8	2,6	27,3 5,2	
– BECKMAN COULTER AU5800		2		– –	
– BECKMAN COULTER AU680		5		– –	
THERMO FISHER (MICROGENICS), CEDIA Phénobarbital II		7	2,3	– –	
– BECKMAN COULTER AU480		3		– –	
EIA-homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)		2	0,7	– –	
SIEMENS (SYVA), EMIT 2000 Phénobarbital		1	0,3	– –	
SIEMENS, ADVIA Chemistry Phénobarbital_2 (PHNB_2)		1	0,3	– –	
IA, chimiluminescence (CLIA)		13	4,2	32,4 8,3	
SIEMENS, ADVIA Centaur Phénobarbital		12	3,9	32,8 6,8	
– SIEMENS ADVIA Centaur/Centaur XP		11		32,6 7,6	
SIEMENS, IMMULITE Phénobarbital		1	0,3	– –	
IA, chimiluminescence (CMIA)		25	8,2	28,6 6,4	
ABBOTT, ARCHITECT I-Systems iPhénobarbital		25	8,2	28,6 6,4	
– ABBOTT ARCHITECT I1000SR/I2000SR		25		28,6 6,4	
IA, mesure fluorimétrique (FPIA)		29	9,5	27,5 2,0	
ROCHE, Integra 400/800 Phénobarbital (PHNO)		29	9,5	27,5 2,0	
– ROCHE Cobas Integra 400/400+		27		27,5 2,1	
– ROCHE Cobas Integra 800		2		– –	
IA, mesure turbidimétrique		221	72,2	28,6 4,6	
ABBOTT, ARCHITECT C-Systems Phénobarbital		35	11,4	28,3 3,3	
– ABBOTT ARCHITECT C16000		2		– –	
– ABBOTT ARCHITECT C4000		10		28,7 2,7	
– ABBOTT ARCHITECT C8000		23		28,2 4,0	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC Systems Phénobarbital (PHE)		16	5,2	28,0 4,4	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 600/600i		7		– –	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 800		9		28,0 5,1	
ROCHE, COBAS C-Systems Phénobarbital (PHNO2)		113	36,9	28,3 3,8	
– ROCHE COBAS C501/502		111		28,3 3,7	
– ROCHE COBAS C701/702		2		– –	
ROCHE, Hitachi/MODULAR P Phénobarbital		2	0,7	– –	
– ROCHE MODULAR P		2		– –	
SIEMENS, Dimension/VISTA Phénobarbital (PHNO)		55	18,0	29,5 6,8	
– SIEMENS Dimension EXL		14		30,2 8,8	
– SIEMENS Dimension RxL Max HM		4		– –	
– SIEMENS Dimension VISTA		29		29,3 5,7	
– SIEMENS Dimension Xpand Plus w/HM		7		– –	
					15 20 25 30 35 40

tableau VII : Phénobarbital (mg/L) – résultats, échantillon M25

Phénobarbital (mg/L)	M25				
	Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/L) CV (%)	Moyenne +/- 2ET
TOUTES TECHNIQUES		306		54,5 4,7	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES		1	0,3	– –	
LC-MS/MS		1	0,3	– –	
EIA-homog, mesure spectrophotométrique (CEDIA)		15	4,9	53,8 4,0	
BECKMAN COULTER, AU Systems CEDIA Phénobarbital (PHB)		8	2,6	53,7 5,0	
– BECKMAN COULTER AU5800		2		– –	
– BECKMAN COULTER AU680		5		– –	
THERMO FISHER (MICROGENICS), CEDIA Phénobarbital II		7	2,3	– –	
– BECKMAN COULTER AU480		3		– –	
EIA-homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)		2	0,7	– –	
SIEMENS (SYVA), EMIT 2000 Phénobarbital		1	0,3	– –	
SIEMENS, ADVIA Chemistry Phénobarbital_2 (PHNB_2)		1	0,3	– –	
IA, chimiluminescence (CLIA)		13	4,2	61,6 10,0	
SIEMENS, ADVIA Centaur Phénobarbital		12	3,9	62,2 9,7	
– SIEMENS ADVIA Centaur/Centaur XP		11		61,8 9,7	
SIEMENS, IMMULITE Phénobarbital		1	0,3	– –	
IA, chimiluminescence (CMIA)		25	8,2	54,9 5,8	
ABBOTT, ARCHITECT I-Systems iPhénobarbital		25	8,2	54,9 5,8	
– ABBOTT ARCHITECT I1000SR/I2000SR		25		54,9 5,8	
IA, mesure fluorimétrique (FPIA)		29	9,5	54,2 3,4	
ROCHE, Integra 400/800 Phénobarbital (PHNO)		29	9,5	54,2 3,4	
– ROCHE Cobas Integra 400/400+		27		54,2 3,6	
– ROCHE Cobas Integra 800		2		– –	
IA, mesure turbidimétrique		221	72,2	54,3 4,5	
ABBOTT, ARCHITECT C-Systems Phénobarbital		35	11,4	54,3 4,7	
– ABBOTT ARCHITECT C16000		2		– –	
– ABBOTT ARCHITECT C4000		10		54,7 6,0	
– ABBOTT ARCHITECT C8000		23		53,9 2,8	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC Systems Phénobarbital (PHE)		16	5,2	52,5 3,5	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 600/600i		7		– –	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 800		9		52,6 3,7	
ROCHE, COBAS C-Systems Phénobarbital (PHNO2)		113	36,9	54,3 3,5	
– ROCHE COBAS C501/502		111		54,3 3,5	
– ROCHE COBAS C701/702		2		– –	
ROCHE, Hitachi/MODULAR P Phénobarbital		2	0,7	– –	
– ROCHE MODULAR P		2		– –	
SIEMENS, Dimension/VISTA Phénobarbital (PHNO)		55	18,0	55,1 6,5	
– SIEMENS Dimension EXL		14		58,1 7,2	
– SIEMENS Dimension RxL Max HM		4		– –	
– SIEMENS Dimension VISTA		29		53,3 4,1	
– SIEMENS Dimension Xpand Plus w/HM		7		– –	

figure 3 : Phénobarbital (mg/L) – Nuage de points ensemble des résultats, 2015



4 – Phénytoïne

Le dosage de cet antiépileptique a été réalisé par un petit nombre de laboratoires (n = 101).

A l'équilibre, la concentration thérapeutique cible est habituellement comprise entre 10 et 20 mg/L.

La majorité (59,4%) utilise des techniques immunologiques avec lecture turbidimétrique. L'examen des tableaux VIII et IX montre une bonne maîtrise de ces techniques.

La partie graphique des tableaux et la figure 4 illustrent ces constatations et montrent que la très grande majorité des laboratoires obtiennent des résultats acceptables.

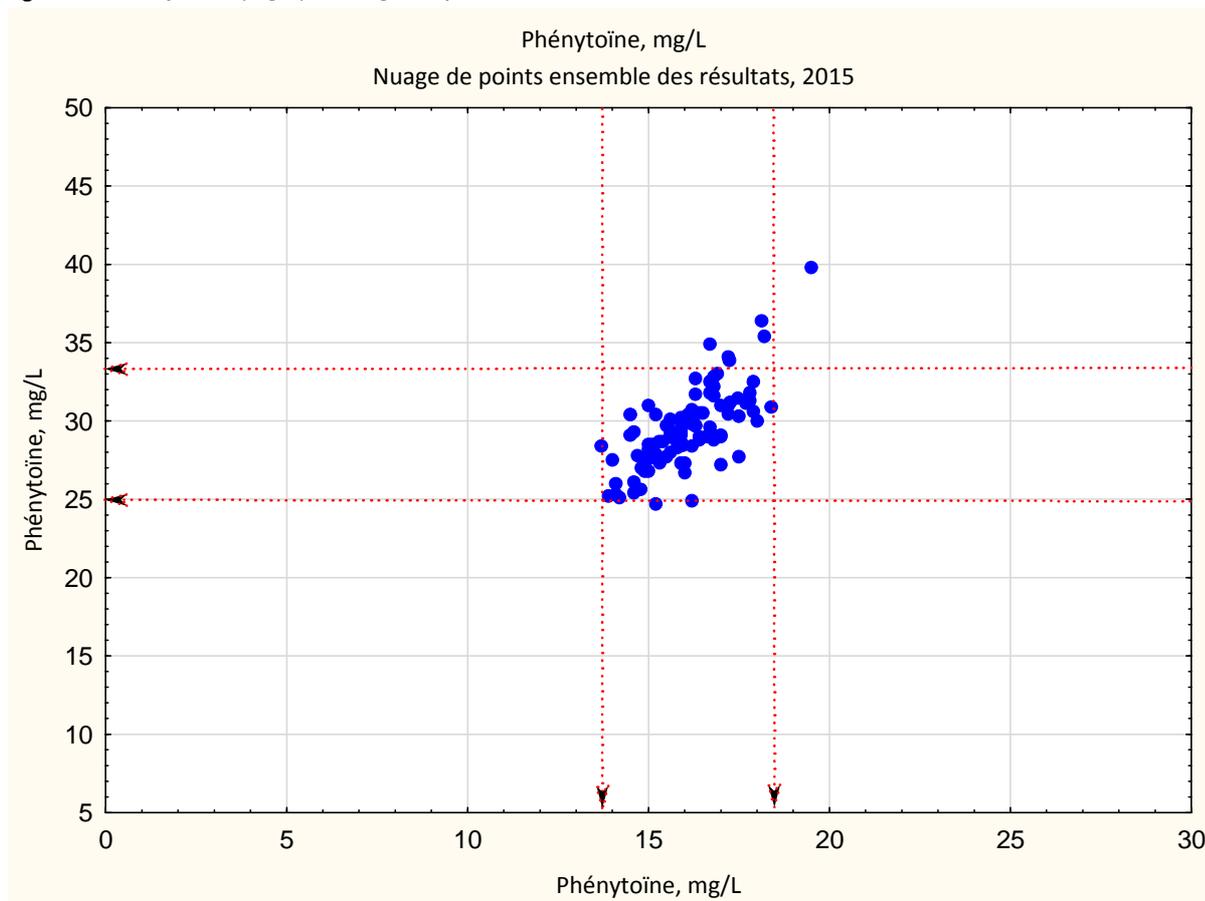
tableau VIII : Phénytoïne (mg/L) – résultats, échantillon M24

Phénytoïne (mg/L)			M24		
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					12 16 20 10 14 18 22
TOUTES TECHNIQUES	101		16,0	7,4	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	3	3,0	–	–	
LC-MS/MS	2	2,0	–	–	
LC-UV	1	1,0	–	–	
EIA-hétérog, mesure spectrorélectométrique	3	3,0	–	–	
ORTHO-CD, VITROS PHYT	3	3,0	–	–	
- ORTHO-CD VITROS 5600	3		–	–	
EIA-homog, mesure spectrophotométrique (CEDIA)	4	4,0	–	–	
BECKMAN COULTER, AU Systems CEDIA Phenytoin (PHT)	2	2,0	–	–	
THERMO FISHER (MICROGENICS), CEDIA Phenytoin II	2	2,0	–	–	
EIA-homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	9	8,9	15,6	5,0	
ABBOTT, ARCHITECT C-Systems Phenytoin	9	8,9	15,6	5,0	
- ABBOTT ARCHITECT C4000	5		–	–	
- ABBOTT ARCHITECT C8000	4		–	–	
IA, chimiluminescence (CLIA)	5	5,0	–	–	
SIEMENS, ADVIA Centaur Phenytoin	5	5,0	–	–	
- SIEMENS ADVIA Centaur/Centaur XP	5		–	–	
IA, chimiluminescence (CMIA)	8	7,9	14,9	4,1	
ABBOTT, ARCHITECT I-Systems iPhenytoin	8	7,9	14,9	4,1	
- ABBOTT ARCHITECT I1000SR/I2000SR	8		14,9	4,1	
IA, mesure fluorimétrique (FPIA)	9	8,9	15,7	3,5	
ROCHE, Integra 400/800 Phenytoin (PHNY)	9	8,9	15,7	3,5	
- ROCHE Cobas Integra 400/400+	9		15,7	3,5	
IA, mesure turbidimétrique	60	59,4	16,2	6,9	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC Systems Phenytoin (PHY)	2	2,0	–	–	
- BECKMAN COULTER Unicel DxC 800	2		–	–	
ROCHE, COBAS C-Systems Phenytoin (PHNY2)	38	37,6	15,9	5,9	
- ROCHE COBAS C501/502	36		15,9	6,0	
- ROCHE COBAS C701/702	2		–	–	
SIEMENS, Dimension/VISTA Phenytoin (PTN)	20	19,8	17,1	5,3	
- SIEMENS Dimension EXL	2		–	–	
- SIEMENS Dimension RxL Max HM	2		–	–	
- SIEMENS Dimension VISTA	9		17,5	4,0	
- SIEMENS Dimension Xpand Plus w/HM	6		–	–	

tableau IX : Phénytoïne (mg/L) – résultats, échantillon M25

Phénytoïne (mg/L)		M25			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					20 30 40 15 25 35
TOUTES TECHNIQUES	101		29,3	7,5	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	3	3,0	–	–	
LC-MS/MS	2	2,0	–	–	
LC-UV	1	1,0	–	–	
EIA-hétérog, mesure spectrorélectométrique	3	3,0	–	–	
ORTHO-CD, VITROS PHYT	3	3,0	–	–	
– ORTHO-CD VITROS 5600	3		–	–	
EIA-homog, mesure spectrophotométrique (CEDIA)	4	4,0	–	–	
BECKMAN COULTER, AU Systems CEDIA Phenytoin (PHT)	2	2,0	–	–	
THERMO FISHER (MICROGENICS), CEDIA Phenytoin II	2	2,0	–	–	
EIA-homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	9	8,9	28,6	2,2	
ABBOTT, ARCHITECT C-Systems Phenytoin	9	8,9	28,6	2,2	
– ABBOTT ARCHITECT C4000	5		–	–	
– ABBOTT ARCHITECT C8000	4		–	–	
IA, chimiluminescence (CLIA)	5	5,0	–	–	
SIEMENS, ADVIA Centaur Phenytoin	5	5,0	–	–	
– SIEMENS ADVIA Centaur/Centaur XP	5		–	–	
IA, chimiluminescence (CMIA)	8	7,9	27,0	5,8	
ABBOTT, ARCHITECT I-Systems iPhenytoin	8	7,9	27,0	5,8	
– ABBOTT ARCHITECT I1000SR/I2000SR	8		27,0	5,8	
IA, mesure fluorimétrique (FPIA)	9	8,9	29,0	5,2	
ROCHE, Integra 400/800 Phenytoin (PHNY)	9	8,9	29,0	5,2	
– ROCHE Cobas Integra 400/400+	9		29,0	5,2	
IA, mesure turbidimétrique	60	59,4	29,7	7,3	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC Systems Phenytoin (PHY)	2	2,0	–	–	
– BECKMAN COULTER Unicel DxC 800	2		–	–	
ROCHE, COBAS C-Systems Phenytoin (PHNY2)	38	37,6	29,1	6,0	
– ROCHE COBAS C501/502	36		29,0	6,2	
– ROCHE COBAS C701/702	2		–	–	
SIEMENS, Dimension/VISTA Phenytoin (PTN)	20	19,8	31,2	5,5	
– SIEMENS Dimension EXL	2		–	–	
– SIEMENS Dimension RxL Max HM	2		–	–	
– SIEMENS Dimension VISTA	9		30,6	3,5	
– SIEMENS Dimension Xpand Plus w/HM	6		–	–	
					20 30 40 15 25 35

figure 4 : Phénytoïne (mg/L) – Nuage de points ensemble des résultats, 2015



5 – Ciclosporine

Le dosage de cet immunosuppresseur a été réalisé par un petit nombre de laboratoires (n = 89), hospitaliers pour 74% d'entre eux.

Les concentrations cibles (ou zones thérapeutiques) à atteindre – par exemple, deux heures après la prise (C2) ou juste avant une nouvelle administration (C0) – varient selon le type de greffe, le délai post-transplantation et parfois la technique de dosage utilisée. A titre indicatif, les taux basés sur C0 sont compris entre 75 et 350 µg/L et les taux basés sur C2 entre 500 et 1700 µg/L (les taux indiqués n'ont qu'une valeur d'ordre de grandeur).

La plupart des laboratoires (44%) utilisent des techniques CLIA, environ 28% des techniques chromatographiques, les autres techniques (ACMIA, CEDIA, EMIT) sont moins utilisés (n < 15).

L'examen des tableaux X et XI montre une bonne cohérence entre les techniques, ainsi que plus de dispersion des résultats avec les techniques ACMIA et CEDIA (tableau X) et la technique CLIA (tableau XI).

La partie graphique des tableaux et la figure 5 illustrent ces constatations et montrent que la majorité des laboratoires obtiennent des résultats acceptables.

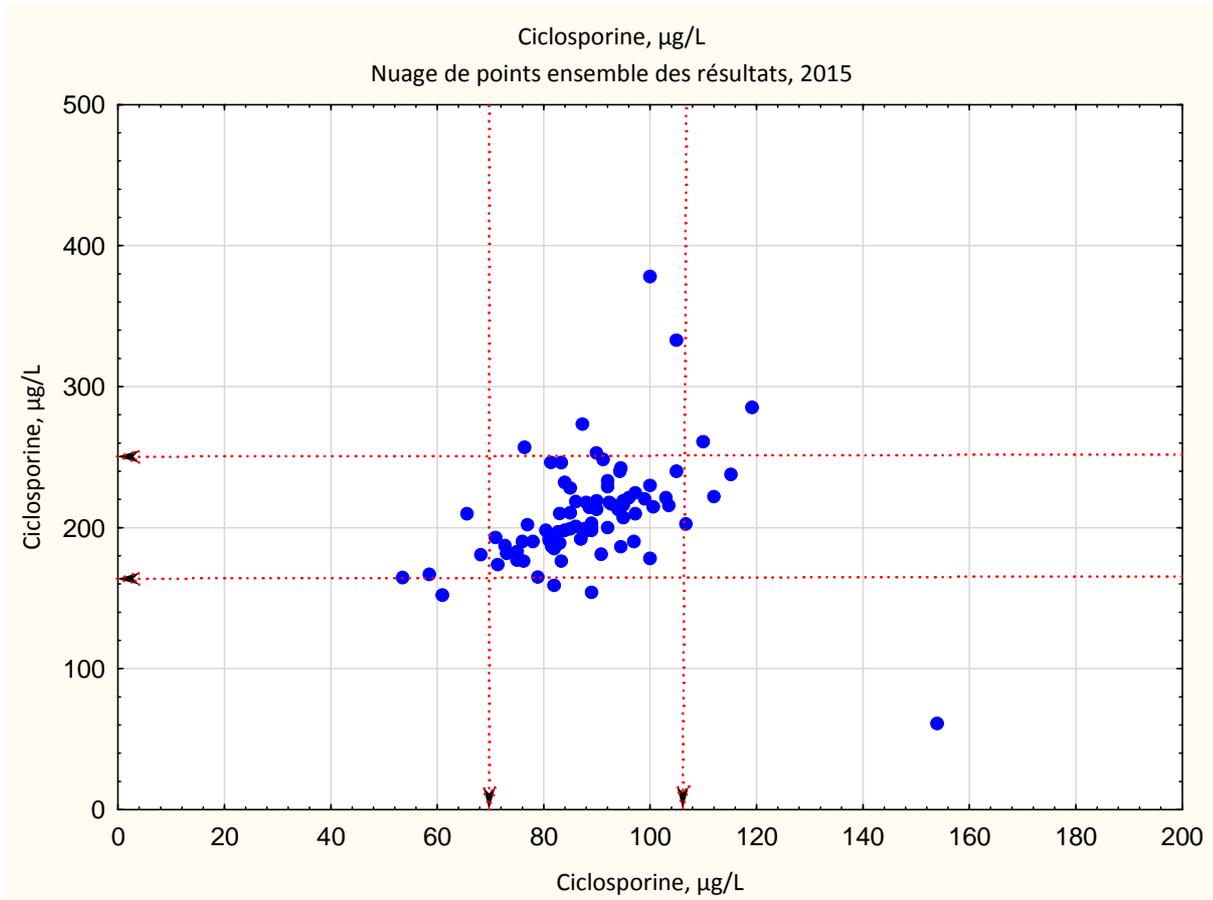
tableau X : Ciclosporine (µg/L) – résultats, échantillon IS8

Ciclosporine (µg/L)		IS8			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (µg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
20 40 60 80 100 120 140					
TOUTES TECHNIQUES	89		87,8	12,2	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	25	28,1	88,5	9,2	
LC-MS/MS	25	28,1	88,5	9,2	
– THERMO FISHER Turbulent Flow w/ TSQ Quantum Ultra	2		–	–	
– WATERS Acquity TQD	6		–	–	
– WATERS Alliance series HPLC w/ Quattro micro API MS	2		–	–	
– WATERS Xevo TQD/TQ MS	3		–	–	
EIA – hétérog, mesure spectrophotométrique (ACMIA)	14	15,7	84,7	15,7	
SIEMENS, Dimension/VISTA Cyclosporin (CSA, CSAE)	14	15,7	84,7	15,7	
– SIEMENS Dimension EXL	2		–	–	
– SIEMENS Dimension RxL Max HM	3		–	–	
– SIEMENS Dimension VISTA	6		–	–	
– SIEMENS Dimension Xpand Plus w/HM	3		–	–	
EIA – homog, mesure spectrophotométrique (CEDIA)	8	9,0	79,3	18,4	
THERMO FISHER (MICROGENICS), CEDIA Cyclosporine PLUS	8	9,0	79,3	18,4	
– BECKMAN COULTER AU480	2		–	–	
– BECKMAN COULTER AU5800	2		–	–	
– ROCHE COBAS C501/502	2		–	–	
EIA – homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	3	3,4	–	–	
ROCHE, Integra 400/800 Cyclosporin (CSA_II)	3	3,4	–	–	
– ROCHE Cobas Integra 400/400+	3		–	–	
IA, mesure luminométrique (CLIA)	35	39,3	92,4	10,9	
ABBOTT, ARCHITECT I-Systems iCyclosporin	25	28,1	94,9	11,7	
– ABBOTT ARCHITECT I1000SR/I2000SR	25		94,9	11,7	
ROCHE, Elecsys Cyclosporin	10	11,2	87,2	8,8	
– ROCHE COBAS E411	2		–	–	
– ROCHE COBAS E601	6		–	–	
IA, mesure luminométrique (CLIA)	4	4,5	–	–	
SIEMENS, ADVIA Centaur Cyclosporin	4	4,5	–	–	
– SIEMENS ADVIA Centaur/Centaur XP	4		–	–	
20 40 60 80 100 120 140					

tableau XI : Ciclosporine (µg/L) – résultats, échantillon IS9

Ciclosporine (µg/L)		IS9			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (µg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
TOUTES TECHNIQUES	89		205,6	12,4	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	25	28,1	205,8	10,9	
LC-MS/MS	25	28,1	205,8	10,9	
- THERMO FISHER Turbulent Flow w/ TSQ Quantum Ultra	2		-	-	
- WATERS Acquity TQD	6		-	-	
- WATERS Alliance series HPLC w/ Quattro micro API MS	2		-	-	
- WATERS Xevo TQD/TQ MS	3		-	-	
EIA - hétérog, mesure spectrophotométrique (ACMIA)	14	15,7	200,6	12,4	
SIEMENS, Dimension/VISTA Cyclosporin (CSA, CSAE)	14	15,7	200,6	12,4	
- SIEMENS Dimension EXL	2		-	-	
- SIEMENS Dimension RxL Max HM	3		-	-	
- SIEMENS Dimension VISTA	6		-	-	
- SIEMENS Dimension Xpand Plus w/HM	3		-	-	
EIA - homog, mesure spectrophotométrique (CEDIA)	8	9,0	193,2	11,2	
THERMO FISHER (MICROGENICS), CEDIA Cyclosporine PLUS	8	9,0	193,2	11,2	
- BECKMAN COULTER AU480	2		-	-	
- BECKMAN COULTER AU5800	2		-	-	
- ROCHE COBAS C501/502	2		-	-	
EIA - homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	3	3,4	-	-	
ROCHE, Integra 400/800 Cyclosporin (CSA_II)	3	3,4	-	-	
- ROCHE Cobas Integra 400/400+	3		-	-	
IA, mesure luminométrique (CLIA)	35	39,3	216,7	13,4	
ABBOTT, ARCHITECT I-Systems iCyclosporin	25	28,1	221,3	14,6	
- ABBOTT ARCHITECT I1000SR/I2000SR	25		221,3	14,6	
ROCHE, Elecsys Cyclosporin	10	11,2	204,7	7,3	
- ROCHE COBAS E411	2		-	-	
- ROCHE COBAS E601	6		-	-	
IA, mesure luminométrique (CLIA)	4	4,5	-	-	
SIEMENS, ADVIA Centaur Cyclosporin	4	4,5	-	-	
- SIEMENS ADVIA Centaur/Centaur XP	4		-	-	

figure 5 : Ciclosporine (µg/L) – Nuage de points ensemble des résultats, 2015



6 – Tacrolimus

Comme pour la ciclosporine, le dosage de cet immunosuppresseur a été réalisé par un petit nombre de laboratoire (n = 76), hospitaliers pour 70% d'entre eux.

Les taux thérapeutiques (ou marges thérapeutiques) à atteindre, basés sur la concentration résiduelle (C0), varient selon le type de transplantation, le délai post-transplantation, et parfois la méthode utilisée. A titre indicatif, les taux résiduels visés se situent entre 5 et 15 µg/L (les taux indiqués n'ont qu'une valeur d'ordre de grandeur).

La majorité des laboratoires (52,4%) utilisent des techniques CLIA, 31% des techniques chromatographiques, les autres techniques sont moins utilisées.

L'examen des tableaux XII et XIII montre la bonne maîtrise des techniques utilisées avec, pour la majorité des laboratoires, des résultats situés dans la zone acceptable.

La figure 6 illustre ces constatations.

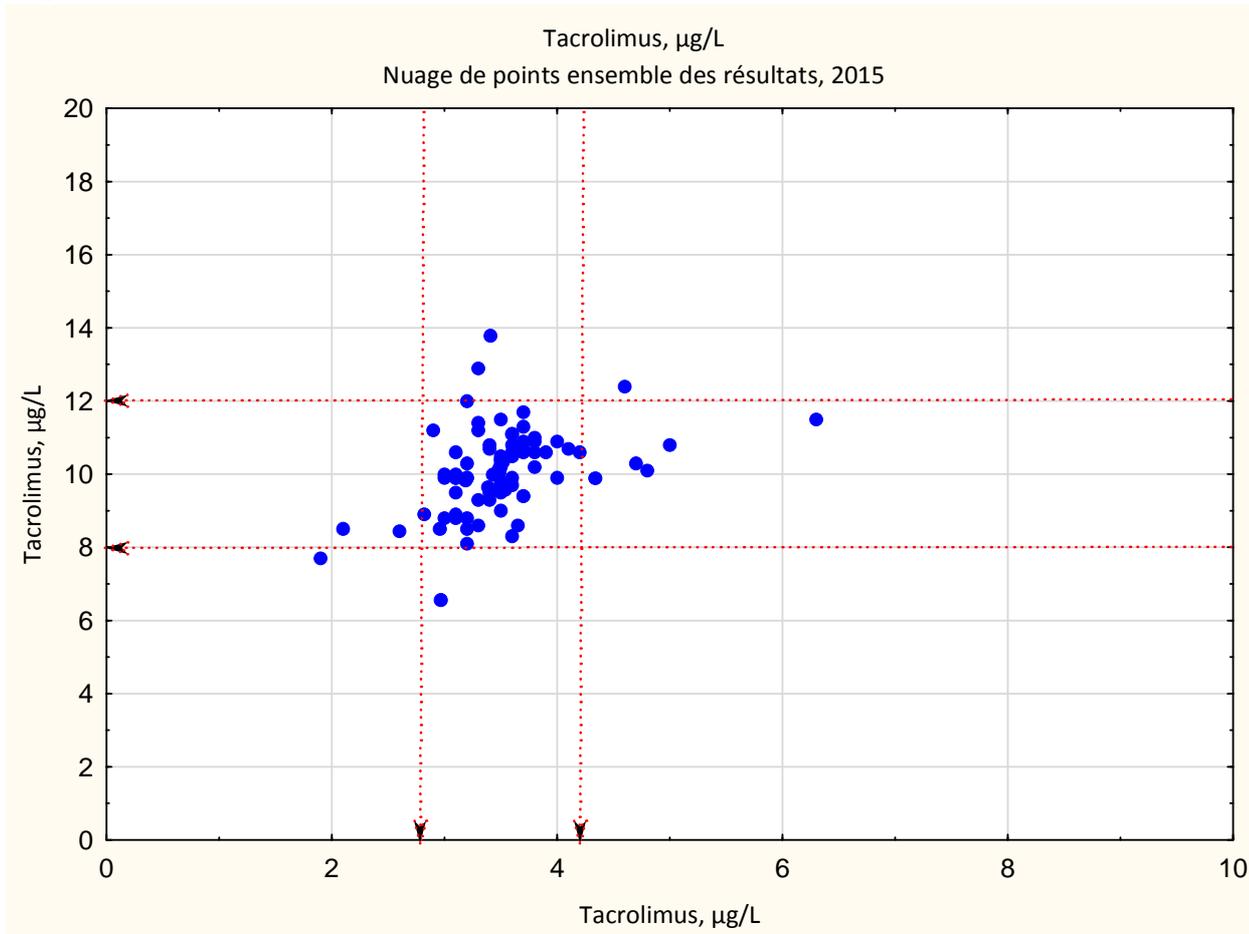
tableau XII : Tacrolimus (µg/L) – résultats, échantillon IS8

Tacrolimus (µg/L)		IS8			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (µg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					2 3 4 5 1,5 2,5 3,5 4,5 5,5
TOUTES TECHNIQUES	84		3,46	10,3	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	26	31,0	3,35	9,5	
LC-MS/MS	26	31,0	3,35	9,5	
- SHIMADZU Prominence LC w/ AB Sciex API 3200 QTRAP	2		-	-	
- THERMO FISHER Accela LC w/ TSQ Quantum Ultra	3		-	-	
- THERMO FISHER Turbulent Flow w/ TSQ Quantum Ultra	2		-	-	
- WATERS Acquity TQD	6		-	-	
- WATERS Xevo TQD/TQ MS	2		-	-	
EIA - hétérog, mesure spectrophotométrique (ACMIA)	7	8,3	-	-	
SIEMENS, Dimension Tacrolimus (TACR)	7	8,3	-	-	
- SIEMENS Dimension EXL	2		-	-	
- SIEMENS Dimension Xpand Plus w/HM	4		-	-	
EIA - homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	5	6,0	-	-	
SIEMENS (SYVA), EMIT 2000 Tacrolimus	5	6,0	-	-	
- ROCHE Cobas Integra 400/400+	2		-	-	
IA, mesure luminométrique (CLIA)	44	52,4	3,43	8,4	
ABBOTT, ARCHITECT I-Systems iTacrolimus	30	35,7	3,47	8,8	
- ABBOTT ARCHITECT I1000SR/I2000SR	30		3,47	8,8	
ROCHE, Elecsys Tacrolimus	14	16,7	3,37	7,2	
- ROCHE COBAS E411	3		-	-	
- ROCHE COBAS E601	9		3,32	6,8	
IA, mesure turbidimétrique	2	2,4	-	-	
THERMO FISHER (MICROGENICS), QMS Tacrolimus	2	2,4	-	-	
					2 3 4 5 1,5 2,5 3,5 4,5 5,5

tableau XIII : Tacrolimus (µg/L) – résultats, échantillons IS9

Tacrolimus (µg/L)		IS9			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (µg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
TOUTES TECHNIQUES	84		10,1	10,1	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	26	31,0	9,5	11,4	
LC-MS/MS	26	31,0	9,5	11,4	
- SHIMADZU Prominence LC w/ AB Sciex API 3200 QTRAP	2		-	-	
- THERMO FISHER Accela LC w/ TSQ Quantum Ultra	3		-	-	
- THERMO FISHER Turbulent Flow w/ TSQ Quantum Ultra	2		-	-	
- WATERS Acquity TQD	6		-	-	
- WATERS Xevo TQD/TQ MS	2		-	-	
EIA - hétérog, mesure spectrophotométrique (ACMIA)	7	8,3	-	-	
SIEMENS, Dimension Tacrolimus (TACR)	7	8,3	-	-	
- SIEMENS Dimension EXL	2		-	-	
- SIEMENS Dimension Xpand Plus w/HM	4		-	-	
EIA - homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	5	6,0	-	-	
SIEMENS (SYVA), EMIT 2000 Tacrolimus	5	6,0	-	-	
- ROCHE Cobas Integra 400/400+	2		-	-	
IA, mesure luminométrique (CLIA)	44	52,4	10,4	7,4	
ABBOTT, ARCHITECT I-Systems iTacrolimus	30	35,7	10,6	6,3	
- ABBOTT ARCHITECT I1000SR/I2000SR	30		10,6	6,3	
ROCHE, Elecsys Tacrolimus	14	16,7	10,0	6,8	
- ROCHE COBAS E411	3		-	-	
- ROCHE COBAS E601	9		10,0	6,9	
IA, mesure turbidimétrique	2	2,4	-	-	
THERMO FISHER (MICROGENICS), QMS Tacrolimus	2	2,4	-	-	

figure 6 : Tacrolimus ($\mu\text{g/L}$) – Nuage de points ensemble des résultats, 2015



7 – Sirolimus

Le nombre de laboratoires qui a dosé cet immunosuppresseur est faible (n = 34), hospitaliers pour 91% d'entre eux.

Les taux thérapeutiques (ou marges thérapeutiques) à atteindre, basés sur la concentration résiduelle (C0), varient selon le type de transplantation, le délai post-transplantation, et parfois la méthode utilisée. A titre indicatif, les taux résiduels visés se situent entre 5 et 10 µg/L (les taux indiqués n'ont qu'une valeur d'ordre de grandeur).

La grande majorité des laboratoires (82%) utilisent des techniques chromatographiques (LC-MS/MS en particulier), les autres techniques (dosage immunologique par CMIA ou EMIT) sont moins utilisées.

L'examen des tableaux XIV et XV montre pour l'ensemble des résultats (toutes techniques confondues), une grande variabilité (CV très élevés). Pour le sous-groupe LC-MS/MS (28 utilisateurs), les résultats sont plutôt groupés et pour la majorité dans la zone d'acceptabilité.

La figure 7 illustre ces constatations et objective deux groupes de résultats bien séparés, ceux des méthodes chromatographiques (LC-MS/MS) et ceux des kits d'immunoanalyse (Abbott et Siemens), qui donnent des résultats avec un biais positif par rapport à la LC-MS/MS. Les résultats observés à cette opération confirment ceux reportés en 2014 (figure 8).

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

Commentaires

Cette variabilité des résultats selon les méthodes utilisées est connue et a fait l'objet en 2010 d'une information/recommandation sur le site de l'ANSM (cf. ci-dessous). Un courrier détaillant ces recommandations a été adressé aux professionnels de santé. Le document est disponible à l'adresse suivante :

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

Information importante de pharmacovigilance concernant la variabilité des méthodes d'immunoanalyse utilisées pour surveiller les concentrations sanguines de Rapamune (sirolimus) et leur impact au niveau clinique - Lettre aux professionnels de santé
25/02/2010



Med

Information destinée aux médecins spécialistes en transplantation, centres de transplantation, centres d'hémodialyse et laboratoires d'analyses

Cette information a également été relayée dans le bulletin des vigilances de mars 2010 (cf. ci-dessous). Le document est disponible à l'adresse suivante :

http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f2a9169ef23fef87bd2500890387641f.pdf

Vigilances • N°49 • Mars 2010

► Pharmacovigilance

Surveillance des concentrations sanguines de rapamune® (sirolimus) : variabilité des résultats selon les méthodes d'immunoanalyse utilisées

tableau XIV : Sirolimus (µg/L) – résultats, échantillon IS8

Sirolimus (µg/L)		IS8			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (µg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
TOUTES TECHNIQUES	34		3,9	30,2	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	28	82,4	3,4	15,6	
LC-MS/MS	28	82,4	3,4	15,6	
– AB SCIEX 4000 QTRAP LC/MS/MS System	2		–	–	
– SHIMADZU Prominence LC w/ AB Sciex API 3200 QTRAP	2		–	–	
– THERMO FISHER Accela LC w/ TSQ Quantum Ultra	3		–	–	
– WATERS Acquity TQD	6		–	–	
– WATERS Xevo TQD/TQ MS	4		–	–	
EIA – homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	1	2,9	–	–	
SIEMENS (SYVA), EMIT 2000 Sirolimus	1	2,9	–	–	
IA, mesure luminométrique (CMIA)	5	14,7	–	–	
ABBOTT, ARCHITECT I-Systems iSirolimus	5	14,7	–	–	
– ABBOTT ARCHITECT I1000SR/I2000SR	5		–	–	

tableau XV : Sirolimus (µg/L) – résultats, échantillons IS9

Sirolimus (µg/L)		IS9			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (µg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
TOUTES TECHNIQUES	34		10,1	22,2	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	28	82,4	9,3	12,6	
LC-MS/MS	28	82,4	9,3	12,6	
– AB SCIEX 4000 QTRAP LC/MS/MS System	2		–	–	
– SHIMADZU Prominence LC w/ AB Sciex API 3200 QTRAP	2		–	–	
– THERMO FISHER Accela LC w/ TSQ Quantum Ultra	3		–	–	
– WATERS Acquity TQD	6		–	–	
– WATERS Xevo TQD/TQ MS	4		–	–	
EIA – homog, mesure spectrophotométrique (EMIT)	1	2,9	–	–	
SIEMENS (SYVA), EMIT 2000 Sirolimus	1	2,9	–	–	
IA, mesure luminométrique (CMIA)	5	14,7	–	–	
ABBOTT, ARCHITECT I-Systems iSirolimus	5	14,7	–	–	
– ABBOTT ARCHITECT I1000SR/I2000SR	5		–	–	

figure 7 : Sirolimus ($\mu\text{g/L}$) – Nuage de points ensemble des résultats, 2015

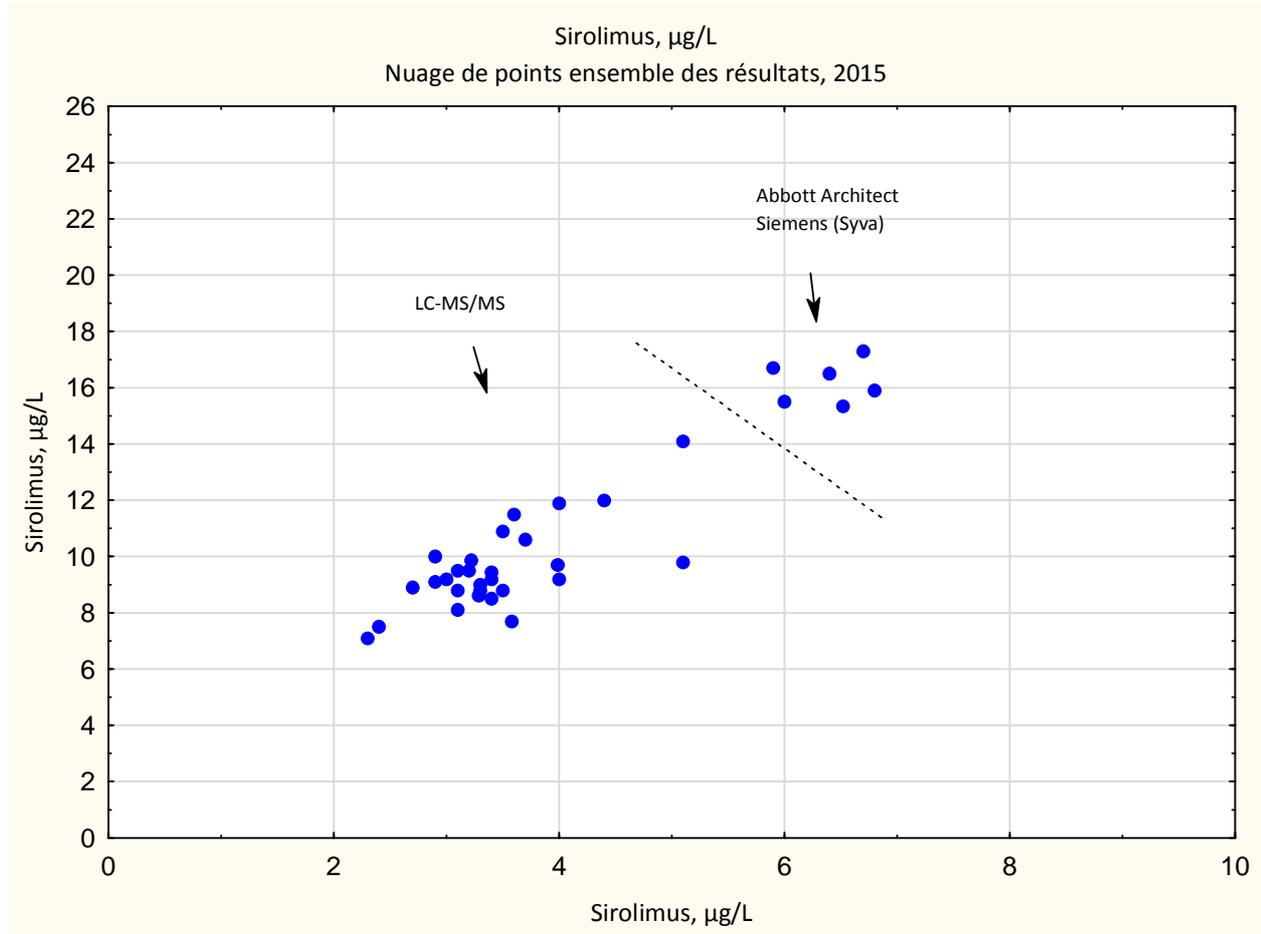
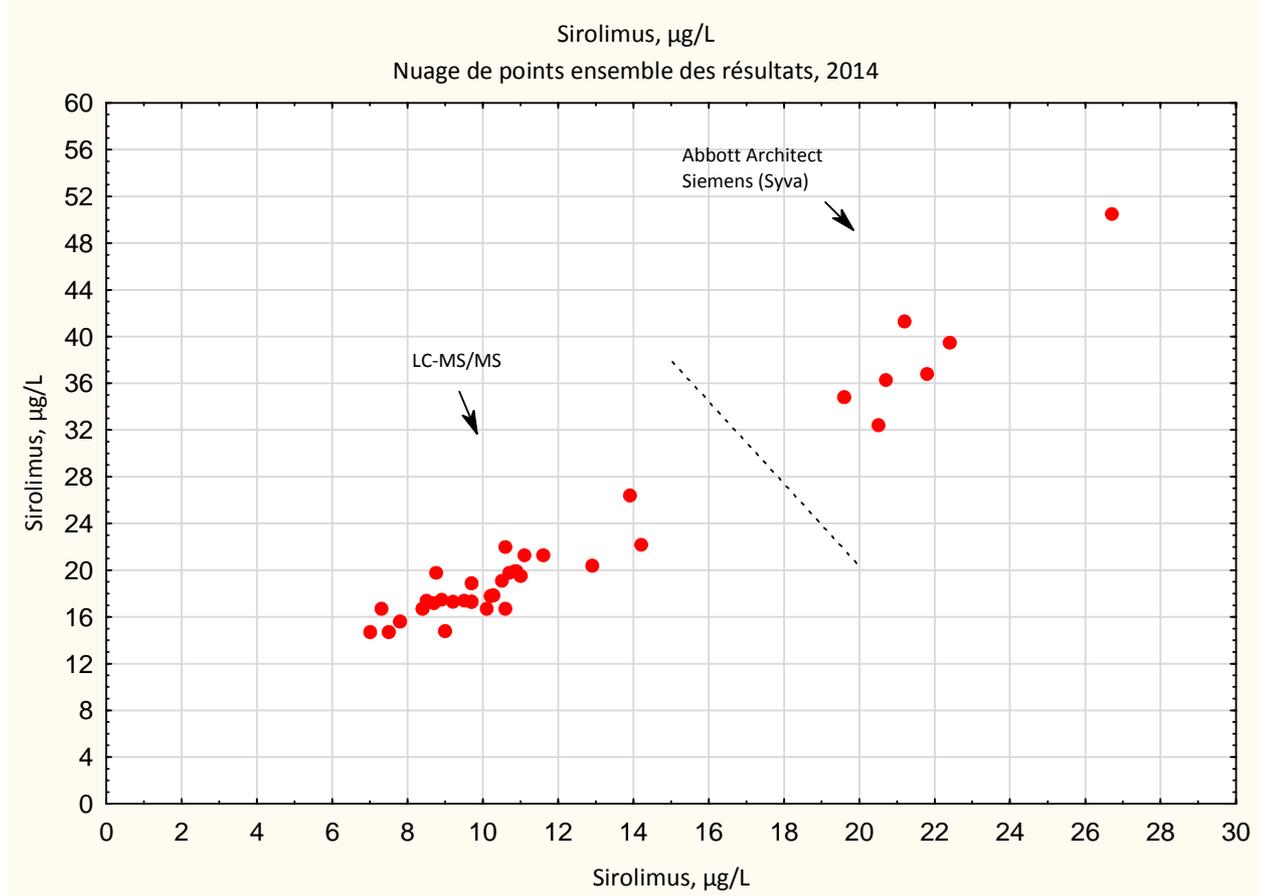


figure 8 : Sirolimus ($\mu\text{g/L}$) – Nuage de points ensemble des résultats, 2014



8 – Evérolimus

Comme pour le sirolimus, le nombre de laboratoires qui a dosé cet immunosuppresseur est faible (n = 31), hospitaliers pour 94% d'entre eux.

Les taux thérapeutiques (ou marges thérapeutiques) à atteindre, basés sur la concentration résiduelle (C0), varient selon le type de transplantation, le délai post-transplantation, et parfois la méthode utilisée. A titre indicatif, les taux résiduels visés se situent entre 6 et 10 µg/L (les taux indiqués n'ont qu'une valeur d'ordre de grandeur).

La quasi-majorité des laboratoires (97%) utilisent la LC-MS/MS. L'examen des tableaux XVI et XVII montre pour le groupe LC-MS/MS, des résultats plutôt groupés et cohérents entre eux, en regard des taux résiduels visés, et pour la majorité situés dans la zone d'acceptabilité.

La figure 8 illustre ces constatations, et objective que le kit d'immunoanalyse Thermo Fisher (1 utilisateur) aurait tendance à conduire à des résultats un peu plus élevés que ceux des méthodes chromatographiques. Les résultats observés à cette opération confirment ceux observés en 2014 (figure 9). Les résultats semblent dépendant de la méthode de dosage utilisée.

tableau XVI : Evérolimus (µg/L) – résultats, échantillon IS8

Evérolimus (µg/L)		IS8			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (µg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
TOUTES TECHNIQUES	31		3,20	14,7	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	30	96,8	3,17	14,0	
LC-MS/MS	30	96,8	3,17	14,0	
- AB SCIEX 4000 QTRAP LC/MS/MS System	2		—	—	
- SHIMADZU Prominence LC w/ AB Sciex API 3200 QTRAP	2		—	—	
- THERMO FISHER Accela LC w/ TSQ Quantum Ultra	3		—	—	
- WATERS Acquity TQD	8		3,42	17,8	
- WATERS Xevo TQD/TQ MS	4		—	—	
IA, mesure turbidimétrique	1	3,2	—	—	
THERMO FISHER (MICROGENICS), QMS Everolimus	1	3,2	—	—	

tableau XVII : Evérolimus (µg/L) – résultats, échantillons IS9

Evérolimus (µg/L)		IS9			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (µg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
TOUTES TECHNIQUES	31		6,7	11,5	
Techniques CHROMATOGRAPHIQUES	30	96,8	6,7	11,5	
LC-MS/MS	30	96,8	6,7	11,5	
- AB SCIEX 4000 QTRAP LC/MS/MS System	2		—	—	
- SHIMADZU Prominence LC w/ AB Sciex API 3200 QTRAP	2		—	—	
- THERMO FISHER Accela LC w/ TSQ Quantum Ultra	3		—	—	
- WATERS Acquity TQD	8		7,4	15,8	
- WATERS Xevo TQD/TQ MS	4		—	—	
IA, mesure turbidimétrique	1	3,2	—	—	
THERMO FISHER (MICROGENICS), QMS Everolimus	1	3,2	—	—	

figure 9 : Evérolimus ($\mu\text{g/L}$) – Nuage de points ensemble des résultats, 2015

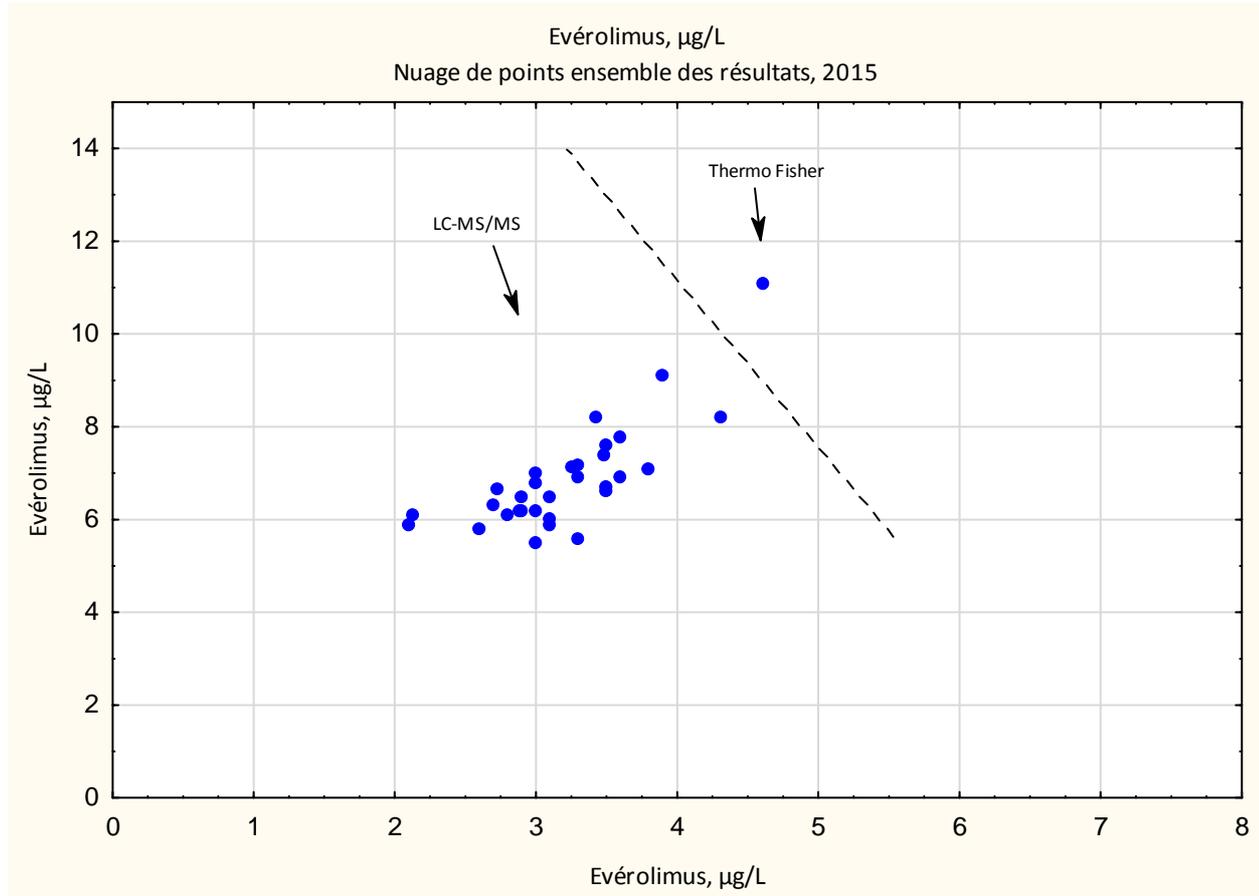
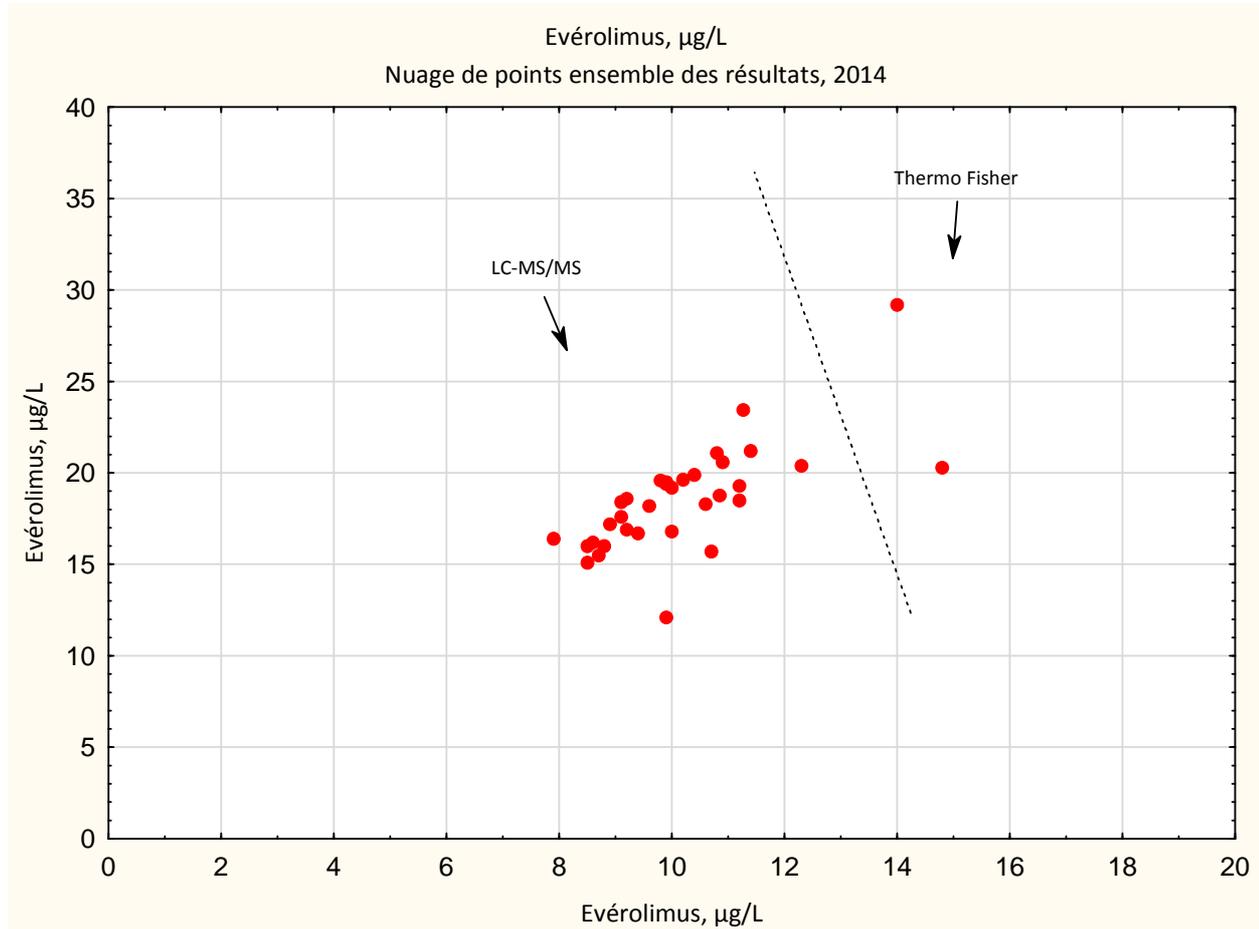


figure 10 : Evérolimus ($\mu\text{g/L}$) – Nuage de points ensemble des résultats, 2014



Liste des abréviations utilisées

ACMIA : Antibody-conjugated magnetic immunoassay

CEDIA : Cloned enzyme donor immunoassay

CLIA : Chemiluminescence immunoassay

CMIA : Chemiluminescent microparticle immunoassay

EIA : Enzyme immunoassay

EMIT : Enzyme-multiplied immunoassay technique

FPIA : Fluorescence polarization immunoassay

IA : Immunoassay

LC-MS/MS : Liquid chromatography with tandem mass spectrometry (chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem)

LC-UV : liquid chromatography with ultraviolet detection (chromatographie liquide couplée à la détection UV).