

Test CEDIA™ Théophylline II

IVD Pour usage diagnostique in vitro

Rx Only

REF 100008 (17 mL, 17 mL Kit)

Application

Le test CEDIA™ Théophylline II est un dispositif médical de diagnostic in vitro destiné à la quantification de la théophylline dans le sérum ou le plasma humain. Ces mesures sont utilisées dans le cadre du diagnostic et du traitement d'un surdosage de théophylline et dans le suivi des concentrations en théophylline dans l'optique d'une thérapie appropriée.

Résumé et description du test

La théophylline est un dérivé de méthylxanthine qui est couramment utilisé dans le traitement de l'asthme, des maladies pulmonaires obstructives et de l'apnée néonatale.¹

L'effet de la théophylline est étroitement corrélé à la concentration sérique du médicament ; la plage thérapeutique de la théophylline est de 10 à 20 µg/mL chez les adultes² et de 5 à 10 µg/mL pour le traitement de l'apnée chez les nouveau-nés.³ Les effets toxiques de la théophylline se produisent généralement à des concentrations supérieures à 20 µg/mL chez les adultes,⁴⁻⁷ mais de légers symptômes peuvent se manifester au-dessus de 15 µg/mL. Ces effets comprennent anorexie, nausées, vomissements, céphalées et nervosité. Des effets secondaires graves tels qu'élevation de la fréquence cardiaque, arythmie, crises d'épilepsie cérébrale et arrêt respiratoire ou cardiaque se produisent généralement à des concentrations supérieures à 40 µg/mL, mais peuvent également se manifester à des concentrations plus basses.

Le contrôle des concentrations sériques de théophylline est essentiel car on constate une variation des taux de clairance de la théophylline d'un patient à l'autre.^{8,9} L'élimination de la théophylline est plus lente chez les patients obèses, ceux atteints d'une affection hépatique ou suivant un régime riche en glucides et faible en protéines. Les enfants prématurés ont de très faibles taux d'élimination de la théophylline.⁴ En revanche, l'élimination de la théophylline est plus rapide chez les fumeurs.² Le contrôle sérique des taux de théophylline, combiné aux autres données cliniques, peut s'avérer utile au médecin afin d'ajuster la posologie du patient en vue d'obtenir l'effet thérapeutique optimal tout en évitant une toxicité médicamenteuse.

Le test CEDIA Théophylline II utilise la technologie de l'ADN recombinant (brevet américain n° 4708929) pour produire une méthode immuno-enzymatique en phase homogène unique.¹⁰

Ce test utilise l'enzyme bactérienne β-galactosidase scindée en deux fragments inactifs par génie génétique. 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 β-galactosidase pour se fixer sur les sites de liaison des anticorps. Si l'analyte est présent dans l'échantillon, il se lie aux anticorps, laissant ainsi les fragments inactifs 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 β-galactosidase, ce qui empêche la formation d'une enzyme active.

La quantité d'enzyme active produite et la modification de l'absorbance correspondante sont directement proportionnelles à la quantité d'analyte dans l'échantillon.¹⁰

Réactifs

- 1 Tampon de reconstitution EA** : contient un tampon MOPS (acide 3-N-morpholino) propane sulfonique, 150 mg/L d'anticorps monoclonaux anti-théophylline, stabilisant et conservateur.
- 1a Réactif EA** : contient 0,171 g/L d'EA, sels tampons et conservateur.
- 2 Tampon de reconstitution ED** : contient un tampon MES [acide 2-(N-morpholino) éthane sulfonique], stabilisants et conservateur.
- 2a Réactif ED** : contient 0,06 mg/L d'ED conjugué à la théophylline, 1,637g/L de chlorophénochrome rouge-β-D-galactopyranoside 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 sur le matériel de contrôle qui convient.

⚠ Avertissements et mises en garde

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 % d'albumine bovine, ≤ 0,3 % d'azote de sodium et ≤ 0,1% d'anticorps spécifiques au médicament (souris).

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 et conservation des réactifs

Voir ci-dessous la préparation des solutions pour les analyseurs Hitachi. Pour tous les autres analyseurs, se référer à la fiche technique spécifique de chaque appareil.

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 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. 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 à température ambiante (15 à 25°C). Mélanger à nouveau. Inscire la date de reconstitution sur l'étiquette du flacon. Placer le flacon directement dans le compartiment des réactifs de l'analyseur ou dans le réfrigérateur (2 à 8°C) et laisser reposer pendant 5 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. Inscire la date de reconstitution sur l'étiquette du flacon. Placer le flacon directement dans le compartiment des réactifs de l'analyseur ou dans le réfrigérateur (2 à 8°C) et laisser reposer pendant 5 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 doit être jaune orangé. Une couleur rouge sombre ou rouge violacé signifie que le réactif est contaminé et doit être jeté.

REMARQUE 3 : Les solutions R1 et R2 doivent être amenées à la température de stockage du compartiment des réactifs de l'analyseur avant de procéder au test. Se référer à la fiche technique spécifique de l'analyseur pour toute information complémentaire.

REMARQUE 4 : 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 : 60 jours réfrigérée dans l'analyseur ou entre 2 et 8°C.

Solution R2 : 60 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 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 le code-barres, on peut entrer la séquence numérique sur l'étiquette à code-barres au moyen du clavier.

Contrôle qualité et calibration¹¹

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.

Vérification de calibration : non nécessaire.

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. Consulter le service technique Thermo Fisher Scientific pour une assistance et des recommandations sur le matériel de contrôle qui convient. 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 Théophylline II est conçu pour quantifier les échantillons patients se situant entre 0,8 µg/mL et 40 µg/mL.

Les échantillons donnant des valeurs supérieures à 40 µg/mL doivent être mentionnés comme tels ou dilués à raison d'une part échantillon pour une part de Calibrateur de concentration faible et dosés à nouveau. La valeur obtenue au cours du deuxième test doit être calculée de la façon suivante :

Valeur réelle = (2 x la valeur diluée) - la valeur du Calibrateur de concentration faible

Les échantillons donnant des valeurs inférieures à la concentration minimum détectable du test doivent être mentionnés comme étant < 0,8 µg/mL.

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

$$\begin{aligned} \mu\text{g/mL} \times 5,55 &= \mu\text{mol/L} \\ \mu\text{mol/L} \times 0,18 &= \mu\text{g/mL} \end{aligned}$$

Les données publiées suivantes peuvent être utilisées comme référence relative aux taux thérapeutiques et toxiques de la théophylline :

Investigateur	Plage thérapeutique µg/mL	Plage toxique µg/mL
Mitenko and Ogilvie ¹²	5-20	
Buelow et al. ¹³	8-20	
Hendeles and Weinberger ²	10-20	
Weinberger and Bronsky ¹⁴	8-20	
Aranda et al. ³	5-15	
Ogilvie ⁴		> 20
Jacobs et al. ⁵		> 20

Limitations

1. L'incidence de patients présentant des anticorps dirigés contre la β-galactosidase de E.coli est extrêmement faible. Toutefois, certains échantillons contenant de tels anticorps peuvent entraîner des résultats artificiellement élevés qui ne correspondent pas au profil clinique.
2. En raison de sa réactivité croisée avec l'acide 1,3-diméthylurique, le test CEDIA Théophylline II ne doit pas être utilisé pour quantifier des échantillons provenant de patients urémiques.¹⁵⁻¹⁹
3. 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

Les données de performance représentatives obtenues sur l'analyseur Hitachi 911 sont indiquées ci-dessous.²⁰ Les résultats obtenus dans un laboratoire peuvent être différents de ces données. Pour des résultats de performance supplémentaires, spécifiques à un analyseur, se référer au protocole d'utilisation de cet instrument.

Précision

La précision de mesure a été étudiée en utilisant les réactifs fournis dans le conditionnement et des contrôles sériques, en suivant un protocole de réplication modifié du NCCLS. Les résultats ci-dessous en µg/mL ont été obtenus.

	Précision Intra-série			Précision Totale		
	n	120	120	120	120	120
\bar{x} (µg/mL)	5,1	15,1	29,3	5,1	15,1	29,3
SD (µg/mL)	0,2	0,3	0,4	0,26	0,36	0,59
CV%	3,3	1,9	1,3	5,1	2,4	2,0

Comparaison méthodologique

Une étude comparant le test CEDIA Théophylline II (y) et un test immunologique par polarisation de fluorescence disponible dans le commerce (x) a donné la corrélation suivante (en µg/mL) :

Régression de Deming

$$\begin{aligned} y &= 1,01x - 0,41 \\ r &= 0,997 \\ S_{y \cdot x} &= 0,47 \end{aligned}$$

Régression linéaire

$$\begin{aligned} y &= 1,01x - 0,38 \\ r &= 0,997 \\ S_{y \cdot x} &= 0,67 \end{aligned}$$

Nombre d'échantillons mesurés : 125

Les concentrations des échantillons se situaient entre 0,9 et 37,4 µg/mL.

Linéarité

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

% Échantillon à Concentration Élevée	Valeur Attendue (µg/mL)	Valeur Trouvée (µg/mL)	% Détection
100,0	-	46,9	-
90,0	42,2	42,1	100
80,0	37,5	38,3	102
70,0	32,8	33,6	102
60,0	28,1	29,5	105
50,0	23,5	24,9	106
40,0	18,8	19,9	106
30,0	14,1	14,5	103
20,0	9,4	9,6	102
10,0	4,7	4,4	93,6
0,0	-	0,0	-

Détection

Un échantillon à concentration de théophylline élevée (de la théophylline a été ajoutée à un échantillon à concentration faible,ensemencé à près de 10% des limites du test) a été dilué avec un échantillon dépourvu d'analytes. Le pourcentage de détection a été ensuite déterminé en divisant la valeur trouvée par la valeur attendue.

% Échantillon à Concentration Élevée	Valeur Attendue (µg/mL)	Valeur Trouvée (µg/mL)	% Détection
100,0	-	46,3	-
90,0	41,7	42,3	101
80,0	37,1	38,2	103
70,0	32,5	34,3	106
60,0	27,9	29,8	107
50,0	23,2	25,1	108
40,0	18,6	20,0	108
30,0	14,0	14,8	106
20,0	9,4	10,0	106
10,0	4,8	4,7	100
0,0	-	0,1	-

Spécificité

Les composés suivants ont été testés pour une réactivité croisée éventuelle avec le test.

Composé	Concentration Testée (µg/mL)	% de Réactivité Croisée
Acide 1,3,7-triméthylurique	1 000	0,5
Acide 1,3-diméthylurique	200	9,8
Acide 1,7-diméthylurique	1 000	0,1
1,7-diméthylxanthine	1 000	1,8
Acide 1-méthylurique	1 000	0,1
1-méthylxanthine	1 000	1,3
Acide 3,7-diméthylurique	1 000	0,5
Acide 3-méthylurique	1 000	0,2
3-méthylxanthine	1 430	1,4
7-(2-hydroxyéthyl) théophylline	1 430	1,4
7-(b-hydroxypropyl) théophylline	1 818	1,1
Acide 7-méthylurique	1 000	< 0,08
7-méthylxanthine	1 000	0,2
8-chlorothéophylline	360	5,6
Allopurinol	1 000	0,1
Ampicilline	2 000	< 0,08
Caféine	645	3,1
Clindamycine	2 000	< 0,08
Diprophylline	2 000	0,7
Héparine	2 000	< 0,08
Hypoxanthine	1 000	< 0,08
Phénobarbital	2 000	< 0,08
Prednisone	2 000	< 0,08
Pseudoéphédrine	2 000	< 0,08
Sulthiame	1 000	< 0,08
Terbutaline	2 000	< 0,08
Théobromine	800	2,5
Urée	2 000	< 0,08
Acide urique	1 000	< 0,08
Xanthine	1 000	< 0,08
Xanthosine	1 000	< 0,8

Les substances suivantes n'ont mis en évidence aucune interférence avec le test CEDIA Théophylline II :

Substance	Concentration	Substance	Concentration
Bilirubine	≤ 66 mg/dL	Protéines totales	≤ 2,9 g/dL
Hémoglobine	≤ 1000 mg/dL	Triglycérides	≤ 1,0 g/dL

Sensibilité

La concentration minimum détectable du test CEDIA Théophylline II est de 0,8 µg/mL (4,4 µmol/L). Cette valeur a été déterminée en calculant la concentration de théophylline qui donnerait une réponse égale à deux écarts types au-dessus du Calibrateur de concentration faible.

Bibliographie

1. Rall TW, The xanthines. In: Gilman, A.G., Goodman, L.S. and Gilman, A. eds: The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: MacMillan Publishing Company, 1980: 592-607.
2. Hendeles L, Weinberger MM: Theophylline 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: vol 1, pp 31-66.
3. Aranda JV, Sitar DS, Parsons WD, Loughnan PM, Neims AH: Pharmacokinetic aspects of theophylline in premature newborns. New England Journal of Medicine 1976;295: 413-416.
4. Ogilvie RI: Clinical pharmacokinetics of theophylline. Clinical Pharmacokinetics 1978;3:267-293.
5. Jacobs MH, Senior RM, Kessler G: Clinical experience with theophylline. Relationships between dosage, serum concentration, and toxicity. Journal of the American Medical Association 1976;235: 1983-1986.
6. Weinberger MW, Matthay RA, Ginchansky EJ, Chidsey CA, Petty TL: Intravenous aminophylline dosage. Use of serum theophylline measurement for guidance. Journal of the American Medical Association 1976;235: 2110-2113.
7. Zwillich CW, Sutton FD, Neff TA, Cohn WM, Matthay RA, Weinberger MM: Theophylline-induced seizures in adults. Correlation with serum concentrations. Annals of Internal Medicine 1975;82: 784-787.
8. Piasky KM, Ogilvie RI: Drug therapy. Dosage of theophylline in bronchial asthma. New England Journal of Medicine 1975;292: 1218-1222.
9. Leung P, Kalisher A, Bell TD: Variation in theophylline clearance rate with time in chronic childhood asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology 1977;59: 440-444.
10. Henderson DR, Friedman SB, Harris JD, Manning WB, Zoccoli MA: CEDIA, a New Homogeneous Immunoassay System. Clin Chem 1986;32(9): 1637-1641.
11. Les données de tracabilité sont conservées par Microgenics Corporation, une division de Thermo Fisher Scientific.
12. Mitenko, P.A. and Ogilvie, R.I.: Rational intravenous doses of theophylline. New England Journal of Medicine 1973b;289: 600-603.
13. Buelow KB, Larsson H, Leideman T: Plasma theophylline level and ventilatory function in chronic obstructive pulmonary disease during prolonged oral treatment with choline theophyllinate. European Journal of Clinical Pharmacology 1975;8: 119-123.
14. Weinberger MM, Bronsky EA: Evaluation of oral bronchodilator therapy in asthmatic children. Journal of Pediatrics 1974;84: 421-427.
15. Breiner R, McComb Lewis S, Wong, SHY, Marzouk N, Kapke GF: Positive interference with immunoassay of theophylline in serum of uremics, letters to the editor. Clin. Chem. 1985;31:1575-1577.
16. Nelson KM, Mathews SE, Bowers LD: Theophylline concentrations may be falsely high in serum or uremic patients (letter to the editors). Clin Chem 1983;29: 2125-2126.
17. Nicot G, Charnes JP, Lachatre G, Sautereau D, Valette JP, Eichler E, Leroux-Robert C: Theophylline toxicity risks and chronic renal failure. Int J Clin Pharmacol 1989;27: 398-401.
18. Opein KE, Ainaridi V, Raisys VA, Smith CM, Messenfer LJ: Increase in apparent theophylline concentration in the serum of two uremic patients as measured by some immunoassay methods (caused by 1,3-dimethyluric acid?) (letters to the editors). Clin Chem 1983;29:1698-1699.
19. Patel JA, Clayton LT, LeBel CP, McClatchey KD: Abnormal theophylline levels in plasma by fluorescence polarization immunoassay in patients with renal disease. Ther. Drug Monit. 1984;6:458-460.
20. Données conservées par Microgenics Corporation, une division de Thermo Fisher Scientific.

Glossaire :

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



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



B-R-A-H-M-S GmbH
Neuendorfstrasse 25
16761 Hennigsdorf, Germany



Pour des mises à jour de la notice, consulter:
www.thermofisher.com/diagnostics

Autres pays:

Contactez le représentant local Thermo Fisher Scientific.