



JOURNÉE SFTA 2016

Accréditation du criblage toxicologique : propositions du groupe SFBC/SFTA.

E. ABE, N. ALLIBE, J.-C. BOYER, A. CITTERIO-QUENTIN, S. COHEN, D.
RICHARD, C. GANIERE, C. GARCIA-HELJ, J.-M. GAULIER, J. GROSJEAN, E. ROMAN, F.
SAINT-MARCOUX, M. WENDREMAIRE, J. GUITTON



DECLARATION D'INTERETS

des intervenants du programme ou activités
de développement professionnel continu



Paris – Janvier 2016
Criblage toxicologique



Déclaration sur l'honneur de Jérôme Guitton

Intervenant au titre de : praticien hospitalier des Hospices Civils de Lyon (labo pharmaco-tox)

Au sein de la SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE TOXICOLOGIE ANALYTIQUE

A : Paris le 22 janvier 2016

Dans le cadre d'un appel d'offre en cours, les frais de déplacements (Lyon – Paris) pour tester des appareils de LC-MS ont été pris en charge par les sociétés Waters et ThermoFisher Scientific.

NON ⇒ Absence de conflit d'intérêt déclaré

Date : 9 décembre 2015

Signature :



Accréditation

- L'article L. 6221-1 du Code de la santé publique rend **obligatoire** l'accréditation des laboratoires de biologie médicale **sur l'ensemble de l'activité** qu'ils réalisent.
- Cette accréditation repose sur des normes européennes harmonisées : NF EN ISO 15189 pour les laboratoires de biologie médicale.
- L'objectif de l'accréditation en biologie médicale est de garantir la **fiabilité des examens** de biologie médicale réalisés et la qualité de la prestation médicale offerte par un laboratoire.

Le « criblage toxicologique » correspond à la mise en œuvre **d'une** technique analytique ou de **plusieurs** techniques analytiques **combinées** (+/- GC-MS +/- LC-UV +/- LC-MS) permettant l'identification **d'au moins 200 composés** distincts (cf. nomenclature).

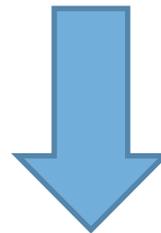


Méthodes quantitatives

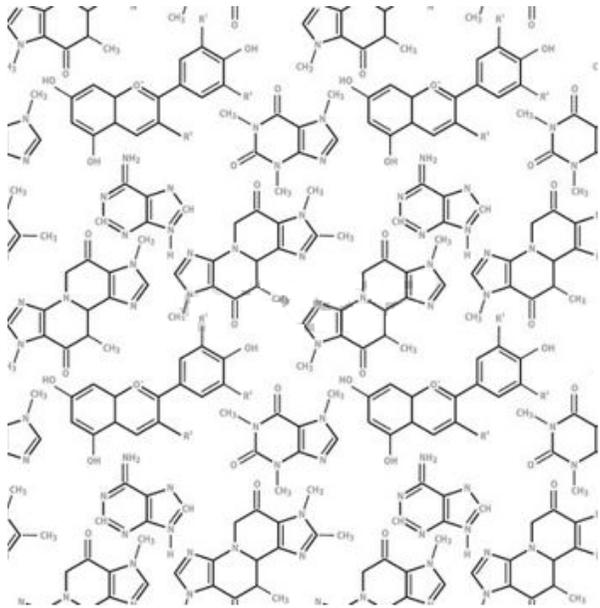
- Résultats issus de données **numériques**.

Méthodes qualitatives

- Résultats issus de données **non numériques** (résultats binaires : présence/absence, par exemple).
- Résultats issus de **données numériques** (basées sur une évaluation par rapport à un seuil) doivent être vérifiées/validées comme des **méthodes quantitatives**.



Que faire pour le criblage toxicologique ???



X

Critères de validation
d'une analyse
quantitative

=



Objectifs du groupe



Paris – Janvier 2016
Criblage toxicologique



- Définir les **exigences techniques et organisationnelles** à satisfaire par les laboratoires réalisant des criblages toxicologiques dans des matrices biologiques, dans le cadre de leur accréditation.
- Proposer un niveau de validation « **ni trop, ni trop peu** » compromis entre **faisabilité** pratique au sein du labo (temps, cout) et **exigences de qualité**
- **Aller plus loin que la seule notion de validation qualitative** = présence ou non d'un composé dans le prélèvement
- Démarche en deux étapes :
 1. **validation qualitative** (présence/absence)
 2. **interprétation qualitative**



Paris – Janvier 2016
Criblage toxicologique



- Les propositions ne se substituent pas aux exigences et/ou normes applicables au sein du laboratoire.

**GUIDE TECHNIQUE D'ACCREDITATION DE
VERIFICATION (PORTEE A) /
VALIDATION (PORTEE B) DES METHODES
EN BIOLOGIE MEDICALE**

Document SH GTA 04
Révision 01

- Les recommandations que le laboratoire est libre d'appliquer, sont celles **reconnues** comme étant celles au minimum exigibles par **l'organisme d'accréditation**.

Analyse de risque (AMDEC)

Analyse des Modes de Défaillance, de leur effets et de leur Criticité



Paris – Janvier 2016
Criblage toxicologique



	Points critiques	Eléments à maîtriser	Moyens de maîtrise	on	ecti	Dat	Sta	uen	PR
Matière (échantillons)	Pré-analytique: identité difficile à recueillir	Problème de l'identité des patients incapables de décliner leur identité.	Procédure d'identitovigilance avec focus particulier sur l'identité "dégradée"	1	3	2	6		
Matière (échantillons)	Pré-analytique: type de contenants	Information des préleveurs	Manuel de prélèvement	1	1	2	2		
Matière (échantillons)	Pré-analytique: Date et heure d'intoxication supposée	Transmission de la donnée ou de son absence	Exhaustivité des renseignements cliniques par le remplissage direct du bon par le médecin et non par l'IDE	2	2	3	12		
Matière (échantillons)	Pré-analytique : Cause d'intoxication supposée et traitement en cours	Transmission de la donnée ou de son absence	Exhaustivité des renseignements cliniques par le remplissage direct du bon par le médecin et non par l'IDE	2	2	3	12		
Matière (échantillons)	Pré-analytique: nature et volume de l'échantillon	Contrôle à réception	Critères d'acceptation ou de rejet des spécimens	1	2	1	2		

Points critiques (une quinzaine de ligne > à 6) et faire un plan d'action pour ces 15 points.

Les points principaux sélectionnés :

- 1/ **Matière** :Types de prélèvements - Renseignements cliniques
- 2/ **Méthode** :Validation méthode (performances et limites)
- (3/ **Main d'œuvre** : Qualification du personnel)



Matière

❑ Types de prélèvement

- la procédure de validation du criblage toxicologique doit être réalisée sur **toutes** les matrices biologiques analysées en **routine** au laboratoire

❑ Renseignements cliniques : « **Toutes les informations nécessaires à l'interprétation** »

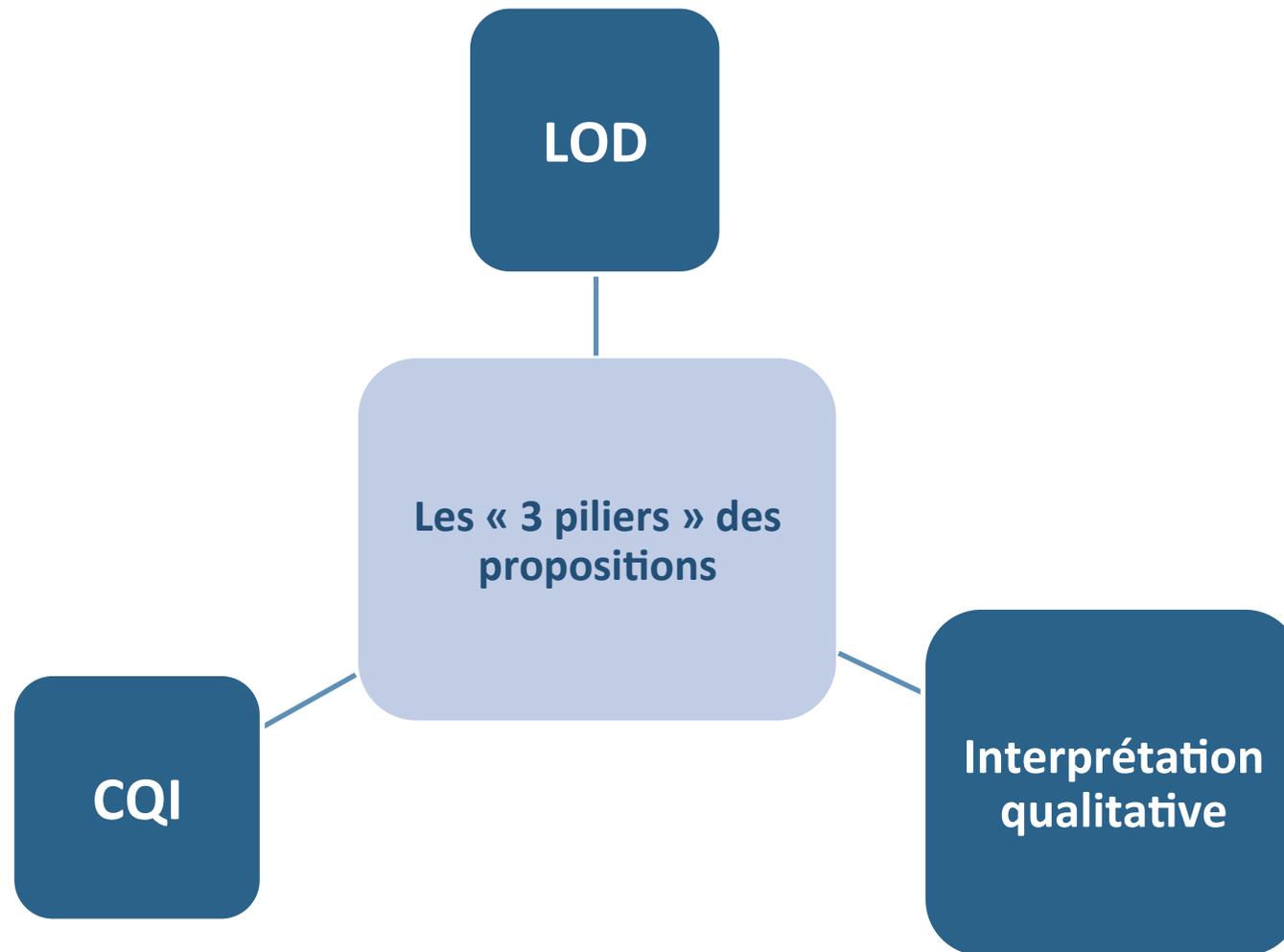
Pour une prestation de conseil de qualité il faut :

- Traitements médicamenteux en cours
- Composés suspectés d'avoir été absorbés
- Thérapeutiques après prise en charge médicale
- Contexte clinique
- Heure supposée de l'intoxication

* Si une ou plusieurs de ces informations ne sont pas communiquées au laboratoire, une phrase peut-être ajoutée sur le compte-rendu («résultat non interprétable par manque d'informations... »), ce point pouvant également être à définir en concertation avec l'AQ en vigueur dans la structure.



Méthode





□ LOD

- Plus petite valeur de mesurande dont une procédure analytique peut indiquer la présence avec un niveau de confiance spécifié.
- L'étude de la LOD devra faire appel à au moins **50 composés distincts (médicaments et/ou stupéfiants)** avec au moins **5 familles** thérapeutiques représentées.
- L'étude de la LOD devra être réalisée sur chacune des **matrices** biologiques analysées en routine dans le laboratoire
- Le niveau de la LOD de chacun des composés sera **adapté** et **argumenté** en fonction des concentrations thérapeutiques et toxiques connues
- (Détermination)



□ LOD (suite)

- Un résultat « **composé absent** » ne pourra être précisé que pour les composés pour lesquels une **LOD** a été déterminée (au seuil de xx µg/L).
- Pour les composés dont la LOD n'a pas été déterminée, seul leur **présence** pourra être indiqué sur le compte-rendu
- **Eventuellement**, un document disponible pour les prescripteurs mentionnera les composés présent dans la bibliothèque pour lesquels la LOD a été déterminée.



□ Interprétation qualitative

- Le laboratoire peut fournir une **interprétation qualitative** permettant de préciser si le composé détecté se trouve dans la zone infra-thérapeutique, thérapeutique, supra-thérapeutique ou la zone toxique si celle-ci est connue.
- Pour les examens de type qualitatif, l'évaluation des incertitudes est a minima évaluée à l'aide d'une **analyse de risque**.
- Cette analyse de risque tient compte de la $\frac{1}{2}$ vie du composé, du délai entre la prise et le prélèvement, de la **stabilité,...**
- Classer les composés en **trois groupes** :
 - ceux pour lesquelles il faut un CV $< 20\%$
 - ceux pour lesquelles on doit être entre 20 et 50%
 - ceux pour lesquels on peut avoir un CV de 100%

- **Suggestion de réalisation :**
 - **Gamme** en 5 points minimum à réaliser **3 jours différents**
 - Répétition (**n=3**) chaque jour à la concentration **thérapeutique** la plus haute et à la concentration **toxique** minimum

□ CQI



Paris – Janvier 2016
Criblage toxicologique



• **Rappels**

- **base de la validation en continue** de la méthode → qualité procédures analytiques et donc des résultats. (SH-GTA-01)
- assurer la maîtrise nécessaire et suffisante à un **coût raisonnable**, et à permettre une **détection rapide et efficiente des anomalies**, sans alerte inutile.(SH-GTA-06)
- Un mélange de composés correspondant à un CQI doit être analysé selon une **périodicité adaptée à l'activité du laboratoire** de manière à contrôler les performances analytiques **du (des) appareil(s) analytique(s) utilisé(s)** pour le criblage.
- Le CQI doit être **stable** et homogène.
- Le mélange CQI doit être réalisé à partir d'une **matrice biologique**



- Pour un instrument basé sur la **chromatographie couplé à la spectrométrie de masse**, le CQI devra contenir au minimum **10 composés** :
 - représentant au moins **5 familles thérapeutiques différentes** (présence de stupéfiants possibles)
 - présents à des **concentrations** faibles et plus élevées en lien avec les concentrations thérapeutiques et/ou toxiques des composés
 - avec une **distribution du rapport masse/charge (m/z)** large (classiquement m/z compris entre 100 et 700)
 - permettant de vérifier une analyse réalisée avec une ionisation en **mode positif** et en **mode négatif**, simultanément ou non
 - répartis tout au long du **chromatogramme**
 - (étalon interne...)



- Pour un instrument basé sur la **chromatographie couplé à une détection UV**, le CQI devra contenir au minimum **10 composés** :

- représentant au moins **5 familles thérapeutiques différentes** (présence de stupéfiants possibles)
- présents à des concentrations faibles et plus élevées en lien avec les concentrations thérapeutiques et/ou toxiques des composés
- répartis tout au long du chromatogramme
- (longueur d'onde, étalon interne)

Résumé



Paris – Janvier 2016
Criblage toxicologique



- Un criblage toxicologique doit permettre de détecter **au moins 200 composés** correspondant à des médicaments (molécules parents ou métabolites) et des stupéfiants.
- La validation, en particulier la **LOD**, doit porter sur **au minimum 50** de ces composés
- Le laboratoire devra mettre en place un **CQI** pour le criblage
- Le laboratoire peut suivre une **validation**:
 - Qualitative (présence ou absence selon composés testés en LOD)
 - Interprétation qualitative sur certains composés (analyse de risque, mesure d'incertitudes)
 - Quantitative (validation complète)



Travail en cours, réflexion non terminée
Remarques suite à cette présentation
Article consensus

- 1. Parmi les indications suivantes concernant les propositions du groupe SFBC/SFTA sur l'accréditation criblage toxicologique, laquelle ou lesquelles est (sont) exacte(s) :**
- A. Toutes les matrices analysées en routine dans le cadre du criblage doivent être validées
 - B. Seule la validation qualitative (présence/absence) des composés est retenue
 - C. Le CQI devrait contenir au minimum 10 composés représentant au moins 5 familles thérapeutiques différentes
 - D. La transmission des résultats du criblage toxicologique au service demandeur n'est possible que si l'ensemble des renseignements cliniques ont été transmis au laboratoire.
 - E. Le criblage toxicologique correspond à la mise en œuvre d'une ou de plusieurs techniques analytiques combinées

Réponses : A – C - E



Paris – Janvier 2016
Criblage toxicologique



Merci au groupe :

- Dijonnaise
- Parisiennes
- Lillois
- Limougeaud
- Clermontois
- Nîmois
- Grenobloise
- Chambérien
- Messine
- Nantaise
- Lyonnais



Dédicace à :

- Bernard Capolaghi

