

IVD Pour usage diagnostique in vitro

Rx Only

REF 100276

Application

Le dosage CEDIA® Acide mycophénolique (MPA) est un dispositif médical de diagnostic in vitro pour la détermination quantitative de l'acide mycophénolique dans le plasma humain à l'aide d'un analyseur de chimie clinique automatique ; il a pour but de faciliter la prise en charge du traitement par acide mycophénolique des transplantés rénaux et cardiaques.

Résumé et description du test

L'acide mycophénolique (MPA) métabolisé à partir du promédicament mycophénolate mofétil (MMF, CellCept®) ou du mycophénolate de sodium, est communément utilisé pour la prévention du rejet chez les patients receveurs d'une transplantation rénale, cardiaque ou hépatique^{1,5}. Après leur administration, le MMF et le mycophénolate de sodium sont absorbés et hydrolysés de façon rapide et extensive par le MPA^{1,4}. Au niveau biochimique, le MPA est un inhibiteur puissant et spécifique de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH), une enzyme de la synthèse de novo des purines utilisée par les lymphocytes B et T^{1,6}. L'inhibition de l'IMPDH par le MPA supprime la prolifération des lymphocytes B et T qui dépendent de la synthèse de novo des purines, produisant un effet immunosuppresseur. À des concentrations cliniquement significatives, le MPA est lié à l'albumine sérique humaine à environ 97 %, avec une constante de dissociation faible de 13 µm^{3,7,8}. Chez les patients, le MPA est davantage métabolisé par l'UDP-glucuronosyl transférase, principalement en MPAG, ou MPA-phényl-glucuronide, qui est pharmacologiquement inactif^{1,3} et, à un moindre niveau, en MPA-acyl-glucuronide (AcMPAG). Le rapport AcMPAG à MPA affiche une importante variation inter-patients^{9,11} qui peut être affectée par les médicaments administrés de façon concomitante, l'heure du prélèvement ou d'autres facteurs. Le rapport molaire AcMPAG à MPA en fonction de la surface sous la courbe a été démontré par Tedesco-Silva et coll. comme étant d'environ 17 à 20 % (26 à 31 % en poids)⁹ et d'environ 10 % par Shipkova et coll. (13 à 17 % en poids)¹⁰. Un rapport de 5,7 à 15,4 % a été observé par Kuypers et coll.¹¹. Le monitoring du MPA peut être important pour une utilisation efficace du médicament et pour réduire au minimum les effets indésirables chez les patients^{1,4}.

Le dosage CEDIA MPA utilise les techniques de l'ADN recombinant (brevet américain n° 4708929) pour produire un système de dosage immunoenzymatique en phase homogène unique¹². Le dosage repose sur une enzyme, la β-galactosidase, qui a été scindée par génie génétique en deux fragments inactifs appelés enzyme donneur (ED) et enzyme accepteur (EA). Ces fragments se réunissent spontanément pour former un enzyme totalement actif, qui dans le cadre du dosage, clive un substrat, ce qui entraîne un changement de couleur que l'on peut mesurer par spectrophotométrie.

Dans le dosage, l'analyte de l'échantillon entre en compétition avec l'analyte conjugué à l'ED de la β-galactosidase pour un nombre limité de sites de liaison de l'anticorps. Si l'analyte est présent dans l'échantillon, il se lie à l'anticorps, laissant ainsi le conjugué ED former des enzymes actives avec l'EA. Si l'analyte n'est pas présent dans l'échantillon, l'anticorps se lie à l'analyte conjugué à l'ED, inhibant la réunification de l'ED à l'EA, et aucune enzyme active n'est formée. La quantité d'enzyme active formée et la modification de l'absorbance correspondante sont directement proportionnelles à la quantité de drogue dans l'échantillon.

Réactifs/calibrateurs

- 1** **Tampon de reconstitution EA** : Contient du TES {acide N-tris [hydroxyméthyl] méthyl-2-aminoéthanesulfonique}, des anticorps polyclonaux anti-MPA, un stabilisant et un conservateur (1 x 26 ml).
- 1a** **Réactif EA** : Contient 0,118 g/l d'enzyme accepteur (microbien), des sels tampons et un conservateur (lyophilisé).
- 2** **Tampon de reconstitution ED** : Contient du phosphate de potassium, un détergent et un conservateur (1 x 11 ml).
- 2a** **Réactif ED** : Contient 58 µg/l de MPA conjugué à l'enzyme donneur (microbien), 3,0 g/l de rouge de chlorophénol-β-D-galactopyranoside, des stabilisants et un conservateur (lyophilisé).

Matériel supplémentaire fourni :

Deux (2) flacons vides de 20 ml.

Matériel supplémentaire requis (mais non fourni) :

REF	Description du coffret
100277	Coffret de calibrateurs CEDIA® Acide mycophénolique
100278	Coffret de contrôle 1 MAS® Acide mycophénolique
100279	Coffret de contrôle 2 MAS® Acide mycophénolique
100280	Coffret de contrôle 3 MAS® Acide mycophénolique

Analyseur de chimie clinique automatique

⚠ Mises en garde et avertissements

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

MISE EN GARDE : Le matériel d'origine humaine utilisé dans les formules des contrôles MAS MPA a fait l'objet d'un dépistage du VIH 1 et 2, de l'hépatite B et de l'hépatite C par des méthodes approuvées par la FDA. Les résultats ont été négatifs. Toutefois, aucune méthode ne pouvant écarter avec une certitude absolue le risque potentiel d'infection, le matériel doit être manipulé comme s'il était infectieux, conformément aux normes de l'OSHA pour les pathogènes à diffusion hémotogène. En cas de contact, observer les directives des autorités responsables en matière de santé.

DANGER : Le réactif sous forme de poudre contient ≤56 % en poids d'albumine bovine (AB) et ≤2 % en poids d'azote de sodium. Le réactif liquide contient ≤1,0 % de sérum bovin, ≤0,3 % d'azote de sodium, ≤0,1 % d'anticorps spécifiques à la drogue et ≤2,0 % d'Antiserum (chèvre). H317 - Peut provoquer une allergie cutanée. H334 - Peut provoquer des symptômes allergiques ou d'asthme ou des difficultés respiratoires par inhalation. 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. 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 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 réfrigérés entre 2 et 8°C. Sortir le kit du réfrigérateur 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 réactifs dans l'ordre ci-dessous afin de minimiser les risques de contamination.

Solution donneur d'enzyme (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 du 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 éliminer. Mettre le bouchon sur le flacon 2 rempli et laisser reposer pendant environ 5 minutes à température ambiante (entre 15 et 25 °C). Mélanger de nouveau doucement et noter la date de reconstitution sur l'étiquette du flacon. Placer le flacon directement dans le compartiment pour réactifs de l'analyseur ou dans le réfrigérateur (2-8 °C) et laisser reposer pendant 15 minutes avant usage.

Solution accepteur d'enzyme (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.** Déconnecter le flacon 1a de l'adaptateur et le jeter. Mettre le bouchon sur le flacon 1 rempli et laisser reposer pendant environ 5 minutes à température ambiante (15 à 25 °C). Mélanger de nouveau doucement et noter la date de reconstitution sur l'étiquette du flacon. Placer le flacon directement dans le compartiment pour réactifs de l'analyseur ou dans le réfrigérateur (2 à 8 °C) et laisser reposer pendant 15 minutes avant usage.

Si votre analyseur ne supporte pas la taille du 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.

Remarque 1 : Les composants contenus dans ce coffret doivent être utilisés ensemble. Ne pas mélanger les composants provenant de différents lots de coffrets du dosage CEDIA® MPA ou d'autres coffrets CEDIA.

Remarque 2 : Éviter toute contamination croisée des réactifs en plaçant les bouchons des réactifs sur le flacon de réactif correspondant. La solution R2 (Réactif ED) doit présenter une couleur jaune orange. Une couleur rouge 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 pour réactifs de l'analyseur avant de procéder au dosage. Se référer à la fiche technique spécifique de l'analyseur pour toute information complémentaire.

Remarque 4 : Pour assurer la stabilité du réactif EA reconstitué, ne pas l'exposer de façon permanente et prolongée à une lumière vive.

Conditions de conservation

Conservé les composants à une température appropriée. **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

Prélèvement et manipulation des échantillons

Utiliser des échantillons de plasma sur Na₂EDTA ou K₂EDTA. Prendre toutes les précautions nécessaires pour maintenir l'intégrité de l'échantillon entre le moment du prélèvement et la réalisation du dosage. Étiqueter les échantillons en précisant les heures du prélèvement sanguin et de la dernière administration du médicament. Les échantillons doivent être bien fermés et testés dans les 14 jours lorsqu'ils sont conservés entre 2 et 8 °C (critères d'acceptation de +/- 10 % de détection) ou dans les 5 mois lorsqu'ils sont conservés à ≤ -20 °C^{4,13}. Éviter des cycles de congélation-décongélation répétés. Ne pas faire mousser les échantillons.

Utilisation des code-barres : 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.

Procédure du dosage

Calibration

Le dosage CEDIA MPA génère une courbe standard à l'aide des calibrateurs du coffret CEDIA MPA. Avant de doser des échantillons patients, valider la calibration du dosage en testant les contrôles dans les plages de détection établies pour le dosage CEDIA MPA.

Remarque : Une carte d'attribution des valeurs des calibrateurs est incluse dans chaque coffret de calibrateurs CEDIA MPA. Avant d'utiliser un nouveau coffret, vérifier les paramètres chimiques afin de s'assurer que les concentrations du calibrateur correspondent aux valeurs figurant sur la carte d'attribution des valeurs.

Fréquence de la calibration

Il est recommandé de procéder à une nouvelle calibration

- Selon les besoins après les opérations de contrôle qualité du laboratoire, et
- Après le remplacement d'un flacon de réactif
- Après un changement de lot (coffret) de calibrateurs ou de réactifs
- Après avoir effectué l'entretien mensuel de l'appareil

Plage d'efficacité

La plage d'efficacité du dosage CEDIA MPA est comprise entre 0,3 et 10 µg/ml.

Échantillons hors plage

Les échantillons contenant plus de 10 µg/ml peuvent être exprimés comme ayant une « concentration supérieure à 10 µg/ml » ou être dilués à raison d'un volume d'échantillon d'origine dans un volume de calibrateur négatif et dosés de nouveau. La valeur obtenue au cours du deuxième dosage doit être calculée comme suit :

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

Les échantillons dont le résultat est inférieur à la sensibilité fonctionnelle du dosage doivent être exprimés comme inférieurs à 0,3 µg/ml.

Contrôle qualité et calibration

Il incombe à chaque laboratoire d'établir sa propre fréquence de contrôle. Les bonnes pratiques de laboratoire suggèrent qu'au moins deux concentrations de contrôle qualité (critères bas et élevé de décision médicale) soient testées tous les jours où des échantillons patients sont dosés et à chaque calibration. Surveiller les valeurs des contrôles pour détecter toutes tendances ou dérives. Si des tendances ou dérives sont détectées ou si le contrôle ne tombe pas dans les limites prévues, examiner tous les paramètres d'utilisation. Contacter l'assistance technique de Microgenics pour une aide supplémentaire et des recommandations sur les produits de contrôle appropriés.

Remarque : Renouveler l'évaluation des cibles et des plages de contrôle après un changement de lot (coffret) de réactifs.

Limites – Substances interférentes

Les performances du dosage CEDIA[®] MPA n'ont pas été établies pour des liquides corporels autres que le plasma humain.

Critères d'acceptation : En ce qui concerne les informations ci-dessous sur l'interférence, la performance était considérée comme acceptable (aucune interférence significative) quand la détection du MPA était de $\pm 0,3$ µg/ml aux concentrations initiales inférieures à 3 µg/ml ou de ± 10 % des concentrations initiales supérieures à 3 µg/ml.

Ictère (jaunisse) : Aucune interférence significative avec la bilirubine non conjuguée jusqu'à une concentration de 20 mg/dl.

Lipémie : Aucune interférence significative avec les triglycérides jusqu'à une concentration de 1 600 mg/dl et avec le cholestérol jusqu'à 400 mg/dl.

Protéines totales : Aucune interférence significative avec la protéine totale jusqu'à 10 g/dl.

Facteur rhumatoïde : Aucune interférence significative avec le facteur rhumatoïde jusqu'à une concentration de 2 000 UI/ml.

Hémoglobine : Aucune interférence significative avec l'hémoglobine jusqu'à une concentration de 1 000 mg/dl.

Concentration en EDTA : Les échantillons de plasma recueillis dans le tube contenant de l'EDTA comme anticoagulant ont été recommandés pour les tests de MPA 15. Aucune interférence significative n'a été observée avec la quantité normale des échantillons recueillis dans le tube VACUTAINER[®] (bouchon violet). Cependant, si le tube n'est pas rempli au moins au tiers, la concentration élevée en EDTA qui en résulte provoque une surestimation relative de la concentration en MPA.

Autres anticoagulants : Bien que le plasma contenant de l'EDTA comme anticoagulant soit la matrice de préférence pour la mesure du MPA, l'héparine a été testée pour interférence. Aucune interférence significative n'a été détectée avec cet anticoagulant. Pour tous les anticoagulants, aucun échantillon recueilli ne doit remplir moins d'un tiers du tube pour le dosage CEDIA MPA, ceci tendant à produire une détection plus élevée de MPA.

Anticorps dirigés contre la β -galactosidase d'*E. coli* : La fréquence des patients ayant des anticorps dirigés contre la β -galactosidase d'*E. coli* est très faible. Toutefois, certains échantillons contenant ces anticorps peuvent présenter des résultats erronés avec des concentrations élevées en MPA, non compatibles avec le profil clinique du patient. Si ce cas se présente, contacter le service technique de Microgenics pour obtenir de l'aide.

Limitations – Différences et variations entre les dosages

Divers dosages immunologiques peuvent produire des résultats différents pour le même échantillon en raison des variations de la réactivité croisée des métabolites spécifiques aux dosages. Les patients présentant des troubles de clairance (à savoir, insuffisance rénale) peuvent produire les plus grandes variations. Dans le cas de tels patients, ce dosage peut être validé par une méthode chromatographique spécifique pour le MPA. Étant donné le biais ou la dispersion potentiels associés à la comparaison du dosage CEDIA MPA et des méthodes de CLHP pour la détection du MPA dans les échantillons, il est important que chaque laboratoire établisse sa propre plage thérapeutique en fonction de la population patient traitée.

Limitation – Réactivité croisée AcMPAG

Le dosage présente une réactivité croisée de 158 % pour l'AcMPAG, ce qui risque de produire un biais positif par rapport aux méthodes, comme la CL-SM/SM, ne présentant aucune réactivité croisée. Pour un échantillon patient individuel, le biais associé à la CL-SM est en partie lié à la concentration en AcMPAG de cet échantillon particulier.

Valeurs attendues

La plage thérapeutique optimale du MPA dans le plasma n'a pas été pleinement établie. De plus, les plages de concentration en MPA optimales pour un patient peuvent varier en fonction du dosage spécifique et de la réactivité croisée de ses métabolites (se référer à la section sur la réactivité croisée, ci-dessous, pour les réactivités croisées observées avec ce dosage). Des plages optimales doivent donc être établies pour chaque test disponible sur le marché, et les valeurs obtenues par différentes méthodes de dosage ne peuvent pas être utilisées de façon interchangeable. Des facteurs de correction ne doivent pas non plus être appliqués. Les laboratoires doivent inclure l'identification du dosage utilisé dans les dossiers des patients afin d'optimiser l'interprétation des résultats.

Les plages optimales dépendent du type d'organe transplanté et des médicaments co-administrés ainsi que de l'état clinique du patient, des différences de sensibilité aux effets immunosuppresseurs et toxiques du MPA d'un patient à l'autre, de la durée écoulée depuis la transplantation et de plusieurs autres facteurs. Un changement de régime thérapeutique ne peut pas être fondé uniquement sur les valeurs de MPA individuelles, et l'état clinique de chaque patient doit être soigneusement évalué avant de procéder à une modification quelconque des régimes thérapeutiques. Chaque établissement doit établir des plages optimales en fonction du dosage spécifique utilisé et d'autres facteurs pertinents pour la population patient traitée.

Des articles qui traitent des plages optimales observées pour le MPA sont cités dans la bibliographie ¹⁶⁻²⁰. Dans ces articles, les détails à noter sont les dosages spécifiques utilisés, les caractéristiques cliniques particulières et l'heure de prélèvement des échantillons.

Performances spécifiques

Les données de performance types pour le dosage CEDIA MPA sur l'analyseur Hitachi 917 sont fournies ci-dessous ¹⁰. Les résultats obtenus dans chaque laboratoire peuvent être différents. Pour davantage de données concernant les performances spécifiques de l'analyseur, se référer au protocole d'utilisation spécifique de l'analyseur ou appeler l'assistance technique de Microgenics pour obtenir de l'aide.

Précision

Les études de précision intra-série et totale (reproductibilité) ont été réalisées avec des échantillons de patients transplantés sous MMF, du plasma enrichi avec du MPA et des contrôles. Le pool 2 était constitué d'échantillons de patients transplantés et les pools 1 et 3 sont des échantillons de plasma MPA négatif enrichis avec du MPA. Tous les échantillons ont été dosés pour un total de 21 séries sur 11 jours en observant le protocole modifié (EP5A) du CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, ou Institut des normes cliniques et de laboratoire). Une calibration a été effectuée pour chaque série. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Précision intra-série et totale (reproductibilité)

Échantillon	N	Moyenne	Précision intra-série		Précision totale	
			Écart-type	CV %	Écart-type	CV %
Pool de patients 1	126	1,0	0,06	5,6	0,08	7,7
Pool de patients 2	126	2,4	0,07	2,8	0,09	4,0
Pool de patients 3	126	6,0	0,09	1,5	0,14	2,3
Contrôle 1	126	1,1	0,06	5,5	0,10	9,5
Contrôle 2	126	2,7	0,06	2,2	0,13	4,8
Contrôle 3	126	5,9	0,12	2,0	0,20	3,3

Linéarité

Pour évaluer la linéarité du dosage, un échantillon patient de plasma à concentration élevée a été dilué à l'aide d'un échantillon de plasma exempt de MPA pour obtenir une série d'échantillons couvrant la plage dynamique du dosage. Chaque échantillon a été testé en 5 répliques et la valeur moyenne a été utilisée comme résultats mesurés. Le pourcentage de détection a été déterminé en divisant la concentration en MPA observée par la concentration attendue. Les concentrations attendues ont été déterminées en multipliant la concentration testée la plus élevée par le facteur de dilution.

Échantillons dilués	Valeur attendue (µg/ml)	Valeur mesurée (µg/ml)	Détection (%)
Niveau 1	9,8	9,8	-
Niveau 2	7,4	7,4	100
Niveau 3	4,9	4,9	100
Niveau 4	3,4	3,3	97
Niveau 5	2,5	2,3	92
Niveau 6	1,0	0,9	90
Niveau 7	0,5	0,4	80
Niveau 8	0,0	0,0	-

Détection

Afin d'évaluer la détection du dosage, du MPA a été ajouté à des échantillons de plasma sain exempts de MPA ainsi qu'à des échantillons de patients transplantés contenant du MPA. L'échantillon a été testé en 21 répliques pour la matrice de plasma sain et en 5 répliques pour la matrice des échantillons de patients transplantés. La détection a été calculée en divisant la concentration observée de chaque échantillon par la concentration attendue en MPA ajouté plus le MPA présent à l'origine dans les échantillons.

Plasma exempt de MPA

Valeur attendue (µg/ml)	Valeur mesurée (µg/ml)	Détection (%)
0,0	0,0	-
0,5	0,5	100
1,0	0,9	90
2,5	2,5	100
3,5	3,2	91
7,0	6,5	93

Plasma patients transplantés

Valeur attendue (µg/ml)	Valeur mesurée (µg/ml)	Détection (%)
Patient 1		
0,5	0,5	-
1,0	1,0	100
2,5	2,6	104
Patient 2		
2,4	2,4	-
3,4	3,3	97
6,9	6,8	99

Spécificité

Différentes concentrations de métabolites glucuronide du MPA ont été ajoutées à du plasma contenant du MPA pour le test de réactivité croisée. La réactivité croisée estimative des composés a été calculée en utilisant la formule et les résultats figurent dans le tableau ci-dessous.

$$\frac{(\text{concentration mesurée} - \text{concentration de contrôle}) \times 100 \%}{\text{concentration testée du réactif croisé}}$$

Réactivité croisée avec les métabolites du MPA

Composé	Concentration testée (µg/ml)	Réactivité croisée (%)
7-O-MPA-glucuronide (MPAG)	1 000	0,0
MPA-acyl-glucuronide (AcMPAG)	10,0	164,0
	3,0	170,0
	1,8	144,4
	0,9	177,8
	0,3	133,3
	Moyenne 158	

Remarque : En raison de la réactivité croisée avec l'AcMPAG du dosage CEDIA MPA, un biais positif potentiel est attendu entre le dosage CEDIA MPA et la CL-SM/SM.

D'autres immunosuppresseurs ont été testés pour leur réactivité croisée au dosage. Les composés ci-dessous n'ont démontré aucune réactivité croisée à la concentration testée du dosage CEDIA MPA.

Composés	Concentration testée, µg/ml
Sirolimus	0,3
Tacrolimus	0,3
Cyclosporine	10

Des médicaments courants ont été testés dans le plasma exempt de MPA pour leur réactivité croisée au dosage. Les composés ci-dessous n'ont démontré aucune réactivité croisée à la concentration testée du dosage CEDIA MPA.

Composés	Concentration testée, µg/ml
Acide valproïque	100
Acyclovir	100
Amikacine	100
Amphotéricine B	50
Ampicilline	100
Azathioprine	100
Carbamazépine	100
Chloramphénicol	100
Cimétidine	100
Ciprofloxacine	100
Digitoxine	10
Digoxine	10
Disopyramide	100
Érythromycine	100
Fluconazole	100
Flucytosine	100
Furosémide	100
Gancyclovir	100
Gentamicine	100
Hydrocortisone	100
Itraconazole	100
Kanamycine A	100
Kanamycine B	100
Kétoconazole	100
Lidocaïne	100
Méthylprednisolone	100
Morphine	100
N-acétylprocaïnamide	100
Paracétamol	100
Pénicilline	100
Phénobarbital	100
Phénytoïne	100
Prazosine	100
Prednisolone	100
Prednisone	100
Procaïnamide	100
Quinidine	100
Rifampicine	60
Salicylate de sodium	50
Spectinomycine	100
Streptomycine	100
Théophylline	100
Tobramycine	100
Triamterène	100
Vancomycine	100
Vérapamil	100

Limite de détection

La LDD est la plus faible concentration pouvant être différenciée de zéro avec un intervalle de confiance de 95 %. Vingt-et-un échantillons de plasma MPA négatifs ont été testés pour la limite de détection (LDD) et la LDD est de 0,2 µg/ml.

Sensibilité fonctionnelle

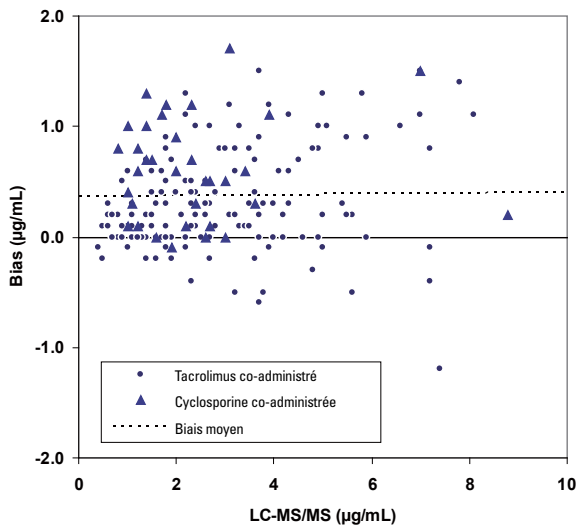
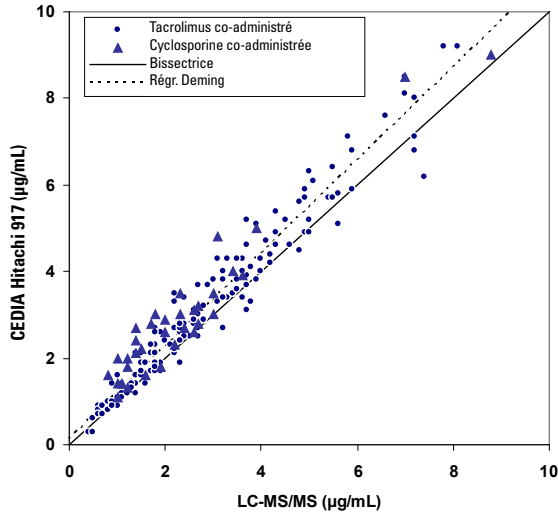
La sensibilité fonctionnelle, ou la plus faible concentration de médicament produisant un coefficient de variation (CV %) inférieur à 20 %, est de 0,3 µg/ml pour le dosage CEDIA MPA. À cette concentration, le biais est d'environ 0,01 µg/ml, la détection d'environ 104 % et le CV d'environ 17,6 %.

Comparaison méthodologique

Un total de 188 échantillons pré-dose provenant de patients transplantés adultes sous traitement par mycophénolate mofétile ou mycophénolate de sodium ont été testés dans le cadre d'une étude de comparaison des méthodes utilisant la CL-SM/SM comme méthode de référence. Le tableau ci-dessous résume les résultats de l'étude, montrant des analyses distinctes par type d'organe transplanté et ensemble à l'aide du logiciel EP Evaluator. Dans la colonne de la méthode régressive, les résultats de pente et de segment sont présentés avec des intervalles de confiance de 95 % entre parenthèses.

Échantillon	N	Méthode par régression	r
Plasma Cœur	96	Pente des moindres carrés Segment des moindres carrés	1,114 (1,061 à 1,166) 0,20 (0,05 à 0,36)
		Pente de Deming Segment de Deming	1,147 (1,094 à 1,200) 0,12 (-0,04 à 0,28)
Plasma Rein	92	Pente des moindres carrés Segment des moindres carrés	1,127 (0,974 à 1,080) 0,16 (-0,03 à 0,36)
		Pente de Deming Segment de Deming	1,060 (1,006 à 1,113) 0,06 (-0,13 à 0,25)
Plasma Tous	188	Pente des moindres carrés Segment des moindres carrés	1,054 (1,015 à 1,092) 0,22 (0,09 à 0,34)
		Pente de Deming Segment de Deming	1,089 (1,051 à 1,128) 0,12 (-0,01 à 0,25)

La majorité des patients étaient traités par une administration concomitante de tacrolimus (n=153), désignée par des cercles dans les graphiques ci-dessous. Les autres patients étaient traités par une administration concomitante de cyclosporine (n=34), désignée par des triangles dans les graphiques ci-dessous.



N = 188
Moyenne (Y-X) = 0,37
Écart-type (Y-X) = 0,47
1,96 Écart-type = 0,92
Moyenne + 1,96 écart-type = 1,29
Moyenne - 1,96 écart-type = -0,55

Bibliographie

- Shaw LM, Sollinger HW, Halloran P, et al. Mycophenolate mofetil: A report of the consensus panel. *Ther Drug Monit*. 1995; 17: 690-699.
- Shaw LM, Korecka M, Breeman RV, et al. Analysis, pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid. *Clin Biochem*. 1998; 31(5): 323-328.
- Oellerich M, Shipkova M, Schutz E, et al. Pharmacokinetic and metabolic investigations of mycophenolic acid in pediatric patients after renal transplantation: implications for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit*. 2000; 22(1): 20-26.
- Shaw LM, Holt DW, Oellerich M, et al. Current issues in therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid: report of a round table discussion. *Ther Drug Monit*. 2001; 23(4): 305-315.
- Physicians' Desk Reference, 58th ed. Thomson PDR at Montvale, NJ. 2004; *CellCept*®: 2884-2891.
- Stintchak MD, Fleming MA, Futer O, et al. Structure and mechanism of inosine monophosphate dehydrogenase in complex with the immunosuppressant mycophenolic acid. *Cell*. 1996; 85: 921-930.
- Nowak I, Shaw LM. Mycophenolic acid binding to human serum albumin: characterization and relationship to pharmacodynamics. *Clin Chem*. 1995; 41: 1011-1017.
- Shaw LM, Nowak I. Mycophenolic acid: Measurement and relationship to pharmacological effects. *Ther Drug Monit*. 1995; 17: 685-689.
- Tedesco-silva H, Bastien MC, Choi L, Felipe C, Campestrini J, Picard F, Schmoeder R. Mycophenolic acid metabolite profile in renal transplant patients receiving enteric-coated mycophenolate sodium or mycophenolate mofetil. *Transplant Proc*. 2005;37(2):852-855.
- Shipkova M, Armstrong VW, Weber L et al. Pharmacokinetics and protein adduct formation of the pharmacologically active acyl glucuronide metabolite of mycophenolic acid in pediatric renal transplant recipients. *Ther Drug Monit* 2002, 24:390-399.
- Kuypers DRJ, Vanrenterghem Y, Squifflet JP et al. Twelve-month evaluation of the clinical pharmacokinetics of total and free mycophenolic acid and its glucuronide metabolites in renal allograft recipients on low dose tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil. *Ther Drug Monit* 2003; 25:609-622.
- Henderson DR, Friedman SB, Harris JD, et al. CEDIA, a new homogeneous immunoassay system. *Clin chem*. 1986; 32: 1637-1641.
- De Loor H, Naesens M, Verbeke K, Vanrenterghem Y, Kuypers DR. Stability of mycophenolic acid and glucuronide metabolites in human plasma and the impact of deproteinization methodology. *Clinica chimica Acta*. 2008;389(1-2):87-92.
- Data on file at Microgenics Corporation.
- Shaw LM, Nicholls A, Hale M, Armstrong VW, Oellerich M, et al. Therapeutic Monitoring of Mycophenolic Acid, A Consensus Panel Report. *Clin Biochem*. 1998; 31(5): 317-332.
- Kuypers D, de Jonge H, Naesens M, et al. Current target ranges of mycophenolic acid exposure and drug-related adverse events: A 5-year, open-label, prospective, clinical follow-up study in renal allograft recipients. *Clinical Therapeutics*. 2008; 30(4): 673-683.
- Weber LT, Shipkova M, Armstrong VW, et al. Comparison of the Emit Immunoassay with HPLC for Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolic Acid in Pediatric Renal-Transplant Recipients on Mycophenolate Mofetil Therapy. *Clin Chem*. 2002; 48(3): 517-525.
- Kaczmarek I, Bigdeli AK, Vogeser M, et al. Defining Algorithms for Efficient Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolate Mofetil in Heart Transplant Recipients. *Ther Drug Monit*. 2008; 30(4): 419-427.
- Van Gelder T, Meur YL, Shaw LM, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolate Mofetil in Transplantation. *Ther Drug Monit*. 2006; 28(2): 145-154.
- Cox VC and Ensom MHH. Mycophenolate Mofetil for Solid Organ Transplantation: Does the Evidence Support the Need for Clinical Pharmacokinetic Monitoring? *Ther Drug Monit*. 2003; 25: 137-157.

Glossaire :

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



Microgenics Corporation
46500 Kato Road
Fremont, CA 94538 USA
Soutien client et technique
aux 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 de Thermo Fisher Scientific.

CEDIA est une marque déposée de Roche Diagnostics.

Thermo
SCIENTIFIC

10009470-11-FR
2017 09