

Dosage de la créatinine, état des lieux, notices et traçabilité

Contrôle de marché 2008- 2010

Experts : Pascale Bayer, Anne Boutten, Rémy Couderc, Marc Froissart, Philippe Gillery, Jacques de Graeve, Pascal Houillier .
Afssaps : Françoise Chevenne, Thu Koskas, Jean Marc Hattchouel, Francis Poisson, Cécile Vaugelade.

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,

- suite aux recommandations internationales et nationales (NKDEP et HAS) en matière de diagnostic et de suivi de l'insuffisance rénale,
- suite à l'apparition sur le marché de nouvelles méthodes par dosage enzymatique et méthodes de Jaffé dites compensées ou modifiées,
- 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,
- 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 réactifs, 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 souhaitent diffuser les recommandations suivantes :

Recommandations aux fabricants

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.

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.

Description des performances dont :

Etude de comparaison :

- indication du principe de la méthode de comparaison, indication de sa traçabilité d'étalonnage,
- indication de la nature des échantillons et du nombre d'échantillons testés (minimum de 100 pour être significatif)
- indication des concentrations testées qui doivent recouvrir la plage de mesure : valeurs recommandées de 20 à 1000 $\mu\text{mol/L}$ 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.

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.

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. L'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.

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).

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.

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

Recommandations aux biologistes

- les méthodes recommandées sont de préférence les méthodes enzymatiques ou les méthodes de Jaffé « corrigées » pour les populations d'adultes, traçables à 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 $\mu\text{mol/L}$ à minima).

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