

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

RAPPORT

**ANNALES DU CONTROLE NATIONAL DE QUALITE
DES ANALYSES DE BIOLOGIE MEDICALE**

PLOMBÉMIE

[20PLO1]

DECEMBRE 2021

Ce rapport a été rédigé par :

- ◆ Jean-Marc HATTCHOUEL (ANSM)
- ◆ Alain PINEAU (Faculté de pharmacie, Laboratoire de toxicologie – Université de Nantes)

Sommaire

LISTE DES ACRONYMES.....	4
INFORMATIONS SPECIFIQUES A L'OPERATION	5
RESUME	5
DEFINITION DES ECHANTILLONS.....	6
METHODE STATISTIQUE ET EXPRESSION DES RESULTATS	6
RAPPEL DES NOUVEAUX OBJECTIFS DE GESTION DES EXPOSITIONS AU PLOMB	6
RESULTATS DES PARTICIPANTS.....	7
CONCLUSION.....	12
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	13

LISTE DES ACRONYMES

ANSM	Agence national de sécurité du médicament et des produits de santé
CEA	Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives
HCSP	Haut conseil de la santé publique
ICP-MS	Inductively coupled plasma - mass spectrometry (Spectrométrie de masse couplée avec une torche à plasma)
SAA-ET	Spectrométrie d'absorption atomique électrothermique

INFORMATIONS SPECIFIQUES A L'OPERATION

PLOMBÉMIE

20PLO1

Expédition : 05/10/2020

Clôture : 26/10/2020

Edition des comptes rendus individuels : 24/03/2021

Echantillons & paramètre contrôlé :

• **PLO-20-01, PLO-20-02, PLO-20-03, PLO-20-04, PLO-20-05 : Plombémie**

Nombre de laboratoires concernés* : **24**

Nombre de laboratoires participants** : **23**

* 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

RESUME

Cette opération de Contrôle national de qualité « Plombémie » a eu lieu en octobre 2020. Les 24 laboratoires concernés ont reçu cinq échantillons de sang total pour dosage de la plombémie. Vingt-trois laboratoires ont participé et tous ont effectué cette mesure.

L'examen des résultats a montré que, pour un échantillon donné, les deux méthodes d'analyse, ICP-MS et SAA-ET, conduisent à des résultats moyens de plombémie mesurée comparables et cohérents pour le seuil de déclaration obligatoire de 50 µg/L. Toutefois, l'ICP-MS se distingue, comme les années précédentes par de meilleurs CV interlaboratoires, en particulier dans les faibles concentrations. Ceci peut expliquer pourquoi cette méthode soit utilisée par la grande majorité des laboratoires (70 %).

L'analyse des résultats a montré par ailleurs que la mesure de la plombémie est dans l'ensemble maîtrisée par les laboratoires, et ce sur la gamme des concentrations testées (entre 10 et 230 µg/L).

Cette campagne a permis de montrer que les deux méthodes d'analyse donnent des résultats comparables pour les seuils d'alerte actuels ; ce qui est indispensable dans le cas où une surveillance d'exposition s'impose (enfant, milieu professionnel, femme enceinte...). Le choix de la méthode d'analyse à mettre en œuvre dépend des objectifs recherchés.

DEFINITION DES ECHANTILLONS

Les échantillons ont été préparés à partir de pools de sang humain qui ont été surchargés ou non en plomb pour les besoins de l'enquête (tableau I).

TABLEAU I – DEFINITION DES ECHANTILLONS

Echantillon	Définition
PLO-20-01	/
PLO-20-02	PLO-20-01 + surcharge
PLO-20-03	PLO-20-01 + surcharge
PLO-20-04	PLO-20-01 + surcharge
PLO-20-05	PLO-20-01 + surcharge

METHODE STATISTIQUE ET EXPRESSION DES RESULTATS

Les laboratoires devaient reporter les plombémies mesurées en $\mu\text{g/L}$ et/ou en $\mu\text{mol/L}$ (facteur de conversion : $1 \mu\text{mol/L} = 207,2 \mu\text{g/L}$).

L'analyse statistique s'applique par échantillon, à l'ensemble des résultats (exprimés en $\mu\text{g/L}$) et à l'intérieur de chaque groupe de méthodes. Elle a été réalisée conformément à la norme NF ISO 13528 « 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 ;
- ◆ 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 ;
- ◆ Médiane, le 2ème quartile (ou Q2).

Dans les comptes rendus individuels, des limites d'acceptabilité sont utilisées pour apprécier les résultats obtenus par chaque laboratoire. Les limites retenues sont adaptées de 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 « acceptable ».

RAPPEL DES NOUVEAUX OBJECTIFS DE GESTION DES EXPOSITIONS AU PLOMB

Depuis le 17 juin 2015, le seuil de déclaration obligatoire du saturnisme infantile a changé. Il a été abaissé et est désormais égal à $50 \mu\text{g/L}$, en remplacement du précédent seuil de $100 \mu\text{g/L}$ [2]. Ce seuil de $50 \mu\text{g/L}$ (soit $0,24 \mu\text{mol/L}$) 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 souligne 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.

Ces niveaux de référence amènent à surveiller la capacité analytique des laboratoires dans ces zones de valeurs de plombémie.

RESULTATS DES PARTICIPANTS

Pour cette campagne 2020, 24 laboratoires étaient concernés au moment de l'envoi, les mêmes que ceux de l'année précédente (contre 25 en 2019) :

- ◆ 23 laboratoires ont participé et ont effectué les mesures de plombémie ;
- ◆ 1 laboratoire n'a pas participé (suspension temporaire de son activité en raison d'un changement de méthode).

La répartition des participants par type de laboratoires est détaillée ci-dessous :

- ◆ 17 laboratoires hospitaliers (74 %) ;
- ◆ 4 laboratoires privés (17 %) ;
- ◆ 2 laboratoires du CEA (9 %).

Cette répartition est comparable à celle de l'année précédente.

Les résultats sont rassemblés dans les tableaux II à VI et illustrés par 5 graphiques (figures 1 à 5). Les tableaux II à VI détaillent les résultats par échantillon toutes méthodes confondues et par méthode analytique. Les figures 1 à 5 représentent les résultats sous forme de « boîte à moustaches », par échantillon (légende : la ligne centrale représente la médiane ; les limites du cadre indiquent les 25e et 75e percentiles ; les moustaches s'étendent sur 1,5 fois l'écart interquartile à partir des 25e et 75e percentiles, les points atypiques sont représentés par des cercles ouverts).

La gamme des concentrations testées en 2020, comprise entre 10 et 230 µg/L, couvre l'ensemble des situations rencontrées tant en pédiatrie qu'en surveillance professionnelle.

Pour ce qui concerne les méthodes d'analyse utilisées par les laboratoires, on note que la répartition entre ICP-MS et SAA-ET reste comparable à celle de l'année précédente, avec 70 % d'utilisateurs pour l'ICP-MS contre 30 % pour la SAA-ET. L'implantation croissante de l'ICP-MS, constatée ces dernières années [6, 7], se confirme d'année en année [8, 9] et fait de l'ICP-MS, la méthode la plus employée pour le dosage de la plombémie.

L'examen détaillé des données chiffrées (tableaux II à VI) montre que les moyennes sont proches entre les deux méthodes de dosage 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 ou, le cas échéant, test U de Mann-Whitney).

Sur la gamme des concentrations testées (entre 10 à 230 µg/L), le CV sur l'ensemble des résultats toutes méthodes confondues est compris entre 8 et 10 % pour les plombémies inférieures à 50 µg/L (tableaux II et III) et entre 5 et 7 % pour les plombémies supérieures à 50 µg/L (tableaux IV à VI). Néanmoins, on peut remarquer que les CV sont, dans l'ensemble, plus faibles en ICP-MS qu'en SAA-ET. Le CV de 12,9 % pour l'échantillon PLO-20-05 confirme la difficulté rencontrée pour déterminer

des concentrations de plomb dans cette gamme de concentration en SAA-ET contrairement à ce qui est observé en ICP-MS (plus faible CV avec 4,5%).

Par ailleurs, par rapport aux années précédentes [8, 9] où les concentrations testées étaient proches de celles de 2020, on note une amélioration sensible des CV des méthodes analytiques. Toutefois, les CV en ICP-MS demeurent plus homogènes sur l'ensemble des concentrations testées et inférieurs à ceux en SAA-ET.

L'analyse des résultats des laboratoires (figures 1 à 5) montre également que les laboratoires fournissent des résultats satisfaisants et comparables, en particulier pour les deux concentrations intermédiaires encadrant 50 µg/L (moyennes à 40 et à 70 µg/L) (figures 2 et 3). Cela n'exclut pas les difficultés de dosage rencontrées par certains laboratoires, se traduisant par des problèmes de justesse pour toute ou partie des concentrations ou ponctuellement sur un niveau.

Enfin, le tableau VII détaille les appareils utilisés lors de cette année 2020 pour les deux méthodes SAA-ET et ICP-MS. Les chiffres sont comparables à ceux de 2019, avec pour cet exercice 2020, une seule nouveauté en appareil, coté ICP-MS, l'utilisation de l'iCAP RQ (Thermo Fisher).

TABLEAU II – PLOMBEMIES MESUREES ($\mu\text{g/L}$) – RESULTATS, ECHANTILLON PLO-20-01

Méthode	n	Moyenne	CV	Médiane
Ensemble des méthodes	23	14,4	9,5 %	14,4
- dont SAA-ET	7	13,5	10,1 %	12,6
- dont ICP-MS	16	14,7	8,9 %	14,6

TABLEAU III – PLOMBEMIES MESUREES ($\mu\text{g/L}$) – RESULTATS, ECHANTILLON PLO-20-02

Méthode	n.	Moyenne	CV	Médiane
Ensemble des méthodes	23	39,6	8,0 %	39,5
- dont SAA-ET	7	38,0	9,8 %	37,7
- dont ICP-MS	16	40,3	7,9 %	40,0

TABLEAU IV – PLOMBEMIES MESUREES ($\mu\text{g/L}$) – RESULTATS, ECHANTILLON PLO-20-03

Méthode	n.	Moyenne	CV	Médiane
Ensemble des méthodes	23	70,8	6,8 %	69,8
- dont SAA-ET	7	70,4	8,4 %	68,0
- dont ICP-MS	16	71,0	6,6 %	70,3

TABLEAU V – PLOMBEMIES MESUREES ($\mu\text{g/L}$) – RESULTATS, ECHANTILLON PLO-20-04

Méthode	n	Moyenne	CV	Médiane
Ensemble des méthodes	23	120,8	5,5 %	120,4
- dont SAA-ET	7	119,1	5,6 %	119,0
- dont ICP-MS	16	121,5	5,6 %	120,5

TABLEAU VI – PLOMBEMIES MESUREES ($\mu\text{g/L}$) – RESULTATS, ECHANTILLON PLO-20-05

Méthode	n	Moyenne	CV	Médiane
Ensemble des méthodes	23	232,8	6,5 %	233,6
- dont SAA-ET	7	227,1	12,9 %	220,8
- dont ICP-MS	16	234,9	4,5 %	234,3

TABLEAU VII – APPAREILS UTILISES – NOMBRE DE LABORATOIRES (N DE LAB.) PAR METHODE ANALYTIQUE, 2020 VS 2019

Méthode	2019	2020	
- Appareil	n	n	Diff.
SAA-ET	8	7	-1
- Perkin Elmer, AAnalyst 600	1	1	0
- Perkin Elmer, AAnalyst 800	1	1	0
- Perkin Elmer, PinAAcle 900	1	1	0
- Varian, SpectrAA 220-Z / 880-Z	3	2	-1
- Varian, SpectrAA 240-Z AA w/GTA	2	2	0
ICP-MS	17	16	-1
- Agilent, 7700 Series	2	2	0
- Agilent, 7800	2	2	0
- Agilent, 8800 Triple Quadrupole (MS/MS mode)	1	0	-1
- Perkin Elmer, ELAN DRC-e	3	2	-1
- Perkin Elmer, NexION 300X	3	2	-1
- Perkin Elmer, NexION 350D	2	3	+1
- Thermo Fisher, iCAP Qc	3	3	0
- Thermo Fisher, iCAP RQ	0	1	+1
- Thermo Fisher, X series II	1	1	0
Total	25	23	-2

FIGURE 1 : ECHANTILLON PLO-20-01, BOITE A MOUSTACHES (ENSEMBLE DES RESULTATS)

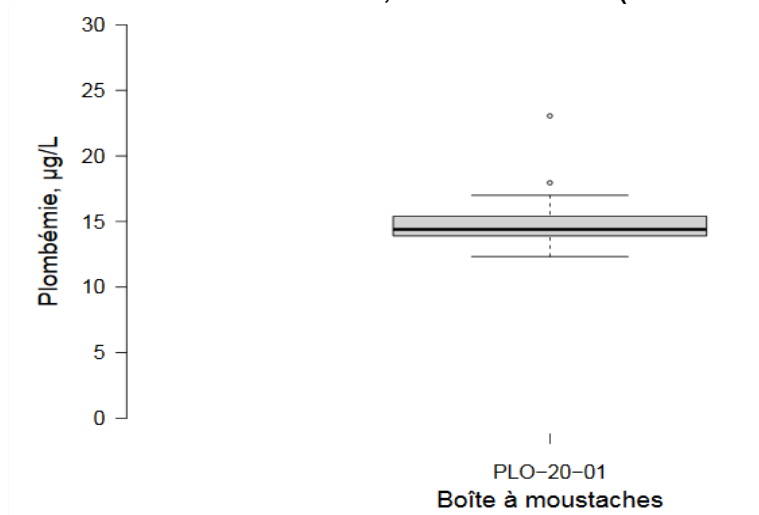


FIGURE 2 : ECHANTILLON PLO-20-02, BOITE A MOUSTACHES (ENSEMBLE DES RESULTATS)

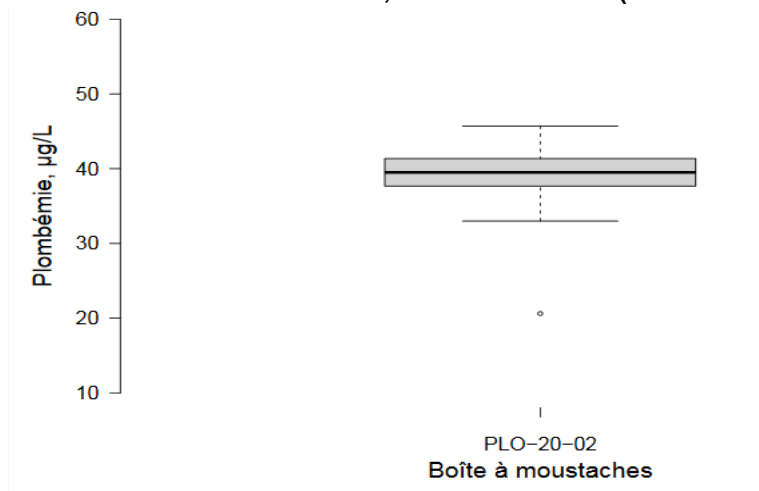


FIGURE 3 : ECHANTILLON PLO-20-03, BOITE A MOUSTACHES (ENSEMBLE DES RESULTATS)

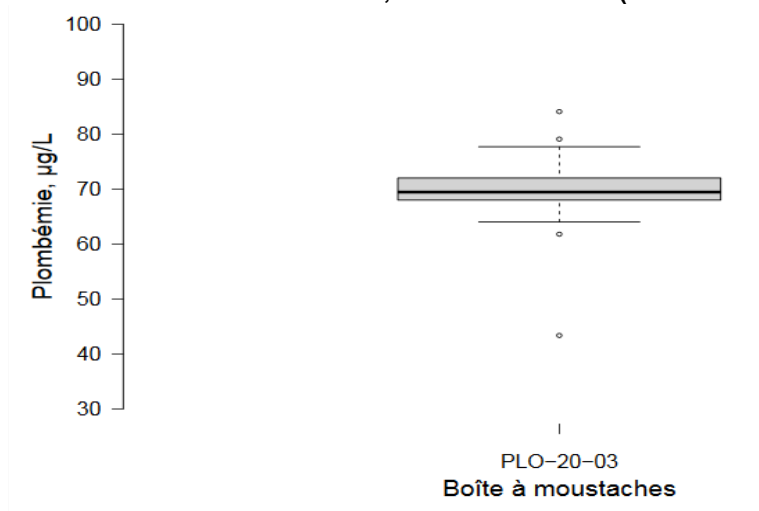


FIGURE 4 : ECHANTILLON PLO-20-04, BOITE A MOUSTACHES (ENSEMBLE DES RESULTATS)

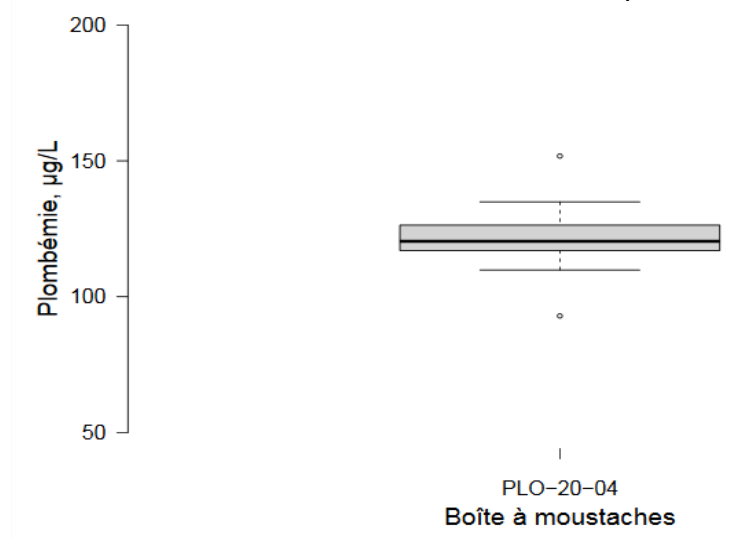
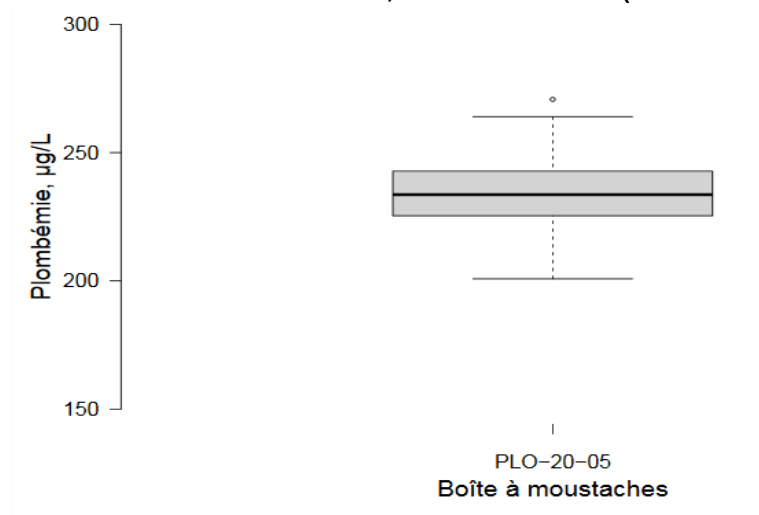


FIGURE 5 : ECHANTILLON PLO-20-05, BOITE A MOUSTACHES (ENSEMBLE DES RESULTATS)



CONCLUSION

Les résultats de cette campagne 2020 ont montré que, pour un même échantillon sanguin, les valeurs moyennes de plombémie mesurées sont proches pour les deux méthodes analytiques, ICP-MS et SAA-ET, et ce sur la gamme des concentrations testées (10 à 230 µg/L).

Toutefois, l'ICP-MS, comparée à la SAA-ET, a montré des résultats plus performants en termes de dispersion (CV interlaboratoires), en particulier dans les basses concentrations. Cette différence de précision n'est pas négligeable dans l'objectif d'une surveillance médicale et biologique d'un saturnisme infantile, indispensable du fait de l'impact majeur du plomb sur le système nerveux en développement [5].

Cette campagne a permis de montrer que la qualité du dosage de la plombémie dans les laboratoires est globalement satisfaisante, et que les deux méthodes (ICP-MS et SAA-ET) donnent des résultats comparables pour les seuils d'alerte actuels. Pour les laboratoires réalisant des analyses dans un but de santé publique, cette comparabilité des résultats est primordiale pour la surveillance.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ◆ 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. JORF DU 16 JUIN 2015.
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. Disponible sur www.legifrance.gouv.fr
- ◆ 3. ADVISORY COMMITTEE ON CHILDHOOD LEAD POISONING PREVENTION.
Low level lead exposure harms children: a renewed call for primary prevention. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC, Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention; 2012. Disponible sur https://www.cdc.gov/nceh/lead/acclpp/final_document_030712.pdf
- ◆ 4. BETTS KS.
CDC Updates Guidelines for Children's Lead Exposure. *Environ Health Perspect*. 2012 (7): A268
- ◆ 5. HAUT CONSEIL DE LA SANTE 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 *ET COLL.*
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 *ET COLL.*
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. HATTCHOUEL JM, GUILLARD O, PINEAU A.
Annales du Contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale, Plombémie 2015 à 2018. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/referance/annales-et-iqcnq-plombemie-plo>
- ◆ 9. HATTCHOUEL JM, PINEAU A.
Annales du Contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale, Plombémie 2019. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/referance/annales-et-iqcnq-plombemie-plo>



143/147, boulevard Anatole France

F-93285 Saint-Denis Cedex

Tél. : +33 (0) 1 55 87 30 00

  @ansm

ansm.sante.fr