

Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale

Plombémie	15PLO1	2015
-----------	--------	------

Jullet 2016

Jean-Marc HATTCHOUËL (ANSM)
Olivier GUILLARD (Université - Poitiers)
Alain PINEAU (Faculté de pharmacie - Nantes)

Expédition : 04/02/2015

Clôture : 02/03/2015

Edition des comptes rendus individuels : 05/06/2015

Echantillons & paramètre contrôlé :

– PLO-15-01, PLO-15-02, PLO-15-03, PLO-15-04, PLO-15-05 : Plombémie

Nombre de laboratoires concernés* : **32**

Nombre de laboratoires participants** : **30**

* Laboratoires ayant déclaré à l'ANSM pratiquer les 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 « plombémie » a eu lieu en février 2015. Les laboratoires ont reçu cinq échantillons sanguins pour dosage du plomb. Vingt-huit laboratoires (sur les 30 participants) ont effectué les analyses de plomb dans le sang (plombémie).

Les résultats ont montré que le dosage du plomb est maîtrisé par la majorité des laboratoires. Les deux méthodes analytiques (ICP-MS et SAA-ET) conduisent à des valeurs moyennes de plombémie mesurée proches. Néanmoins, l'ICP-MS se distingue par une moindre dispersion du dosage sur la gamme de concentrations testées lors de cette année 2015 (entre 15 et 250 µg/L).

Au regard du seuil réglementaire de déclaration obligatoire des cas de saturnisme infantile, abaissé à 50 µg/L, tant au niveau national (au lieu du seuil de 100 µg/L précédemment applicable) qu'international, ces deux méthodes permettent un suivi correct des populations pour lesquelles une surveillance peut s'imposer (enfant, travailleur, femme enceinte...).

Définition des échantillons

Les échantillons ont été fabriqués à partir de pools de sang humain surchargés ou non en plomb (tableau I).

tableau I - définition des échantillons

Echantillons	Définition des échantillons
PLO-15-01	-
PLO-15-02	PLO-15-01 + surcharge
PLO-15-03	PLO-15-01 + surcharge
PLO-15-04	PLO-15-01 + surcharge
PLO-15-05	PLO-15-01 + surcharge

Méthode statistique et expression des résultats

Les laboratoires devaient reporter les plombémies mesurées en $\mu\text{g/L}$ et/ou en $\mu\text{mol/L}$.

L'analyse statistique s'applique par échantillon, à l'ensemble des résultats et à l'intérieur de chaque groupe de méthodes. 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 et des erreurs de conversion (c'est-à-dire quand le résultat en $\mu\text{g/L}$ ne correspond pas à celui en $\mu\text{mol/L}$) ;
- 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.

Dans les tableaux et figures, les résultats sont exprimés en $\mu\text{g/L}$. Dans les tableaux :

- N, représente l'effectif brut ;
- Moyenne, la moyenne robuste ;
- CV, le coefficient de variation en %, calculé à partir de l'écart-type robuste ;
- Q1, le 1^{er} quartile, Q3, le 3^{ème} quartile et Intervalle IQ, l'intervalle interquartiles (Q3 - Q1).

Dans les comptes-rendus individuels, des limites acceptables sont utilisées pour apprécier les résultats obtenus par chaque laboratoire. Les limites d'acceptabilité retenues sont celles préconisées par Taylor et Briggs [1] qui sont de $\pm 30 \mu\text{g/L}$ à $100 \mu\text{g/L}$ et de $\pm 50 \mu\text{g/L}$ à $600 \mu\text{g/L}$. Les limites calculées pour chaque concentration permettent de délimiter de part et d'autre de la cible un intervalle à l'intérieur duquel un résultat est considéré comme « satisfaisant ».

Résultats des participants

Pour cette opération 2015, 28 laboratoires ont effectué le dosage du plomb (tableau II) sur les 32 inscrits. Concernant les quatre laboratoires qui n'ont pas « participé », deux ont reçu les échantillons sans répondre et deux ont annoncé ne plus réaliser cet examen.

Les demandes de dosage de plombémie diminuant, de moins en moins de laboratoires déclarent effectuer cet examen (32 inscrits en 2015 contre 40 en 2013 et 45 en 2011).

Suivant les recommandations du Haut conseil de la santé publique (HCSP) publiées en juin 2014 [2], les autorités sanitaires ont décidé d'abaisser de 100 à $50 \mu\text{g/L}$ la concentration en plomb dans le sang (plombémie) définissant le saturnisme chez l'enfant, impliquant une déclaration obligatoire du cas et déclenchant une enquête environnementale et des mesures de protection.

Ce seuil de $50 \mu\text{g/L}$, applicable en France depuis le 17 juin 2015 (en remplacement du seuil précédent de $100 \mu\text{g/L}$) [3], est également le seuil retenu au niveau international [4, 5].

Les résultats par échantillon toutes méthodes confondues et par méthode de dosage sont détaillés dans le tableau II. Les figures 1 à 2 détaillent respectivement les résultats en fonction de la méthode et en fonction de l'échantillon.

La gamme des concentrations testées (entre 15 et 250 µg/L) couvre l'ensemble des situations rencontrées tant en pédiatrie qu'en surveillance professionnelle.

Les méthodes analytiques utilisées sont la spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (SAA-ET), qui reste la plus utilisée (54% des participants) et la spectrométrie de masse couplée avec une torche à plasma (ICP-MS : inductively coupled plasma – mass spectrometry), utilisée par 46% des participants. Ces pourcentages sont comparables à ceux observés en 2014, respectivement 58 et 42%. Cependant l'implantation croissante de l'ICP-MS se confirme [6, 7].

L'analyse des données, présentées dans le tableau II, montre que les moyennes sont proches entre les méthodes ICP-MS et SAA-ET sur toute la gamme des concentrations mesurées, avec concordance entre moyenne et médiane. Quel que soit l'échantillon, les moyennes en ICP-MS et SAA-ET ne diffèrent pas significativement au seuil de 5 % (test t de Student).

Sur la gamme des concentrations testées (15 à 250 µg/L), le CV sur l'ensemble des résultats (toutes méthodes confondues) est compris entre 11 et 25% pour une plombémie < 50 µg/L, de l'ordre de 10% pour une plombémie voisine 70 µg/L et compris entre 11 et 13% pour les plombémies > 100 µg/L. Néanmoins, on peut remarquer que les CV sont dans l'ensemble plus faibles en ICP-MS qu'en SAA-ET. Les écarts les plus importants sont observés pour les concentrations les plus basses. Ainsi, le CV est voisin de 8 - 9% en ICP-MS contre 16 - 36% en SAA-ET pour une plombémie inférieure à 50 µg/L et il évolue de 7 à 11% en ICP-MS contre 13 à 16% en SAA-ET pour les concentrations > 50 µg/L.

Sur la gamme de concentrations testées, l'ICP-MS montre de meilleurs résultats en termes de précision du dosage (moindre dispersion des résultats), comme l'objectivent les différents paramètres statistiques figurant dans le tableau II et les figures 1 à 2. L'analyse des paramètres Q1, Q3 et de l'intervalle IQ, associée aux deux figures, conforte l'exploitation des données des années précédentes [6, 7].

Le tableau III détaille les appareils utilisés lors de cette année 2015 pour les deux méthodes analytiques SAA-ET et ICP-MS. Ces chiffres sont peu différents de ceux observés en 2014.

tableau II – Plombémies mesurées (µg/L) – résultats par échantillon et par méthode analytique

Méthodes	N	Moyenne	CV	Médiane	Minimum	Maximum	Q1	Q3	Intervalle IQ
Echantillon PLO-15-01									
Toutes méthodes	28	15,5	24,7%	14,7	8,4	26,0	13,5	18,0	4,5
• SAA-ET	15	16,4	35,7%	16,4	8,4	26,0	11,5	20,7	9,2
• ICP-MS	13	14,7	9,3%	14,4	13,1	19,6	13,9	15,4	1,5
Echantillon PLO-15-02									
Toutes méthodes	28	36,0	10,9%	36,7	27,0	62,0	33,9	39,4	5,5
• SAA-ET	15	35,3	15,9%	37,0	27,0	62,0	30,8	39,4	8,6
• ICP-MS	13	36,6	7,9%	36,4	31,6	40,5	35,0	38,1	3,1
Echantillon PLO-15-03									
Toutes méthodes	28	68,6	9,7%	68,85	49,4	127,0	63,5	73,8	10,3
• SAA-ET	15	67,4	13,4%	69,0	49,4	127,0	60,1	72,5	12,4
• ICP-MS	13	69,6	7,5%	68,7	63,0	75,9	66,5	75,0	8,5
Echantillon PLO-15-04									
Toutes méthodes	28	115,4	12,6%	114,8	88,2	232,0	105,7	127,7	22,0
• SAA-ET	15	112,5	15,7%	114,1	88,2	232,0	100,9	128,0	27,1
• ICP-MS	13	117,7	10,8%	115,4	99,8	136,5	110,0	127,4	17,4
Echantillon PLO-15-05									
Toutes méthodes	28	231,7	11,2%	233,5	177,0	404,0	215,9	250,1	34,2
• SAA-ET	15	226,9	16,3%	226,8	177,0	404,0	203,0	265,0	62,0
• ICP-MS	13	237,3	7,3%	235,0	215,8	262,0	222,4	249,0	26,6

Abréviations utilisées :

SAA-ET : Spectrométrie d'absorption atomique électrothermique.

ICP-MS (Inductively coupled plasma - mass spectrometry) : Spectrométrie de masse couplée avec une torche à plasma.

tableau III – Appareils utilisés – nombre de laboratoires (n) par méthode analytique

Méthode analytique	
Appareil	n
SAA-ET	
Hitachi, Z-5000	1
Perkin Elmer, AAnalyst 600	3
Perkin Elmer, AAnalyst 800	1
Perkin Elmer, PinAAcle 900 series	1
Thermo Scientific, M series	2
Unicam, SolAAr system	1
Varian, SpectrAA 220Z / 880Z	2
Varian (Agilent), SpectrAA 240-Z AA w/GTA	4
Total SAA-ET	15
ICP-MS	
Agilent, 7500 series ICP-MS	3
Agilent, 7700 series ICP-MS	2
Perkin Elmer, ELAN DRC-e	3
Perkin Elmer, NexION 300X	2
Thermo Scientific, X series II	2
Varian, 810/820-MS	1
Total ICP-MS	13
Total	28

figure 1 : Plombémie ($\mu\text{g/L}$) – Méthode SAA-ET, boîtes à moustaches par échantillons.

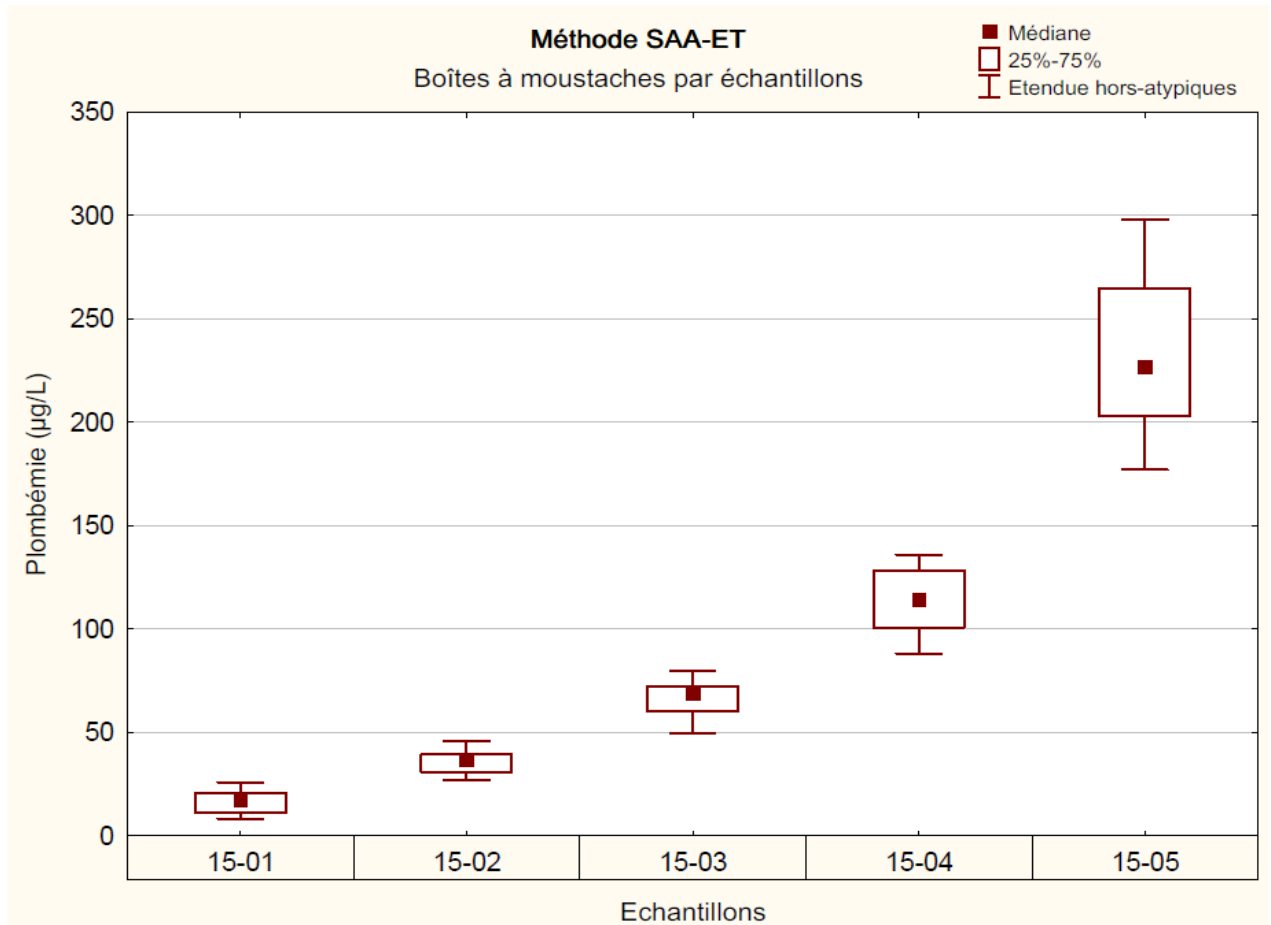
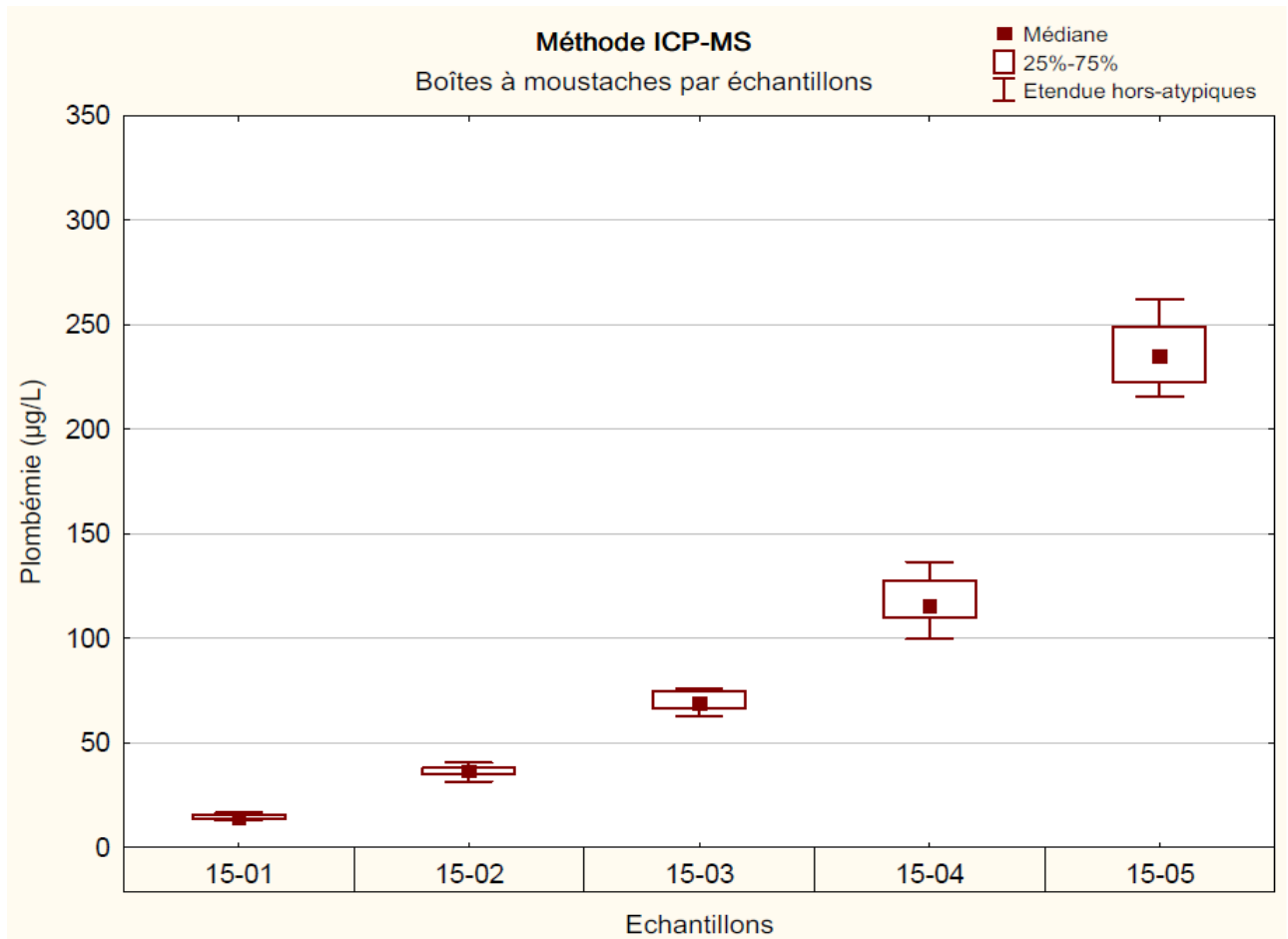


figure 2 : Plombémie ($\mu\text{g/L}$) – Méthode ICP-MS, boîtes à moustaches par échantillons.



Accréditation et contrôle de qualité

Depuis le 1^{er} janvier 2012, les laboratoires réalisant des déterminations de concentration du plomb dans le sang total (plombémies) ont obligation d'être accrédités (par le Cofrac) pour pouvoir effectuer les dosages [8, 9].

Pour être accrédité, le laboratoire doit remplir les conditions de la norme NF EN ISO 15189 en termes d'exigences particulières concernant la qualité et la compétence, pour les laboratoires de biologie médicale, ainsi que les obligations prévues par l'arrêté du 15 décembre 2009 [9].

Un document Cofrac SH REF 20 « *Exigences spécifiques et recommandations d'accréditation en plombémie* » [10] définit les exigences techniques et organisationnelles à satisfaire par les laboratoires réalisant les dosages de plombémie, dans le cadre de leur accréditation, et ce conformément et en application de la réglementation en vigueur en la matière [8, 9].

Ce référentiel rappelle, entre autres, « [...] l'obligation de participation pour le laboratoire à au moins une campagne de comparaison inter-laboratoires tous les 2 mois, sur 3 matériaux de contrôle ("échantillons") sanguins différents et individualisés, avec un nombre significatif de participants ».

Par ailleurs, la loi n°2013-442 du 30 mai 2013 portant réforme de la biologie médicale impose par l'article L6221-9 du Code de la santé publique, à chaque laboratoire de biologie médicale, de faire procéder au contrôle de la qualité des résultats des examens de biologie médicale qu'il réalise par des organismes d'évaluation externe de la qualité (OEEQ).

Il appartient donc à chaque laboratoire engagé dans le processus d'accréditation, pour répondre aux exigences du Cofrac, de faire procéder au contrôle de la qualité des résultats des examens de biologie médicale qu'il réalise par des OEEQ. Le laboratoire accrédité doit participer à au moins un circuit de comparaisons inter-laboratoires tous les deux mois, ce circuit portant au moins sur trois matériaux de contrôle sanguins distincts.

Conclusion

Le dosage du plomb est maîtrisé par la majorité des laboratoires de biologie médicale français. Les deux méthodes analytiques (ICP-MS et SAA-ET) conduisent à des valeurs moyennes de plombémie mesurée proches et non statistiquement différentes au seuil de 5% pour des concentrations évoluant de 15 à 250 µg/L. Comme les années précédentes et sur l'ensemble des valeurs de plombémies testées, l'ICP-MS confirme une moindre dispersion des résultats.

Au regard du seuil réglementaire de 50 µg/L en vigueur depuis juin 2015 (en remplacement du seuil précédent de 100 µg/L), ces deux méthodes permettent un suivi correct des populations pour lesquelles une surveillance peut s'imposer (enfant, travailleur, femme enceinte...).

Bibliographie

1. Taylor A. and Briggs RJ. An external quality assessment scheme for trace elements in biological fluids. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*. 1986 (1); 391-395.
2. Haut conseil de la santé publique (HCSP) – Rapport « Expositions au plomb : détermination de nouveaux objectifs de gestion ». Juin 2014. Disponible sur www.hcsp.fr
3. Arrêté du 8 juin 2015 modifiant le modèle de la fiche de notification figurant à l'annexe 27 de l'arrêté du 22 août 2011 relatif à la notification obligatoire des maladies infectieuses et autres maladies mentionnées à l'article D.3113-7 du code de la santé publique. *JORF* du 16 juin 2015. Disponible sur www.legifrance.gouv.fr
4. CDC. Low Level Lead Exposure Harms Children: A Renewed Call for Primary Prevention. Report of the Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention. Centers for Disease Control and Prevention (January 4, 2012). Disponible sur <http://www.cdc.gov>
5. Betts KS. CDC Updates Guidelines for Children's Lead Exposure. *Environ Health Perspect*. 2012 (7) : A268.
6. Pineau A, Otz J, Guillard O, Fauconneau B, Dumont G, François-Burg E. Interlaboratory comparison study on lead in blood, in external quality assessment schemes since 1996: a progress report. *Toxicol Mech Methods*. 2014 ; 24 (6) : 396-403.
7. Pineau A, Otz J, Guillard O, Fauconneau B, Dumont G, François-Burg E. L'évaluation externe de la qualité des analyses de plombémie organisée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé : bilan de 15 années de contrôle. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2014 (1) ; 49-56.

8. Décret n° 2009-1570 du 15 décembre 2009 relatif au contrôle du risque chimique sur les lieux de travail. *Journal officiel de la République française* du 17 décembre 2009. Disponible sur www.legifrance.gouv.fr
9. Arrêté du 15 décembre 2009 relatif aux contrôles du respect des valeurs limites biologiques fixées à l'article R. 4412-152 du code du travail pour les travailleurs exposés au plomb et à ses composés et aux conditions d'accréditation des laboratoires chargés des analyses. *Journal officiel de la République française* du 17 décembre 2009. Disponible sur www.legifrance.gouv.fr
10. Comité Français d'Accréditation (COFRAC) - Exigences spécifiques et recommandations d'accréditation en plombémie. Document SH REF 20 (révision 00 - Juin 2010). Disponible sur www.cofrac.fr