

Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale

Plombémie	17PLO1	2017
-----------	--------	------

Mai 2018

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

Expédition : 13/09/2017
Clôture : 09/10/2017
Edition des comptes rendus individuels : 24/11/2017
Echantillons & paramètre contrôlé :

– PLO-17-01, PLO-17-02, PLO-17-03, PLO-17-04, PLO-17-05 : Plombémie

Nombre de laboratoires concernés* : **29**
Nombre de laboratoires participants** : **29**

* Laboratoires ayant déclaré à l'ANSM pratiquer le(s) examen(s) concerné(s) 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 septembre 2017. Les laboratoires ont reçu cinq échantillons sanguins pour dosage du plomb. Vingt-six laboratoires (sur les 29 participants) ont effectué les mesures de plombémie.

Les résultats ont montré que la mesure de la plombémie est dans l'ensemble maîtrisée par les laboratoires et ce, sur la gamme de concentrations testées (entre 20 et 250 µg/L).

Les données ont montré également que pour un même échantillon, les deux méthodes analytiques, ICP-MS et SAA-ET, conduisent à des valeurs moyennes de plombémie mesurée très proches et cohérents pour les seuils de déclaration actuels. Néanmoins, l'ICP-MS se distingue, comme les années précédentes, par une meilleure précision, surtout dans les concentrations basses (< 50 µg/L).

On note qu'une proportion de plus en plus importante de laboratoires, environ 2/3 des laboratoires contrôlés en 2017, sont équipés en ICP-MS, peut-être parce que l'ICP-MS présente l'avantage d'être plus robuste, plus précise que la SAA-ET, surtout dans les concentrations basses (< 50 µg/L).

Les deux méthodes donnent des résultats équivalents pour les seuils d'alerte actuels et permettent habituellement un suivi correct des populations pour lesquelles une surveillance peut s'imposer (enfant, travailleur, femme enceinte...). Le choix de la méthode d'analyse à utiliser dépendant des objectifs recherchés.

Ce Contrôle national de qualité en Plombémie, unique évaluation externe de la qualité française, permet d'évaluer annuellement la performance des laboratoires et des méthodes utilisées, au regard des niveaux de référence (seuils déclaratifs).

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

Echantillon	Définition des échantillons
PLO-17-01	-
PLO-17-02	PLO-17-01 + surcharge
PLO-17-03	PLO-17-01 + surcharge
PLO-17-04	PLO-17-01 + surcharge
PLO-17-05	PLO-17-01 + surcharge

Méthode statistique et expression des résultats

Les laboratoires devaient reporter les plombémies mesurées en µg/L et/ou en µmol/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 : 2015 (*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 µg/L ne correspond pas à celui en µmol/L) ;
- calcul de la moyenne robuste et de l'écart-type robuste par application de l'algorithme A de la norme ;
- 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 µg/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, Q2, la médiane, 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 ±30 µg/L à 100 µg/L et de ±50 µg/L à 600 µg/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 ».

Rappel des nouveaux objectifs de gestion des expositions au plomb

En 2015, la Direction générale de la santé a décidé d'abaisser le seuil de plombémie définissant le saturnisme infantile et impliquant la déclaration obligatoire du cas auprès des autorités sanitaires, à 50 µg/L (en remplacement du précédent seuil de 100 µg/L) [2].

Ce seuil de 50 µg/L est également le seuil retenu au niveau international [3, 4].

L'abaissement de ce seuil fait suite aux recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) de 2014 [5], qui soulignent les effets nocifs du plomb pour des plombémies inférieures à 100 µg/L, proposant deux niveaux de plombémies pour organiser la prévention du saturnisme infantile :

- un niveau d'intervention rapide de 50 µg/L, impliquant la déclaration obligatoire du cas (définition du saturnisme infantile) ;
- un niveau de vigilance de 25 µg/L.

Cette baisse des valeurs de plombémie d'intervention à prendre en compte amène en conséquence à surveiller la capacité analytique des laboratoires vis-à-vis de ces nouveaux niveaux de référence.

Résultats des participants

Pour cette opération 2017, 26 laboratoires ont effectué les mesures de plombémie (tableau II) sur les 29 inscrits. Ce chiffre est comparable à celui de 2016 (où 27 laboratoires avaient effectué le dosage). Concernant les trois laboratoires qui n'ont pas « participé », ils ont déclaré ne plus réaliser cet examen.

De moins en moins de laboratoires déclarent effectuer cet examen (diminution des demandes de dosage du plomb, restructuration des LBM dans le cadre de l'accréditation). Entre 2011 et 2017, le nombre de laboratoires inscrits pour cet examen a diminué de 35 %.

Les résultats par échantillon toutes méthodes confondues et par méthode analytique sont détaillés dans les tableaux II à VI. La figure 1 représente les résultats sous forme de « boîtes à moustaches » en fonction des méthodes analytiques. La figure 2 représente les coefficients de variation (CV) par méthode analytique en fonction de la plombémie mesurée en 2016 et 2017.

La gamme des concentrations testées (comprise entre 20 et 250 µg/L) couvre l'ensemble des situations rencontrées tant en pédiatrie qu'en surveillance professionnelle.

Les méthodes de dosage sont de deux types :

- d'une part, la spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (SAA-ET) utilisée par 10 laboratoires, soit 38 % des participants (contre 44 % en 2016 et 54 % en 2015) ;
- d'autre part, la spectrométrie de masse couplée avec une torche à plasma (ICP-MS) utilisée par 16 laboratoires, soit 62 % des participants (contre 56 % en 2016 et 46 % en 2015).

L'implantation croissante de l'ICP-MS, constatée ces dernières années [6, 7], s'est confirmée cette année et fait de l'ICP-MS, la méthode la plus employée pour le dosage de la plombémie.

L'analyse des données, présentées dans les tableaux II à VI, montre que les moyennes sont proches entre les méthodes ICP-MS et SAA-ET sur toute la gamme des concentrations mesurées. 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 (20 à 250 µg/L), le CV sur l'ensemble des résultats toutes méthodes confondues est compris entre 9 et 16 % pour les plombémies inférieures à 50 µg/L (tableaux II et V) et entre 6 et 8 % pour les plombémies supérieures à 50 µg/L (tableaux III, IV et VI). Néanmoins, on peut remarquer que les CV sont dans l'ensemble plus faibles en ICP-MS qu'en SAA-ET. Les différences de CV les plus importantes sont observées pour les concentrations les plus basses. Ainsi, pour les plombémies inférieures à 50 µg/L, le CV en ICP-MS est de l'ordre ou inférieur à 10 %, alors qu'en SAA-ET, le CV est supérieur à 10 % (voire proche de 30 % pour la concentration la plus basse, de l'ordre de 20 µg/L).

Pour les concentrations supérieures à 50 µg/L, les CV des méthodes ICP-MS et SAA-ET sont proches et inférieurs à 10 % pour les deux méthodes.

La figure 2 objective ces différentes constatations et montre par rapport au contrôle de 2016, où les concentrations testées étaient proches de celles de 2017, une amélioration sensible des CV des méthodes analytiques. Toutefois, les résultats en ICP-MS sont plus performants, les CV sont de l'ordre ou inférieurs à 10 % pour l'ensemble des concentrations testées.

Cela n'exclut pas les difficultés de dosage rencontrées par certains laboratoires, se traduisant par des problèmes de justesse sur l'ensemble des concentrations ou ponctuellement sur un niveau (cf. figure 1).

Le tableau VII détaille les appareils utilisés lors de cette année 2017 pour les deux méthodes SAA-ET et ICP-MS. Hormis la baisse du nombre d'instruments SAA-ET utilisés (- 2 instruments), ce contrôle 2017 a vu par rapport à 2016 l'utilisation de nouveaux systèmes, tels que : Perkin Elmer AAnalyst 600 (1 utilisateur), Agilent 7800 (1 utilisateur), Agilent 8800 Triple Quadrupole (1 utilisateur), Perkin Elmer NexION 350D (2 utilisateurs).

Conclusion

Les données montrent que, pour un même échantillon sanguin, les deux méthodes analytiques, ICP-MS et SAA-ET, permettent de mesurer des concentrations moyennes très proches et ce, pour des concentrations inférieures à 50 µg/L.

Les mesures réalisées en ICP-MS sont performantes, notamment pour des plombémies modérées très inférieures à 100 µg/L. Une proportion de plus en plus importante de laboratoires, environ 2/3 des laboratoires contrôlés en 2017, sont équipés en ICP-MS. Cette technique permet de mesurer avec une bonne précision les plombémies inférieures à 50 µg/L.

La SAA-ET, utilisée par environ 1/3 des participants, reste une technique d'analyse performante pour des plombémies de l'ordre ou supérieure à 100 µg/L. Pour des concentrations plus basses, la SAA-ET donne des résultats moyens comparables à l'ICP-MS mais avec une moins bonne précision, surtout dans les concentrations inférieures à 50 µg/L.

Cette différence de précision n'est pas négligeable dans l'objectif d'une surveillance médicale et biologique d'un saturnisme infantile. Cette surveillance est indispensable du fait de l'impact majeur du plomb sur le système nerveux en développement [5].

Ce Contrôle national de qualité en Plombémie permet, annuellement, de dresser le bilan des performances des laboratoires et des méthodes utilisées, notamment au regard des niveaux de référence (seuils de déclaration). Il exerce son rôle pleinement à condition de traiter les échantillons du contrôle comme des échantillons de patients.

tableau II – Plombémies mesurées (µg/L) – résultats, échantillon PLO-17-01

Méthode	N	Moyenne	CV	Min.	Max.	Q1	Q2	Q3	Intervalle IQ
Toutes méthodes	26	19,8	15,9 %	10,2	31,7	18,1	19,7	22,0	3,9
- SAA-ET	10	20,8	26,1 %	10,2	31,7	16,6	21,2	22,8	6,2
- ICP-MS	16	19,2	9,5 %	15,1	24,2	18,2	18,9	20,3	2,3

tableau III – Plombémies mesurées (µg/L) – résultats, échantillon PLO-17-02

Méthode	N	Moyenne	CV	Min.	Max.	Q1	Q2	Q3	Intervalle IQ
Toutes méthodes	26	84,2	7,9 %	69,9	101,7	81,4	83,5	87,0	5,6
- SAA-ET	10	86,8	8,9 %	73,7	98,0	83,5	85,6	91,0	7,5
- ICP-MS	16	82,7	7,6 %	69,9	101,7	79,5	82,7	85,0	5,5

tableau IV – Plombémies mesurées (µg/L) – résultats, échantillon PLO-17-03

Méthode	N	Moyenne	CV	Min.	Max.	Q1	Q2	Q3	Intervalle IQ
Toutes méthodes	26	248,8	6,0 %	196,0	324,2	242,0	248,9	260,0	18,0
- SAA-ET	10	252,7	6,6 %	196,0	273,0	246,6	253,0	264,5	17,9
- ICP-MS	16	246,3	5,3 %	204,3	324,2	240,5	246,2	251,2	10,7

tableau V – Plombémies mesurées (µg/L) – résultats, échantillon PLO-17-04

Méthode	N	Moyenne	CV	Min.	Max.	Q1	Q2	Q3	Intervalle IQ
Toutes méthodes	26	45,7	8,9 %	36,2	59,9	43,0	45,6	48,0	5,0
- SAA-ET	10	45,7	10,7 %	41,0	59,9	42,1	44,8	50,0	7,9
- ICP-MS	16	45,9	7,4 %	36,2	55,7	44,0	46,1	47,8	3,8

tableau VI – Plombémies mesurées (µg/L) – résultats, échantillon PLO-17-05

Méthode	N	Moyenne	CV	Min.	Max.	Q1	Q2	Q3	Intervalle IQ
Toutes méthodes	26	139,6	7,7 %	109,5	181,5	132,6	140,9	144,4	11,8
- SAA-ET	10	142,5	7,9 %	126,3	155,0	138,8	143,3	151,0	12,2
- ICP-MS	16	137,4	7,2 %	109,5	181,5	131,8	138,3	143,1	11,3

tableau VII – Appareils utilisés – nombre de laboratoires (n) par méthode analytique, 2016 vs 2017

Méthode analytique Appareil	2016 n	2017 n	Delta
SAA-ET	12	10	-2
Hitachi, Z-5000	1	0	-1
Perkin Elmer, AAnalyst 100	1	0	-1
Perkin Elmer, AAnalyst 600	0	1	+1
Perkin Elmer, AAnalyst 800	1	1	0
Perkin Elmer, PinAAcle 900	1	1	0
Thermo Fisher, M series	1	1	0
Unicam, SolAAr system	1	1	0
Varian, SpectrAA 220Z / 880Z	2	2	0
Varian, SpectrAA 240-Z AA w/GTA	4	3	-1
ICP-MS	15	16	+1
Agilent, 7500 Series	2	1	-1
Agilent, 7700 Series	2	2	0
Agilent, 7800	0	1	+1
Agilent, 7900	1	0	-1
Agilent, 8800 Triple Quadrupole (MS/MS mode)	0	1	+1
Perkin Elmer, ELAN DRC-e	2	2	0
Perkin Elmer, NexION 300X	3	3	0
Perkin Elmer, NexION 350D	0	2	+2
Thermo Fisher, X series II	3	2	-1
Thermo Fisher, iCAP Qc	1	2	+1
Varian, 810/820-MS	1	0	-1
Total	27	26	-1

figure 1 : Comparaison des méthodes analytiques, boîtes à moustaches par échantillons

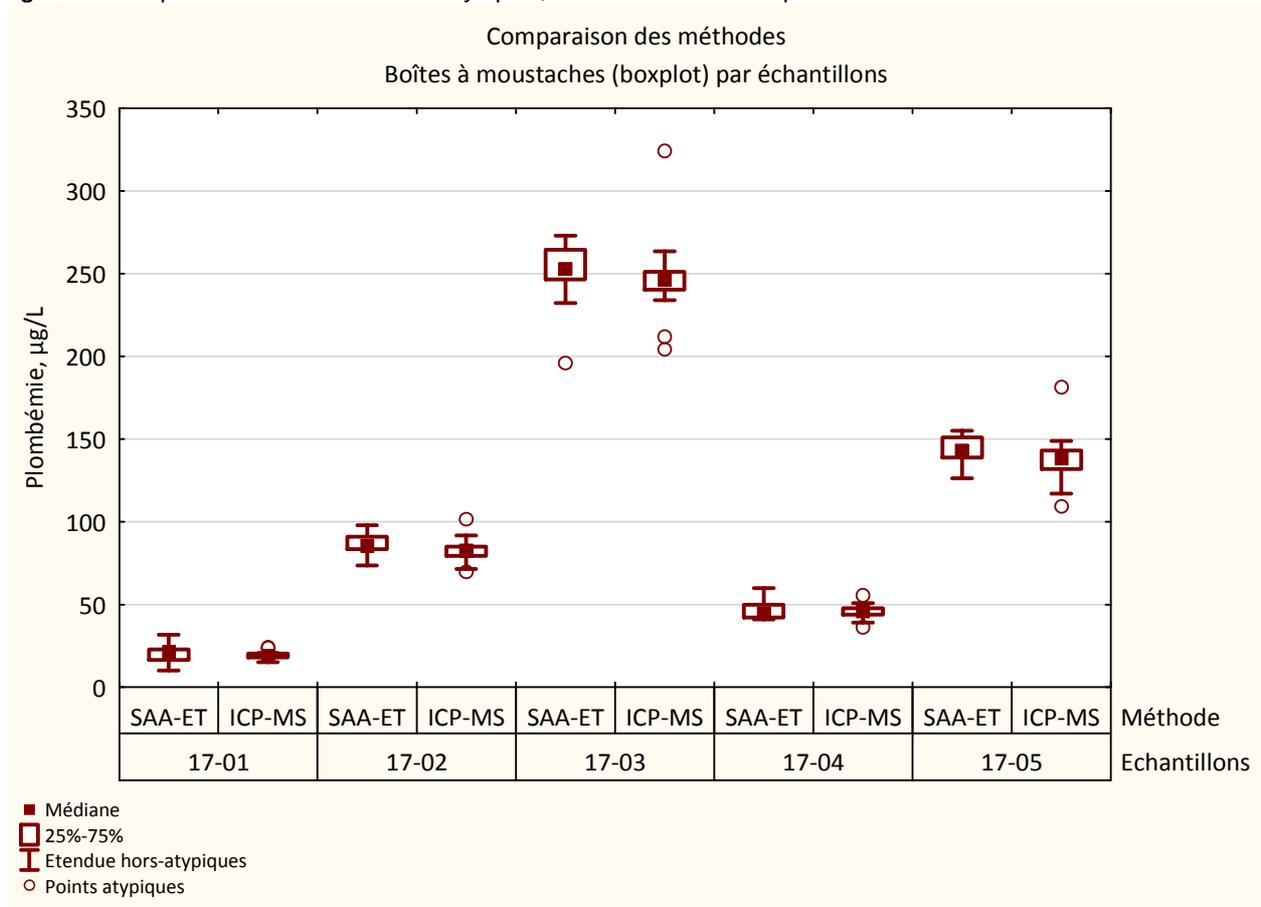
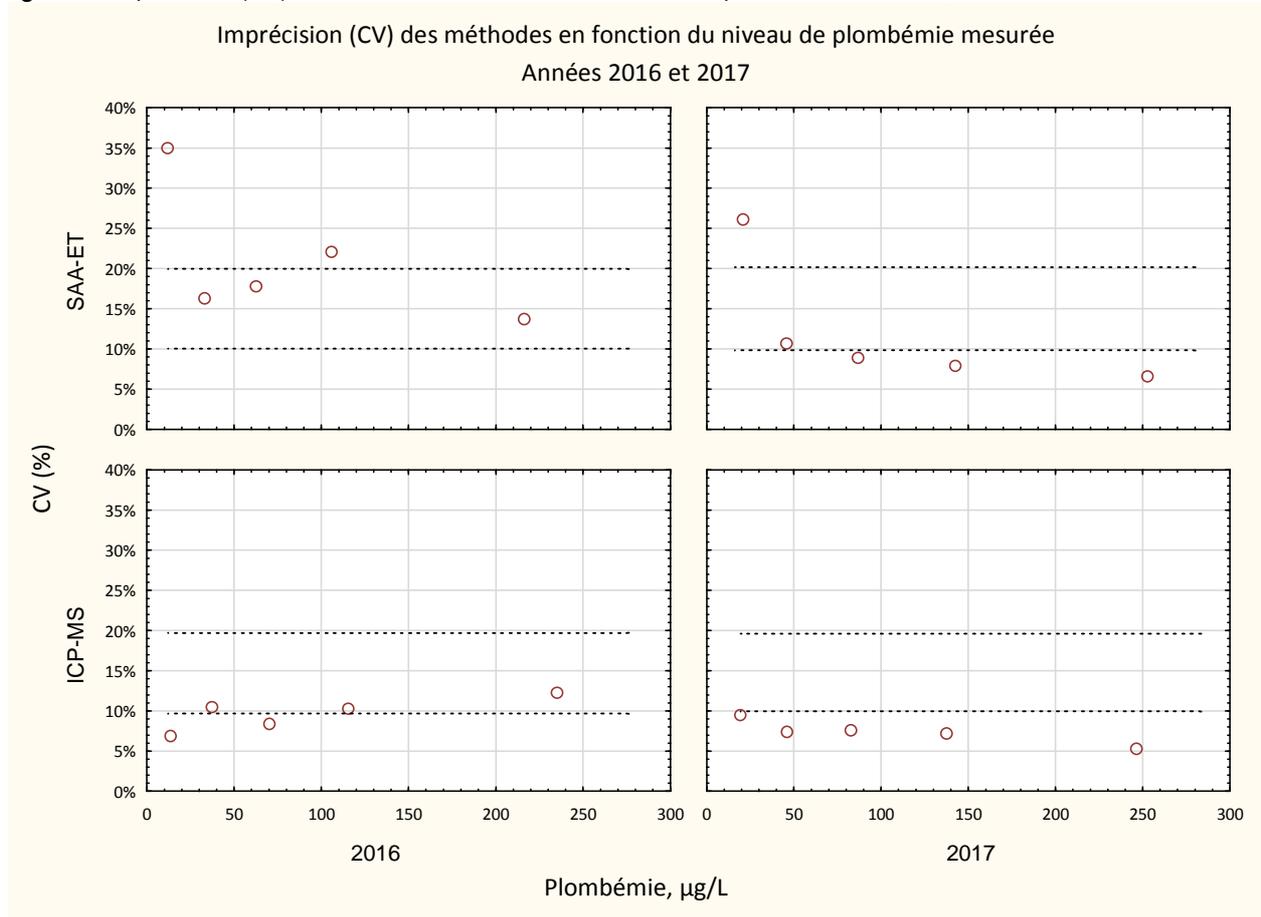


figure 2 : Imprécision (CV) des méthodes en fonction du niveau de plombémie mesurée, années 2016 et 2017



Liste des abréviations utilisées

SAA-ET	Spectrométrie d'Absorption Atomique ElectroThermique
ICP-MS	Inductively Coupled Plasma - Mass Spectrometry = Spectrométrie de masse couplée avec une torche à plasma
LBM	Laboratoire de biologie médicale

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. 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
3. 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>
4. Betts KS. CDC Updates Guidelines for Children's Lead Exposure. *Environ Health Perspect*. 2012 (7) : A268.
5. Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) – Rapport « Expositions au plomb : détermination de nouveaux objectifs de gestion ». Juin 2014. Disponible sur www.hcsp.fr.
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.