

**IVD** Pour usage diagnostique in vitro

Rx Only

**REF** 100004 (Coffret de 17 mL, 13 mL)

## Application

Le test CEDIA™ Digitoxin est un dispositif médical de diagnostic in vitro permettant la détermination quantitative de la digitoxine dans du sérum humain.

## Résumé et description du test

La digitoxine est un glycoside cardiaque d'origine naturelle qui est utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque congestive et la fibrillation auriculaire. Dans un cadre thérapeutique, la propriété pharmacodynamique principale de la digitoxine est d'augmenter la force des contractions myocardiques. On sait également qu'elle ralentit la fréquence ventriculaire dans les cas de fibrillation auriculaire.

Des études semblent indiquer que 23% de tous les patients hospitalisés traités à la digitoxine ont éprouvé un certain degré de toxicité. De plus, le taux de mortalité parmi les patients intoxiqués était plus de deux fois celui des patients non intoxiqués.<sup>1</sup> Les patients présentent toutefois une grande variété de réactions rendant difficile de déterminer si la concentration médicamenteuse est effective ou toxique.

Comme avec la plupart des médicaments, il convient de combiner le monitoring des taux sériques de digitoxine avec d'autres données cliniques afin que le praticien dispose d'informations utiles l'aidant à ajuster la posologie et à obtenir un effet thérapeutique optimal, tout en évitant des taux médicamenteux sous-thérapeutiques ou nocifs.

Le test CEDIA Digitoxine utilise la technologie de l'ADN recombinant (brevet américain n° 4708929) pour produire une méthode immuno-enzymatique en phase homogène unique.<sup>2</sup>

Ce test utilise l'enzyme bactérienne  $\beta$ -galactosidase scindée en deux fragments inactifs par génie génétique pour produire une enzyme accepteur (EA) et une enzyme donneur (ED). Ces fragments se réassocient spontanément pour former une enzyme active qui, lors de la réaction, fragmente un substrat, produisant un changement de coloration que l'on peut mesurer par spectrophotométrie.

Au cours du test, la digitoxine contenue dans l'échantillon entre en compétition avec la digitoxine conjuguée à un des fragments ED inactifs de la  $\beta$ -galactosidase pour se fixer sur les sites de liaison des anticorps. Si de la digitoxine est présente dans l'échantillon, elle se lie aux anticorps spécifiques correspondants, laissant ainsi les fragments inactifs de l'ED se recombinaison avec les fragments de l'EA pour former une enzyme active. Si l'échantillon ne contient pas de digitoxine, les anticorps se lient à la digitoxine conjuguée au fragment inactif de l'ED, prévenant la réassociation des fragments ED et EA. Ceci empêche la formation d'une enzyme active. Les concentrations de digitoxine dans l'échantillon sont directement proportionnelles à la quantité de l'enzyme active produite, vérifiée par l'hydrolyse de chlorophénol rouge- $\beta$ -galactopyranoside.

## Réactifs

- 1 Tampon de reconstitution EA** : Contient un tampon HEPES, stabilisant et conservateur (17 mL).
- 1a Réactif EA** : Contient 0,28 g/L d'EA et 8 mg/l d'anticorps (de mouton) anti-digitoxine.
- 2 Tampon de reconstitution ED** : Contient un tampon HEPES.
- 2a Réactif ED** : Contient 3,12  $\mu$ g/L d'ED conjugué à la digitoxine, 2,21 g/L de CPR- $\beta$ -D-galactopyranoside et 0,8 g/L d'anticorps d'âne anti-mouton.
- 3 Calibrateur de concentration faible** : Contient 2 mL de sérum humain normal.
- 4 Calibrateur de concentration élevée** : Contient 2 mL de digitoxine dans du sérum humain normal.

## ⚠ Avertissements et mises en garde

**DANGER** : les réactifs Digitoxin sous forme de poudre contiennent  $\leq 31\%$  d'albumine bovine (AB),  $\leq 19\%$  de phosphate de sodium, dibasique, anhydre,  $\leq 12\%$  de phosphate de sodium, monobasique,  $\leq 10\%$  de sérum d'âne,  $\leq 1,0\%$  d'azote de sodium et  $\leq 9\%$  d'anticorps spécifiques au médicament (mouton). Les réactifs Digitoxin liquides contiennent  $\leq 3\%$  d'éthylène glycol,  $\leq 0,2\%$  d'azote de sodium et  $\leq 0,1\%$  de lauroylsarcosinate de sodium. Les contrôles Digitoxin contiennent  $\leq 97\%$  de substance humaine et  $\leq 1,3\%$  d'azote de sodium.

H302 - Nocif en cas d'ingestion.  
H315 - Provoque des irritations cutanées.  
H317 - Peut provoquer une allergie cutanée.  
H319 - Provoque de graves irritations oculaires.  
H334 - Peut provoquer des symptômes allergiques ou d'asthme ou des difficultés respiratoires en cas d'inhalation.  
H412 - Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme.  
EUH032 - Au contact d'un acide, dégage un gaz très toxique.

Éviter de respirer les gaz ou vapeurs. Ne pas manger, boire ou fumer lors de l'utilisation de ce produit. Éviter le rejet dans l'environnement. Se laver soigneusement les mains après manipulation. Les vêtements de travail contaminés ne devraient pas sortir du lieu de travail. Porter des gants de protection/un équipement de protection des yeux/du visage. Lorsque la ventilation du local est insuffisante, porter un équipement de protection respiratoire. En cas de contact avec la peau : laver abondamment à l'eau et au savon. EN CAS D'INHALATION : s'il y a difficulté à respirer, transporter la victime à l'extérieur et la maintenir au repos dans une position où elle peut confortablement respirer. EN CAS D'INGESTION : en cas de malaise, appeler un centre antipoison ou un médecin. rincer la bouche. EN CAS DE CONTACT AVEC LES YEUX : rincer avec précaution à l'eau pendant plusieurs minutes. Au cas où la victime porterait des lentilles de contact, les enlever si les conditions le permettent. Continuer à rincer. En cas d'irritation ou d'éruption cutanée : consulter un médecin. Si l'irritation oculaire persiste : consulter un médecin. En cas de symptômes respiratoires : appeler un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin. Enlever les vêtements contaminés et les laver avant réutilisation. Éliminer le contenu/contenant dans un endroit conforme aux réglementations locales/régionales/nationales/internationales.

Les réactifs contiennent de l'azide de sodium. Éviter tout contact avec la peau et les muqueuses. En cas de contact, rincer à grande eau. En cas de projection dans l'œil ou d'ingestion, consulter immédiatement un médecin. L'azide de sodium peut réagir dans les conduites de plomb ou de cuivre et former des azides métalliques explosifs. Pour éliminer les réactifs, il est donc nécessaire de rincer à grande eau afin d'éviter toute accumulation d'azides. Nettoyer les surfaces métalliques exposées avec de l'hydroxyde de sodium à 10%.

**☠** Le matériel d'origine humaine a été testé pour détecter la présence d'infections par HIV 1 et 2 et par le virus de l'hépatite C. Les résultats ont été négatifs. Toutefois, aucune méthode ne pouvant éliminer de façon certaine les risques d'infection éventuels, ce matériel doit être manipulé comme s'il était potentiellement infectieux.

## Préparation et conservation des réactifs

Sortir le coffret du réfrigérateur immédiatement avant la préparation des solutions.

Préparer les solutions dans l'ordre ci-dessous afin de minimiser les risques de contamination.

**Solution ED R2** : Relier le flacon 2a (réactif ED) au flacon 2 (tampon de reconstitution ED) à l'aide de l'un des raccords fournis. Mélanger en retournant doucement le flacon et veiller à ce que le lyophilisat du flacon 2a soit entièrement transvasé dans le flacon 2. Éviter la formation de mousse. Détacher du flacon 2 le flacon 2a et le raccorder, et les jeter. Reboucher le flacon 2 et le laisser reposer pendant environ 10 minutes entre 15 et 25°C. Mélanger à nouveau. Inscrire la date de reconstitution sur l'étiquette du flacon. Placer le flacon directement dans le compartiment des réactifs de l'analyseur ou dans le réfrigérateur et laisser reposer 90 minutes avant usage.

**Solution EA R1** : Relier le flacon 1a (réactif EA) au flacon 1 (tampon de reconstitution EA) à l'aide de l'un des adaptateurs fournis. Mélanger en retournant doucement le flacon et veiller à ce que le lyophilisat du flacon 1a soit entièrement transvasé dans le flacon 1. Éviter la formation de mousse. Détacher du flacon 1 le flacon 1a et le raccorder, et les jeter. Reboucher le flacon 1 et le laisser reposer pendant environ 10 minutes entre 15 et 25°C. Mélanger à nouveau. Inscrire la date de reconstitution sur l'étiquette du flacon. Placer le flacon directement dans le compartiment des réactifs de l'analyseur ou dans le réfrigérateur et laisser reposer 90 minutes avant usage.

**Calibrateurs** : Prêts à l'emploi. Mélanger en retournant doucement avant usage. Éviter la formation de mousse.

**REMARQUE 1** : Les composants contenus dans ce coffret doivent être utilisés ensemble. Ne pas mélanger de composants provenant de lots différents.

**REMARQUE 2** : Veiller à ne pas intervertir les bouchons des flacons de réactifs pour éviter toute contamination croisée des réactifs. La solution de travail R2 (ED) doit être jaune-orangé. Une couleur rouge sombre ou rouge violacé signifie que le réactif est contaminé et doit être jeté.

**REMARQUE 3** : Les solutions R1 et R2 doivent être amenées à la température du compartiment des réactifs de l'analyseur avant de procéder au test.

**REMARQUE 4** : Pour assurer la stabilité de la solution EA reconstituée, ne pas l'exposer de façon permanente et prolongée à une lumière vive.

Conservé les réactifs entre 2 et 8°C. **NE PAS CONGELER**. Pour la stabilité des composants non ouverts, se référer à la date de péremption figurant sur l'étiquetage du coffret ou des flacons.

**Solution R1** : 30 jours réfrigérée dans l'analyseur ou entre 2 et 8°C.

**Solution R2** : 30 jours réfrigérée dans l'analyseur ou entre 2 et 8°C.

**Calibrateurs** : entre 2 et 8°C jusqu'à leur date de péremption.

En cas de déversement accidentel, nettoyer et éliminer le matériel conformément à la procédure opérationnelle permanente de votre laboratoire et aux réglementations locales et nationales.

Si le colis est endommagé lors de la réception, contacter le représentant de votre service d'assistance technique (voir la dernière page de cette notice).

## Prélèvement et manipulation des échantillons

Les échantillons de sérum ou de plasma (héparines K, Na, Li et EDTA) sont adaptés à ce test. Ne pas faire mousser, et éviter la congélation et la décongélation répétées afin de préserver l'intégrité de l'échantillon entre le prélèvement et le dosage. Centrifuger les échantillons contenant des particules. Boucher les échantillons, les conserver entre 2 et 8°C et les doser dans les 24 heures qui suivent le prélèvement. Si le dosage ne peut pas être effectué dans les 24 heures qui suivent le prélèvement ou si l'échantillon doit être expédié, boucher l'échantillon et le congeler. Les échantillons peuvent être stockés à -20°C pendant une période maximale de 3 mois pour prolonger leur conservation. **Manipuler les échantillons de patient avec les mêmes précautions que pour des agents potentiellement infectieux.**

## Procédure du test

Pour réaliser ce test, on peut utiliser un analyseur chimique capable de maintenir une température constante, de prélever des échantillons à la pipette, de mélanger des réactifs, de mesurer des taux enzymatiques et d'assurer le minutage de la réaction. Des fiches techniques indiquant les paramètres spécifiques des instruments sont disponibles auprès de Microgenics.

**REMARQUE** : Si l'analyseur ne lit pas le code-barres, on peut entrer la séquence numérique sur l'étiquette à code-barres au moyen du clavier.

## Contrôle qualité et calibration<sup>3</sup>

Il est recommandé de faire une calibration à deux points :

- en tant que calibration d'un blanc toutes les 24 heures ;
- après un changement de flacon de réactif ;
- après un changement de lot de réactifs ;
- selon les besoins après des opérations de contrôle qualité.

Les bonnes pratiques de laboratoire recommandent d'analyser au moins deux niveaux de contrôles qualité (correspondant aux critères de décision médicale supérieur et inférieur) chaque jour où des échantillons patients sont testés et chaque fois qu'une calibration est effectuée. Surveiller les valeurs des contrôles pour détecter toutes tendances ou changements. Si des tendances ou changements sont détectés ou si le contrôle ne tombe pas dans les limites prévues, examiner tous les paramètres d'utilisation. Pour plus de renseignements, s'adresser au service technique Microgenics. Toutes les exigences de contrôle qualité doivent être appliquées conformément aux règlements locaux, régionaux et nationaux ou aux conditions d'agrément.

#### Limitations

- Des échantillons provenant de patients prenant de l'Uzara® comme traitement anti-diarrhéique peuvent produire des résultats de digitoxine faussement élevés.
- L'incidence de patients présentant des anticorps dirigés contre le β-galactosidase de E. coli est extrêmement faible. Toutefois, certains échantillons contenant de tels anticorps peuvent produire des résultats de digitoxine artificiellement élevés qui ne correspondent pas au profil clinique.

#### Résultats et valeurs attendues

Le test CEDIA Digitoxine est conçu pour quantifier les échantillons patients entre 3 et 50 ng/mL. Les échantillons donnant des valeurs inférieures à 3 ng/mL doivent être déclarés comme étant < 3 ng/mL. Les échantillons dont la quantification est supérieure à 50 ng/mL peuvent être déclarés comme étant > 50 ng/mL ou dilués dans une proportion d'une part d'échantillon pour une part d'échantillon sans digitoxine et analysés à nouveau. La valeur obtenue au cours du deuxième test doit être calculée de la façon suivante :

$$\text{Valeur réelle} = 2 \times \text{la valeur diluée}$$

Utiliser le facteur de conversion suivant pour convertir les ng/ml en nmol/L :

$$\begin{aligned} \text{ng/ml} \times 1,3 &= \text{nmol/L} \\ \text{nmol/l} \times 0,77 &= \text{ng/mL} \end{aligned}$$

Chez de nombreux patients, on ne peut obtenir une efficacité thérapeutique que lorsque les concentrations de digitoxine atteignent 25 ou 30 ng/mL.<sup>4</sup> En revanche, des taux sériques de digitoxine supérieurs à 30 ng/mL sont généralement considérés toxiques. Toutefois une toxicité peut également se produire à des taux plus bas.<sup>5</sup> À des fins diagnostiques, les résultats de digitoxine doivent donc être évalués en conjonction avec les antécédents médicaux, les examens cliniques et autres observations relatives au patient.

#### Performances spécifiques

Les caractéristiques de performance spécifiques suivantes ont été déterminées en utilisant un analyseur Hitachi.<sup>6</sup> Les résultats obtenus peuvent varier d'un laboratoire à l'autre.

#### Précision

La reproductibilité a été déterminée en utilisant des contrôles dans un protocole interne.

Échantillon	Imprécision dans la Série (n = 20)			Imprécision Totale (n = 17)		
	Moyenne ng/mL	E-T ng/mL	% CV	Moyenne ng/mL	E-T ng/mL	% CV
Contrôle 1	10,07	0,70	6,95	9,48	1,12	11,81
Contrôle 2	16,66	0,66	3,96	18,21	1,60	8,79
Contrôle 3	44,02	0,85	1,93	45,46	1,39	3,06

#### Comparaison méthodologique

Une comparaison effectuée à l'aide du dosage Digitoxine CEDIA (y) avec un instrument de dosage radioimmunologique commercialisé (x) a produit la corrélation suivante (ng/mL) :

#### Régression linéaire

$$\begin{aligned} y &= -0,27 + 0,99x \\ r &= 0,96 \\ \text{Erreur d'estimation standard} &= 2,67 \end{aligned}$$

Nombre d'échantillons mesurés : 137

Les concentrations des échantillons se situaient entre 3,1 et 49,0 ng/mL.

#### Linéarité

Un échantillon à concentration élevée a été dilué avec le calibrateur CEDIA Digitoxine de concentration faible. Le pourcentage de récupération a été ensuite déterminé en divisant la valeur trouvée par la valeur attendue.

% Échantillon Fort	Valeur Escomptée (ng/mL)	Valeur Obtenue (ng/mL)	% Récupération
100	-	34,83	100,0
75	26,12	26,93	103,1
50	17,42	18,30	105,1
25	8,71	9,35	107,3

#### Récupération

De la digitoxine a été ajoutée dans un échantillon patient à concentration faible. Le pourcentage de récupération a été ensuite déterminé en divisant la valeur trouvée par la valeur attendue.

Digitoxine Ajoutée (ng/mL)	Valeur Escomptée (ng/mL)	Valeur Obtenue (ng/mL)	% Récupération
0	-	9,03	-
9,57	18,60	19,25	103,5
19,14	28,17	28,39	100,8
28,70	37,73	38,68	103,0

#### Spécificité

Les composés suivants ont été testés pour une contamination croisée éventuelle.

Composé	% de Réactivité Croisée
Deslanosid	3,8
Digitoxigénine	217,4
Digitoxigénine-bis-digitoside	138,9
Digitoxigénine-mono-digitoside	177,3
Digoxigénine	3,9
Digoxine	5,3
Dihydrodigoxine	< 0,1
Furosémide	< 0,1
Gitaline	34,7
Ouabaïne	1,9
Prédnisolone	< 0,1
Prédnisone	< 0,1
Progestérone	< 0,1
Quinidine (Base libre)	< 0,1
Quinidine (HCl)	< 0,1
Spironolactone	< 0,1
Testostérone	< 0,1
Théophylline	< 0,1

Ils n'ont pas produit d'interférence avec le test CEDIA Digitoxine :

Substance	Concentration
Bilirubine	≤ 60 mg/dL
Hémoglobine	≤ 1 000 mg/dL
Triglycéride	≤ 1 000 mg/dL

#### Sensibilité

La concentration minimum détectable du test CEDIA Digitoxine est de 1,7 ng/mL.

#### Bibliographie

- Beller GA, Smith TW, Abelmann WH, Haber E, Hood Jr. WB. Digitalis Intoxication, A Prospective Clinical Study with Serum Level Correlations, The New England Journal of Medicine 1971; 284(18): 989-997.
- Henderson DR, Friedman SB, Harris JD, Manning WB, Zoccoli MA. CEDIA, A New Homogeneous Immunoassay System. Clin Chem. 1986; 32(9): 1637-1641.
- Les données de traçabilité sont conservées par Microgenics Corporation.
- Smith TW. Radioimmunoassay for Serum Digitoxin Concentration: Methodology and Clinical Experience, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1970;175(2): 352-360.
- Smith TW, and Haber E. The Clinical Value of Serum Digitalis Glycoside Concentrations in the Evaluation of Drug Toxicity, Annals New York Academy of Sciences 1971; 179: 322-337.
- Données conservées par Microgenics Corporation, une division de Thermo Fisher Scientific.

#### Glossaire :

<http://www.thermofisher.com/symbols-glossary>



Microgenics Corporation  
46500 Kato Road  
Fremont, CA 94538 États-Unis  
Soutien technique et à la clientèle,  
États-Unis :  
1-800-232-3342



B-R-A-H-M-S GmbH  
Neuendorfstrasse 25  
16761 Hennigsdorf, Germany



Pour des mises à jour de la notice, consulter :  
[www.thermofisher.com/diagnostics](http://www.thermofisher.com/diagnostics)

#### Autres pays:

Contactez le représentant local Thermo Fisher Scientific.

10003625-10-FR  
2020 06

thermo  
scientific