

Article original / Original article

Évaluation de l'automate Architect[®] ci4100[™] pour une utilisation en routine dans un laboratoire de pharmaco-toxicologie

Evaluation of the Architect[®] ci4100[™], a new autoanalyzer for pharmacotoxicology laboratories

Peggy Gandia^{1,2*}, François Guder³, Faten Koraichi¹, Pauline Mendousse¹, Jean-Baptiste Jousseau¹, Georges Houin¹

¹ Laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie Clinique, Hôpital Purpan, Institut Fédératif de Biologie, 330 Avenue de Grande Bretagne, TSA 40031, 31059 Toulouse Cedex 09, France

² Laboratoire de Pharmacocinétique, EA3035, 29-24 rue du Pont Saint-Pierre, 31000 Toulouse, France

³ ABBOTT Diagnostics, 12 rue de la couture, BP 90203, 94518 Rungis Cedex, France

Résumé – Objectif : Notre objectif a été d'évaluer l'Architect[®] ci4100[™] (Abbott) et de le comparer au RXL Dimension[®] (Siemens), en termes de facilité d'utilisation et de performances analytiques (justesse, fidélité, limites de détection et de quantification). **Méthodes :** Des contrôles de qualité (CQ) ont été testés sur l'Architect ci4100[™] (amikacine, digoxine, paracétamol, phénobarbital, vancomycine, éthanol, tacrolimus, benzodiazépines sériques). La justesse et la fidélité ont été calculées pour chaque niveau de CQ, avec des critères d'acceptabilité de 15 %. La comparaison entre les automates a porté sur des dosages quantitatifs (amikacine, digoxine, paracétamol, éthanol et tacrolimus). La facilité d'utilisation a porté sur les maintenances à réaliser et la convivialité de l'automate. **Résultats :** Pour chaque molécule, la justesse et la fidélité des résultats ont été en accord avec nos critères de validation (<15 %). La comparaison des dosages quantitatifs entre les deux automates a montré une absence d'erreur systématique pour le paracétamol et l'éthanol, une surestimation des valeurs par l'Architect[®] ci4100[™] en comparaison avec RXL Dimension[®] pour l'amikacine et le tacrolimus (erreur systématique proportionnelle respectivement de 1,315 et 1,137) et une sous-estimation pour la digoxine (erreur systématique constante de -0,257 ng/mL). Avec l'Architect[®] ci4100[™], les calibrations ont été plus faciles et plus rapides mais plus fréquentes pour le phénobarbital, et les maintenances ont été plus faciles mais plus longues. L'Architect[®] ci4100[™] est plus convivial que le RXL Dimension[®]. **Conclusion :** Notre évaluation a montré que l'Architect[®] ci4100[™] répond aux exigences imposées par les référentiels utilisés en biologie clinique. L'Architect[®] ci4100[™] est facile à utiliser et rapide pour une utilisation en routine dans un laboratoire de pharmaco-toxicologie.

Mots clés : Architect[®] ci4100[™], évaluation, laboratories de pharmaco-toxicologie

Abstract – Objective: Our objective was to evaluate and to compare Architect[®] ci4100[™] (Abbott) with RXL Dimension[®] (Siemens), two autoanalyzers, in terms of usability and performance (accuracy, precision, limits of detection and of quantification) for selected assays. **Methods:** Quality controls (QC) were tested on Architect[®] ci4100[™] for amikacin, digoxin, acetaminophen, phenobarbital, vancomycin, ethanol, tacrolimus and serum benzodiazepines. Accuracy and precision were calculated for each level of QC, with acceptance criteria of 15%. The comparison between RXL Dimension[®] and Architect[®] ci4100[™] was carried out using samples from patients for selected quantitative assays (amikacin, digoxin, acetaminophen, ethanol and tacrolimus). Usability testing included evaluation of maintenance and the user-friendliness of the system. **Results:** For each drug, accuracy and precision results were in agreement with our criteria of validation (<15%). The comparison of drug quantitative assays between RXL Dimension[®] and Architect[®] showed no systematic error for acetaminophen and ethanol. However, Architect[®] ci4100[™] exhibited an overestimation of the values in comparison with RXL Dimension[®] for amikacin and tacrolimus (proportional systematic error of, respectively, 1.315 and 1.137) and an underestimation for digoxin (constant systematic error of -0.257 ng/mL). On Architect[®] ci4100[™], calibrations were easier and faster but more frequent for phenobarbital, and maintenance was easier but took longer. Architect[®] ci4100[™] was more user-friendly than the RXL

* Correspondance : Peggy Gandia, Tél. (33) 5 67 69 03 83, Fax (33) 5 67 69 03 84, gandia.p@chu-toulouse.fr

Dimension[®]. **Conclusion:** Our evaluation showed that Architect[®] ci4100[™] satisfied the laboratory benchmarks. Architect[®] ci4100[™] is easy to use and rapid, and meets all the requirements for the routine analyses in a pharmacotoxicology laboratory.

Key words: Architect[®], ci4100[™], evaluation, pharmacotoxicology laboratories

Reçu le 19 juillet 2010, accepté après modifications le 17 décembre 2010

Publication en ligne le 15 février 2011

1 Introduction

Bien que les méthodes chromatographiques présentent habituellement une sensibilité et une spécificité supérieures à celles retrouvées avec les méthodes colorimétriques, enzymatiques ou encore immuno-chimiques, ces dernières sous forme automatisée sont largement utilisées dans les laboratoires d'analyses de biologie médicale car elles permettent de répondre de façon rapide aux demandes urgentes des cliniciens tout en respectant les exigences imposées par les référentiels (guide de bonne exécution des analyses médicales GBEA [1], norme ISO 15189 [2]) appliqués en biologie clinique. C'est alors que se pose le problème du choix de l'automate. Ce choix repose sur un ensemble de critères dont l'un des principaux concerne les performances analytiques de l'appareil.

Avec la mise sur le marché du module de biochimie Architect[®] c4000 (Abbott), la famille Architect[®] est désormais complète. Comme le c8000 et le c16000, le c4000 peut être associé à un module d'immunoanalyse, en l'occurrence l'Architect[®] i1000sr, pour former le système intégré Architect[®] ci4100[™]. Ainsi, l'intégration immuno-chimie permet aux laboratoires de réaliser des gains de productivité (notamment par une diminution du nombre de tubes à prélever), rendre les résultats plus rapidement et faciliter la polyvalence du personnel.

L'objectif de cette étude a été d'évaluer les performances analytiques et la facilité d'utilisation du système Architect[®] ci4100[™] pour traiter l'immunoanalyse de routine dans un laboratoire de pharmaco-toxicologie.

2 Matériels et méthodes

L'Architect[®] ci4100[™] a été étudié selon deux grands axes : performances analytiques et facilité d'utilisation au quotidien. Cette étude a été conduite au Laboratoire de Pharmacocinétique et de Toxicologie Clinique (LPTC) de l'Institut Fédératif de Biologie – CHU Toulouse.

2.1 Étude des performances analytiques

L'étude des performances analytiques a porté sur le dosage de médicaments du suivi thérapeutique et de paramètres de toxicologie pour lesquels la méthode de dosage est indiquée dans le Tableau I. Les critères retenus pour l'étude des performances analytiques ont été la fidélité, la justesse, les limites de détection et de quantification selon les recommandations du groupe de travail « accréditation » de la Société Française de Toxicologie Analytique [3], et la stabilité des réactifs et

des étalonnages. Par ailleurs, une comparaison entre les automates Architect[®] ci4100[™] (Abbott, Rungis, France) et RXL Dimension[®] (Siemens, Paris, France) a été réalisée à l'aide d'échantillons de patients.

Justesse et fidélité

Les valeurs de contrôle de qualité (CQ) ont été analysées au cours de l'étude de la répétabilité (J1) et de l'étude de la fidélité intermédiaire. Deux types de molécules ont été analysées : médicaments du suivi thérapeutique (tacrolimus, amikacine, vancomycine, digoxine et phénobarbital) et paramètres de toxicologie d'urgence (paracétamol, éthanol et benzodiazépines sériques : *Alprazolam*, *Chlordiazépoxide*, *Diazépam*, *Lorazépam*, *Oxazépam* et *Triazolam*). Deux séries ont été réalisées à J1 pour les différents niveaux de CQ. À partir des 6 résultats obtenus pour chaque niveau de CQ ont été calculés la moyenne, l'écart type, la justesse (biais %) et la fidélité (CV %). Le biais et le CV des CQ devaient être inférieurs à 15 % [4].

Calcul de la justesse :

$$\text{Justesse} = \frac{C_{\text{observée}} - C_{\text{théorique}}}{C_{\text{théorique}}}$$

Calcul de la fidélité :

$$\text{Fidélité} = \frac{\text{Écart type}}{\text{Moyenne}}$$

Fidélité intermédiaire

L'étude de la fidélité intermédiaire a été réalisée sur 6 jours. Deux séries ont été analysées chaque jour et les différents niveaux de CQ ont été testés en « triplicate » pour chaque série. Seuls les 2 premiers CQ de chaque série ont été pris en compte dans les calculs. Le biais et le CV des CQ devaient être inférieurs à 15 % [4].

Limite de détection et de quantification

Pour déterminer les limites de détection (LD) et de quantification (LQ), un échantillon de concentration nulle (cal 0) a été analysé 20 fois. Les limites de détection et de quantification ont été calculées de la façon suivante [3] :

$$\text{LD} = \text{Moyenne « cal 0 »} + 3\text{ET « cal 0 »},$$

$$\text{LQ} = \text{Moyenne « cal 0 »} + 10\text{ET « cal 0 »}.$$

Moyenne « cal 0 » = Concentration moyenne de l'échantillon de concentration nulle (cal 0); ET « cal 0 » = Écart type sur les répétitions de l'échantillon de concentration nulle (cal 0).

Tableau I. Méthodes employées sur Architect® ci4100™ pour le dosage de médicaments du suivi thérapeutique et de paramètres de toxicologie.

Molécules analysées		Module Architect	Méthode Architect
Suivi thérapeutique	Tacrolimus	IA	CMIA
	Vancomycine	IA	CMIA
	Digoxine	IA	CMIA
	Amikacine	CC	PETIA
	Phénobarbital	CC	EMIT-like
Paramètres toxicologie	Benzodiazépines sériques	CC	EMIT-like
	Antidépresseurs sériques	CC	EMIT-like
	Paracétamol	CC	EMIT-like
	Alcool	CC	EMIT-like

IA : module d'immunoanalyse.

CC : module de biochimie.

CMIA : *chemiluminescent microparticle immunoassay*.

PETIA : *particle-enhanced turbidimetric immunoassay*.

EMIT-like : *enzyme multiplied immunoassay technique*.

Stabilité des réactifs et des étalonnages

La stabilité des réactifs et des étalonnages a été évaluée à l'aide de CQ dosés lors de l'étude de la fidélité intermédiaire.

Influence de la centrifugation des échantillons sériques dosés sur Architect® ci4100™

L'influence de la centrifugation des échantillons sériques dosés sur Architect® ci4100™ a porté sur le dosage quantitatif de 4 molécules : amikacine, digoxine, paracétamol et éthanol. Bien qu'il n'y ait aucune donnée publiée à ce jour, les laboratoires Abbott recommandent dans la notice informative d'effectuer une centrifugation des échantillons sériques. Cette opération mobilise du personnel et nécessite du temps. Ceci peut être un inconvénient tout particulièrement dans les situations d'urgence où le délai de rendu de résultats doit être le plus court possible. Pour évaluer la pertinence d'une centrifugation des échantillons sériques, obtenus à partir de sang total recueilli sur tube sec et centrifugé à 3000 tours/mn pendant 10 min, ces derniers (amikacine $n = 44$; digoxine $n = 16$; paracétamol $n = 7$; éthanol $n = 28$) ont été dosés sur Architect® ci4100™ avant et après centrifugation à 3000 tours/min pendant 10 min. La concordance entre les résultats obtenus avant et après centrifugation a été évaluée par la méthode graphique de Bland Altman [5] en utilisant le logiciel MedCalc® Statistical Software version 11.4. Le graphe représente en ordonnée la différence entre les valeurs obtenues selon les deux approches (non centrifugation – centrifugation des échantillons sériques) et en abscisse la moyenne de ces valeurs ([centrifugation + non centrifugation des échantillons sériques]/2). Lorsque la dispersion des points n'est pas uniforme, les différences sont proportionnelles aux moyennes [6]. En revanche, si la répartition des points est uniforme, l'écart entre les couples de points est indépendant de la valeur moyenne [6]. On évalue alors le biais (moyenne des différences) ainsi que les limites de concordance entre les deux méthodes, qui correspondent au

biais $\pm 1,96 \times \text{Écart type}$ [5]. Cette concordance est d'autant plus forte que les limites de l'intervalle sont étroites [7]. Toutefois, cette évaluation reste subjective car il revient au praticien de fixer les limites de concordance qui sont acceptables en clinique [7]. Par ailleurs, lorsque l'IC_{95%} du biais est supérieur ou inférieur à 0, il existe respectivement une surestimation ou une sous-estimation liée à la méthode évaluée (non centrifugation) par rapport à la méthode de référence (centrifugation). Dans ces cas, il existe une erreur systématique entre les résultats des deux méthodes [8]. Afin d'évaluer cette erreur, une régression de Passing et Bablok [9] a été effectuée par le même logiciel MedCalc®, avec en ordonnée les résultats liés à la méthode évaluée et en abscisse ceux liés à la méthode de référence. La régression de Passing et Bablok donne une équation de la droite de régression de la forme $y = ax + b$ où a (pente de la droite de régression) correspond à l'erreur systématique proportionnelle et b (ordonnée à l'origine) correspond à l'erreur systématique constante. Lorsqu'il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les résultats des deux méthodes (c'est-à-dire que les méthodes donnent des résultats équivalents), a est proche de 1 avec un IC_{95%} incluant la valeur 1, et b est proche de 0 avec un IC_{95%} incluant la valeur 0. En revanche, si l'IC_{95%} de la pente de régression de Passing et Bablok n'inclut pas la valeur 1, il existe une erreur systématique proportionnelle. De même, si l'IC_{95%} de l'ordonnée à l'origine n'inclut pas le 0, il existe une erreur systématique constante [8].

Comparaison entre les automates Architect® ci4100™ et RXL Dimension®

La comparaison entre les automates Architect® ci4100™ et RXL Dimension® a porté sur le dosage quantitatif de 5 molécules (amikacine $n = 44$; digoxine $n = 16$; paracétamol $n = 7$; éthanol $n = 28$; tacrolimus $n = 62$). Le dosage du tacrolimus a été réalisé, pour les deux automates, sur sang total recueilli sur tube EDTA. Le dosage des 4 autres molécules

a été réalisé, pour le RXL Dimension[®], sur des échantillons sériques obtenus à partir de sang total recueilli sur tube sec et centrifugé à 3000 tours/mn pendant 10 min. Ces mêmes échantillons sériques ont été centrifugés à 3000 tours/mn pendant 10 min avant d'être dosés sur Architect[®] ci4100[™]. La concordance entre les résultats déterminés par les deux automates a été évaluée par la méthode graphique de Bland Altman [5]. Le graphe représente en ordonnée la différence entre les valeurs obtenues selon les deux automates (Architect – RXL) et en abscisse la moyenne de ces valeurs $((\text{Architect} + \text{RXL})/2)$. Les erreurs systématiques ont été évaluées par la régression de Passing et Bablock [9]. La représentation de Bland Altman ainsi que la régression de Passing et Bablock ont été réalisées par le même logiciel MedCalc[®]. L'interprétation des résultats a été menée comme décrit précédemment.

2.2 Étude de la facilité d'utilisation du système

Cette étude a porté sur la cadence du système, le délai de traitement des urgences, la convivialité du logiciel et la facilité des maintenances à réaliser ainsi que leur traçabilité.

Cadence du système et traitement des urgences

Un total de 450 analyses ont été programmées sur l'automate : 50 tubes sériques pour lesquels a été programmé un seul dosage de médicament (25 tubes pour la digoxine et 25 tubes pour l'amikacine), 50 tubes sériques pour lesquels a été programmé un panel de 4 toxiques sériques (phénobarbital, antidépresseurs tricycliques, éthanol, benzodiazépines) et 50 tubes urinaires pour lesquels a été programmé un panel de 4 toxiques urinaires (cannabis, opiacés, méthadone, benzodiazépines). Une fois placés sur l'automate, la demande d'analyse a été réalisée de façon simultanée pour l'ensemble des tubes (T0). Trois autres tubes ont été ensuite programmés en urgence et à des temps décalés : 1 tube (URG1) pour un dosage de digoxine à T0 + 10 min, 1 tube pour un bilan de toxicologie sérique à T0 + 20 min (URG2) et 1 tube (URG3) pour un bilan de toxicologie urinaire à T0 + 30 min.

La cadence de l'automate a été déterminée à partir du temps écoulé entre le lancement des analyses (T0) et l'obtention des résultats, pour les temps suivants : T1 : sortie du premier résultat pour le premier tube, T2 : sortie du résultat pour le tube URG1, T3 : sortie de tous les résultats pour le tube URG 2, T4 : sortie de tous les résultats pour le tube URG 3 et T5 : sortie du dernier résultat.

À partir de ces informations, ont été calculés la cadence moyenne à partir du lancement de l'analyse, la cadence moyenne à partir de la sortie du premier résultat et le temps de sortie d'un résultat ou d'un panel urgent.

Utilisation du système

Au cours de cette étude, les avantages et inconvénients de l'Architect[®] ci4100[™] par rapport au RXL Dimension[®] ont été répertoriés : impressions sur l'utilisation du système au quotidien, sur son intégration pour traiter l'activité de routine d'un laboratoire de pharmaco-toxicologie, sur les maintenances et sur la convivialité du logiciel.

3 Résultats

3.1 Étude des performances analytiques

Justesse et fidélité

Les résultats obtenus lors de l'étude de la répétabilité (tableaux II et III) et de la fidélité intermédiaire (tableaux IV et V) ont été en accord avec les critères de validation précédemment énoncés, avec un biais et un CV pour chaque niveau de CQ inférieurs à 15 %.

Limite de détection et de quantification

Les résultats des limites de détection et de quantification déterminées sur Architect[®] ci4100[™] sont présentés dans le tableau VI.

Stabilité des réactifs et des étalonnages

La stabilité a été évaluée à l'aide de contrôles de qualité dosés lors de la fidélité intermédiaire. Les résultats obtenus pour le biais et le CV (<15 %) témoignent de la stabilité des réactifs sur 43 jours. La durée des étalonnages a été conforme aux recommandations des laboratoires Abbott.

3.2 Influence de la centrifugation des échantillons sériques dosés sur Architect[®] ci4100[™]

L'analyse de Bland Altman fait apparaître une concordance entre les résultats des échantillons sériques centrifugés et non centrifugés pour les 4 molécules testées (amikacine, paracétamol, éthanol, digoxine), avec toutefois des limites de concordance considérées trop larges d'un point de vue clinique. Il n'existe pas d'erreur systématique entre les deux séries de mesure (non centrifugation vs. centrifugation) pour le dosage du paracétamol (figure 1) et de l'éthanol (figure 2). À l'inverse, l'Architect[®] ci4100[™] sous-estime les concentrations des échantillons sériques non centrifugés par rapport aux échantillons sériques centrifugés avec une erreur systématique proportionnelle de 0,790 pour le dosage de l'amikacine (figure 3) et une erreur systématique constante de -0,233 ng/mL pour celui de la digoxine (figure 4).

3.3 Comparaison entre Architect[®] ci4100[™] et RXL Dimension[®]

La comparaison entre les résultats obtenus sur Architect[®] ci4100[™] et sur RXL Dimension[®], à l'aide du test de Bland Altman, a montré une concordance pour toutes les molécules évaluées, avec une fois de plus des limites trop larges pour être cliniquement acceptables. Il n'existe pas d'erreur systématique entre les deux séries de mesure (Architect[®] ci4100[™] vs. RXL Dimension[®]) pour le dosage du paracétamol (figure 5) et de l'éthanol (figure 6). À l'inverse, l'Architect[®] ci4100[™] sous-estime la concentration des échantillons par rapport au RXL

Tableau II. Fidélité et justesse des contrôles de qualité (CQ) des molécules du suivi thérapeutique, analysés lors de l'étude de la répétabilité (J1).

Molécule	Tacrolimus			Amikacine			Vancomycine			Digoxine		Phénobarbital		
Concentration	5,00	11,00	23,30	5,65	20,00	31,30	6,42	24,30	41,60	0,65	1,65	10,90	29,00	51,00
contrôle qualité	ng/mL	ng/mL	ng/mL	µg/mL	µg/mL	µg/mL	µg/mL	µg/mL	µg/mL	ng/mL	ng/mL	µg/mL	µg/mL	µg/mL
<i>n</i>	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Moyenne	5,12	11,05	22,88	5,56	19,71	31,02	6,97	23,94	41,70	0,64	1,66	11,57	30,73	56,62
Écart-type	0,10	0,37	1,01	0,14	0,25	0,33	0,06	0,73	0,41	0,01	0,01	0,22	0,44	0,71
Fidélité (CV)	1,92 %	3,37 %	4,41 %	2,56 %	1,25 %	1,05 %	0,87 %	3,05 %	0,98 %	1,62 %	0,70 %	1,87 %	1,44 %	1,26 %
Justesse (biais)	2,33 %	0,45 %	-1,79 %	-1,68 %	-1,45 %	-0,89 %	8,59 %	-1,47 %	0,23 %	-2,05 %	0,51 %	6,12 %	5,98 %	11,01 %

Tableau III. Fidélité et justesse des contrôles de qualité (CQ) des paramètres de toxicologie d'urgence, analysés lors de l'étude de la répétabilité (J1).

Molécule	Paracétamol			Éthanol		Benzodiazépines sériques*	
Concentration	13,40	42,60	138,00	0,50	3,00	26,70	80,70
contrôle qualité	µg/mL	µg/mL	µg/mL	g/L	g/L	ng/mL	ng/mL
<i>n</i>	6	6	6	6	6	6	6
Moyenne	14,00	43,67	142,17	0,50	2,94	26,83	87,20
Écart-type	0,00	0,52	0,75	0,00	0,01	0,77	0,80
Fidélité (CV)	0,00 %	1,18 %	0,53 %	0,00 %	0,41 %	2,87 %	0,91 %
Justesse (biais)	4,48 %	2,50 %	3,02 %	0,00 %	-2,11 %	0,50 %	8,05 %

* Benzodiazépines sériques : *Alprazolam, Chlordiazépoxyde, Diazépam, Lorazépam, Oxazépam et Triazolam.*

Tableau IV. Fidélité et justesse des contrôles de qualité (CQ) des molécules du suivi thérapeutique, analysés lors de l'étude de la fidélité intermédiaire.

Molécule	Tacrolimus			Amikacine			Vancomycine			Digoxine		Phénobarbital		
Concentration	5,00	11,00	23,30	5,65	20,00	31,30	6,42	24,30	41,60	0,65	1,65	10,90	29,00	51,00
contrôle qualité	ng/mL	ng/mL	ng/mL	µg/mL	µg/mL	µg/mL	µg/mL	µg/mL	µg/mL	ng/mL	ng/mL	µg/mL	µg/mL	µg/mL
<i>n</i>	24	24	24	24	24	24	22*	22*	22*	24	24	24	24	24
Moyenne	5,06	10,90	23,14	5,59	19,75	30,91	7,07	24,20	41,48	0,64	1,66	11,04	29,63	53,17
Écart-type	0,19	0,56	0,57	0,30	0,90	1,13	0,20	0,50	1,01	0,02	0,04	0,55	1,49	3,20
Fidélité intermédiaire (CV)	3,73 %	5,13 %	2,46 %	5,30 %	4,55 %	3,66 %	2,82 %	2,07 %	2,43 %	3,48 %	2,70 %	4,98 %	5,02 %	6,01 %
Justesse (biais)	1,17 %	-0,87 %	-0,70 %	-1,00 %	-1,25 %	-1,25 %	10,06 %	-0,43 %	-0,30 %	-0,83 %	0,88 %	1,26 %	2,18 %	4,25 %

* Réactif insuffisant pour l'analyse des CQ de la dernière série.

Tableau V. Fidélité et justesse des contrôles de qualité (CQ) des paramètres de toxicologie d'urgence, analysés lors de l'étude de la fidélité intermédiaire.

Molécule	Paracétamol			Éthanol		Benzodiazépines sérique*	
Concentration	13,40	42,60	138,00	0,50	3,00	26,70	80,70
contrôle qualité	µg/mL	µg/mL	µg/mL	g/L	g/L	ng/mL	ng/mL
<i>n</i>	24	24	24	24	24	24	24
Moyenne	13,67	43,13	139,96	0,50	2,94	26,73	87,46
Écart-type	1,13	1,96	5,61	0,01	0,04	0,73	1,14
Fidélité intermédiaire (CV)	8,26 %	4,55 %	4,01 %	1,81 %	1,23 %	2,73 %	1,31 %
Justesse (biais)	1,99 %	1,23 %	1,42 %	0,08 %	-2,14 %	0,11 %	8,38 %

*Benzodiazépines sériques : *Alprazolam, Chlordiazépoxyde, Diazépam, Lorazépam, Oxazépam et Triazolam.*

Tableau VI. Détermination de la limite de détection (LD) et de quantification (LQ) sur Architect[®] ci4100TM pour le dosage du tacrolimus (sang total), de l'amikacine (sérum), de la vancomycine (sérum), de la digoxine (sérum), du phénobarbital (sérum), du paracétamol (sérum), de l'éthanol (sérum) et des benzodiazépines (sérum).

	Tacrolimus ng/mL	Amikacine µg/mL	Vancomycine µg/mL	Digoxine ng/mL	Phénobarbital µg/mL	Paracétamol µg/mL	Alcool g/L	Benzodiazépines* ng/mL
LD	1,00	0,10	0,21	0,00	0,18	0,57	0,00	2,09
LQ	1,70	0,59	0,51	0,00	0,54	0,76	0,00	7,64

*Benzodiazépines sériques : *Alprazolam, Chlordiazépoxyde, Diazépam, Lorazépam, Oxazépam et Triazolam.*

Tableau VII. Avantages et inconvénients de Architect[®] ci4100TM par rapport au RXL Dimension[®].

Avantages	
Logiciel	Convivialité et facilité d'utilisation
Calibrations	Plus facile à réaliser et à programmer Stabilité des calibrations plus longue ou identique pour : – amikacine : 54 j sur Architect et 30 j sur RXL – vancomycine : 45 j sur Architect et 30 j sur RXL – digoxine : 60 j sur Architect et 30 j sur RXL – tacrolimus : 30 j sur Architect et sur RXL
Contrôles qualité	Utilisation de tubes avec code barre : absence de programmation Suivi graphique des résultats
Maintenances	Journalière : plus facile Mensuelle : plus rapide
Réactifs	Possibilité de sortir les réactifs entamés et les conserver au réfrigérateur pour une utilisation différée
Portoirs	Possibilité de mettre tout type de tube (petit, grand, godet)
Dosages	Certains dosages existent sur les deux modules (IA et CC). Il faut prendre en compte de nombreux facteurs avant de définir sur quel module sera fait le dosage (taille des kits, stabilité, nombre de positions à bord disponibles, etc.)
Tacrolimus	Le prétraitement a l'avantage d'éliminer les risques d'interférences analytiques, notamment avec les anticorps hétérophiles, et améliore la spécificité du dosage
Inconvénients	
Calibrations	Fréquence plus importante pour : – phénobarbital : la stabilité de 1 jour est celle du kit sur le module CC, alors que le dosage existe aussi sur le module IA avec une stabilité de 30 j – benzodiazépines : 30 j sur RXL et 14 j sur Architect – paracétamol : 90 j sur RXL et 12 j sur Architect – éthanol : 90 j sur RXL et 13 j sur Architect
Maintenances	Journalière : plus longue
Réactifs	– Impossibilité de sortir les réactifs du module chimie en cours d'analyse : nécessité de faire l'inventaire avant de lancer les analyses – 2 flacons par paramètre pour le module chimie
Portoirs	Trop petits (5 places)
Ergonomie	Volumineux, en particulier si un second Architect [®] ci4100 TM doit être envisagé pour suppléer à d'éventuels problèmes rencontrés avec le premier lors de l'activité de routine (jour ouvré et garde)

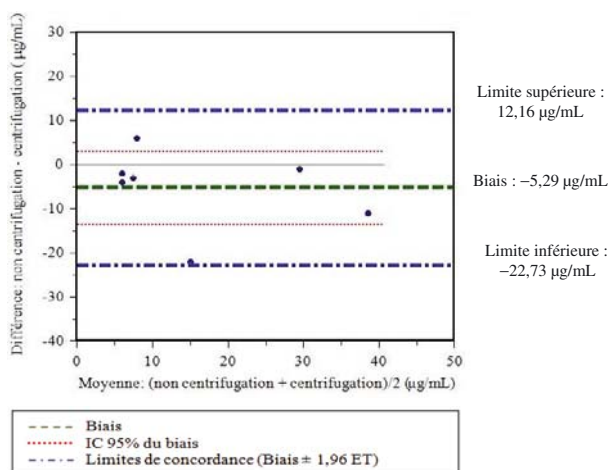


Fig. 1. Concordance entre les concentrations déterminées après et sans centrifugation des échantillons sériques pour le dosage du paracétamol sur Architect® ci4100™ ($n = 7$) : graphe de Bland Altman.

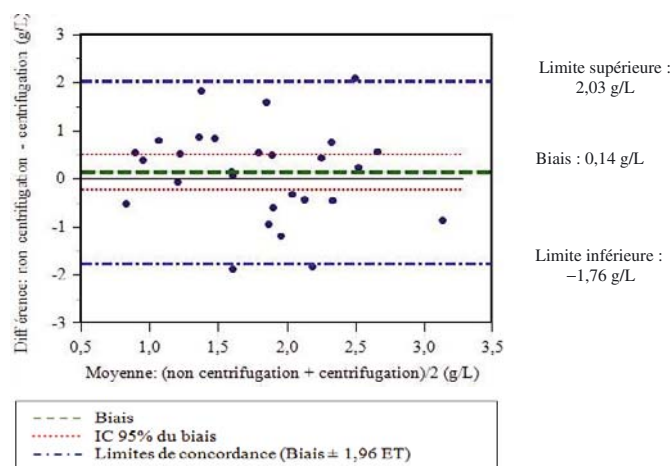


Fig. 2. Concordance entre les concentrations déterminées après et sans centrifugation des échantillons sériques pour le dosage de l'éthanol sur Architect® ci4100™ ($n = 28$) : graphe de Bland Altman.

Dimension® pour le dosage de la digoxine (figure 7a) avec une erreur systématique constante de $-0,257$ ng/mL (figure 7b). En outre, l'Architect® ci4100™ surestime les concentrations par rapport au RXL Dimension® pour le dosage de l'amikacine (figure 8a) et du tacrolimus (figure 9a) avec une erreur systématique proportionnelle respectivement de 1,315 et de 1,137.

3.4 Étude de la facilité d'utilisation du système

Cadence du système et traitement des urgences

La cadence moyenne à partir du lancement à été de 321 résultats/h, la cadence à partir du 1^{er} résultat a été de 350 résultats/h et le temps moyen d'obtention d'un résultat ou d'un panel urgent a été compris entre 9 et 16 min.

Utilisation du système

Les avantages et inconvénients de l'Architect® ci4100™ par rapport au RXL Dimension®, figurent dans le tableau VII.

4 Discussion et conclusion

L'intervalle de concordance, déterminé lors de l'analyse de Bland Altman, correspond à l'intervalle dans lequel se trouvent 95 % des différences entre deux procédés ou méthodes [7]. Afin de faciliter l'interprétation des résultats, il faudrait comme le préconisent certains auteurs [10] prédéfinir des limites d'acceptabilité compatibles avec l'interprétation clinique des résultats (concentrations). Les limites de concordance obtenues par l'analyse de Bland Altman sont alors comparées à ces limites d'acceptabilité pour définir si les deux méthodes sont interchangeables. Dans notre étude, les limites de concordance obtenues pour toutes les molécules dosées ont dépassé de beaucoup les limites d'acceptabilité fixées arbitrairement au LPTC. En effet, pour les molécules faisant

l'objet d'un suivi thérapeutique pharmacologique, telles que la digoxine dont l'intervalle des concentrations sériques thérapeutiques est compris entre 0,6 et 1,2 ng/mL [11], un intervalle de concordance entre l'Architect® ci4100™ et le RXL Dimension® compris entre $-0,62$ et $0,06$ ng/mL n'est pas acceptable.

Concernant la pertinence de la centrifugation des échantillons sériques, recommandée par les laboratoires Abbott, les résultats ont montré que cette étape pré-analytique n'entraîne pas d'erreur systématique pour le dosage du paracétamol et de l'éthanol. À l'inverse, la non centrifugation des échantillons sériques conduit l'Architect® ci4100™ à sous-estimer les concentrations de digoxine et d'amikacine. Il est possible de corriger cette sous-estimation en tenant compte des erreurs systématiques proportionnelle (division par la valeur) et constante (soustraction de la valeur). Au vu de nos résultats mitigés, la centrifugation des échantillons sériques doit être maintenue pour les dosages réalisés sur Architect® ci4100™.

La comparaison entre les deux automates n'a pas mis en évidence d'erreur systématique pour le dosage de l'éthanol et du paracétamol. Pour les autres molécules pour lesquelles l'Architect® ci4100™ a conduit à une surestimation ou une sous-estimation des valeurs, en tenant compte de l'erreur systématique proportionnelle et/ou constante, il est possible d'estimer à partir des résultats obtenus sur Architect® ci4100™ les concentrations sur RXL Dimension®.

Comme cela avait été mentionné par Ducros et Portugal [12], quelques évolutions simples du logiciel pourraient encore améliorer sa convivialité, notamment en ce qui concerne l'interdépendance des deux modules (IA et CC). À titre d'illustration, il n'est pas encore possible d'effectuer une opération de maintenance sur un module pendant que l'autre est opérationnel.

En conclusion, cette évaluation a montré que l'Architect® ci4100™ est convivial et répond au cahier des charges imposées pour une utilisation en routine aussi bien pour des paramètres de toxicologie que ceux du suivi thérapeutique pharmacologique.

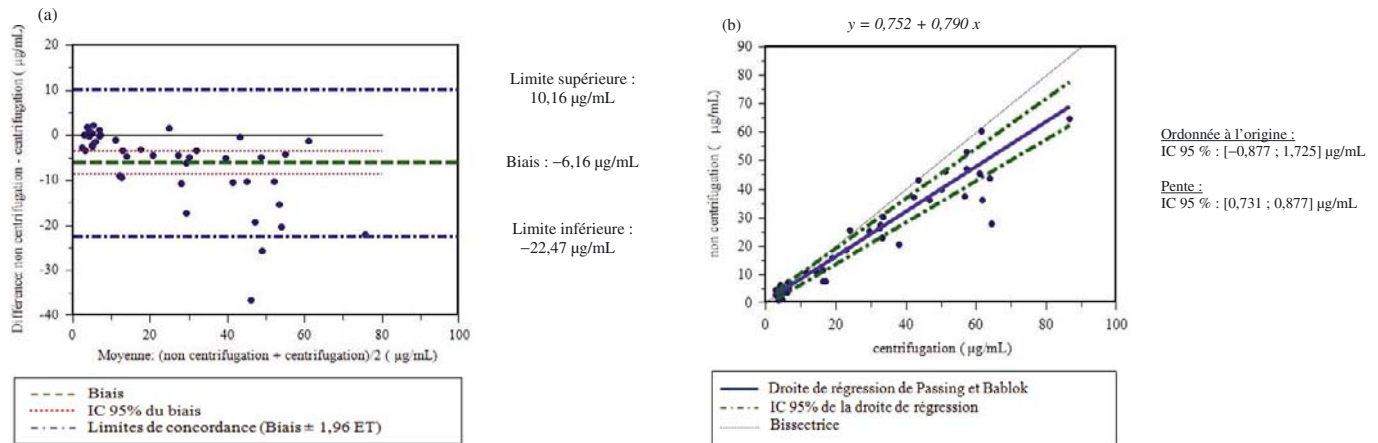


Fig. 3. Concordance entre les concentrations déterminées après et sans centrifugation des échantillons sériques pour le dosage de l'amikacine sur Architect® ci4100™ (n = 44). (a) Graphe de Bland Altman ; (b) graphe de Passing et Bablock.

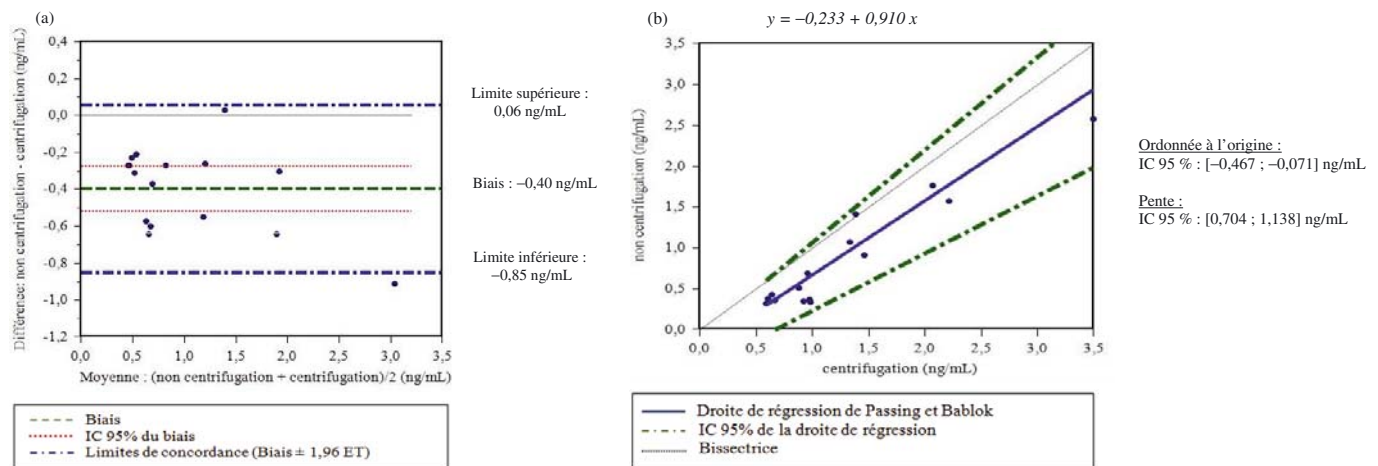


Fig. 4. Concordance entre les concentrations déterminées après et sans centrifugation des échantillons sériques pour le dosage de la digoxine sur Architect® ci4100™ (n = 16). (a) Graphe de Bland Altman ; (b) graphe de Passing et Bablock.

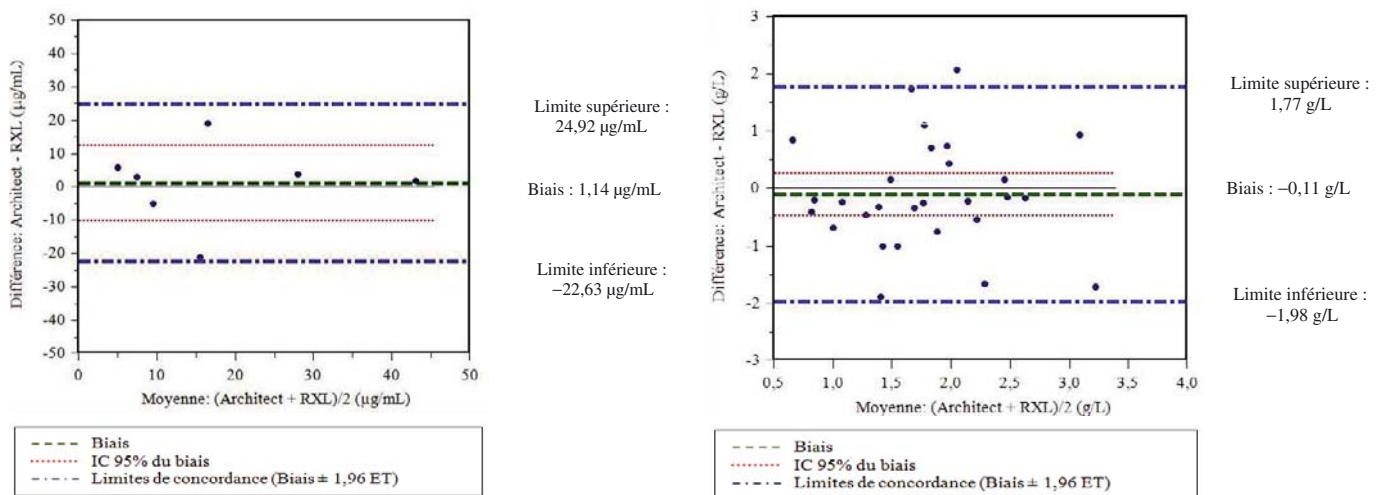


Fig. 5. Concordance entre les concentrations déterminées sur Architect® ci4100™ et sur RXL Dimension® pour le dosage du paracétamol (n = 7) : graphe de Bland Altman.

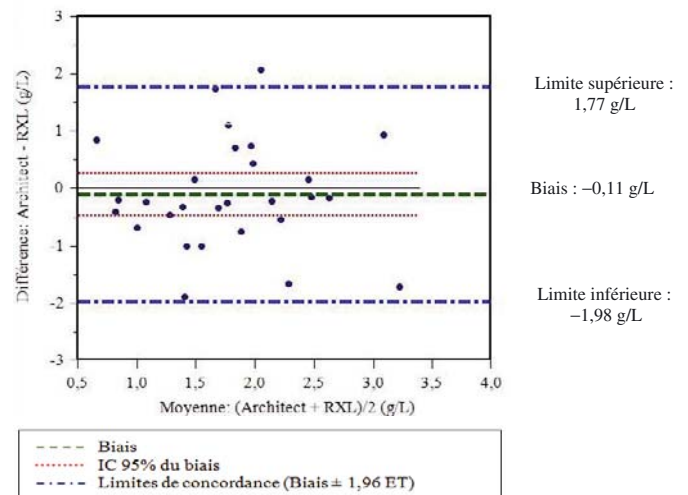


Fig. 6. Concordance entre les concentrations déterminées sur Architect® ci4100™ et sur RXL Dimension® pour le dosage de l'éthanol (n = 28) : graphe de Bland Altman.

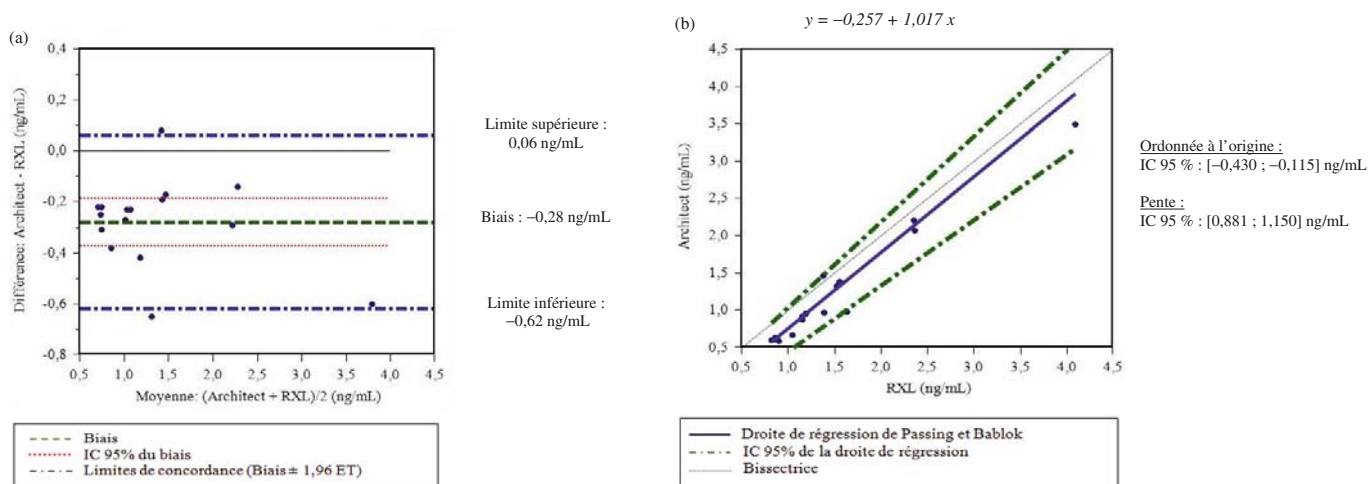


Fig. 7. Concordance entre les concentrations déterminées sur Architect® ci4100™ et sur RXL Dimension® pour le dosage de la digoxine (n = 16). (a) Graphe de Bland Altman ; (b) graphe de Passing et Bablock.

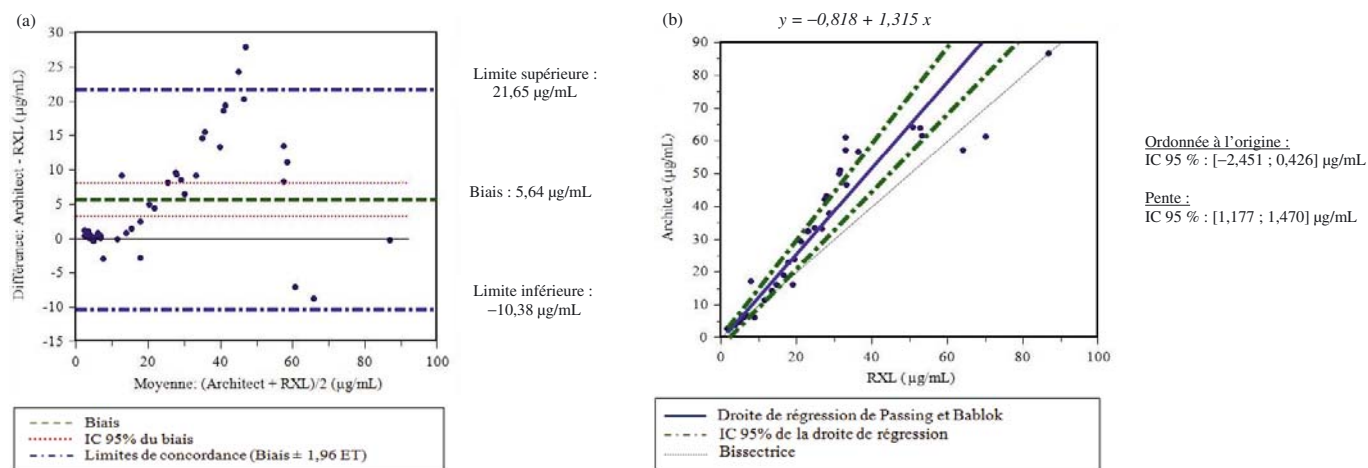


Fig. 8. Concordance entre les concentrations déterminées sur Architect® ci4100™ et sur RXL Dimension® pour le dosage de l'amikacine (n = 44). (a) Graphe de Bland Altman ; (b) graphe de Passing et Bablock.

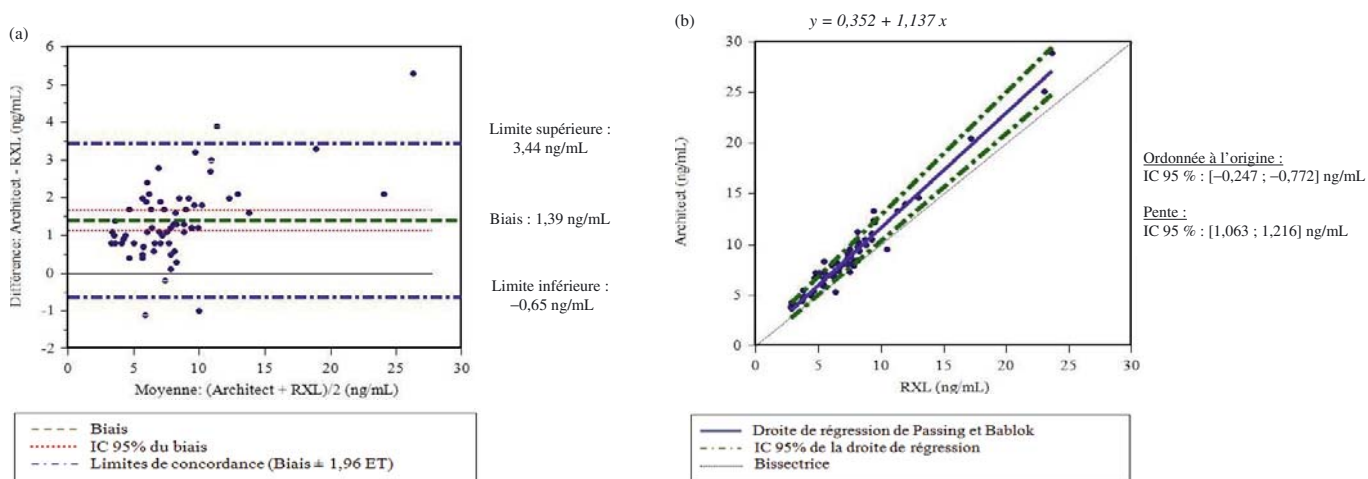


Fig. 9. Concordance entre les concentrations déterminées sur Architect® ci4100™ et sur RXL Dimension® pour le dosage du tacrolimus (n = 62). (a) Graphe de Bland Altman ; (b) graphe de Passing et Bablock.

Déclaration de conflit d'intérêt, aides financières

Le Laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie Clinique a bénéficié d'une aide financière pour la réalisation de ces travaux. Les Laboratoires Abbott, représentés par M. François Guder, ont approuvé l'intégralité de ce document.

Références

1. Arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale (GBEA). Document consulté sur le site <http://www.legifrance.gouv.fr> le 03/11/2010.
2. NF EN ISO 15189 Laboratoires d'analyses de biologie médicale – Exigences particulières concernant la qualité et la compétence. Document consulté sur le site <http://www.iso.org/iso/fr> le 03/11/2010.
3. Groupe de travail "Accréditation" de la Société Française de Toxicologie Analytique. Aide à la validation des méthodes en toxicologie et suivi thérapeutique pharmacologique. *Ann Toxicol Anal.* 2005; 17(3) (suppl. 1): 1-20.
4. Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation. U.S. Department of Health and Human Services/Food and Drug Administration/Center for Drug Evaluation and Research (CDER)/Center for Veterinary Medicine (CVM), May 2001. Document consulté sur le site <http://www.fda.gov/cvm> le 03/11/2010.
5. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986; 1: 307-310.
6. Manuel du logiciel statEL[®] Statistical software. Document consulté sur le site http://adscience.eu/statistical_software/version_overview le 03/11/2010.
7. Journois D. Concordance between two variables: graphical approach (Bland and Altman's method). *Rev Mal Resp.* 2004; 21: 127-130.
8. Manuel du logiciel MedCalc[®]. Document consulté sur le site www.medcalc.be le 02/11/2010.
9. Passing H, Bablok W. A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. Application of linear regression procedures for method comparison studies in Clinical Chemistry. Part I. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1983; 21: 709-720.
10. Najib A, Irwin MR. Interpreting method comparison studies by use of the Bland-Altman plot: reflecting the importance of sample size by incorporating confidence limits and predefined error limits in the graphic. *Clin Chem.* 2004; 50(11): 2216-2218.
11. Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale. Édition Octobre 2009. Document consulté sur le site www.afssaps.fr le 03/11/2010.
12. Ducros C, Portugal H. Évaluation du système intégré Immunoanalyse-Biochimie Architect ci4100. Abbott News édition 2010, Soyez l'ARCHITECTe de votre laboratoire. Brochure consultée sur le site www.architect.fr le 02/11/2010.