

# Test CEDIA® Acide valproïque II

**IVD** Pour usage diagnostique in vitro

**REF** 100013 (Coffret de 13 mL, 11 mL)

## Application

Le test CEDIA® Acide valproïque II est un dispositif médical de diagnostic in vitro permettant la détermination quantitative de l'acide valproïque dans le sérum ou le plasma humain.

## Résumé et description du test

L'acide valproïque (VPA ; 2-acide propylpentanoïque ; Depakene®) est un antiépileptique utilisé particulièrement dans le cadre du traitement d'épilepsies généralisées primaires et secondaires, mais est également efficace contre les absences épileptiques.<sup>1-5</sup>

À des concentrations thérapeutiques, plus de 90% du VPA circulant se lie aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine.<sup>6</sup>

De tous les antiépileptiques fréquemment utilisés, le VPA est celui qui a le moins d'effets indésirables.<sup>7,8</sup> Les effets secondaires les plus courants sont des troubles gastro-intestinaux, tels que nausées et vomissements.

La pharmacocinétique du VPA est extrêmement variable, en fonction de la forme médicamenteuse et de la voie d'administration ainsi que des variations individuelles en matière de volume de distribution, métabolisme et clairance.<sup>9,10</sup> Le contrôle des concentrations de VPA pendant le traitement est essentiel afin de fournir au médecin un indicateur lui permettant d'ajuster la posologie.

Le test CEDIA Acide valproïque II utilise la technologie de l'ADN recombinant (brevet américain n° 4708929) pour produire une méthode immuno-enzymatique en phase homogène unique.<sup>11</sup>

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

Au cours du test, l'analyte contenu dans l'échantillon entre en compétition avec l'analyte conjugué à un des fragments inactifs de la  $\beta$ -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 de l'enzyme former une enzyme active. 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  $\beta$ -galactosidase, ce qui empêche la formation d'une enzyme active. 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

- 1 Tampon de reconstitution EA** : contient acide N-(2-hydroxyéthyl) piperazine-N'-(2-éthane sulfonique), stabilisant et conservateur (13 mL).
- 1a Réactif EA** : contient 0,25 g/L d'EA, 24 mg/L d'anticorps monoclonaux anti-VPA, sérum-albumine bovine, salicylate de sodium, sels tampons et conservateur.
- 2 Tampon de reconstitution ED** : contient acide N-(2-hydroxyéthyl) piperazine-N'-(2-éthane sulfonique), stabilisants et conservateur (11 mL).
- 2a Réactif ED** : contient 40  $\mu$ g/L d'ED conjugué au VPA, 2,4 g/L de chlorophénol rouge- $\beta$ -D-galactopyranoside, 27 mg/L d'anticorps de chèvre anti-souris, sels tampons, stabilisant et conservateur.

## Matériel supplémentaire requis (vendu individuellement) :

REF	Description du coffret
100007	Calibrateur CEDIA TDM Multi-Cal de base

Contrôles disponibles dans le commerce  
- Consulter le service technique Microgenics pour des recommandations

## ⚠️ Avertissements et mises en garde

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

## Préparation et conservation des réactifs

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

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

**Solution ED R2** : Relier le flacon 2a (réactif ED) au flacon 2 (tampon de reconstitution ED) à l'aide de l'un des raccords fournis. Mélanger en retournant doucement le flacon et veiller à ce que le lyophilisat du flacon 2a soit entièrement transvasé dans le flacon 2. Éviter la formation de mousse. Détacher du flacon 2 le flacon 2a et le raccord, et les jeter. Reboucher le flacon 2 et le laisser reposer pendant environ 5 minutes entre 15 et 25°C. Mélanger à nouveau. Inscrire la date de reconstitution sur l'étiquette du flacon. Placer le flacon directement dans le compartiment des réactifs de l'analyseur ou dans le réfrigérateur et laisser reposer 30 minutes avant usage.

**Solution EA R1** : Relier le flacon 1a (réactif EA) au flacon 1 (tampon de reconstitution EA) à l'aide de l'un des adaptateurs fournis. Mélanger en retournant doucement le flacon et veiller à ce que le lyophilisat du flacon 1a soit entièrement transvasé dans le flacon 1. Éviter la formation de mousse. Détacher du flacon 1 le flacon 1a et le raccord, et les jeter. Reboucher le flacon 1 et le laisser reposer pendant environ 5 minutes entre 15 et 25°C. Mélanger à nouveau. Inscrire la date de reconstitution sur l'étiquette du flacon. Placer le flacon directement dans le compartiment des réactifs de l'analyseur ou dans le réfrigérateur et laisser reposer 30 minutes avant usage.

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

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

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

**Solution R1** : 45 jours réfrigérée dans l'analyseur ou entre 2 et 8°C.

**Solution R2** : 45 jours réfrigérée dans l'analyseur ou entre 2 et 8°C.

## Prélèvement et manipulation des échantillons

Des échantillons de sérum ou de plasma (sur héparine Na ou Li, ou EDTA Na) peuvent être utilisés pour ce test. Ne pas faire mousser l'échantillon et éviter des cycles répétés de congélation-décongélation afin de préserver le bon état de l'échantillon entre son prélèvement et son analyse. Centrifuger les échantillons contenant des matières particulaires. Boucher les tubes d'échantillon, les conserver entre 2 et 8°C et les analyser dans la semaine suivant leur prélèvement. S'il n'est pas possible de réaliser l'analyse dans la semaine suivante ou si l'échantillon doit être expédié, boucher le tube et le conserver congelé. Conserver les échantillons à -20°C et les analyser dans les 4 semaines suivantes. **Manipuler tous les échantillons patients comme s'ils étaient potentiellement infectieux.**

## Procédure du test

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

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

## Contrôle qualité et calibration<sup>12</sup>

- Il est recommandé de faire une calibration à deux points :
- après un changement de flacon de réactif ;
  - après un changement de lot de réactifs ;
  - selon les besoins après des opérations de contrôle qualité.

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

## Résultats et valeurs attendues

Le test CEDIA Acide valproïque est conçu pour obtenir une mesure quantitative dans des échantillons patients entre 3 µg/mL et la valeur du Calibrateur de concentration élevée TDM Multi-Cal de base (environ 150 µg/mL). Les échantillons donnant des valeurs inférieures à 3 µg/mL doivent être mentionnés comme étant < 3 µg/mL. Les échantillons donnant des valeurs supérieures à 150 µg/mL doivent être mentionnés comme étant > 150 µg/mL ou dilués à raison d'une part échantillon pour une part de Calibrateur de concentration faible TDM Multi-Cal de base. La valeur obtenue au cours du deuxième test doit être calculée de la façon suivante:

$$\text{Valeur réelle} = \frac{(2 \times \text{la valeur diluée})}{\text{la concentration du Calibrateur de faible concentration TDM Multi-Cal de base}}$$

Utiliser le facteur de conversion suivant pour convertir des µg/mL en µmol/L :

$$\begin{aligned} \mu\text{g/mL} \times 6,93 &= \mu\text{mol/L} \\ \mu\text{mol/L} \times 0,144 &= \mu\text{g/mL} \end{aligned}$$

L'efficacité thérapeutique et les effets toxiques sont étroitement liés à la concentration sérique du médicament. Il a été constaté que la concentration sérique efficace du VPA pour le contrôle de l'épilepsie se situait entre 50 et 100 µg/mL.<sup>13-15</sup> Toutefois, un nombre de facteurs peuvent compliquer l'interprétation des taux sériques de VPA,<sup>3</sup> dont l'intervalle de temps entre les administrations médicamenteuses, le type d'épilepsie, la concentration d'albumine et la présence d'autres antiépileptiques. Les ajustements posologiques doivent donc se baser sur les données cliniques et de laboratoire.

## Limitations

- 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 de procainamide qui ne correspondent pas au profil clinique.
- 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.

## Performances spécifiques

Des résultats de performance caractéristiques obtenus avec un analyseur Hitachi 911 sont indiqués ci-dessous.<sup>16</sup> Les résultats obtenus dans un laboratoire peuvent être différents de ces données.

## Précision

Des contrôles sériques et des pools de sérum humain ont été analysés pour vérifier la précision sur un analyseur Hitachi en observant les directives du protocole de réplification modifié du NCCLS. Les résultats suivants ont été obtenus.

	Précision dans la Série			Précision Totale		
	n	120	120	119	120	120
$\bar{x}$ (µg/mL)	24,4	95,0	136,8	24,4	95,0	136,8
SD (µg/mL)	0,59	1,43	1,81	0,83	1,93	2,48
CV %	2,4	1,5	1,3	3,4	2,0	1,8

## Comparaison méthodologique

Une étude comparant le test CEDIA VPA (y) et un test immunologique par polarisation de fluorescence disponible dans le commerce (x) a donné la corrélation suivante :

Régression linéaire	Régression de Passing-Bablok
$y = -0,61 + 1,08x$	$y = -3,22 + 1,10x$
$r = 0,972$	$r = 0,972$
$Sy.x = 7,042$	$SD (md95) = 4,442$

Nombre d'échantillons mesurés : 77

Les concentrations des échantillons se situaient entre 2,6 et 119,8 µg/mL.

## Linéarité

Un échantillon à concentration élevée a été dilué avec le Calibrateur de concentration faible TDM Multi-Cal de base. Le pourcentage de détection a été ensuite déterminé en divisant la valeur trouvée par la valeur attendue.

% Enchantillon Fort	Valeur Escomptée (µg/mL)	Valeur Obtenue (µg/mL)	% Récupération
100,0	130,1	-	-
83,3	108,3	112,7	104
66,7	86,7	87,5	101
50,0	65,0	67,4	104
33,3	43,3	43,3	100
16,7	21,7	20,9	96
0,0	0	-	-

## Détection

De l'acide valproïque sous forme d'un échantillon patient à concentration élevée (ensemencé) a été ajouté à un échantillon patient à concentration faible. Le pourcentage de détection a été ensuite déterminé en divisant la valeur trouvée par la valeur attendue.

% Enchantillon Fort	Valeur Escomptée (µg/mL)	Valeur Obtenue (µg/mL)	% Récupération
100,0	141,1	-	-
83,3	117,7	116,0	99
66,7	94,2	93,0	99
50,0	70,7	67,3	95
33,3	47,1	44,2	94
16,7	23,6	21,6	92
0,0	0,1	-	-

## Spécificité

Les composés suivants ont été testés pour une réactivité croisée éventuelle avec le test CEDIA Acide valproïque II.

Composé	% de réactivité croisée
3-hydroxy-2-acide propylpentanoïque	4,4
4-hydroxy-2-acide propylpentanoïque	4,4
5-hydroxy-2-acide propylpentanoïque	5,8
3-oxo-2-acide propylpentanoïque	3,8
2-phényl-2-éthylmalonamide (PEMA)	< 0,16
2-propyl-2,3'-acide pentadienoïque	14,2
2-propyl-2-acide pentanoïque	1,0
2-propyl-4-acide pentanoïque	22,3
2-acide propylglutarique	< 0,4
2-acide propylsuccinique	< 0,9
Carbamazépine	< 0,04
Carbamazépine-10,11-époxyde	< 0,9
Clonazépam	< 0,3
Diazépam	< 0,3
Phénobarbital	< 0,06
Phénytoïne	< 0,04
Primidone	< 1,0
Acide salicylique	< 0,004

Aucune interférence du test CEDIA VPA n'a été mise en évidence avec les substances suivantes:

Substance	Concentration	Substance	Concentration
Bilirubine	≤ 60 mg/dL	IgM	≤ 840 mg/dL
Hémoglobine	≤ 1,0 g/dL	Facteur rhumatoïde	≤ 200 IU/mL
IgA	≤ 790 mg/dL	Protéines totales	≤ 10 g/dL
IgG	≤ 4,3 g/dL	Triglycérides	≤ 1,0 g/dL

## Sensibilité

La concentration minimum détectable du test CEDIA VPA est de 3 µg/mL (20,8 µmol/L).

## Bibliographie

1. Chadwick D. Comparison of monotherapy with valproate and other antiepileptic drugs in the treatment of seizure disorders. *Am. J. Med.* 1988; 84 (Suppl 1A): 3-6.
2. Wallace SJ. Use of ethosuximide and valproate in the treatment of epilepsy. *Neurol. Clin.* 1986; 4: 601-616.
3. Rimmer EM, Richens A. An update on sodium valproate. *Pharmacotherapy* 1985; 5: 171-184.
4. Gram L, Bentsen KD. Valproate: an updated review. *Acta. Neurol. Scand.* 1985; 72: 129-139.
5. Clancy RR. New anticonvulsants in pediatrics: Carbamazepine and valproate. *Curr. Probl. Pediatr.* 1987; 17: 133-209.
6. Gugler R, Mueller G. Plasma protein binding of valproic acid in healthy subjects and in patients with renal disease. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1978; 5: 441-446.
7. Dreifuss FE, Langer DH. Side effects of valproate. *Am.J. Med.* 1988; 84 (Suppl 1A): 34-41.
8. Schmidt D. Adverse effects of valproate. *Epilepsia* 1984; 25 (Suppl. 1): S44-S49.
9. Miners JO. Drug interactions involving aspirin (acetylsalicylic acid) and salicylic acid. *Clin. Pharmacokinet.* 1989; 17: 327-344.
10. Zaccara G, Messori A, Moroni F. (1988) Clinical pharmacokinetics of valproic acid. *Clin. Pharmacokinet.* 1988; 15: 367-389.
11. Henderson DR, Friedman SB, Harris JD, Manning WB, Zoccoli MA. CEDIA, a New Homogeneous Immunoassay System. *Clin. Chem.* 1986; 32: 1637-1641.
12. Les données de traçabilité sont conservées par Microgenics Corporation, une division de Thermo Fisher Scientific.
13. Schobben F, van der Kleijn E, Gabreëls FJM. Pharmacokinetics of di-N-propylacetate in epileptic patients. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 1975; 8: 97-105.
14. Cloyd JC, Leppik IE. Valproic acid: therapeutic use and serum concentration monitoring. In: Taylor WJ, Finn AL, eds. *Individualizing Drug Therapy: Practical Applications of Drug Monitoring* New York: Gross, Townsend, Frank, Inc., 1981: 87-108.
15. Turnbull DM, Rawlins MD, Weightman E, Chadwick DW. Plasma concentrations of sodium valproate: Their clinical value. *Ann. Neurol.* 1983; 14: 38-42.
16. Données conservées par Microgenics Corporation, une division de Thermo Fisher Scientific.



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



Microgenics GmbH  
Spitalhofstrasse 94  
D-94032 Passau, Germany  
Tel: +49 (0) 851-88 68 90  
Fax: +49 (0) 851-88 68 910



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

### Autres pays:

Contactez le représentant local Thermo Fisher Scientific.

Depakene est une marque commerciale de Abbott Laboratories.  
CEDIA - Marque déposée de la Société Roche Diagnostics.

10003778-4-FR  
2014 08

**Thermo**  
SCIENTIFIC