



*Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé*

Direction de l'Évaluation des Dispositifs Médicaux
Département Surveillance du Marché
Unité Évaluation et Contrôle du Marché-DIV
Dossier suivi par : Françoise Chevenne
Tel : 01 55 87 42 63
Francoise.chevenne@afssaps.sante.fr

**RAPPORT DU CONTROLE DE MARCHÉ
DES DISPOSITIFS MÉDICAUX
DE DIAGNOSTIC IN VITRO
DE DOSAGE DE LA CREATININE
ÉTAT DES LIEUX, NOTICES ET TRACABILITÉ
Version du 17 février 2010**

SOMMAIRE

I - Introduction-Problématique.

II - Objectifs et méthodologie.

- II- 1. Mise en place du contrôle du marché. Groupe de travail.**
- II- 2. Protocole de contrôle du marché.**

III - Résultats.

- III- 1. Répartition des dispositifs.**
- III- 2. Traçabilité métrologique.**
- III- 3. Performances analytiques revendiquées.**
- III- 4. Bilan des non-conformités et remarques.**

IV - Réponses des industriels.

- IV- 1. Procédure suivie.**
- IV- 2. Engagements des industriels.**

V - Discussion, conclusions, recommandations.

VI - Bibliographie.

ANNEXES

Annexe 1 : Liste des experts.

Annexe 2 : Etat des lieux.

Annexe 3 : Traçabilité métrologique et NKDEP.

Annexe 4 : Performances revendiquées dans les notices.

ABREVIATIONS

CNQ : Contrôle National de Qualité

DFG : débit de filtration glomérulaire

DMDIV : dispositif médical de diagnostic in vitro

HAS : Haute Autorité de Santé

ID-MS : spectrométrie de masse avec dilution isotopique

IRC : insuffisance rénale chronique

IRMM : Institute of Reference Material and Measurements

JCTLM : Joint Committee for Tracability in Laboratory Medicine.

KDIGO : Kidney Disease : Improving Global Outcomes.

LNE-GMED : Laboratoire National d'Essai – Groupement pour l'évaluation des Dispositifs Médicaux

MDRD : modification of diet in renal disease

MRC : matériaux de référence certifiés

NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey

NIST : National Institut of Standard and Technology

NKDEP : National Kidney Disease Education Program

SFBC : Société Française de Biologie Clinique.

SN : Société de Néphrologie

SRM : system reference material

I- Introduction - Problématique

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est un problème majeur de santé publique (1).

La créatinine est le meilleur marqueur de cette pathologie souvent asymptomatique. Ce dosage représente en France, plus de 12 millions d'actes prescrits par an (4^{ème} acte le plus prescrit). Le traitement de l'IRC terminale représente 2% de la totalité des dépenses de santé de l'Assurance Maladie au bénéfice de 0,75‰ de la population française.

La HAS (alors ANAES) a publié en 2002 des recommandations pour «le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte» basées sur l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG). Elles ont pour objectif d'aider le praticien à reconnaître l'insuffisance rénale débutante et à concourir à une prise en charge plus précoce des patients en IRC non terminale. Elles ont été complétées en septembre 2004 par des recommandations sur «les moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'IRC chez l'adulte» (2).

Les différentes méthodes de dosage de la créatinine :

Les recommandations précitées de la HAS sont basées sur une estimation du DFG calculée par la formule de Cockcroft et Gault qui dépend de la valeur de la créatininémie.

Les 3 principes méthodologiques de dosage de la créatinine sont représentés par :

- les méthodes de Jaffé classiques ou « non compensées », les plus anciennes avec 66% d'utilisateurs en France en 2006,
- les méthodes de Jaffé dites « compensées » avec 15,5% d'utilisateurs,
- les méthodes enzymatiques avec 16,5% d'utilisateurs.

Les méthodes de Jaffé présentent toutes l'inconvénient d'être sujettes à de nombreuses interférences (chromogènes non spécifiques tels que protéines, glucose...). Selon leur concentration, ces composés peuvent provoquer une surestimation de 18 à 20 $\mu\text{mol/L}$ de la concentration de créatinine dosée par les méthodes de Jaffé classiques. A l'inverse, l'augmentation de la bilirubine masque le développement de la coloration et donne des résultats faussement bas. Les méthodes dites « compensées », pour lesquelles est effectuée une compensation des chromogènes non spécifiques (correction de -18 $\mu\text{mol/L}$ à -26 $\mu\text{mol/L}$), sont ensuite apparues sur le marché. Enfin, les méthodes enzymatiques ont été plus récemment développées et permettent de s'affranchir de certaines interférences.

L'analyse des résultats du contrôle national de qualité (CNQ) montre qu'il existe des écarts importants entre les différents réactifs ou entre les différentes méthodes. Au vu des signalements des biologistes adressés au service de la réactovigilance de l'Afssaps et des éléments fournis par les industriels, l'écart entre les résultats obtenus selon la méthode utilisée, pour un même patient, peut entraîner des différences significatives sur les valeurs de créatinine et par conséquent sur le DFG calculé par la méthode de Cockcroft et Gault. De ce fait, l'applicabilité de la classification proposée dans les recommandations de la HAS de septembre 2002 et 2004, est remise en cause : en effet les valeurs de DFG étaient alors calculées sur des valeurs de créatinine dosées par une méthode Jaffé sans correction et non standardisée.

Le calcul du DFG et la traçabilité métrologique :

La nécessité de recourir au DFG estimé est apparue avec l'extension internationale de la classification des maladies rénales chroniques KDIGO 2005. Cette classification en cinq stades repose sur la sévérité de la maladie rénale chronique définie par la valeur du DFG estimé, c'est-à-dire de la fonction rénale. Parmi les formules d'estimation du DFG utilisant la créatinine, certaines sont des estimateurs de la clairance urinaire de la créatinine, c'est le cas de la formule de Cockcroft et Gault ; d'autres sont des estimateurs du débit de filtration glomérulaire, c'est le cas des formules dites MDRD développées par l'équipe de Levey et collaborateurs (3). Plusieurs études publiées à partir de 2005 ont montré globalement une meilleure performance de la formule MDRD par rapport à la formule de Cockcroft notamment pour la prédiction du DFG chez les sujets âgés. Il semble exister aussi un bénéfice de la

formule MDRD pour les sujets en surpoids et les sujets obèses ; en revanche les deux formules sont prises en défaut pour les sujets maigres. Dès 2002, l'application de la formule MDRD à la population générale américaine observée dans l'étude NHANES a montré la nécessité d'assurer la traçabilité métrologique du dosage de la créatinine. Un décalage relativement faible entre les laboratoires de biologie médicale (20 µmol/L) peut conduire à de grandes différences d'estimation de la fonction rénale particulièrement pour les valeurs basses de créatinine c'est-à-dire les fonctions rénales normales ou peu altérées ou bien chez l'enfant. Cette constatation explique les efforts parallèles consacrés au développement des matériaux de référence certifiés (MRC) : SRM 967 du NIST pour les États-Unis et les BCR 573, 574, et 575 de l'IRMM pour l'Europe. La formule MDRD a été redéfinie pour une créatinine étalonnée sur les valeurs de l'ID-MS. La transformation par le calcul de valeurs de créatininémie mesurées par la réaction de Jaffé en créatinine étalonnée sur l'ID-MS et l'application de la formule MDRD étalonnée sur l'ID-MS montre de bons résultats. Néanmoins, il reste à démontrer la qualité de la prédiction du DFG à partir de valeurs de créatinine mesurées par technique enzymatique calibrée sur l'ID-MS en population générale (3-4-5).

Cette étape de validation méthodologique est importante car la transformation, par le calcul, de valeurs obtenues par la réaction de Jaffé classique, ne prend pas en compte l'apport du dosage enzymatique sur les valeurs basses de créatinine. En effet, les chromogènes qui interfèrent avec la méthode de Jaffé classique représentent une proportion du signal plus importante pour les valeurs basses de créatininémie que pour les valeurs élevées. Ainsi les méthodes enzymatiques présentent du fait de leur meilleure exactitude, un intérêt sur toute la gamme de mesure.

Recommandations internationales du National Kidney Disease Education Program (NKDEP) 2006 :

Les recommandations internationales du NKDEP relatives à la qualité de la mesure de la créatinine et aux réactifs de dosage de la créatinine se résument ainsi :

- 1/ Etalonnage en plusieurs points dont 1 point dans les valeurs normales (entre 50 et 100 µmol/L),
- 2/ Etalonnage de la créatinine avec des matériaux de référence certifiés et commutables en ID-MS,
- 3/ Erreur totale : imprécision totale inférieure à 8% (7,1 µmol/L) (variabilité inter-laboratoires incluse) et biais par rapport ID-MS inférieur à 5% (4,4 µmol/L) à la concentration de 88,4 µmol/L (6).

II - Objectifs et méthodologie.

II-1. Mise en place du contrôle du marché. Groupe de travail.

La connaissance de la méthode utilisée pour la mesure de la créatinine est donc essentielle : les interférences analytiques d'une part, l'existence ou non d'une traçabilité d'étalonnage d'autre part, peuvent altérer ou modifier significativement les résultats. Ces différences entre les méthodes utilisées, peuvent conduire à une erreur dans le dépistage, le diagnostic et le suivi de l'insuffisance rénale ou dans l'ajustement d'un traitement médicamenteux à la fonction rénale.

Des professionnels de la santé, des représentants d'organismes scientifiques tels que la Société Française de Biologie Clinique (SFBC) ou la Société de Néphrologie (SN) ou d'institutions concernées par cette problématique telle que la HAS et le LNE-GMED, se sont réunis à l'Afssaps afin d'appréhender ce problème dans sa globalité. La liste des participants figure dans la **partie 1 de l'annexe 1**.

La SFBC a engagé une étude comparative entre les performances des réactifs enzymatiques et un nombre réduit de réactifs utilisant une technique de Jaffé corrigée.

La SN a entrepris de mettre à jour les recommandations de la HAS, afin qu'elles soient conformes à l'état de l'art au regard des recommandations internationales.

L'Afssaps, dans le cadre de ses missions, a décidé en collaboration avec un groupe d'experts dont les noms figurent dans la **partie 2 de l'annexe 1**, de réaliser un contrôle du marché auprès des fabricants des réactifs actuellement commercialisés en France, incluant notamment la question de leur traçabilité d'étalonnage, des perspectives de développement et des performances revendiquées dans les notices. L'objectif de l'ensemble de ces actions est de garantir une cohérence entre les résultats de créatinine et les recommandations d'actions thérapeutiques.

II-2. Protocole de contrôle du marché.

II-2.1. Envoi du formulaire.

Un courrier, accompagné d'un formulaire validé par les experts, a été adressé à l'ensemble des fabricants ou mandataires recensés en France. Ce formulaire contient des demandes d'information sur l'étalonnage, la traçabilité d'étalonnage, les performances et les perspectives de développement des réactifs de créatinine en France.

II-2.2. Relevé des informations.

Les réponses à chaque item du formulaire ont été relevées.

Cet ensemble de données a été analysé et commenté par le groupe d'experts représentatif des partenaires professionnels concernés. Leur travail a abouti à la rédaction de ce rapport et de recommandations destinées les unes aux fabricants pour les aider dans la mise en conformité de leurs dispositifs, les autres aux biologistes pour les aider dans le choix d'un réactif compatible avec la formule d'estimation de la fonction rénale qu'ils souhaitent appliquer et la pratique clinique.

III- Résultats.

III- 1. Répartition des dispositifs.

La répartition des réactifs selon les principes méthodologiques, le nombre d'adaptations et le nombre de références sont présentés dans l'**annexe 2**.

60 réactifs (références princeps) proposés par 26 fabricants ont été recensés. Pour chaque référence, le nombre d'adaptations réactif-analyseur est compris entre 1 (parfois système fermé) et 7, voire plus (déclaré système ouvert), selon les fabricants. De plus, pour certains d'entre eux et dans la même notice, la méthodologie peut être modifiée selon différentes modalités. Au total, le nombre de couples réactif-analyseur est très important.

Selon le principe de la méthode, il a été relevé :

1. 21/60 réactifs enzymatiques répartis sur 17 fabricants
2. 39/60 réactifs en méthode Jaffé (en cinétique sauf 2 en point final) dont
 - 16 en méthode de Jaffé corrigée ou Jaffé classique et corrigée
 - 23 en méthode de Jaffé classique seulement.

Il faut noter que 9 fabricants ne commercialisent que des réactifs pour la méthode de Jaffé.

D'après les informations recueillies sur les perspectives de développement, peu de changements sont prévus. En particulier, il ne semble pas à ce jour, que les techniques de type Jaffé soient abandonnées au profit des techniques enzymatiques.

III- 2. Traçabilité métrologique.

Un des premiers constats a été la diversité des méthodes de référence et des matériaux ou des associations de matériaux de référence revendus par les fabricants. De ce fait, un bilan sur l'origine, le nombre et la nature des MRC a été réalisé et des informations complémentaires ont été recueillies auprès du NIST et du JCTLM.

III- 2. 1. Matériaux de référence certifiés disponibles.

Le site du JCTLM tient à disposition la liste des MRC disponibles, permettant d'assurer l'étalonnage et la traçabilité d'étalonnage des réactifs (7-8).

III- 2. 2. Traçabilité métrologique et NKDEP.

Le site du NKDEP met à disposition sur son site la liste, établie en 2006, des couples réactif-analyseur pour lesquels les recommandations d'étalonnage du NKDEP ont été suivies (**annexe 3**).

Au regard de cette liste, 7 fabricants sur les 17 recensés proposent des adaptations compatibles avec les recommandations d'étalonnage du NKDEP.

III- 2. 3. NIST et SRM.

Le NIST met à disposition les matériaux de référence suivants : SRM 967, SRM 909b et le SRM 914.

Le SRM 967 est le matériau de référence le plus récent destiné aux dosages de la créatinine dans le sérum à des fins médicales. Il a été désigné comme tel grâce à une collaboration entre l'IFCC et le NKDEP. A cette fin, le SRM 967 comprend 2 niveaux de concentrations correspondant à des taux normaux et élevés de créatinine (66,5 $\mu\text{mol/L}$ et 346,2 $\mu\text{mol/L}$). Il est constitué de sérum humain congelé. Il remplace le SRM 909b.

Le SRM 909b est constitué de sérum humain lyophilisé à 2 niveaux de concentrations (56,18 $\mu\text{mol/L}$ et 346,2 $\mu\text{mol/L}$). Il n'est pas commutable.

Le SRM 914 n'est pas constitué de sérum humain, mais d'une solution pure (99,7%) de créatinine. C'est un matériau de référence primaire dont le rôle est d'établir la traçabilité de l'étalonnage des sérums de référence de la créatinine.

Les fabricants de matériaux de référence certifiés, les laboratoires de référence et les fabricants de réactifs de créatinine peuvent utiliser le SRM 914 pour préparer des solutions d'étalonnage soit pour leur procédure de mesure de référence par l'ID-MS, soit pour les réactifs de routine.

La combinaison SRM 914 et SRM 967 : la combinaison idéale que peut revendiquer un fabricant pour établir la traçabilité de son réactif avec un ou plusieurs analyseurs est l'association du SRM 914 et SRM 967 : le SRM 914 est utilisé pour préparer les solutions d'étalonnage de la créatinine et vérifier l'exactitude de l'étalonnage de leur réactif elle-même réalisée avec le SRM 967.

Les couples réactif-analyseur présentés sur la liste du site du NKDEP répondent aux exigences permettant d'assurer l'étalonnage et la traçabilité vis-à-vis des SRM 914 et SRM 967.

L'étalonnage par ID-MS des méthodes de Jaffé : les méthodes spectrophotométriques de type Jaffé sont sensibles à des interférences provoquées par des « pseudo-créatinines ». En revanche, l'ID-MS prend en compte la masse moléculaire de l'analyte et sa rétention chromatographique. Ainsi, la seule interférence possible du dosage de la créatinine par l'ID-MS serait une molécule de même masse moléculaire et de même rétention chromatographique : les possibilités d'une seule interférence sont quasi nulles ce qui explique les écarts obtenus entre les deux méthodes.

III- 2. 4. BCR et IRMM.

Les BCR 573, 574 et 575 sont des matériaux de référence secondaires et sont présentés sous forme de sérum humain lyophilisés aux concentrations respectives de : 68,7 $\mu\text{mol/L}$, 105 $\mu\text{mol/L}$ et 404 $\mu\text{mol/L}$. Ils sont produits par l'Institute for Reference Materials and Measurements (IRMM) en Belgique.

III- 3. Performances analytiques revendiquées.

Les données des performances recueillies à partir des notices et des formulaires complétés par les fabricants sont présentées en **annexe 4**.

Les modalités d'étalonnage :

Les valeurs et le nombre de points d'étalonnage ont été examinés car il est démontré qu'ils influent de façon significative sur la qualité des résultats (9-10) :

- 36/60 réactifs proposent un étalonnage en un seul point (en dehors du point zéro) dont la valeur est située dans les zones de valeurs pathologiques supérieures à 175 µmol/L,
- 12/60 réactifs proposent un étalonnage en 2 points mais dont la valeur du premier est relativement voire très élevée : 75, 130 ou 972 µmol/L.
- 1 réactif seulement propose un étalonnage en trois points dont un dans les valeurs basses de créatinine.

Les matériaux de référence de niveau supérieur :

Selon les informations recueillies dans les notices ou les formulaires, les matériaux de référence utilisés sont :

- pour les méthodes enzymatiques : le SRM 914 et SRM 909b ou l'ID-MS ou le SRM 914a ou SRM 909 ou le SRM 967 (level2) ou SRM 914 et SRM 967,
- pour les méthodes de Jaffé : l'ID-MS ou le SRM 909 ou le SRM 967 ou le SRM 914 ou les SRM909 et SRM914 ou par pesée,
- pour les méthodes de Jaffé « corrigées » : l'ID-MS ou le SRM 967 ou le SRM 914 ou le SRM909 et SRM 967,
- le BCR 574 est rarement utilisé.

La majorité des réactifs annoncent la traçabilité à une méthode (ID-MS) et/ou à un matériau de référence de niveau supérieur : toutefois cette indication est mal formulée dans la notice du réactif ou n'est indiquée que dans le formulaire.

Les recommandations sur le choix de la formule de calcul du DFG estimé :

Peu de fabricants donnent des recommandations sur les modalités de calcul du DFG estimé même quand l'étalonnage du dispositif (méthode de référence ID-MS et/ou un matériau de référence du NIST ou de l'IRMM) est compatible avec l'application de la formule MDRD.

Répétabilité-reproductibilité :

Compte tenu des éléments suivants :

- les recommandations du NKDEP qui ont été rappelées dans l'introduction (imprécision totale 8% et biais 5%),
- l'équation (imprécision totale soit l'incertitude)² = (erreur de fidélité soit la reproductibilité)² + (erreur de justesse soit le biais)²,

la valeur acceptable de reproductibilité retenue par le groupe d'experts est de 6,2% sur toute la plage de mesure (20 à 1000 µmol/L a minima).

Pour la plupart des adaptations réactif-analyseur, le CV de répétabilité et reproductibilité annoncé est inférieur ou égal à 6,2%. Il faut cependant noter que pour de nombreuses adaptations, la valeur la plus basse de créatinine étudiée est supérieure à 100 µmol/L. De plus, il reste des adaptations pour lesquelles le CV est supérieur à 6,2% ce qui peut faire douter de la robustesse du couple réactif-analyseur.

Pour les dispositifs adaptés plus particulièrement à la biologie délocalisée, la valeur de la sensibilité fonctionnelle (la valeur la plus basse de créatinine pour laquelle le CV est inférieur à 20%) n'est pas fournie.

Interférences :

Les indications sont disparates selon les fabricants : certains se limitent à l'étude classique de l'interférence de la bilirubine, de la turbidité et de l'hémolyse. Il manque l'indication des conditions de réalisation de ces études et notamment la ou les valeurs de créatininémie auxquelles ces interférences ont été évaluées.

La méthode de comparaison :

Elle est rarement interprétable en raison du manque d'éléments indicatifs tels que le nombre d'échantillons étudiés, le principe de la technique de comparaison, la plage de mesure ou l'équation de la droite de régression. Dans de nombreux cas, le même réactif est comparé sur différents analyseurs :

l'intérêt d'une telle étude est limité à moins que l'un des deux couples, réactif-analyseur, ne soit traçable à une méthode et un matériau de référence de niveau supérieur.
Souvent, les valeurs étudiées ne recouvrent pas la plage de mesure annoncée.

Les intervalles de référence :

Les réactifs utilisant la méthode de Jaffé et pour lesquels l'utilisation des formules de correction est recommandée, ne prennent pas en compte les valeurs pédiatriques et les valeurs situées dans les zones basses (inférieures à 40 $\mu\text{mol/L}$) qui peuvent alors être négatives (11-12-13-14-15).
Parfois, les valeurs de références annoncées pour différents réactifs d'un fabricant sont incohérentes avec les différences de pente annoncées dans l'étude de comparaison.

Indications nécessaires à l'utilisateur pour identifier sans équivoque le dispositif (D.98/79/CE Annexe I B. 8.4.b et 8.7.e) :

Les termes « recalibré », « compensé », « modifié », « corrigé » qui sont utilisés, sont sujets à interrogation : s'agit-il de modifications prenant en compte les pseudocréatinines, l'étalonnage ou d'autres éléments? Ces termes doivent être explicités dans chaque notice. L'identification du dispositif devrait aussi être améliorée : souvent c'est au fil de la lecture de la notice que le réactif s'avère utilisable sous différentes formes dites « compensée » ou « modifiée » et de plus, parfois, sans information sur la traçabilité d'étalonnage. Actuellement au regard des recommandations internationales du NKDEP, il est essentiel de connaître l'état de la traçabilité d'étalonnage d'un réactif de dosage de la créatinine puisqu'il conditionne en partie le choix de la formule de calcul du DFG estimé.

Système international (D.98/79/CE Annexe I B. 4.2.) :

Les notices présentent une hétérogénéité au niveau des unités proposées : g/L, mg/dL alors qu'il existe un système international d'unité pour cet analyte : les moles et le litre (expression en $\mu\text{mol/L}$).

III- 4. Bilan des non conformités ou remarques.

Pour chaque fabricant des non conformités (NC) au regard de la directive 98/79/CE ou des remarques (R) ont été relevées dans les notices.

Les principales non conformités concernent :

- l'absence de l'indication ou une indication ininterprétable de la traçabilité vis-à-vis d'une méthode et d'un matériau de référence supérieurs (B.8.7.h.et k. et A.3.),
- l'absence d'étalonnage vis-à-vis d'une méthode et d'un matériau de référence supérieurs (B.8.7.h.et k. et A.3.),
- l'absence des résultats des études de répétabilité, de reproductibilité ou de comparaison (A.3. et B. 8.7.h).

Les principales remarques concernent :

- l'étalonnage qui contient, en dehors du point zéro, un ou deux points d'étalonnage situés dans les valeurs élevées de créatinine (B.8.7.k et A. 3),
- les résultats des études de répétabilité, de reproductibilité ou de comparaison qui sont incomplets et donc ininterprétables (A.3. et B. 8.7.h),
- le manque d'homogénéité dans l'expression des unités et particulièrement dans l'utilisation du système international (B. 4.2.),
- le libellé et les modalités d'utilisation du réactif qui sont mal indiqués et qui peuvent, de ce fait, prêter à confusion (8.4.b),
- les résultats des études de répétabilité et de reproductibilité qui sont ininterprétables en raison d'un nombre faible d'échantillons étudiés,
- les résultats des études de répétabilité et de reproductibilité pour lesquels le CV est supérieur à 6,2%,
- les études de répétabilité et de reproductibilité quand elles ne contiennent pas de valeur basse de créatinine,
- les valeurs de référence qui sont incomplètes ou qui ne sont pas en adéquation avec les performances ou qui omettent la limite d'utilisation aux populations pédiatriques.

Le tableau 1 ci-dessous regroupe la présence ou non de non conformités et/ou de remarques dans les notices selon les différents fabricants :

(Tableau 1)

	Indications inadéquates ou absentes des notices								conclusion
	modalité d'usage	matériau de référence	étalonnage	performances	répéta-repro	Unités SI	valeurs de référence	autre	
Abbott	X	X	X			X	X		NC
Adaltis		X	X	X	X	X			NC
Beckman	X	X	X	X	X	X			NC
Biocode		X	X	X			X		NC
Biogène		X	X		X	X			NC
Biolabo		X	X	X		X			NC
Biomérieux		X	X	X	X				NC
Biosystem		X	X	X	X				NC
Dialab	X	X	X	X		X		Notice version anglaise	NC
Diasys-Poles	X	X	X	X	X	X			NC
Diazyme			X	X		X		Notice version anglaise	NC
Elitech-Seppim		X	X	X		X			NC
Horiba		X	X	X					NC
Inter. Tech.Corp.		X	X	X	X	X		CV 20%	NC
Max mat		X	X	X	X	X			NC
Ménarini		X	X	X	X			Notice version anglaise	NC
Nova Biomédical		X	X		X	X		CV 20%	C avec remarques
Olympus	X		X						C avec remarques
Orgenics		X	X	X	X	X		Notice version anglaise	NC
Ortho C.D.									C
Radiometer			X				X	CV 20%	NC
Randox		X	X	X	X		X		NC
Roche	X		X						C avec remarques
Siemens		X	X	X	X				NC
Sobodia	X	X	X	X	X	X	X		NC
Thermo Fisher Scientific	X		X						C avec remarques

NC = non conforme ; C = conforme.

IV - Résultats.

IV - 1. Procédure suivie.

Le projet de rapport ainsi que des courriers contenant l'ensemble des remarques ou non-conformités relevées par les experts ont été adressés aux industriels concernés. Une période contradictoire d'un mois a été respectée pour leur permettre de répondre à ces courriers, de faire part de leurs propositions d'amélioration et de leurs observations sur le projet du rapport.

IV - 2. Engagements des industriels.

Un industriel n'a pas répondu.

La synthèse des réponses se trouve dans le tableau 2 ci-dessous.

(Tableau 2)

	rappel notice	actions
Abbott	NC	engagement de mise en conformité
Adaltis	NC	pas de réponse
Beckman	NC	-discussion en cours avec l'industriel -intègre Olympus
Biocode	NC	-engagement de mise en conformité (notamment raccordement au SRM 967) -repris par immunodiagnostic systems IDS SA
Biogène	NC	engagement de mise en conformité
Biolabo	NC	engagement de mise en conformité (notamment raccordement au SRM 967/914)
Biomérieux	NC	engagement de mise en conformité (notamment raccordement au SRM 914)
Biosystems	NC	engagement de mise en conformité (notamment raccordement au SRM 967)
Dialab	NC	-actuellement pas de mise sur le marché français -pas d'action prévue
Diasys-Poles	NC	-engagement de mise en conformité -arrêt HiCo CREA077 et Jaffé cinétique CREA050.
Diazyme	NC	engagement de mise en conformité
Elitech-Seppim	NC	engagement de mise en conformité
Horiba	NC	engagement de mise en conformité
Inter Tech.Corp.	NC	engagement de mise en conformité
Max mat	NC	engagement de mise en conformité
Ménarini	NC	-discussion en cours avec l'industriel -notice en français fournie
Nova Biomedical	R	pas d'action prévue
Olympus	R	-remarques prises en compte -cession à Beckman Coulter
Orgenics	NC	-actuellement n'est pas mis sur le marché européen -pas d'action prévue
Radiometer	NC	engagement de mise en conformité
Randox	NC	engagement de mise en conformité
Roche	R	remarques prises en compte
Siemens	NC	engagement de mise en conformité
Sobodia	NC	discussions en cours avec l'industriel
Thermo Fisher Scientific	R	remarques prises en compte

NC = non conforme ; C = conforme.

V- Discussion, Conclusions, Recommandations.

La concentration de créatinine sérique est un élément clé de l'évaluation biologique de l'insuffisance rénale puisqu'elle entre dans le calcul du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé lui-même pris en compte dans le schéma d'intervention thérapeutique. Un résultat erroné de dosage de la créatinine peut modifier l'estimation du DFG et en conséquence altérer la prise en charge de patients atteints de maladie rénale, mais aussi présentant des anomalies cliniques ou biologiques d'origine extra-rénale, un risque de maladie rénale, ou encore nécessitant l'adaptation d'un traitement médicamenteux à la fonction rénale.

Dans le cadre de ses missions, l'Afssaps a mis en place un contrôle du marché portant sur les notices des dispositifs de dosage de la créatinine,

- o suite aux recommandations internationales et nationales (NKDEP et HAS) en matière de diagnostic et de suivi de l'insuffisance rénale,
- o suite à l'apparition sur le marché de nouvelles méthodes par dosage enzymatique et méthodes de Jaffé dites compensée ou modifiées,
- o en raison de l'hétérogénéité ou de l'absence de traçabilité d'étalonnage des réactifs à la méthode et aux matériaux de référence de niveau supérieur,
- o et au regard des Exigences Essentielles de la directive 98/79/CE relative aux Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro.

Ce contrôle du marché a consisté en une évaluation des notices des différents réactifs en collaboration avec le groupe d'experts. Les items retenus pour cette évaluation ont été choisis de façon à inclure les éléments nécessaires aux utilisateurs tels que l'état de la traçabilité d'étalonnage ou des performances analytiques, afin d'assurer la qualité indispensable à une bonne prise en charge des patients par un calcul adéquat du DFG estimé.

60 réactifs (références princeps) répartis sur 26 fabricants ont été recensés. Le nombre d'adaptations réactif-analyseur s'étend de une à sept, voire plus, selon les fabricants. De plus, pour certains d'entre eux, la méthodologie peut être modifiée selon différentes modalités. Au total, le nombre de couples réactif-analyseur est très important.

Les défauts d'informations, voire de réalisation d'une traçabilité d'étalonnage à la méthode et aux matériaux de référence de niveau supérieur, conformément aux exigences essentielles de la directive 98/79/CE, ainsi que l'absence ou l'imprécision des résultats des études de performances représentent le défaut majeur des notices de ces dispositifs. Pour plusieurs dispositifs, différentes modalités d'utilisation sont proposées de façon peu explicite particulièrement au niveau des modalités de calcul du facteur de correction, de la traçabilité d'étalonnage, et de l'impact sur les résultats pour certaines populations notamment pédiatriques.

L'Afssaps et le groupe d'experts recommandent plus particulièrement aux fabricants, dans le cadre de l'évaluation des dispositifs de dosage de la créatinine, de suivre les recommandations suivantes :

En référence à l'annexe I. B. de la directive européenne 98/79/CE et notamment :

8.4.b. Identification du réactif et usage du réactif : il est recommandé d'utiliser le terme « corrigé » à l'exclusion de tout autre, pour signifier l'application d'une formule de correction.

Il est recommandé d'utiliser les termes « traçabilité métrologique » pour signifier la traçabilité à une méthode et aux matériaux de référence de niveau supérieur. Il est recommandé de faire paraître ces indications au niveau de l'intitulé du réactif.

8.7.e. Indication de tout matériel requis notamment :

- les étalons : indication de l'origine (humaine, animale), de la nature (sérum, plasma, autre), de l'état physique (lyophilisé, autre), du nombre et de la valeur des étalons.

8.7.d et h. Description des performances dont :

Etude de comparaison :

- indication du principe de la méthode de comparaison, l'indication de sa traçabilité d'étalonnage,
- indication de la nature des échantillons et du nombre d'échantillons testés (minimum 100 pour être significatif)
- indication des concentrations testées qui doivent recouvrir la plage de mesure : valeurs recommandées de 20 à 1000 µmol/L a minima,
- description de la droite de régression par rapport à la méthode de comparaison, pente et ordonnée à l'origine,

Répétabilité et reproductibilité :

- indication du nombre d'échantillons : 20 a minima (protocole Valtec ou NCCLS).
- résultats à 3 niveaux de concentration représentatifs. CV attendu inférieur ou égal à 6,2%.

Sensibilité fonctionnelle : particulièrement pour les analyseurs destinés à la biologie délocalisée : indication de la concentration la plus basse ayant un CV inférieur à 20%.

Plage de mesure :

- indication des limites haute et basse de linéarité,
- indication des modalités de dilution en cas de concentration élevée, indication du taux maximal de dilution réalisable et du milieu de dilution adéquat.

Interférences et limites de la méthode : résultats des études d'interférence sur :

les médicaments, l'hémoglobine, la bilirubine, les triglycérides entre autres, en indiquant à partir de quelle concentration l'agent est interférent et à quelles concentrations de créatinine ces agents ont été évalués.

8.7.i. Méthode mathématique servant de base au calcul du résultat :

indication des modalités de calcul de la formule de correction appliquée pour les réactifs utilisant des techniques de Jaffé corrigées.

8.7.k et annexe I.A. 3. Informations sur le contrôle de qualité interne, la traçabilité d'étalonnage en référence à des matériaux de référence avec l'indication :

- de la traçabilité métrologique du dispositif :

La description de la méthode et des matériaux de référence de niveau supérieur est disponible sur le site du JCTLM. ID-MS et SRM 967 sont actuellement recommandés par le NKDEP.

Les concentrations des matériaux de référence utilisés doivent être précisées afin que l'utilisateur puisse s'assurer que les étalons fournis avec le réactif ont été validés aussi bien dans les zones de valeurs normales qu'élevées. Il est recommandé a minima 2 points en plus du point zéro : un point d'étalonnage situé dans les zones de normalité et l'autre dans les valeurs plus élevées.

Si la modalité d'étalonnage ne contient, en dehors du point zéro, qu'un seul point d'étalonnage, ou ne contient pas de point dans les valeurs basses, il convient de fournir des données étayant les performances dans les valeurs basses, notamment par les études de justesse, de répétabilité, de reproductibilité et de linéarité.

Les valeurs situées dans les zones basses sont importantes pour adapter la posologie des traitements médicamenteux dépendant de la fonction rénale.

- les concentrations des contrôles doivent être positionnées sur des valeurs situées dans les zones de valeurs basses, subnormales et pathologiques.

8.7.l : Intervalle de référence du paramètre :

- indication des résultats de l'étude de la population de référence en précisant le nombre d'individus apparemment sains (un nombre minimum de 120 sujets est souhaitable ; décrire la population de référence : le sex-ratio, l'âge, les critères d'inclusion et d'exclusion).
- l'indication de cet intervalle doit prendre en compte le principe méthodologique, les éventuelles formules de correction et la traçabilité d'étalonnage.
- indication des limites éventuelles sur des populations particulières (population pédiatrique, patients obèses) indispensable pour les réactifs utilisant des méthodes de Jaffé corrigées, et des alternatives éventuelles pour ces populations (par exemple les méthodes enzymatiques).

8.7.m : Fonctionnement en combinaison : indications suffisantes pour identifier le dispositif qui doit être utilisé afin d'obtenir une combinaison sûre et adéquate. Fréquences des opérations d'étalonnage :

la traçabilité métrologique du couple réactif-analyseur doit être validée au regard de la méthode et des matériaux de références revendiqués.

4.2. Mode d'expression des résultats en unités internationales : pour cet analyte, l'expression en mole (μmol ou mmol) et litre doit figurer.

Le groupe d'experts émet les recommandations suivantes quand au choix d'un réactif compatible avec les recommandations internationales (standardisation IFCC et calcul MDRD) et nationales (16).

- les méthodes recommandées sont de préférence les méthodes enzymatiques de préférence, ou les méthodes de Jaffé « corrigées » pour les populations d'adultes, traçables à de la méthode et aux matériaux de référence de niveau supérieur.

La description de la méthode et des matériaux de référence de niveau supérieur, ID-MS et SRM 967 ou autre matériau de référence commutable, est disponible sur le site JCTLM. L'ID-MS et SRM 967 sont actuellement recommandés par le NKDEP. L'ensemble des travaux de la littérature tant par les évolutions des formules de DFG estimées basées sur la créatininémie que sur les toutes dernières formules basées à la fois sur la créatininémie et la cystatinémie pousse à promouvoir le dosage enzymatique de la créatinine étalonnée sur l'ID-MS.

- les méthodes recommandées pour les populations particulières (pédiatriques, patients obèses) et le dosage dans les valeurs basses de la créatinine sont les méthodes enzymatiques traçables à la méthode et aux matériaux de référence de niveau supérieur.

- les adaptations recommandées sont celles pour lesquelles la traçabilité d'étalonnage de chaque couple réactif-analyseur à la méthode et aux matériaux de référence de niveau supérieur est assurée dans le respect des normes correspondantes (norme ISO 17511) ou équivalent.

- les adaptations réactif-analyseur recommandées sont celles comportant au moins 2 points d'étalonnage (en plus du point zéro) dont un situé dans les zones de normalité ; la recommandation est la même pour les contrôles internes. Si la modalité d'étalonnage ne contient, en dehors du point zéro, qu'un seul point d'étalonnage ou ne contient pas de point dans les valeurs basses, il convient de vérifier la présence de données étayant les performances dans les valeurs basses et notamment par les études de justesse, de répétabilité, de reproductibilité et de linéarité.

- les méthodes recommandées sont celles qui présentent un CV de répétabilité et reproductibilité inférieur ou égal à 6,2% sur toute la plage de mesure (20 à 1000 $\mu\text{mol/L}$ a minima).

- pour les dispositifs pouvant être utilisés en biologie délocalisée, l'indication et la valeur de la sensibilité fonctionnelle doivent être prises en compte.

VI - Bibliographie.

- (1) Meguid El Nahas et al. Chronic kidney disease : the global challenge, Lancet; 365 (9456): 331-40. 2005
- (2) HAS : Recommandation pour le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte.2002.
- (3) Levey AS et al. Definition and classification of chronic kidney disease : a position statement from Kidney Disease : improving global outcomes (KDIGO). Kidney Int; 67. 2089-2100. 2005.
- (4) L.J. Owen et al. Validation of a liquid chromatography tandem mass spectrometry assay for serum creatinine and comparaison with enzymatic and Jaffe methods, Ann Clin Biochem; 43. 118-123. 2006.
- (5) Miller et al. Creatinine measurement : state of art in accuracy and inter-laboratory harmonization Arch.Pathol.Lab.Med;129. 297-304. 2005.
- (6) G.L.Meyers et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement : a report from laboratory working group of the national Kidney disease education Program. Clin. Chem; 52:5-18. 2006.
- (7) C. S. Phinney et al. Definitive method certification of clinical analytes in lyophilized human serum: NIST Standard Reference Material (SRM) 909b. Fresenius J. Anal. Chem; 361:71–80.1998.
- (8) N. G. Dodder et al. Certification of Creatinine in a Human Serum Reference Material by GC-MS and LC-MS. Clin. Chem; 53:9 1694–1699. 2007.
- (9) S. Seronie-Vivien et al. groupe SFBC. Dosage de la créatinine en 2003 : état des lieux et essai de standardisation de l'étalonnage. 2004, Ann Biol Clin; 62 : 165-75. 2004.
- (10) Coresh J, Astor B, McQuillan G, Kusek J, Green T, Van Lente F, Levey AS. Calibration and Random Variation of the Serum Creatinine Assay As Critical Elements of Using Equations to Estimate Glomerular Filtration Rate. Am J Kid Dis; 39(5):920-929. 2002.
- (11) C.M. Cobbaert et al. Prime time for enzymatique creatinine methods in pediatrics. Clin. Chem; 55:3 549-558. 2009.
- (12) F. Ceriotti et al. Reference intervals for serum créatinine concentrations : assessment of available data for global application. Clin. Chem; 54:3. 2008.
- (13) W.E. Harmon. Glomerular filtration rate in children with chronic kidney disease. Clin.chem; 55:3 400-401. 2009.
- (14) J.R. Delanghe. How to estimate GFR in children. Nephrol. Dial. Transplant; 24:714–716. 2009.
- (15) W. G. Miller et al. Estimating Equations for Glomerular Filtration Rate in Children:Laboratory Considerations. Clin. Chem; 55:3 402–403.2009
- (16) Groupe de travail de la Société de Néphrologie, Evaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. Néphrologie et Thérapeutique (2009) 5, 302-305.

Annexe 1.1

Liste des participants à la réunion préliminaire

Dr. Pascale Bayer (biologiste des hôpitaux, Hôpital Pasteur, Laboratoire de Biochimie - CHU Nice),
Dr. Anne Boutten (biologiste des hôpitaux, Laboratoire de Biochimie- CHU Bichat, Paris-SFBC),
Pr. Philippe Charlet (représentant du JCTLM, LNE),
Dr. Rémy Couderc (chef de service de biochimie, hôpital Trousseau Paris - SFBC),
Dr. Patrice Dosquet (responsables des recommandations professionnelles, HAS),
Dr. Luc Frimat (président de la commission d'épidémiologie de la SN, néphrologue CHU de Nancy-SN),
Dr. Marc Froissart (néphrologue INSERM HEGP Paris-SN),
Pr. Philippe Gillery (chef de service CHU de Reims – IFCC - SFBC),
Dr. Jacques de Graeve (vice président CN DMDIV, Hôpital Rangueil Toulouse),
Dr. Béatrice Lalère (responsable de l'unité technique chimie organique, LNE),
Dr. Marc Priel (directeur adjoint du Centre de Métrologie Scientifique et Industrielle du LNE).

Annexe 1.2

Liste du groupe d'experts Afssaps

Dr. Pascale Bayer (biologiste des hôpitaux – Hôpital Pasteur – Laboratoire de Biochimie – CHU Nice),
Dr. Anne Boutten (biologiste des hôpitaux, Laboratoire de Biochimie- CHU Bichat, Paris - SFBC),
Dr. Rémy Couderc (chef de service de biochimie, hôpital Trousseau Paris – SFBC)
Dr. Marc Froissart (néphrologue, INSERM HEGP Paris-SN)
Pr. Philippe Gillery (chef de service CHU de Reims – IFCC – SFBC)
Dr. Jacques De Graeve (vice président CN DMDIV, Hôpital Rangueil Toulouse)
Pr. Pascal Houillier (néphrologue, département de physiologie INSERM HEGP Paris-SN).

Afssaps

Françoise Chevenne : UECM DIV (unité contrôle du marché DIV)
Francis Poisson : UECM DIV (unité contrôle du marché DIV)
Thu Koskas : URV (unité réactovigilance)
Jean Marc Hattchouel : UCNQ1 (unité contrôle national de qualité 1)
Cécile Vaugelade : DSM (département surveillance du marché)

Annexe 2. Etat des lieux.

	nombre de références princeps	nombre d'adaptations	types de méthodes	modification de mise sur le marché
Abbott	3	1 à 2 sur chaque	enzymatique, Jaffé cinétique, Jaffé recalibrée	1 en retrait du marché
Adaltis	1	1	Jaffé cinétique	
Beckman	5	2 à 5 sur chaque	Jaffé corrigée, modifiée, Jaffé avec déclenchement, Jaffé sans blanc, enzymatique	2 en retrait du marché 1 en cours de mise sur le marché
Biocode	1	7 et +	Jaffé cinétique	
Biogène	3	2 à 6	Jaffé cinétique	
Biolabo	1	multiple	Jaffé cinétique	
Biomérieux	1	24	Jaffé cinétique	
Biosystems	2	2 et +	Jaffé cinétique	
Dialab	2	1 sur chaque	Jaffé cinétique et corrigée. enzymatique	
Diasys	5	1 à 4 et +	Jaffé cinétique et corrigée, enzymatique	2 en retrait du marché
Diazyme	1	5 et +	enzymatique	1 en cours de mise sur le marché
Elitech-Seppim	2	3 pour chaque et +	Jaffé cinétique et enzymatique	
Horiba	1	2	Jaffé cinétique	
Inter Tech. Corp.	1	1 POC	enzymatique	
Max mat	2	2 pour chaque	Jaffé point final et enzymatique	
Ménarini	2	2 pour chaque	Jaffé cinétique enzymatique	
Nova Biomedical	2	1 POC	enzymatique	1 en cours de mise sur le marché
Olympus	2	6 pour chaque	Jaffé cinétique et corrigée, enzymatique	
Organics	2	ouvert	Jaffé point final et cinétique	
Ortho Clinical Diag.	1	4	enzymatique	
Radiometer	1	1 POC	enzymatique	
Randox	2	2 pour chaque	Jaffé cinétique et enzymatique	
Roche	8	1 à 5 pour chaque	Jaffé cinétique et compensée enzymatique	
Siemens	5	4 pour chaque	Jaffé cinétique et compensée, enzymatique.	1 en retrait du marché
Sobodia	2	2 et manuel	Jaffé cinétique et compensée	
Thermo Fisher Electron	2	série analyseurs Konelab	Jaffé cinétique et compensée enzymatique	

POC=point of care testing

Annexe 3. Tracabilité métrologique et NKDEP.

LISTE NKDEP établie en 2006 : Commutable Reagents and Instruments		
Manufacturer	Reagent (Product Number)	Instrument Model
Abbott Diagnostics	Creatinine (7D64)	Abbott AEROSET® System Abbott Diagnostics Creatinine, Next Generation (3L81) Abbott ARCHITECT cSystems™ c8000
Abbott Diagnostics	Creatinine (7D64)	Abbott ARCHITECT cSystems™ c8000
Abbott Diagnostics	Creatinine, Next Generation (3L81)	Abbott AEROSET® System
Beckman Coulter, Inc.	CREA (442760)	Synchron® CX4 PRO
Beckman Coulter, Inc.	CREA (442760)	Synchron® Unicel DxC 800
Beckman Coulter, Inc.	Creatinine (443340)	Synchron® CX3 Clinical System
Beckman Coulter, Inc.	CREm (472525)	Synchron® Unicel DxC 800
Dade Behring, Inc.	Dimension® CREA Flex (DF33A)	Dimension® RxL System
Olympus Diagnostics Systems	Creatinine (OSR6178)	Olympus AU400®
Olympus Diagnostics Systems	Creatinine (OSR6178)	Olympus AU640e®
Ortho Clinical Diagnostics	CREA Slides (814 1947)	VITROS® 950 Chemistry System
Roche Diagnostic Corporation	CREA plus (11775642)	Hitachi 911 Analyzer
Roche Diagnostic Corporation	CREA/RB (12217333)	Hitachi 911 Analyzer
Siemens Diagnostics	Creatinine_2 (B01-4126-01)	ADVIA® 1650 Chemistry
Siemens Diagnostics	Creatinine Enzymatic (B01-4127-01)	ADVIA® 1650 Chemistry

Annexe 4. Relevé des performances des notices.

* : info pas ou mal indiquée dans la notice

(1) point d'étalonnage hors le point zéro.

(2) CV de la valeur testée la plus faible

(3) selon les adaptations

NR : non renseigné

IN : incorrect

unités = µmol/L	méthodes	traçabilité d'étalonnage	étalonnage (1)	répétabilité reproductibilité (2)	limite de détection	plage de mesure
Abbott	1 cinétique 1 ciné. recalibrée* 1 enzymatique	909-914* 967*ID-MS 967	75 et 450 75 et 450 350	CV< 6,2% (106)	4,5 9 4,4	4,5 à 3421 17 à 3270 12 à 420
Adaltis	1 cinétique	NR	328	6,9% (287), 4,4% (91)	10,26	31 à 1331
Beckman	1 ciné modifiée* 1 ciné modifiée* 1ciné (corrigée*) 1 cinétique 1 enzymatique	ID-MS* 914 non id-ms ID-MS* ID-MS* NIST967	81 et 704 400 81 et 704 81 et 704 336	9,5% (53) 9,5% (53) 8,2% (50) 6,3% (53) CV<6,2% (57)	8,84 2	8.84 à 2210 2 à 5750
Biocode	1 cinétique	909*	250	CV <6,2% (56)	8,8	8,8 à 1300
Biogène	3 cinétiques	NR	NR	CV < 6,2%(185)	8,75	8,8 à 1750
Biolabo	1 cinétique	909*	180	5,9% (96)	18	18 à 1327
Biomérieux	1cinétique	909/pesée*	300	9,85% (50)	4 ou 25 (3)	960 ou 2400 (3)
Biosystems	1cinétique 1cinétique	909b* Pesée*	NR 177	6,5% (130)	6,2	6.2 à 1768
Dialab	1 cin /cin corrigée 1 enzymatique	ID-MS* ID-MS*	350 350	CV<6,2% (70) CV< 6,2% (96)	2	3 à 2655
Diasys-Poles	2 cinétiques 1 cinétique 1 ciné /compensée 1 enzymatique	NR ID-MS ID-MS ID-MS	350 367 402 380	CV< 6,2% (95) CV< 6,2% (102) 6,45% (70) CV< 6,2% (70)	18 2,65	6 à 2700 18 à 1330 2.7 à 2650
Diazyme	1 enzymatique	NIST 914a	NR pour 1	CV< 6,2% (65)	12	12 à 1200
Elitech Seppim	1 cinétique 1 enzymatique	909 909*	177 327	CV<6,2% (60) CV<6,2% (49)	13 5	13 à 1328 27à 2655
Horiba	1 cinétique	ID-MS 909*	300	CV<6,2% (52)	16	16 à 2000
Inter Tech. Corp.	1 enzymatique	NIST*	NR pour 2	CV<6,2% (133)	8,75	18 à 1061
MaxMat	1 point final 1 enzymatique	ID-MS* ID-MS*	89 et 354 89 et 354	CV<6,2% (124)	8 12	34 à 2630 47 à 2650
Ménarini	1 cinétique 1 enzymatique	967 level 2* 967 level 2*	NR pour 1 NR pour 2	CV<6,2% (45) 6,6% (40)	18 26	18 à 1144 26 à 2800
Nova Biom.	1 enzymatique 1 enzymatique (CE en cours)	ID-MS* ID-MS	89 et 890 NR	<6,2% (12) 10% (885)	18	18 à 1770
Olympus	1 cin/cin corrigée* 1 enzymatique	ID-MS967 909 ID-MS 967	230 220	CV<6,2% (62)	2,4 0,9	5 à 2200 4,4 à 2420
Orgenics	1 point final 1 cinétique	formulation chimique*	NR NR	10.% (195) 10% (195)	IN	IN
Ortho C.D.	1 enzymatique	ID-MS 914	44-133-1167	CV<6,2% (36)	4	4 à 1238
Radiometer	1 enzymatique	914 et 909b	200	CV<6,2% (267) sg tt	5,3	25 à 2000
Randox	1 cinétique 1 enzymatique	967 level 2* 967 level 2*	133 et 332 128 et 345	CV<6,2% (65) 6,6% (40)	26 18	26 à 2800 18 à 1144
Roche	3 cin compensé 2 cin compensé G2 3 enzymatique	ID-MS 914 ID-MS 914 ID-MS	374 330 330	CV<6,2% (148) CV<6,2% (65) CV<6,2% (66)	18 2,7	18 à 2210 5 à 2700
Siemens	1 cinétique 1 cinétique 1 cin.compensée 1 enzymatique 1 enzymatique	914* 914* HPLC 967 914 et 967*	972 et 1945 1865 836 862 972 et 1945	6,7% (59) CV<6,2% (186) CV<6,2% (135) CV<6,2% (135) CV<6,2% (92)	9	9 à 2652
Sobodia	2 cin/cinétique compensée*	ID-MS*	177	CV <6,2% (145)	7	7 à 1328
Thermo Fisher Elec.	1cin/ciné compensé 1 enzymatique	BCR 574 967 967	241 241	CV<6,2% (101) CV<6,2% (38)	5 2	10 à 800/ 20 à 2500 10 à 2500