

IVD Pour usage diagnostique in vitro

Rx Only

REF 100147

Application

Le test CEDIA® Cyclosporine PLUS est un dispositif médical de diagnostic in vitro permettant la détermination quantitative de la cyclosporine dans le sang total humain au moyen d'analyseurs de chimie clinique automatiques. Il constitue une aide dans la prise en charge d'un traitement à la cyclosporine à la suite d'une greffe rénale, hépatique ou cardiaque.

Résumé et description du test

La cyclosporine est un undécapéptide cyclique hydrophobe d'origine fongique ayant des propriétés immunosuppressives.^{1,2} Bien que son mécanisme d'action ne soit pas encore complètement connu, la cyclosporine semble agir sur le métabolisme des lymphocytes T auxiliaires et des lymphocytes T suppresseurs, engendrant une détérioration du système immunitaire.³⁻⁵ Les propriétés immunosuppressives de la cyclosporine en font un médicament très efficace pour le traitement de certaines maladies auto-immunes et la réduction de l'incidence de rejets tissulaires à la suite d'une greffe d'organe. Un traitement à la cyclosporine présente une tolérance et une efficacité optimales dans une fourchette de concentrations étroite et peut entraîner de nombreux effets indésirables.^{6,7} Les effets indésirables les plus critiques sont le rejet d'organe en raison d'une posologie inadéquate ou une néphrotoxicité et une hépatotoxicité, dont la probabilité augmente proportionnellement à l'augmentation de la concentration médicamenteuse.⁸⁻¹¹ La cyclosporine peut être administrée par voie orale ou intraveineuse. L'absorption et le métabolisme hépatique du médicament étant extrêmement variables d'un patient à l'autre, une corrélation claire entre les taux sanguins et la dose administrée n'a pas été établie.¹² Les facteurs affectant la concentration de cyclosporine dans le sang comprennent la nature de la greffe, l'âge et l'état général du patient, ainsi que l'administration simultanée d'autres médicaments tels que la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital, l'érythromycine, la rifampine, la cimétidine et le kétoconazole.¹³⁻¹⁷ Le contrôle de la cyclosporine dans la greffe d'organe est essentiel pour obtenir des effets immunosuppresseurs optimaux chez les patients.¹⁸⁻²⁰

La mesure des concentrations de cyclosporine dans le sang total en conjonction avec d'autres données de laboratoire et une évaluation clinique est la meilleure méthode pour optimiser l'immunosuppression et minimiser les effets indésirables chez les receveurs de greffes d'organe.

Le test CEDIA Cyclosporine PLUS utilise la technologie de l'ADN recombinant (brevet américain n° 4708929) pour produire une méthode immuno-enzymatique en phase homogène unique.²¹ Le test utilise l'enzyme bactérienne β-galactosidase scindée au préalable en deux fragments inactifs par génie génétique. Ces fragments se réassocient spontanément pour former des enzymes pleinement actives qui, lors de la réaction, fragmentent un substrat, produisant un changement de coloration que l'on peut mesurer par spectrophotométrie.

Au cours du test, l'analyte contenu dans l'échantillon entre en compétition avec l'analyte conjugué à un des fragments inactifs de la β-galactosidase pour se fixer sur les sites de liaison des anticorps. Si l'analyte est présent dans l'échantillon, il se lie aux anticorps, laissant ainsi les fragments inactifs des enzymes former des enzymes actives. Si l'échantillon ne contient pas d'analyte, les anticorps se lient à l'analyte conjugué au fragment inactif, prévenant la réassociation des fragments inactifs de β-galactosidase, ce qui empêche la formation d'une enzyme active. La quantité d'enzyme active produite et la modification de l'absorbance correspondante sont directement proportionnelles à la quantité d'analyte dans l'échantillon.

Réactifs

- Tampon de reconstitution EA** : Contient un tampon MOPS [acide 3-(N-morpholino)propane sulfonique], 0,50 µg/mL d'anticorps monoclonaux murins cyclosporine, stabilisant et conservateur, 1 x 41 mL.
- 1a Réactif EA** : Contient 0,171 g/L d'EA (d'origine microbienne), sels tampons et conservateur, 1 x 41 mL.
- Tampon de reconstitution ED** : Contient un tampon MES [acide 3-(N-morpholino)éthane sulfonique], détergent et conservateur, 1 x 19 mL.
- 2a Réactif ED** : Contient 52 µg/L d'ED (d'origine microbienne) conjugué à la cyclosporine, 2,73 g/L de chlorophénol rouge-β-D-galactopyranoside, stabilisants et conservateur, 1 x 19 mL.
- Réactif de lyse** : Contient des sels tampons, détergents et conservateur, 1 x 98 mL.
- Limites inférieures Calibrateur A** : Contient 0,45 g BSA et 0,063 µg Cyclosporine A.
- Limites inférieures Calibrateur B** : Contient 0,45 g BSA et 1,125 µg Cyclosporine A.

Matériel supplémentaire :

Deux (2) flacons d'analyseur vides de 20 mL.

Matériel supplémentaire requis (mais non fourni) :

REF	Description du coffret
100012	Coffret de calibrateurs CEDIA Cyclosporine PLUS, Limites supérieures

Analyseur automatique de chimie clinique
Contrôles disponibles dans le commerce. Consulter le service technique Thermo Fisher Scientific pour des recommandations sur le matériel de contrôle qui convient.

⚠ Avertissements et mises en garde

Observer les précautions normales requises pour la manipulation de tous réactifs de laboratoire.

DANGER : Le réactif EA sous forme de poudre contient ≤ 1,0 % en poids d'azote de sodium. Le réactif ED sous forme de poudre contient 55 % en poids d'albumine bovine (AB). Le réactif liquide EARB contient 0,75 % de sérum bovin (fœtal), < 0,1 % d'anticorps monoclonal CsA (souris) et < 0,13 % d'azote de sodium. Les réactifs liquides EDRB et Lysing contiennent < 0,13 % d'azote de sodium. Les calibrateurs contiennent 18 % d'albumine bovine (AB) et ≤ 0,13% d'azote de sodium.

H317 - Peut provoquer une allergie cutanée.

H334 - Peut provoquer des symptômes allergiques ou d'asthme ou des difficultés respiratoires par inhalation.

H412 - Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets à long terme.

EUH032 - Au contact d'un acide, dégage un gaz très toxique.

Éviter d'inhaler de la poussière/buée/vapeurs/vaporisation. Les vêtements de travail contaminés ne devraient pas sortir du lieu de travail. Éviter le rejet dans l'environnement. 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'irritation ou d'éruption cutanée : consulter un médecin. En cas de symptômes respiratoires : appeler un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin. Laver les vêtements contaminés avant réutilisation. Éliminer le contenu/contenant dans un endroit conforme aux réglementations locales/régionales/nationales/internationales.

Préparation et conservation des réactifs

Se reporter à la fiche de travail spécifique aux paramètres du dosage. Préparer les solutions suivantes à l'aide de réactifs et de tampons froids. Sortir le kit du réfrigérateur (où il aura été conservé entre 2 et 8°C) immédiatement avant la préparation des solutions de travail.

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).

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 adaptateurs fournis. Mélanger en retournant doucement le flacon et veiller à ce que le lyophilisat (flacon 2a) soit entièrement transvasé dans le flacon 2. **Éviter la formation de mousse.** Déconnecter le flacon 2a et l'adaptateur du flacon 2, et les jeter. Reboucher le flacon 2 et le laisser reposer pendant environ 5 minutes à température ambiante (15 à 25°C). Mélanger à nouveau. Inscrive 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 (2 à 8°C) et laisser reposer pendant 15 minutes avant usage.

Solution EA R1 : Relier le flacon 1a (réactif EA) au flacon 1 de 70 mL (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.** Déconnecter le flacon 1 de l'adaptateur. Jeter le flacon 1a.

Une fois rempli, reboucher le flacon 1 et le laisser reposer pendant environ 5 minutes à température ambiante (15 à 25°C). Mélanger doucement à nouveau. Inscrive 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 (2 à 8°C). Laisser reposer le réactif sur l'analyseur pendant au moins 15 minutes avant usage.

Si votre analyseur ne supporte pas le flacon de 70 ml (flacon 1), deux (2) petits flacons de forme trapézoïdale vides ont été inclus. Décanter le contenu du grand flacon 1 dans chacun des 2 petits flacons, en répartissant le volume de manière égale entre les deux flacons.

Réactif de lyse : Le réactif de lyse est liquide et ne nécessite pas de reconstitution. Mélanger le contenu du flacon avant chaque usage en le retournant doucement 2 ou 3 fois. Inscrive la date d'ouverture du réactif de lyse sur l'étiquette du flacon. Ouvrir le flacon et verser la quantité de réactif de lyse nécessaire dans un godet à réaction ainsi que l'indique la fiche technique du test CEDIA Cyclosporine PLUS.

Utilisation des code-barres : Les codes-barres sur les flacons des réactifs sont destinés au test des limites inférieures. Les étiquettes des réactifs disposent d'un système de codes-barres dédié que la plupart des analyseurs ignoreront si la reconnaissance s'avère impossible. Si l'analyseur affiche un code d'erreur, superposer un ruban de couleur non transparent sur le code-barres. Contacter le service technique pour obtenir de l'aide, si nécessaire.

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 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 de conservation du compartiment des réactifs de l'analyseur avant de procéder au test. Se référer à la fiche technique spécifique de l'analyseur pour toute information complémentaire.

REMARQUE 4 : Préparer la solution R2 avant la solution R1.

REMARQUE 5 : Pour assurer la stabilité du réactif EA reconstitué, 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 : 60 jours réfrigérée entre 2 et 8°C.

Solution R2 : 60 jours réfrigérée entre 2 et 8°C.

Réactif de lyse : 60 jours entre 2 et 30°C.

Calibrateurs : 60 jours entre 2 et 8°C.

Prélèvement et manipulation des échantillons

Utiliser du sang total sur EDTA.²² Prendre les précautions nécessaires pour conserver le bon état de l'échantillon entre son prélèvement et son analyse. Inscrive sur l'étiquette des échantillons leur date de prélèvement ainsi que celle de la dernière administration du médicament. Les échantillons doivent être conservés dans des flacons fermés, analysés dans les 7 jours suivants lorsqu'ils sont conservés entre 2 et 8°C, ou dans le mois suivant lorsqu'ils sont conservés à -20°C. Éviter des cycles de congélation-décongélation répétés. Ne pas faire mousser les échantillons.

Préparation de l'échantillon

1. Laisser les calibrateurs, les contrôles et les échantillons patients revenir à température ambiante.
2. Mélanger l'échantillon (calibrateurs, contrôles ou échantillon patient) doucement mais complètement avant usage.
3. Déposer exactement 100 µL d'échantillon dans un godet à réaction.
4. À l'aide d'une pipette à répétition, ajouter exactement 400 µL du réactif de lyse CEDIA Cyclosporine PLUS dans chaque godet à réaction.
5. Passer les godets au vortex pendant 2 à 5 secondes.
6. Placer les godets à réaction sur l'analyseur et réaliser le test.

L'hémolysat demeure stable pendant 1 heure 30 entre 15 et 25°C dans le godet à réaction.²³

Le test CEDIA Cyclosporine PLUS est destiné à être utilisé sur des analyseurs de chimie clinique automatiques. Données de performance d'utilisation spécifiques conservées par Microgenics Corporation, une division de Thermo Fisher Scientific.²³

Procédure du test

Contactez l'assistance technique de Thermo Fisher Scientific pour obtenir de l'aide sur les paramètres d'application.

Calibration

Le test CEDIA Cyclosporine PLUS produit une courbe linéaire standard lorsque les calibrateurs appropriés du coffret CEDIA Cyclosporine PLUS sont utilisés. On peut obtenir une réduction des données calculée à partir d'une régression linéaire des moindres carrés à l'aide du logiciel de l'analyseur. Valider la calibration du test en analysant des contrôles disponibles dans le commerce avec les limites de récupération établies pour le test CEDIA Cyclosporine PLUS.

REMARQUE : Des cartes d'attribution des valeurs des calibrateurs sont incluses dans les coffrets de calibrateurs. Avant d'utiliser un nouveau coffret, examiner les paramètres chimiques pour vérifier que les concentrations des calibrateurs correspondent aux valeurs indiquées sur les cartes d'attribution correspondantes.

Fréquence de calibration

Il est recommandé de procéder à une nouvelle calibration :

- après un changement de flacon de réactif;
- après un changement de lot de calibrateurs ou de réactifs;
- après l'entretien mensuel de l'analyseur;
- selon les besoins après des opérations de contrôle qualité.

Plage d'efficacité

La plage d'efficacité du test des limites inférieures est de 25 ng/mL à 450 ng/mL. La concentration minimum détectable du test CEDIA Cyclosporine PLUS est de 25 ng/mL.

La plage d'efficacité du test des limites supérieures est de 450 ng/mL à 2 000 ng/mL.

Échantillons marginaux

On peut déclarer les échantillons présentant une concentration supérieure à celle du calibrateur élevé Cyclosporine PLUS comme étant > 2 000 ng/mL, ou les diluer dans une proportion d'une part d'échantillon d'origine et d'une part de sang total sans cyclosporine, les lyser et les analyser à nouveau. Si seul un test des limites inférieures de cyclosporine est effectué en laboratoire, les échantillons marginaux peuvent être dilués dans une proportion d'une part d'échantillon d'origine et de trois parts de sang total sans cyclosporine, lysés puis analysés de nouveau.

1. Mélanger l'échantillon doucement mais complètement avant usage.
2. Préparer la dilution en mélangeant une proportion d'une part de l'échantillon du patient et d'une part de sang total sans cyclosporine OU une proportion d'une part de l'échantillon du patient et de trois parts de sang total sans cyclosporine.
3. À l'aide d'une pipette à répétition, ajouter exactement 400 µL du réactif de lyse CEDIA Cyclosporine PLUS dans chaque godet à réaction.
4. Passer les godets au vortex pendant 2 à 5 secondes.
5. Placer le ou les godets à réaction sur l'analyseur et les analyser à nouveau.

La valeur obtenue au cours du deuxième test doit être calculée de la façon suivante :

$$\text{Valeur réelle} = \text{Facteur de dilution} \times \text{Valeur diluée}$$

$$\text{Facteur de dilution} = \frac{\text{Volume de l'échantillon} + \text{Volume de sang total sans cyclosporine}}{\text{Volume de l'échantillon}}$$

Les échantillons donnant des valeurs inférieures à la concentration minimum détectable du test doivent être déclarés comme étant < 25 ng/mL.

Contrôle qualité et calibration

Il incombe à chaque laboratoire d'établir sa propre fréquence de contrôle.

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 ou pour obtenir des recommandations sur le matériel de contrôle qui convient, s'adresser au service technique Thermo Fisher Scientific. Toutes les exigences de contrôle qualité doivent être appliquées conformément aux règlements locaux, régionaux et nationaux ou aux conditions d'agrément.

REMARQUE : Évaluer à nouveau les cibles et les limites des contrôles après un changement de lot de réactifs.

Résultats et valeurs attendues

Se référer au manuel d'utilisation ou au protocole à observer avec un analyseur spécifique pour une méthode de calcul détaillée.

Limitations²³

La performance du test CEDIA Cyclosporine PLUS n'a pas été établie avec des liquides corporels autres que du sang total humain sur EDTA.

Critère : Récupération de ± 15 ng/mL de la valeur initiale à des concentrations < 150 ng/mL ou de $\pm 10\%$ des concentrations de la valeur initiale > 150 ng/mL.

Ictère : Pas d'interférence significative jusqu'à 60 mg/dL (index I) (concentration approximative de bilirubine non conjuguée : 60 mg/dL).

Lipémie : Pas d'interférence significative des triglycérides jusqu'à 1000 mg/dL. Pas d'interférence significative du cholestérol jusqu'à 300 mg/dL. Des taux de triglycérides et de cholestérol élevés peuvent entraîner une faible quantification.

Protéines totales : Pas d'interférence provenant de < 10 g/dL. Des taux de protéines élevés peuvent entraîner une faible quantification.

Facteur rhumatoïde : Pas d'interférence provenant de < 100 UI/mL.

Plage de l'hématocrite : 30,5 à 53,5%. Un hématocrite plus élevé peut entraîner une faible quantification. Dans le cas des patients présentant une accumulation de métabolites, notamment ceux atteints de troubles de la fonction hépatique, des valeurs médicamenteuses étonnamment élevées ou une période de traitement prolongée, l'utilisation de ce test peut être validée par une méthode hautement spécifique à la molécule mère, telle qu'une CLHP.

L'incidence de patients présentant des anticorps dirigés contre la β -galactosidase de E. coli est extrêmement faible. Toutefois, certains échantillons contenant de tels anticorps peuvent entraîner des résultats artificiellement élevés qui ne correspondent pas au profil clinique. Dans un tel cas, s'adresser au service technique Thermo Fisher Scientific pour obtenir de l'assistance.

Comme avec tout test utilisant des anticorps murins, il existe une possibilité d'interférence par des anticorps humains antimurins (HAMA) présents dans l'échantillon, susceptibles d'engendrer des résultats faussement élevés. On doit veiller à prendre les prélèvements sanguins à intervalles réguliers après l'administration de cyclosporine.

Valeurs attendues

Il n'existe pas de plage thérapeutique bien définie en ce qui concerne la cyclosporine dans le sang total. La complexité du tableau clinique, des différences individuelles de sensibilité aux effets immunosuppresseurs et néphrotoxiques de la cyclosporine, la co-administration d'autres immunosuppresseurs, le type de greffe, le temps de prise de la greffe, ainsi que de nombreux autres facteurs engendrent différents besoins de taux sanguins optimaux de cyclosporine. On ne peut pas utiliser des valeurs de cyclosporine individuelles comme seul indicateur justifiant des changements posologiques. Chaque patient doit subir une évaluation clinique complète avant tout changement posologique et les praticiens doivent établir leur propre fourchette théorique en fonction de leur expérience clinique.²⁴ Les limites varient selon le test (disponible dans le commerce) utilisé. Ne pas utiliser de facteurs de conversion afin de prédire des valeurs pour des patients individuels. Il est recommandé de toujours utiliser le même test sur un patient particulier en raison des variations de réactivité croisée avec les métabolites.

Performances spécifiques²³

Des résultats de performance caractéristiques obtenus avec un analyseur Hitachi sont indiqués ci-dessous. Les résultats obtenus dans un laboratoire peuvent être différents de ces données. Pour des résultats de performance supplémentaires, spécifiques à un analyseur, se référer au protocole d'utilisation de cet instrument.

Précision

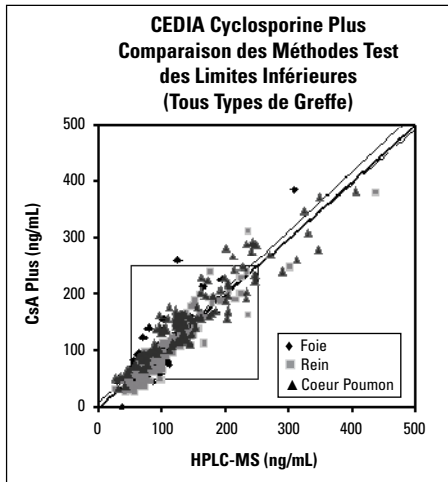
La précision de mesure a été étudiée en utilisant les réactifs fournis, des pools et des contrôles de sang total. Les résultats suivants en ng/mL ont été obtenus : protocole de réplication modifié (EP5-T) du NCCLS sur analyseur Hitachi 911 (à 37°C), (à raison de 3 répliques, chaque jour pendant 21 jours).

Test des Limites inférieures			Dans la série		Total	
Échantillon	n	\bar{x}	SD	CV%	SD	CV%
CI	63	46,2	3,7	8,0	7,4	16,0
CII	63	199,7	5,9	2,9	9,1	4,6
Pool à Concentration Faible	63	54	4,7	8,8	6,6	12,2
Pool à Concentration Élevée	63	434,7	6,7	1,6	19,4	4,5

Test des Limites supérieures			Dans la série		Total	
Échantillon	n	\bar{x}	SD	CV%	SD	CV%
CIII	63	418	31,7	7,6	40,5	9,6
CIV	63	642	38,0	5,9	47,0	7,3
CV	63	1 257	49,9	4,0	63,9	5,1
Pool à Concentration Faible	63	472	22,8	4,8	35,1	7,5
Pool à Concentration Élevée	63	1 695	39,2	2,3	87,3	5,2

Comparaison méthodologique - Limites inférieures du test

Une étude comparant le test CEDIA Cyclosporine PLUS Microgenics (y) à la méthode CLHP-SM (x) dans quatre sites a donné la corrélation suivante.



Test CEDIA Cyclosporine Plus, Limites inférieures

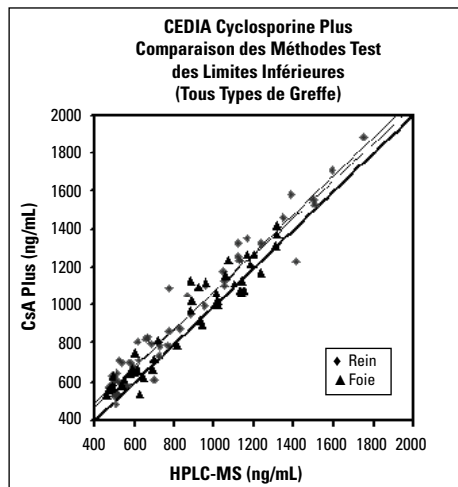
Une étude comparant le test CEDIA Cyclosporine PLUS Microgenics (y) aux méthodes FPIA (x), EMIT® (x) et CLHP-SM (x) dans quatre sites a donné les corrélations suivantes.

Type de greffe	Axe des Abscisses	Modèle $S_{y,x}$ de régression linéaire	Modèle de régression $S_{y,x}$ de Deming	r	n	Limites
Tous	CLHP-SM	$0,97x + 8$ 27	$1,05x - 2$ 27	0,93	311	25-386 ng/mL
Tous	EMIT	$1,05x + 6$ 16	$1,09x + 2$ 11	0,97	298	33-412 ng/mL
Tous	AxSYM	$1,00x + 2$ 19	$1,05x - 5$ 13	0,95	296	35-368 ng/mL
Tous	TDx	$0,87x - 18$ 20	$0,91x - 25$ 15	0,95	298	9-386 ng/mL
Coeur/Poumon	CLHP-SM	$0,87x + 32$ 26	$0,93x + 24$ 26	0,94	109	31-383 ng/mL
Foie	CLHP-SM	$1,10x + 0,9$ 25	$1,30x - 18$ 26	0,88	80	41-386 ng/mL
Rein	CLHP-SM	$1,02x - 9$ 24	$1,09x - 17$ 16	0,94	122	25-379 ng/mL

La population de comparaison entre le test Limites inférieures et la méthode CLHP-SM inclut : 311 échantillons provenant de patients âgés de 18 à 77 ans. Sont représentés 107 cas aigus, 195 cas chroniques, 109 greffes cœur-poumon, 80 greffes hépatiques et 122 greffes rénales provenant de 228 patients au niveau minimal.

Comparaison méthodologique - Limites supérieures du test

Une étude comparant le test CEDIA Cyclosporine PLUS Microgenics (y) à la méthode CLHP-SM (x) a donné la corrélation suivante.



Test CEDIA Cyclosporine Plus, Limites supérieures

Une étude comparant le test CEDIA Cyclosporine PLUS Microgenics (y) aux méthodes FPIA (x), EMIT® (x) et CLHP-SM (x) dans quatre sites a donné les corrélations suivantes.

Type de greffe	Axe des Abscisses	Modèle $S_{y,x}$ de régression linéaire	Modèle de régression $S_{y,x}$ de Deming	r	n	Limites
Tous	CLHP-SM	$0,97x + 98$ 81	$1,01x + 71$ 57	0,97	93	486-1882 ng/mL
Tous	EMIT	$1,00x + 12$ 28	$1,00x + 11$ 20	0,99	343	12-1979 ng/mL
Tous	AxSYM	$1,04x - 2$ 30	$1,05x - 4$ 21	0,99	344	3-1857 ng/mL
Tous	TDx	$0,96x - 33$ 36	$0,97x - 35$ 26	0,99	334	15-1932 ng/mL
Foie	CLHP-SM	$0,94x + 99$ 73	$0,98x + 70$ 52	0,96	46	529-1417 ng/mL
Rein	CLHP-SM	$0,99x + 107$ 82	$1,02x + 84$ 58	0,97	47	486-1882 ng/mL

La population de comparaison entre le test Limites supérieures et la méthode CLHP-SM inclut : 93 échantillons provenant de patients âgés de 30 à 72 ans. Sont représentés 83 cas aigus, 8 cas chroniques, 46 greffes hépatiques et 47 greffes rénales provenant de 21 patients dans les 8 heures suivant l'administration de cyclosporine.

Linéarité

Pour évaluer la linéarité du test des limites inférieures, un pool d'échantillons patients à concentration de cyclosporine élevée a été dilué avec un échantillon de sang total sans cyclosporine ; pour le test des limites supérieures, un pool d'échantillons patients traités à la cyclosporine a été utilisé pour la dilution. Le pourcentage de récupération a été ensuite déterminé en divisant la valeur trouvée par la valeur attendue. Les valeurs attendues ont été générées par la pente et l'intercepte de la régression des valeurs trouvées.

% Échantillon Fort	Test des Limites inférieures			Test des Limites supérieures		
	Valeur Escomptée (ng/mL)	Valeur Obtenue (ng/mL)	% Récupération	Valeur Escomptée (ng/mL)	Valeur Obtenue (ng/mL)	% Récupération
100,0	433	433	100,0	1 930	1 930	100,0
90,0	390	386	99,1	1 782	1 785	100,2
80,0	347	332	95,5	1 633	1 708	104,6
70,0	304	298	97,9	1 485	1 573	105,9
60,0	261	263	100,6	1 337	1 361	101,8
50,0	218	222	101,6	1 189	1 244	104,7
40,0	176	184	104,6	1 040	1 028	98,8
30,0	133	129	97	892	906	101,6
20,0	90	89	99,1	744	775	104,2
10,0	47	47	99,7	595	599	100,6
0,0	4	4	100,0	447	447	100,0

Récupération

Pour évaluer la récupération du test, de la cyclosporine a été ajoutée à 21 échantillons de sang total normaux. Chaque groupe de 21 échantillons a été ensemencé avec de la cyclosporine ainsi que l'indique le tableau. Le pourcentage de récupération a été déterminé en divisant la dose moyenne de chaque groupe de 21 échantillons ensemencé par la quantité théorique de cyclosporine ajoutée aux échantillons.

Test des Limites inférieures			Test des Limites supérieures		
N	21	21	N	21	21
Cible, ng/mL	150	300	Cible, ng/mL	600	1600
x (ng/mL)	141	308	x (ng/mL)	590	1570
% Récupération	94	103	% Récupération	98	98

Spécificité

Les composés suivants ont été testés pour établir leur contamination croisée éventuelle dans le test CEDIA Cyclosporine PLUS par ensemencement in vitro d'échantillons de sang total contenant environ 200 ng/mL de cyclosporine.

Composé	Concentration testée (ng/mL)	% Réactivité croisée
AM 1	1000	4,4
AM 9	1000	20
AM 4n	1000	16
AM 19	1000	0,9
AM 4N9	1000	1,0
AM 1c	1000	1,6

Composé	Concentration Testée (ng/mL)	Dose Observée (ng/mL)	% Réactivité Croisée
Acétaminophen	100 000	-0,2	< 0,015
Acide mycophénolique	50 000	-4,7	< 0,030
Acide salicylique	100 000	-0,7	< 0,015
Acide valproïque	100 000	-1,3	< 0,015
Amikacine sulfate	100 000	-0,7	< 0,015
Ampicilline	100 000	0,4	< 0,015
Azathioprine	100 000	-5,2	< 0,015
Carbamazépine	100 000	-2,8	< 0,015
Chloramphenicol	100 000	-1,3	< 0,015
Cimétidine	100 000	1,7	< 0,015
Digitoxine	100 000	-1,2	< 0,015
Digoxine	100 000	-1,4	< 0,015
Dipyridamide	100 000	-4,1	< 0,015
Disopyramide	100 000	-3,3	< 0,015
Érythromycine	100 000	-2,8	< 0,015
FK506	20 000	3,8	< 0,075
Furosémide	100 000	-4,2	< 0,015
Gentamicine	100 000	-1,1	< 0,015
Kanamycine	100 000	0,1	< 0,015
Kanamycine sulfate B	100 000	0,7	< 0,015
Kétoconazole	100 000	-0,9	< 0,015
Lidocaïne	100 000	-1,6	< 0,015
Méthylprednisolone	100 000	-1,3	< 0,015
Morphine Sulfate	100 000	-5	< 0,015
N-acétylprocainamide	100 000	-1,3	< 0,015
Pénicilline G (sel de sodium)	100 000	-0,8	< 0,015
Phénobarbital	100 000	-10,1	< 0,015
Phénytoïne	100 000	-3,1	< 0,015
Prazosine	100 000	-0,7	< 0,015
Prednisolone	100 000	-2,4	< 0,015
Prednisone	100 000	-0,8	< 0,015
Procainamide hydrochloride	100 000	-2,8	< 0,015
Quinidine sulfate	100 000	-1,6	< 0,015
Rapamycine	5 000	-4,8	< 0,300
Rifampicine	60 000	-7,3	< 0,025
Spectinomycine	100 000	-0,5	< 0,015
Streptomycine sulfate	100 000	1,1	< 0,015
Théophylline	100 000	0,2	< 0,015
Tobramycine	100 000	0,2	< 0,015
Triamterène	100 000	-1,6	< 0,015
Vancomycin hydrochloride	100 000	0	< 0,015
Vérapamil	100 000	-0,3	< 0,015

Sensibilité

La concentration minimum détectable du test CEDIA Cyclosporine PLUS est de 25 ng/mL. Cette valeur a été déterminée en calculant la concentration de cyclosporine qui donnerait une réponse égale à deux écarts-types du calibrateur des valeurs inférieures. La sensibilité fonctionnelle, qui représente la plus faible concentration ayant un CV inter-essai de 20% est de 40 ng/mL.

Bibliographie

- Borel J.F., Cyclosporine A - present experimental status. *Transplant Proc* 13: 344-348, (1981).
- Schreiber, S.L., Chemistry and biology of the immunophilins and their immunosuppressive ligands. *Science* 251: 283-287, (1991).
- Chaudhuri, B., Stephan, C. Only in the presence of immunophilins can cyclosporine and FK506 disrupt binding of Calcineurin A to its autoinhibitory domain yet strengthen interaction between Calcineurin A and B subunits. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 215(2): 781-790, (1995).
- Britton, S., R. Palacios, Cyclosporine A Usefulness, Risks and Mechanism of Action. *Immunological Review* 65: 5, (1982).
- Keown, P.A., G.L. Essery, C.R. Stiller, N.R. Sinclair, R. Mullen, R.A. Ulan, Mechanisms of Immunosuppression by Cyclosporine. *Transplantation Proceedings* 13(1): 386, (1981).
- Sells, R.A., *Transplantation Proceedings* 15: 2495, (1983).
- Alberchtsen, D., Soedal, G., Berg, K.J., Bondevik, H., Brekke, I.B., Fauchald, P., Jakobsen, A., Opedal, B.R. Rugstand, H.E. Thorsby, E., et. al., Cyclosporine in Living Related and Cadaveric Renal Transplantation.
- Barton, C.H., Vaziri, N.D. Cyclosporine nephrotoxicity. *International J of Artificial Organs* 8: 291-296, (1985).
- Myers, B.D. et al. Cyclosporine - associated chronic nephrotoxicity. *N Engl J Med* 311: 699-705, (1984).
- Atkinson, K., et al., *Transplantation Proc.* 15: 2761, (1983).
- Hows, J.M., Chipping, P.M., Fairhead, S., Smith, J., Baughan, A., Gordin-Smith, E.C., Nephrotoxicity in Bone Marrow Transplant Recipients Treated with Cyclosporine A. *Br. J. Hematol* 54(1): 69-78, (1983).
- Rosano, T.G., Freed, B.M., Pell, M.A., and Lempert, N. Cyclosporine metabolites in human blood and renal tissue. *Transplant Proc* 18 (Suppl 5): 35-40, (1986).
- Giacherio, D., T. Annesley. Cyclosporine: Monitoring the Dosage of a New Immunosuppressant, *Medilab April/May*: 20-25, (1985).
- Kahan, B.D., et al., *Transplantation Proc.* 15: 446, (1983).
- National Academy of Clinical Biochemistry/American Association for Clinical Chemistry Task Force on Cyclosporine Monitoring. *Clinical Chemistry* 33(7): 1269-1288, (1987).
- Van Buren, D., Wideman, C.A., Reid, M. et al., The antagonistic effect of rifampin upon cyclosporine bioavailability. *Transplant Proc* 18: 25-34, (1986).
- Freeman, D.J., Lanpacis, A., Keown, P.A., Stiller, C.R., Carrather, S.G. Evaluation of Cyclosporine-Phenytoin interaction with observations on cyclosporine metabolites. *Br J Clin Pharmacol* 18: 887-893, (1984).
- Oellerich, M., Armstrong, V.W., Kahan, B. et al., Lake Louise consensus conference on cyclosporine monitoring in organ transplantation: Report of the Consensus Panel. *Ther. Drug Monit.* 17(6): 642-654, (1995).
- Morris, R.G., Russ, G.R., Cervieeli, M.J. et al., Comparison of trough, 2-hour, and limited AUC blood sampling for monitoring cyclosporine Neoral® at day 7 post-renal transplantation and incidence of rejection in the first month. *Ther. Drug Monit.* 24(4): 479-485, (2002).
- Andrews, D.J., and Cramb, R. Cyclosporine: revisions in monitoring guidelines and review of current analytic methods. *Ann. Clin. Biochem.* 39: 424-435, (2002).
- Henderson, D.R., Friedman, S.B., Harris, J.D., Manning, W.B., Zoccoli, M.A. CEDIA, A New Homogeneous Immunoassay System. *Clin Chem*, 32(9): 1637-1641, (1986).
- Potter JM, Sef H. Cyclosporine A: Variation in whole blood levels related to in vitro anticoagulant usage. *Therapeutic Drug Monit.* 8:122-123, (1986).
- Data on file at Microgenics Corporation, a part of Thermo Fisher Scientific.
- Food and Drug Administration. Guidance Criteria for Cyclosporine PMAs. (1992).

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.thermoscientific.com/diagnostics

Autres pays :

Contactez le représentant local Thermo Fisher Scientific.

CEDIA est une marque commerciale déposée de Roche Diagnostics.

10007380-15-FR
2018 01

Thermo
SCIENTIFIC