

Annales du Contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie Médicale

Dosage des médicaments

- Digoxine
- Lithium
- Théophylline
- Acide valproïque
- Phénobarbital
- Phénytoïne
- Amikacine
- Gentamicine
- Vancomycine
- Quinidine

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

Expédition : 22 septembre 2004

Clôture : 18 octobre 2004

Edition des comptes-rendus individuels : 12 janvier 2005

Paramètres contrôlés : **M9 et M10 (sérums) – Digoxine, Lithium, Théophylline, Acide valproïque, Phénobarbital, Phénytoïne, Amikacine, Gentamicine, Vancomycine, Quinidine.**

Nombre de laboratoires concernés* : 1867

Nombre de laboratoires participants** : 1793

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

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

Résumé de l'opération

L'opération 04MED1 réalisée en septembre 2004 a porté sur les médicaments suivants : un cardiotonique (digoxine), un normothymique (lithium), un antiasthmatique (théophylline), trois antiépileptiques (acide valproïque, phénobarbital et phénytoïne), trois antibiotiques (amikacine, gentamicine, vancomycine) et un antiarythmique (quinidine).

Les échantillons destinés au contrôle ont été choisis en fonction des concentrations thérapeutiques et toxiques, correspondant à des seuils de décision médicale.

Près de 1800 laboratoires ont participé à cette opération pour laquelle deux échantillons (sérums) devaient être analysés.

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 haut, les résultats sont meilleurs et les CV des techniques souvent inférieurs à 5%. Le dosage du lithium, pratiqué par 53% des laboratoires, a montré des résultats meilleurs sur le niveau haut que sur le niveau bas.

Les résultats du dosage des antiépileptiques (acide valproïque, phénobarbital, phénytoïne), dosés par près de 50% des laboratoires participants, et de la théophylline, dosée par près de 20% des laboratoires, sont dans l'ensemble satisfaisants.

Les antibiotiques (amikacine, gentamicine et vancomycine) ont été dosés par 15% des laboratoires participants. Peu de techniques permettent ces dosages, qui dans l'ensemble sont satisfaisants ; les techniques par polarisation de fluorescence étant plus précises que les techniques EMIT.

Enfin, la quinidine n'a été dosée que par 1% des laboratoires participants.

L'ensemble des résultats apparaît tout à fait correct. Cependant, il subsiste des difficultés pour le dosage des basses concentrations de digoxine ou de lithium. Par ailleurs, certaines techniques à faible popularité (techniques EMIT notamment) présentent un manque de précision.

Echantillons M9 et M10 (sérums)

Définition des échantillons

Il s'agit de sérums d'origine humaine, sous forme lyophilisée, à deux niveaux de concentrations. Les niveaux de concentrations ont été choisis en fonction des concentrations thérapeutiques et toxiques, correspondant à des seuils de décision médicale.

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

Tableau I – Concentrations

Paramètres	Unités	M9	M10	Technique
Digoxine	µg/l	0,63	2,97	immuno-turbidimétrie
Lithium	mmol/l	0,46	1,52	potentiométrie
Théophylline	mg/l	6,6	23,9	immuno-turbidimétrie
Acide valproïque	mg/l	29,2	106,0	immuno-turbidimétrie
Phénobarbital	mg/l	12,3	40,8	immuno-turbidimétrie
Phénytoïne	mg/l	6,9	21,1	immuno-turbidimétrie
Amikacine	mg/l	5,8	27,5	FPIA
Gentamicine	mg/l	4,0	20,2	immuno-turbidimétrie
Vancomycine	mg/l	6,9	36,6	FPIA
Quinidine	mg/l	2,0	9,9	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 écarts-types ; 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 (à l'exception de la quinidine).
- 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 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	M9	M10
Digoxine	24%	14%
Lithium	20%	14%
Théophylline	18%	12%
Acide valproïque	18%	14%
Phénobarbital	18%	14%
Phénytoïne	18%	12%
Amikacine	20%	14%
Gentamicine	14%	14%
Vancomycine	20%	14%
Quinidine	20%	20%

Résultats des participants

1 – Digoxine

Il s'agit de la molécule dosée par le plus grand nombre de laboratoires, environ 1500, 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 25% des participants. Deux autres systèmes : Roche Integra et Dade Dimension comptent chacun 8% d'utilisateurs. Les autres sont mis en œuvre par moins de 5% des laboratoires.

La concentration assez basse (0,53 µg/l) du sérum M9 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 8 et 9%), comme c'est le cas avec bioMérieux Vidas, Roche Integra 700/800, Dade Dimension, Beckman Access, Roche Modular E et Bayer ACS 180.

On note quelques problèmes de justesse : les valeurs cibles vont de 0,41 à 0,71 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

Digoxine (µg/l)			M9		M10	
	Nb lab.	%	Moyenne (µg/l)	CV (%)	Moyenne (µg/l)	CV (%)
TOUTES TECHNIQUES	1522		0,53	17,8	2,89	6,7
IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrorélectométrique	74	4,9	0,55	27,2	3,10	4,2
Ortho-CD, Vitros	74	4,9	0,55	27,2	3,10	4,2
– Ortho-CD Vitros 250	61		0,54	27,0	3,11	4,2
– Ortho-CD Vitros 950	11		0,56	29,1	3,08	4,5
IMMUNO-ENZYMO, mesure fluorimétrique	911	59,9	0,49	16,5	2,84	6,9
Abbott, AxSYM (MEIA)	381	25,0	0,59	11,8	3,01	5,2
bioMérieux, Vidas	530	34,8	0,44	9,1	2,73	5,4
– bioMérieux Mini Vidas	164		0,44	9,2	2,75	4,6
– bioMérieux Vidas	364		0,44	9,0	2,71	5,7
IMMUNO-TURBIDIMETRIE	195	12,8	0,64	14,9	2,99	5,4
Bayer, Advia 1650	1	0,1	—	—	—	—
Beckman Coulter, Synchron/Image	21	1,4	0,41	26,8	2,47	7,7
Olympus, AU System	3	0,2	—	—	—	—
Roche, Cobas Integra	120	7,9	0,66	12,4	3,00	5,3
– Roche Cobas Integra 400	34		0,71	13,2	3,15	6,4
– Roche Cobas Integra 700	46		0,65	8,9	3,00	3,9
– Roche Cobas Integra 800	39		0,63	9,5	2,92	4,4
Roche, Hitachi/Modular P/D	48	3,2	0,64	15,7	2,97	3,9
– Roche Hitachi 917	13		0,68	12,5	2,99	2,9
– Roche Modular P/PP/DP	12		0,71	18,5	3,01	5,4
POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)	16	1,1	0,60	22,3	2,65	4,1
Abbott, TDx/TDxFLx (FPIA)	16	1,1	0,60	22,3	2,65	4,1
IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrophotométrique	121	8,0	0,57	8,0	2,90	3,8
Dade Behring, Dimension	121	8,0	0,57	8,0	2,90	3,8
– Dade Behring Dimension ARx/XL/RxL (Max)	34		0,56	7,7	2,91	3,3
– Dade Behring Dimension RxL (Max) HM	44		0,57	7,9	2,91	3,9
– Dade Behring Dimension Xpand (HM)	36		0,56	7,4	2,91	4,9
IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique	44	2,9	0,56	7,8	2,70	5,1
Beckman Coulter, Access/2	44	2,9	0,56	7,8	2,70	5,1
ELECTROCHIMILUMINESCENCE (ECLIA)	66	4,3	0,54	11,2	3,03	4,0
Roche, Elecsys/Modular E	66	4,3	0,54	11,2	3,03	4,0
– Roche Elecsys 2010	51		0,54	11,0	3,01	5,1
– Roche Modular E (170)/EE	12		0,55	8,7	3,02	3,5
CHIMILUMINESCENCE (CLIA)	64	4,2	0,62	10,5	2,93	4,4
Bayer, ACS:180/Advia:Centaur	50	3,3	0,62	10,6	2,95	4,3
– Bayer ACS:180 (Plus) (SE)	13		0,62	8,1	2,88	2,4
– Bayer Advia:Centaur	36		0,62	12,1	2,96	4,6
DPC, Immulite	14	0,9	0,61	10,2	2,81	3,8
EMIT	23	1,5	0,64	20,1	3,08	7,6
ABX, EMIT Digoxin	5	0,3	—	—	—	—
Dade Behring, Aca	2	0,1	—	—	—	—
Dade Behring, EMIT Digoxin Assay (Syva)	16	1,1	0,71	22,8	3,24	10,2

2 – Lithium

Le dosage du lithium a été réalisé par 947 laboratoires, soit 53% des laboratoires participants.

A l'examen du tableau IV, on constate que la technique la plus utilisée est la potentiométrie directe (36% des réponses). Les autres techniques mises en œuvre sont la photométrie de flamme (31%), la technique rélectométrique sur analyseur Ortho-CD Vitros (21,4%), la colorimétrie sur analyseurs Dade Dimension (6,7%), la spectrométrie d'absorption atomique (2,5%) et enfin la potentiométrie indirecte (1,1%).

L'étude des données entre 1998 et 2004 fait apparaître que le nombre de laboratoires utilisant la potentiométrie a progressé de 50%. Dans le même temps, celui des laboratoires utilisant un photomètre de flamme a diminué de 50%. Les autres techniques ont un nombre d'utilisateurs à peu près stable. On peut probablement en conclure qu'un certain nombre de laboratoires ont réformé leur vieux photomètre de flamme, au profit, entre autres, de techniques potentiométriques.

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

- la technique installée sur les analyseurs Ortho-CD Vitros conduit à des résultats plus élevés que ceux observés avec les autres techniques (+11% sur M9, + 9% sur M10).
- sur le sérum M9, la précision inter-laboratoires de certaines techniques ne semble pas maîtrisée (CV > 10%) ; il est vrai que le taux est bas (0,45 mmol/l). Toutefois, pour ce niveau, certaines techniques affichent une précision satisfaisante (Ortho-CD Vitros, Dade Dimension, IL 943, Roche Integra, Roche analyseurs AVL, Thermo Electron analyseurs Konelab). Sur le sérum M10, la précision inter-laboratoires des différentes techniques apparaît tout à fait satisfaisante.
- 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 (IL 943 ; M9 : 0,44 mmol/l ; M10 : 1,35 mmol/l). Ainsi, on peut noter, pour le sérum M9, des écarts à cette valeur cible de l'ordre de +13% pour les analyseurs Ortho-CD Vitros, Menarini SpotLyte, Biocode Hycel EasyLyte et de l'ordre de -16% pour les analyseurs Nova.

Tableau IV : Lithium (mmol/l) – résultats

Lithium (mmol/l)		M9		M10	
Techniques, réactifs ou appareils	Nb lab. %	Moyenne (mmol/l)	CV (%)	Moyenne (mmol/l)	CV (%)
TOUTES TECHNIQUES	947	0,45	10,5	1,34	6,0
COLORIMETRIE, mesure spectrorélectrométrique	203 21,4	0,50	9,7	1,46	4,4
Ortho-CD, analyseurs Vitros	203 21,4	0,50	9,7	1,46	4,4
– Ortho-CD Vitros 250	163	0,50	9,7	1,46	4,2
– Ortho-CD Vitros 950	21	0,49	3,8	1,45	5,3
COLORIMETRIE, mesure spectrophotométrique UV	63 6,7	0,44	8,3	1,36	2,8
Dade Behring, Dimension	63 6,7	0,44	8,3	1,36	2,8
– Dade Behring Dimension ARx/XL/RxL (Max)	16	0,46	9,8	1,36	3,1
– Dade Behring Dimension RxL (Max) HM	27	0,44	8,7	1,36	2,6
– Dade Behring Dimension Xpand (HM)	18	0,44	4,8	1,35	2,9
SPECTROMETRIE D'ABSORPTION ATOMIQUE (SAA)	24 2,5	0,45	6,1	1,34	4,7
PHOTOMETRIE DE FLAMME, sans étalon interne	22 2,3	0,46	12,4	1,28	4,9
Biocode Hycel, Ph flamme (sans étalon int.)	12 1,3	0,49	10,0	1,29	5,9
PHOTOMETRIE DE FLAMME, avec étalon interne	271 28,6	0,45	9,8	1,34	4,2
Bayer, Ph flamme Bayer 480 (avec étalon int.)	64 6,8	0,46	11,8	1,37	2,6
Biocode Hycel, Ph flamme (avec étalon int.)	104 11,0	0,45	11,7	1,29	4,9
– Biocode-Hycel PHF 103	25	0,44	10,5	1,29	5,3
– Biocode-Hycel PHF 104-Pass'ions	43	0,45	12,3	1,31	5,3
– Biocode-Hycel PHF 105-Pass'ions +	13	0,46	12,2	1,28	4,3
Instrumentation Laboratory, Ph flamme IL (avec étalon int.)	78 8,2	0,45	5,9	1,35	2,9
– Instrumentation Laboratory IL 943	58	0,44	4,1	1,35	2,3
POTENTIOMETRIE DIRECTE	340 35,9	0,42	9,1	1,30	4,5
Biocode Hycel, analyseurs Easylyte	16 1,7	0,50	11,2	1,29	3,3
Instrumentation Laboratory, analyseurs Ilyte	24 2,5	0,45	12,4	1,31	2,7
Menarini, analyseurs Spotlyte	13 1,4	0,50	13,2	1,29	5,0
Nova, analyseurs Nova / Statlyte	56 5,9	0,38	9,2	1,38	5,3
– Nova Biomedical Nova (électrolytes)	24	0,38	8,6	1,39	5,1
– Nova Biomedical Statlyte (électrolytes)	13	0,38	11,5	1,35	9,0
Roche, analyseurs AVL (électrolytes)	19 2,0	0,44	3,7	1,36	3,3
Roche, Cobas Integra	131 13,8	0,41	3,5	1,30	2,8
– Roche Cobas Integra 400	34	0,42	3,3	1,32	2,8
– Roche Cobas Integra 700	53	0,42	5,1	1,29	3,0
– Roche Cobas Integra 800	44	0,41	2,6	1,29	2,5
Thermo Electron, analyseurs Konelab	74 7,8	0,46	8,8	1,24	3,8
– Thermo Electron Konelab 20 & 20i	27	0,48	7,7	1,24	3,3
– Thermo Electron Konelab 30 & 30i	26	0,45	8,3	1,22	3,2
POTENTIOMETRIE INDIRECTE	10 1,1	0,50	17,5	1,38	7,8
Beckman Coulter, Synchron EL-ISE (pot. indirecte)	10 1,1	0,50	17,5	1,38	7,8

3 – Théophylline

Le dosage de la théophylline a été réalisé par 416 laboratoires, soit 23% des laboratoires participants. Son dosage est de moins en moins réalisé par les laboratoires (en 1996, 1109 laboratoires, soit près de 56% des laboratoires participants, avaient effectué le dosage de ce médicament).

La surveillance du traitement est indispensable en raison de la faible marge de tolérance et de l'extrême variabilité du métabolisme individuel de la théophylline. Rappelons, qu'elle est, avant tout clinique, et que le dosage de la théophylline plasmatique « doit être réservé à des cas d'exception, notamment : utilisation de la théophylline en dessous de l'âge de 30 mois, surdosage involontaire ou intoxication volontaire, inefficacité clinique à des doses élevées, effets indésirables aux doses thérapeutiques usuelles », et qu'il est « systématiquement recommandé en cas de facteurs de risque d'effets secondaires »^(1,2).

On observe une grande diversité des techniques utilisées (tableau V). En premier lieu, on trouve la technique par polarisation de fluorescence (FPIA), le plus souvent installée sur analyseurs Abbott AxSYM/TDx (37%) ou Roche Integra (13%), qui représente près de 50% des résultats rendus. Ensuite, on trouve l'immuno-turbidimétrie, installée le plus souvent sur les analyseurs Dade Dimension (14%), puis la technique installée sur le bioMérieux Vidas (13%). Les autres laboratoires utilisent différentes techniques (immuno-néphélométrie, spectro-rélectométrie, EMIT, CLIA, CEDIA...).

L'ensemble des résultats est particulièrement homogène, sauf ceux fournis par la technique sur analyseurs Ortho-CD Vitros sur le niveau bas (sérum M9) où la technique affiche un CV de 15%.

Tableau V : Théophylline (mg/l) – résultats

Théophylline (mg/l)			M9		M10	
Techniques, réactifs ou appareils	Nb lab.	%	Moyenne (mg/l)	CV (%)	Moyenne (mg/l)	CV (%)
TOUTES TECHNIQUES	416		6,6	5,7	25,0	4,6
TECHNIQUES CHROMATOGRAPHIQUES (CLHP, CPG)	1	0,2	—	—	—	—
SPECTROREFLECTOMETRIE	34	8,2	5,5	15,0	24,9	5,8
Ortho-CD, Vitros	34	8,2	5,5	15,0	24,9	5,8
IMMUNO-ENZYMO, mesure fluorimétrique	52	12,5	6,3	7,3	24,4	5,8
bioMérieux, Vidas	52	12,5	6,3	7,3	24,4	5,8
– bioMérieux Mini Vidas	17		6,1	6,3	24,0	5,7
– bioMérieux Vidas	33		6,5	5,8	24,8	6,4
IMMUNO-NEPHELEMETRIE	12	2,9	5,5	4,8	22,5	5,0
Beckman Coulter, Image	12	2,9	5,5	4,8	22,5	5,0
IMMUNO-TURBIDIMETRIE	65	15,6	6,7	5,8	25,5	5,4
Beckman Coulter, Synchron	8	1,9	—	—	—	—
Dade Behring, Dimension	57	13,7	6,7	5,4	25,8	4,6
– Dade Behring Dimension ARx/XL/RxL (Max)	17		6,9	4,7	26,5	3,6
– Dade Behring Dimension RxL (Max) HM	15		6,7	5,5	25,1	5,1
– Dade Behring Dimension Xpand (HM)	19		6,6	6,2	25,6	3,9
POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)	210	50,5	6,7	3,6	25,1	3,3
Abbott, AxSYM/TDx (FPIA)	154	37,0	6,7	4,0	25,2	3,4
– Abbott AxSYM	133		6,7	4,0	25,2	3,2
– Abbott TDx (FPIA)	17		6,4	7,4	24,1	6,5
Biomedical Diagnostics (BMD), TDx (FPIA)	3	0,7	—	—	—	—
Roche, Cobas Integra	53	12,7	6,6	2,8	24,8	3,0
– Roche Cobas Integra 400	13		6,7	3,1	24,9	5,3
– Roche Cobas Integra 700	18		6,7	3,1	24,9	2,7
– Roche Cobas Integra 800	22		6,6	2,4	24,7	2,6
IMMUNO-ENZYMO, mesure luminométrique	2	0,5	—	—	—	—
Beckman Coulter, Access/2	2	0,5	—	—	—	—
CHIMILUMINESCENCE (CLIA)	8	1,9	—	—	—	—
Bayer, ACS:180/Advia:Centaur	7	1,7	—	—	—	—
DPC, Immulite	1	0,2	—	—	—	—
CEDIA	5	1,2	—	—	—	—
Microgenics, CEDIA Theophylline II	1	0,2	—	—	—	—
Roche, Hitachi/Modular P/D (CEDIA)	4	1,0	—	—	—	—
EMIT	20	4,8	6,8	5,3	26,1	5,7
ABX, EMIT Theophylline	6	1,4	—	—	—	—
Dade Behring, EMIT Theophylline Assay (Syva)	14	3,4	6,8	5,1	25,5	9,1

4 – Acide valproïque

Le dosage de l'acide valproïque a été réalisé par 941 laboratoires, soit 52% des laboratoires participants.

A l'examen du tableau VI, on constate que près de 70% des laboratoires utilisent comme technique la polarisation de fluorescence, le plus souvent sur analyseurs Abbott AxSYM ou TDx (54,4% des réponses) ou sur analyseur Roche Integra (13,4% des réponses). Les autres laboratoires utilisant une technique immunoturbidimétrique (14,5%) ou différentes techniques (CEDIA, EMIT...). Il est à noter que la technique EMIT, très utilisée il y a quelques années, n'attire plus en 2004 que 4% des laboratoires (contre 24% en 1998).

Les dispersions inter-laboratoires observées sont faibles (tableau VI) : selon les sérums, les CV vont de 4,4 à 6,4% et de 3,0 à 8,6%, pour un CV global voisin de 5% sur les deux sérums.

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

Acide valproïque (mg/l)		M9		M10	
Techniques, réactifs ou appareils	Nb lab. %	Moyenne (mg/l)	CV (%)	Moyenne (mg/l)	CV (%)
TOUTES TECHNIQUES	941	33,5	5,1	111,0	4,7
IMMUNO-ENZYMO, mesure fluorimétrique	4 0,4	—	—	—	—
Dade Behring, Opus	4 0,4	—	—	—	—
IMMUNO-NEPHELEMETRIE	24 2,6	30,7	6,4	105,6	8,6
Beckman Coulter, Array/Immage	24 2,6	30,7	6,4	105,6	8,6
– Beckman Coulter Array 360	10	33,3	16,1	112,3	6,9
– Beckman Coulter Immage	13	30,9	5,2	100,1	6,4
IMMUNO-TURBIDIMETRIE	136 14,5	35,1	5,1	111,0	4,3
Bayer, Advia 1650	1 0,1	—	—	—	—
Beckman Coulter, Synchron	19 2,0	32,3	6,6	104,4	5,3
Dade Behring, Dimension	114 12,1	35,2	4,9	111,6	3,7
– Dade Behring Dimension ARx/XL/RxL (Max)	32	34,9	3,9	110,5	5,0
– Dade Behring Dimension RxL (Max) HM	30	35,9	4,9	112,0	3,1
– Dade Behring Dimension Xpand (HM)	44	34,7	4,6	111,8	3,3
POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)	646 68,7	33,4	4,4	110,5	4,5
Abbott, TDx/AxSYM (FPIA)	512 54,4	33,7	4,6	111,5	4,7
– Abbott AxSYM	472	33,8	4,5	111,7	4,6
– Abbott TDx (FPIA)	34	32,1	6,7	105,9	8,3
Biomedical Diag. (BMD), TDx (FPIA)	6 0,6	—	—	—	—
Roche, Cobas Integra	126 13,4	32,6	3,5	107,9	3,2
– Roche Cobas Integra 400	42	32,7	3,4	107,1	3,0
– Roche Cobas Integra 700	42	32,9	2,9	108,2	3,5
– Roche Cobas Integra 800	42	32,2	3,5	107,9	3,3
Sigma, TDx (FPIA)	1 0,1	—	—	—	—
CHIMILUMINESCENCE (CLIA)	41 4,4	33,2	7,2	111,6	5,4
Bayer, Advia:Centaur	21 2,2	33,7	6,5	114,5	4,6
DPC, Immulite	20 2,1	32,2	8,6	110,2	6,2
CEDIA	42 4,5	32,2	5,3	116,2	3,0
Microgenics, CEDIA Valproic Acid	3 0,3	—	—	—	—
Olympus, AU system	2 0,2	—	—	—	—
Roche, Hitachi/Modular P/D (CEDIA)	31 3,3	32,5	5,2	116,0	2,6
Thermo Electron, Konelab™ (CEDIA)	6 0,6	—	—	—	—
EMIT	39 4,1	35,6	6,9	117,1	6,1
Dade Behring, Aca	1 0,1	—	—	—	—
Dade Behring, EMIT Valproic Acid Assay (Syva)	38 4,0	35,6	6,9	117,3	6,2
– Roche Cobas Mira, Mira Plus	17	35,7	6,4	117,9	4,5

5 – Phénobarbital

Le dosage du phénobarbital a été réalisé par environ 700 laboratoires, soit 39% des laboratoires participants.

On observe, comme pour l'acide valproïque, une assez grande diversité des techniques (tableau VII). On constate que près de deux-tiers des laboratoires utilisent comme technique la polarisation de fluorescence, le plus souvent sur analyseurs Abbott AxSYM ou TDx (50,4% des réponses) ou sur analyseur Roche Integra (13,3% des réponses). Les autres laboratoires utilisant une technique immuno-turbidimétrique (16,5%) ou différentes techniques (CEDIA, EMIT...). Il est à noter que la technique EMIT, très utilisée il y a quelques années, n'attire plus en 2004 que 5% des laboratoires (contre 21% en 1996).

La dispersion des résultats fournis par les techniques est variable comme le montre le tableau VII ; certaines techniques étant plus homogènes que d'autres, comme l'atteste les CV qui, selon les sérums, vont de 3,7 à 15,4% et de 1,7 à 10,7%.

Tableau VII : Phénobarbital (mg/l) – résultats

Phénobarbital (mg/l)		M9		M10	
Techniques, réactifs ou appareils	Nb lab. %	Moyenne (mg/l)	CV (%)	Moyenne (mg/l)	CV (%)
TOUTES TECHNIQUES	699	12,0	5,6	45,5	6,1
TECHNIQUES CHROMATOGRAPHIQUES (CLHP, CPG)	2 0,3	—	—	—	—
IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrorélectométrique	15 2,1	9,3	9,0	43,4	4,9
Ortho-CD, Vitros	15 2,1	9,3	9,0	43,4	4,9
IMMUNO-ENZYMO, mesure fluorimétrique	8 1,1	—	—	—	—
Dade Behring, Opus	8 1,1	—	—	—	—
IMMUNO-NEPHELEMETRIE	19 2,7	10,5	12,0	43,6	5,2
Beckman Coulter, Array/Image	19 2,7	10,5	12,0	43,6	5,2
– Beckman Coulter Image	11	10,8	8,5	43,6	6,0
IMMUNO-TURBIDIMETRIE	115 16,5	11,5	5,7	45,7	4,9
Beckman Coulter, Synchron	13 1,9	11,1	5,0	42,4	1,7
Dade Behring, Dimension	101 14,4	11,5	5,5	46,3	3,8
– Dade Behring Dimension ARx/XL/RxL (Max)	28	11,9	6,4	46,5	4,5
– Dade Behring Dimension RxL (Max) HM	27	11,4	4,9	46,0	4,4
– Dade Behring Dimension Xpand (HM)	41	11,4	4,2	46,4	3,5
POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)	449 64,2	12,1	4,3	45,2	5,8
Abbott, TDx/AxSYM (FPIA)	352 50,4	12,0	4,4	44,4	5,7
– Abbott AxSYM	322	12,0	4,2	44,7	5,6
– Abbott TDx (FPIA)	27	11,7	4,6	42,5	5,4
Biomedical Diag. (BMD), TDx (FPIA)	4 0,6	—	—	—	—
Roche, Cobas Integra	93 13,3	12,4	3,7	47,4	3,4
– Roche Cobas Integra 400	27	12,6	4,3	47,5	4,5
– Roche Cobas Integra 700	33	12,4	3,3	47,1	3,1
– Roche Cobas Integra 800	33	12,3	2,9	47,6	2,6
CHIMILUMINESCENCE (CLIA)	19 2,7	13,2	15,1	49,6	11,7
Bayer, Advia:Centaur	14 2,0	13,6	15,4	51,1	10,7
DPC, Immulite	5 0,7	—	—	—	—
CEDIA	27 3,9	11,6	12,5	48,0	8,5
Microgenics, CEDIA Phénobarbital II	2 0,3	—	—	—	—
Olympus, AU system	1 0,1	—	—	—	—
Roche, Hitachi/Modular P/D (CEDIA)	18 2,6	11,3	12,6	46,7	8,2
Thermo Electron, Konelab™ Phénobarbital	6 0,9	—	—	—	—
EMIT	36 5,2	13,0	9,9	48,6	7,0
ABX, EMIT Phénobarbital	5 0,7	—	—	—	—
Dade Behring, Aca	4 0,6	—	—	—	—
Dade Behring, EMIT Phénobarbital Assay (Syva)	27 3,9	13,2	10,1	49,7	6,0
– Roche Cobas Mira, Mira Plus	13	13,2	6,9	50,0	6,0

6 – Phénytoïne

Le dosage de la phénytoïne a été réalisé par un petit nombre de laboratoires (environ 200), représentant seulement 11% des laboratoires participants.

On observe une grande diversité des techniques utilisées (tableau VIII). On note, cependant, que la plupart des laboratoires (56%) utilisent des techniques avec mesure de la polarisation de la fluorescence, le plus souvent sur analyseurs Abbott AxSYM ou TDx (39% des laboratoires). Environ 23% des laboratoires utilisent comme technique, l'immuno-turbidimétrie et 7% la technique EMIT. Les autres sont mises en œuvre par moins de 5% des laboratoires.

On observe une bonne maîtrise de ces techniques avec des dispersions inter-laboratoires faibles (selon les sérums, les CV des groupes techniques vont de 4,9 à 6,6% et de 3,7 à 5,9%).

Tableau VIII : Phénytoïne (mg/l) – résultats

Phénytoïne (mg/l)			M9		M10	
Techniques, réactifs ou appareils	Nb lab.	%	Moyenne (mg/l)	CV (%)	Moyenne (mg/l)	CV (%)
TOUTES TECHNIQUES	200		6,6	5,4	22,7	4,3
TECHNIQUES CHROMATOGRAPHIQUES (CLHP, CPG)	4	2,0	—	—	—	—
IMMUNO-ENZYMO, mesure spectrorélectométrique	2	1,0	—	—	—	—
Ortho-CD, Vitros	2	1,0	—	—	—	—
IMMUNO-ENZYMO, mesure fluorimétrique	1	0,5	—	—	—	—
Dade Behring, Opus	1	0,5	—	—	—	—
IMMUNO-NEPHELEMETRIE	7	3,5	—	—	—	—
Beckman Coulter, Array/Image	7	3,5	—	—	—	—
IMMUNO-TURBIDIMETRIE	46	23,0	6,6	6,6	23,7	3,7
Beckman Coulter, Synchron	4	2,0	—	—	—	—
Dade Behring, Dimension	42	21,0	6,6	6,8	23,8	3,3
– Dade Behring Dimension ARx/XL/RxL (Max)	15		6,6	6,5	23,5	3,6
– Dade Behring Dimension Xpand (HM)	16		6,7	5,7	23,9	2,6
POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)	111	55,5	6,6	4,9	22,4	3,3
Abbott, TDx/AxSYM	78	39,0	6,8	4,5	22,4	3,4
– Abbott AxSYM	67		6,8	4,4	22,5	3,7
Biomedical Diag. (BMD), TDx (FPIA)	3	1,5	—	—	—	—
Roche, Cobas Integra	30	15,0	6,5	3,5	22,6	3,2
– Roche Cobas Integra 800	14		6,4	4,3	22,6	3,0
CHIMILUMINESCENCE	5	2,5	—	—	—	—
Bayer, ACS:180/Advia:Centaur	5	2,5	—	—	—	—
CEDIA	5	2,5	—	—	—	—
Microgenics, CEDIA Phenytoin II	1	0,5	—	—	—	—
Roche, Hitachi/Modular D/P (CEDIA)	3	1,5	—	—	—	—
Thermo Electron, Konelab™ Phenytoin	1	0,5	—	—	—	—
EMIT	14	7,0	6,2	5,9	21,6	5,9
Dade Behring, Aca	2	1,0	—	—	—	—
Dade Behring, EMIT Phenytoin Assay (Syva)	12	6,0	6,3	7,5	21,8	6,1

7 – Amikacine

Le dosage de l'amikacine a été réalisé par 239 laboratoires, soit environ 13% des laboratoires participants.

Le tableau IX montre qu'un faible nombre de techniques sont utilisées : FPIA ou EMIT. Pratiquement deux laboratoires sur trois utilisent une technique en polarisation de fluorescence, le plus souvent sur analyseur Abbott TDx (35% des laboratoires) ou Roche Integra (24% des laboratoires) ; environ 31% une technique EMIT, le plus souvent installée sur analyseurs Dade Dimension.

Les résultats appellent peu de remarques :

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

Tableau IX : Amikacine (mg/l) – résultats

Amikacine (mg/l)		M9		M10	
Techniques, réactifs ou appareils	Nb lab. %	Moyenne (mg/l)	CV (%)	Moyenne (mg/l)	CV (%)
TOUTES TECHNIQUES	239	5,8	8,0	25,7	6,3
POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)	158 66,1	5,8	6,8	26,1	4,0
Abbott, TDx	91 38,1	5,5	6,1	25,6	4,8
Biomedical Diag. (BMD), TDx (FPIA)	8 3,3	—	—	—	—
Roche, Cobas Integra	58 24,3	6,1	3,3	26,3	3,2
– Roche Cobas Integra 400	20	6,1	4,1	26,5	2,6
– Roche Cobas Integra 700	19	6,2	4,3	26,4	3,8
– Roche Cobas Integra 800	18	6,1	3,6	26,2	3,5
EMIT	74 31,0	6,0	9,2	24,5	12,4
Dade Behring, EMIT Amikacin (Syva)	71 29,7	6,0	9,8	24,3	12,8
– Dade Behring Dimension ARx/XL/RxL (Max)	15	5,9	9,2	25,0	9,2
– Dade Behring Dimension RxL (Max) HM	11	5,9	12,6	23,1	17,7
– Dade Behring Dimension Xpand (HM)	16	5,8	16,0	23,1	12,9
– Roche Cobas Mira, Mira Plus	12	6,0	5,7	25,9	9,5

8 – Gentamicine

Le dosage de la gentamicine a été réalisé par environ 230 laboratoires, soit par près de 13% des laboratoires participants.

L'examen du tableau X montre que près de deux tiers des laboratoires utilisent une technique FPIA, le plus souvent installée sur analyseurs Abbott AxSYM ou TDx (45% des réponses) ou sur analyseur Roche Integra (18% des réponses). Environ 24% des laboratoires utilisent une technique immuno-turbidimétrique, installée le plus souvent sur analyseurs Dade Dimension (22%). Les autres techniques (EMIT, CEDIA...) sont mises en œuvre par moins de 5% des laboratoires.

Les résultats appellent peu de commentaires : les résultats obtenus sur Abbott AxSYM, Abbott TDx, Roche Integra ou Dade Dimension sont très homogènes et concordants entre eux ; les CV inter-laboratoires sont très faibles (selon les sérums, les CV vont de 2,0 à 5,1% et de 4,8 à 5,3%). A l'inverse, la technique EMIT, peu populaire, affiche des CV supérieurs à 9% sur les deux sérums.

Tableau X : Gentamicine (mg/l) – résultats

Gentamicine (mg/l)		M9		M10	
Techniques, réactifs ou appareils	Nb lab. %	Moyenne (mg/l)	CV (%)	Moyenne (mg/l)	CV (%)
TOUTES TECHNIQUES	228	4,4	4,3	18,9	5,6
IMMUNO-NEPHELEMETRIE	3 1,3	—	—	—	—
Beckman Coulter, Array/Immage	3 1,3	—	—	—	—
IMMUNO-TURBIDIMETRIE	55 24,1	4,5	3,3	19,6	4,5
Beckman Coulter, Synchron	4 1,8	—	—	—	—
Dade Behring, Dimension	51 22,4	4,5	2,0	19,5	4,8
– Dade Behring Dimension ARx/XL/RxL (Max)	19	4,5	3,7	19,7	4,1
– Dade Behring Dimension RxL (Max) HM	14	4,5	3,0	18,8	5,3
– Dade Behring Dimension Xpand (HM)	17	4,5	1,7	19,9	3,9
POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)	147 64,5	4,4	4,0	18,6	5,2
Abbott, TDx/AxSYM	102 44,7	4,4	5,1	18,6	5,3
– Abbott AxSYM	69	4,4	4,2	18,7	4,9
– Abbott TDx (FPIA)	31	4,2	5,5	18,3	5,6
Biomedical Diag. (BMD), TDx (FPIA)	4 1,8	—	—	—	—
Roche, Cobas Integra	40 17,5	4,4	3,1	18,8	5,1
– Roche Cobas Integra 400	14	4,4	3,2	18,0	10,3
– Roche Cobas Integra 700	12	4,5	1,6	18,8	4,3
– Roche Cobas Integra 800	14	4,4	4,5	18,8	4,4
CHIMILUMINESCENCE	6 2,6	—	—	—	—
Bayer, ACS:180/Advia:Centaur	6 2,6	—	—	—	—
CEDIA	2 0,9	—	—	—	—
Microgenics, CEDIA Gentamicin II	1 0,4	—	—	—	—
Roche, Hitachi/Modular P/D (CEDIA)	1 0,4	—	—	—	—
EMIT	10 4,4	5,0	9,4	19,7	18,1
Dade Behring, EMIT Gentamicin assay (Syva)	10 4,4	5,0	9,4	19,7	18,1

9 – Vancomycine

Le dosage de la vancomycine a été réalisé par environ 300 laboratoires, soit 16% des laboratoires participants.

L'examen du tableau XI montre que la grande majorité des laboratoires (plus de 68%) utilisent des techniques avec mesure de la polarisation de fluorescence, le plus souvent sur analyseurs Abbott (AxSYM ou TDx) ou Roche (Integra); les autres laboratoires (environ 25%) utilisent une technique immunoturbidimétrique, le plus souvent installée sur analyseurs Dade Dimension.

On constate une bonne maîtrise de ces techniques (selon les sérums, les CV vont de 4,5 à 7,2% et de 3,2 à 5,0%).

Tableau XI : Vancomycine (mg/l) – résultats

Vancomycine (mg/l)		M9		M10	
Techniques, réactifs ou appareils	Nb lab. %	Moyenne (mg/l)	CV (%)	Moyenne (mg/l)	CV (%)
TOUTES TECHNIQUES	295	7,1	6,9	38,4	6,1
IMMUNO-TURBIDIMETRIE	75 25,4	6,9	5,2	37,4	4,6
Beckman Coulter, Synchron	6 2,0	—	—	—	—
Dade Behring, Dimension	69 23,4	6,8	4,5	37,0	3,7
– Dade Behring Dimension ARx/XL/RxL (Max)	26	6,8	5,7	37,1	4,4
– Dade Behring Dimension RxL (Max) HM	19	7,0	5,5	37,4	4,2
– Dade Behring Dimension Xpand (HM)	21	6,8	3,8	37,3	4,6
POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)	201 68,1	7,3	7,2	38,8	6,1
Abbott, TDx/AxSYM	147 49,8	7,4	7,2	38,0	5,0
– Abbott AxSYM	107	7,3	7,1	38,2	4,6
– Abbott TDx (FPIA)	39	7,4	6,7	37,3	5,3
Biomedical Diag. (BMD), TDx (FPIA)	3 1,0	—	—	—	—
ROCHE, Cobas Integra	50 16,9	7,0	5,6	41,8	3,2
– Roche Cobas Integra 400	16	7,5	12,1	41,5	2,7
– Roche Cobas Integra 700	16	7,2	2,9	42,4	4,9
– Roche Cobas Integra 800	18	6,9	7,6	42,1	2,5
CHIMILUMINESCENCE	6 2,0	—	—	—	—
Bayer, ACS:180/Advia:Centaur	6 2,0	—	—	—	—
EMIT	9 3,1	—	—	—	—
Dade Behring, EMIT Vancomycin assay (Syva)	9 3,1	—	—	—	—

10 – Quinidine

La quinidine est un alcaloïde naturel utilisé dans la prévention et le traitement des arythmies cardiaques. La surveillance du traitement par cette molécule est indispensable en raison d'une marge thérapeutique étroite et de l'extrême variabilité du métabolisme individuel de la quinidine.

Le dosage de cet antiarythmique a été réalisé par seulement une vingtaine de laboratoires, soit 1% des laboratoires participants.

Les techniques (peu nombreuses) permettant ce dosage font appel soit à la FPIA, le plus souvent sur analyseurs Abbott (AxSYM ou TDx), soit à la CLHP.

L'examen du tableau XII montre les résultats fournis par ces techniques. Ces résultats sont donnés à titre indicatif compte tenu du faible nombre d'utilisateurs (inférieur à 10).

Tableau XII : Quinidine (mg/l) – résultats

Quinidine (mg/l)		M9		M10	
Techniques, réactifs ou appareils	Nb lab. %	Moyenne (mg/l)	CV (%)	Moyenne (mg/l)	CV (%)
TOUTES TECHNIQUES	19	1,5	10,0	7,4	10,6
TECHNIQUES CHROMATOGRAPHIQUES (CLHP, CPG)	8 42,1	1,5	10,9	7,2	12,5
POLARISATION DE FLUORESCENCE (FPIA)	9 47,4	1,6	12,1	7,5	8,7
Abbott, TDx/AxSYM	6 31,6	1,6	10,7	7,8	6,5
Roche, Cobas Integra	1 5,3	—	—	—	—
EMIT	1 5,3	—	—	—	—
Dade Behring, EMIT Quinidin assay (Syva)	1 5,3	—	—	—	—

Conclusion

L'examen des résultats montre une bonne maîtrise des techniques de dosage des médicaments de cette opération, avec une dispersion inter-laboratoires observée (CV toutes techniques) le plus souvent inférieure à 7%, ce qui est tout à fait remarquable ; une exception cependant, les problèmes de taux bas pour le lithium et surtout pour la digoxine où la dispersion des résultats est plus importante.

Glossaire

CEDIA : Cloned enzyme donor immunoassay
CLHP : Chromatographie liquide haute performance
CLIA : Chemiluminescence immunoassay
CPG : Chromatographie en phase gazeuse
ECLIA : Electrochemiluminescence immunoassay
EMIT : Enzyme-multiplied immuno technique
FPIA : Fluorescence polarization immunoassay

Références

- (1) Fiches de transparence – Système respiratoire / Asthme – 1999 - Haute autorité de Santé.
- (2) Recommandations pour le suivi médical des patients asthmatiques adultes et adolescents – Septembre 2004 - Haute autorité de Santé.