



Direction de l'Evaluation des Dispositifs Médicaux
Département Surveillance du Marché
Unité Evaluation et Contrôle du Marché - DIV

RAPPORT DU CONTROLE DE MARCHE DES DISPOSITIFS MEDICAUX DE DIAGNOSTIC IN VITRO DE DOSAGE DU CORTISOL

PLAN

- I- Introduction-Problématique
- II- Méthodologie – Actions menées par l’Afssaps
- III- Résultats de l’évaluation des notices
 - III-1 : Recensement des dispositifs du marché
 - III-2 : Précision
 - III-3 : Dosage urinaires – Phase préanalytique
 - III-4 : Données d’exactitude
 - III-5 : Plage de mesure et limites de détection
 - III-6 : Spécificité analytique – réactions croisées
- IV- Discussions - Conclusions - Recommandations

Annexes :

**Annexe 1 : Caractéristiques des dosages de Cortisol du marché
– Type de prélèvement**

Annexe 2 : Etudes d’exactitude mentionnées dans les notices

**Annexe 3 : Caractéristiques des dosages de Cortisol du marché
– Limite de détection et plage de mesure**

I- Introduction – Problématique

Le cortisol (hydrocortisone ou composé F) est la principale et la plus abondante hormone glucocorticoïde. Sécrété par les glandes surrénales, il est synthétisé à partir du cholestérol comme les autres stéroïdes et sa sécrétion est régulée par l'ACTH (adrenocorticotropique hormone) d'origine hypophysaire et le CRH (Corticotropin Releasing Hormone) d'origine hypothalamique. Le cortisol circule majoritairement sous forme liée à une protéine spécifique, la transcortine ou CBG (Cortisol Binding Globulin) et de manière minoritaire, sous forme libre ou liée à l'albumine. La sécrétion du cortisol est soumise à un rythme nyctéméral : la concentration sanguine de cortisol est maximale le matin entre 7 et 10 heures et minimale à minuit pour un cycle classique de sommeil. Le cortisol intervient au niveau 1) du métabolisme des protéines, des lipides et des glucides, 2) du maintien de l'intégrité musculaire et myocardique 3) de la suppression des activités inflammatoires et allergiques.

La détermination du taux de cortisol sanguin circulant est utile au dépistage ou au diagnostic des états d'hypo- ou d'hypercorticisme. Il existe des tests de stimulation (test au synacthène) et de freination (test à la dexaméthasone) de la sécrétion, ces derniers étant davantage informatifs vis-à-vis du diagnostic. Une augmentation de la production de cortisol par les glandes surrénales est observée dans les syndromes de Cushing : maladie de Cushing, syndromes de Cushing paranéoplasiques, tumeurs surrénaliennes, ... Une diminution du taux de cortisol est observée au cours des insuffisances surrénaliennes : maladie d'Addison, hyperplasie surrénale congénitale par déficit enzymatique, insuffisance antéhypophysaire, corticothérapie au long cours, ...

Les dosages de cortisol sanguins peuvent être complétés par d'autres dosages, comme celui de l'ACTH et du cortisol libre urinaire (CLU). Certains dosages sériques de cortisol étant faussement élevés en relation avec des anomalies des protéines porteuses- liées à une pathologie ou à un traitement, le dosage du cortisol libre urinaire sur une diurèse de 24 heures prend tout son intérêt car il reflète la concentration en cortisol plasmatique non lié. De plus, c'est un bon indicateur de la production de cortisol de 24 heures, indépendant de la variation nyctémérale au niveau des taux plasmatiques. Ce dosage urinaire est par conséquent un paramètre majeur dans le diagnostic du syndrome de Cushing et dans la recherche de son étiologie. La mesure du cortisol libre urinaire, couplée au test de freination à la dexaméthasone, contribue au diagnostic différentiel entre la maladie de Cushing et des tumeurs surrénales ou le syndrome de sécrétion ectopique d'ACTH.

Le dosage du cortisol est donc un outil majeur pour les cliniciens en particulier pour les endocrinologues. Une erreur peut avoir d'une part des conséquences importantes sur la prise en charge du patient : elle peut être la source d'examens complémentaires inutiles, notamment d'imagerie médicale, de tests d'exploration dynamiques endocriniens (tests au synacthène ou test à la dexaméthasone). Une erreur sur le dosage du cortisol plasmatique ou urinaires peut également avoir des conséquences graves sur la vie du patient : la méconnaissance d'un taux bas de cortisol plasmatique risque d'exposer le patient à une insuffisance surrénale aiguë qui nécessite une prise en charge en urgence (coma, douleur abdominale aiguë, déshydratation ...). Inversement, la méconnaissance d'un taux élevé peut avoir des conséquences à plus long terme, notamment risque de fragilité osseuse, mais aussi à court terme : risque d'hypokaliémie avec des conséquences sur le fonctionnement cardiaque...

L'Afssaps a donc mis en place, en collaboration avec des experts, un contrôle du marché des dispositifs de dosages du cortisol.

II- Méthodologie- Actions menées par l’Afssaps

Le contrôle du marché des dispositifs de dosage de cortisol a consisté à recenser l’ensemble des dosages du cortisol du marché et à évaluer les notices au regard des exigences essentielles de la directive 98/79/CE. Deux experts, le Docteur Isabelle LACROIX et le Docteur Bruno MATHIAN, ont lu les notices et rendu un avis sur les 23 dispositifs de dosage du marché français. L’ensemble des non-conformités et remarques a été signifié par courrier aux fabricants.

III- Résultats de l’évaluation des notices

III-1 Recensement des dispositifs du marché

Les 23 dispositifs de dosage du cortisol sont présentés en annexe I.

Le recensement des dispositifs montre que sur les 23 dispositifs du marché, 22 permettent le dosage du cortisol dans le sérum et/ou plasma et un seul est spécifiquement dédié aux dosages salivaires. Parmi ces 22 dosages, 15 proposent en outre des dosages urinaires et 3 des dosages salivaires.

III-2 Précision

Cependant bien que les dispositifs prévoient une utilisation sur d’autres types de prélèvement que le sérum, il a été observé que seuls trois notices mentionnent les résultats d’études de précision pour l’ensemble des types de prélèvement prévu : ELECSYS/MODULAR (Roche) pour sérum, urines et salive ; VIDAS (Biomérieux), pour sérum et urines ; CORTISOL LIA (IBL Hamburg) pour sérum et salive. Tous les dispositifs présentent des études de précision concernant les prélèvements sériques.

III-3 Dosages urinaires - Phase préanalytique

Concernant les dosages urinaires, sur 15 dosages, 11 préconisent une phase préanalytique d’extraction qui peut être facultative.

Les experts notent une extrême dispersion des valeurs usuelles urinaires entre les dispositifs et de plus, pour deux dispositifs, des valeurs usuelles proposées très différentes entre le dosage direct et le dosage après extraction.

III-4 Données d’exactitude

L’analyse des notices a également permis de mettre en évidence des différences d’évaluation des dispositifs selon les fabricants, notamment en terme d’exactitude. En effet, si la plupart des notices rapportent des données de récupération après dilution et/ou surcharge ainsi qu’une étude de corrélation avec un autre dispositif du marché, seuls quelques dispositifs relatent des études de d’exactitude réalisées avec un panel de référence et/ou la méthode de référence (spectrométrie de masse couplée à la chromatographie en phase gazeuse). L’annexe II résume l’ensemble des données mentionnées dans les notices.

III-5 Plage de mesure et limites de détection

Au regard des exigences essentielles de la directive 98/79/CE, les notices ont montré certaines non-conformités, notamment l’absence de mention de la plage de mesure. De plus,

parmi les fabricants qui mentionnent la plage de mesure de leur dispositif, la plupart ont choisi comme limite basse de cette plage la limite de détection analytique. Les caractéristiques des dispositifs en terme de sensibilité analytique, fonctionnelle et plage de mesure sont décrites en annexe III.

III-6 Spécificité analytique – réactions croisées

Concernant les réactions croisées, il a été observé que les notices rapportaient un nombre et une variété de compétiteurs très différents selon les dispositifs. Cependant les compétiteurs principaux, selon les experts, ont été testés pour la plupart des dispositifs.

IV- Discussion –Conclusions -Recommandations

Dans le cadre de ses missions, l'Afssaps a mis en place un contrôle du marché des notices des dispositifs de dosage du cortisol consistant à vérifier que l'ensemble des indications requises par les exigences essentielles de la directive 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro était bien présenté dans les notices. D'autre part, ce contrôle du marché a permis d'étudier, en collaboration avec deux experts biologistes, les différentes méthodes décrites par chacun des 23 dispositifs du marché en fonction du type de prélèvement préconisé.

L'étude des notices a permis de montrer une hétérogénéité du marché puisque certains dispositifs permettent la réalisation des dosages de cortisol sur différents types de prélèvement tels que sérum, plasma, urine et salive alors que d'autres sont spécifiquement dédiés au sérum ou à la salive. Cependant lorsqu'il est prévu que le dispositif soit utilisable sur plusieurs types de prélèvement, les fabricants omettent parfois de mentionner les performances relatives à chacun d'eux. De même, les dispositifs proposant la réalisation de dosages dans les urines ne préconisent pas systématiquement de phase pré-analytique d'extraction. La génération de l'extraction pour les prélèvements urinaires avant dosage devrait permettre une meilleure harmonisation des résultats.

Concernant la présentation dans les notices des études d'exactitude, il a pu être constaté une hétérogénéité dans le choix des méthodes rapportées.

D'un point de vue réglementaire, il faut rappeler que la législation européenne (directive 98/79/CE) impose au fabricant d'une part de présenter dans la notice des études d'exactitude (point 8.7 de la partie B de l'annexe I) et d'autre part que la traçabilité des valeurs attribuées aux matériaux d'étalonnage et/ou matériaux de contrôle soit garantie par des procédures de mesure de référence existantes et/ou des matériaux de référence de niveau supérieur (point 3 de la partie A de l'annexe I). Les fabricants doivent donc systématiquement présenter pour le cortisol une étude de corrélation du dispositif par rapport à la spectrométrie de masse puisqu'il s'agit de la technique de référence de niveau supérieur selon la liste I du JCTLM (http://www.bipm.fr/utills/en/xls/jctlm_listI.xls). La liste I précise également les méthodes retenues qui sont les suivantes selon les laboratoires cités en référence : ID/HPLC/MS, ID/GC/MS, LC/MS/MS, ID/LC/MS, ID/LC/MS/MS (ID = dilution isotopique, GC = chromatographie gazeuse, HPLC : chromatographie liquide haute performance, MS = spectrométrie de masse). Seuls deux dispositifs de dosage du cortisol rapportent des données de corrélation avec la spectrométrie de masse dans leur notice (Cortisol ACS 180 (Bayer Diagnostics), Cortisol Advia Centaur (Bayer Diagnostics)). La norme NF EN ISO 17511 de janvier 2004 (Mesurage des grandeurs dans des échantillons d'origine biologique-traçabilité métrologique des valeurs attribuées aux agents d'étalonnage

et aux matériaux de contrôle) précise également que les fabricants devraient valider l'exactitude de leur dispositif en testant des matériaux de référence de niveau supérieur (également décrit sur la liste I du JCTLM) s'ils sont disponibles ce qui est le cas pour le cortisol sanguin. Ce sont en fait ces sérums qui permettent de valider l'exactitude et la spécificité des dispositifs (Thienpont et coll, Clin Chim Acta 2002 ; 323 :73-87). Seuls deux dispositifs présentent une telle étude dans leur notice (TDX/TDX FLX Cortisol (Abbott Diagnostics), Elecsys Cortisol (Roche)).

Les études présentées dans les notices au titre d'études d'exactitude sont le plus couramment : une épreuve de dilution, une épreuve de récupération et/ou éventuellement une étude de corrélation par rapport à un autre immunodosage du marché. Or, une épreuve de dilution se fait en diluant de façon appropriée un échantillon de concentration élevée mais dosable sans dilution préalable par la trousse et permet d'apprécier l'erreur (biais) constante des mesures par rapport aux calibrateurs. De même, une épreuve de surcharge se fait en chargeant un sérum de faible concentration en analyte. Cela permet de connaître l'erreur relative (ou biais proportionnel) des mesures par rapport à la calibration. En conclusion, ces deux épreuves permettent simplement de montrer si les calibrants et les sérums se comportent de façon identique ; c'est donc une « épreuve » intra-système. De bons résultats obtenus aux épreuves de dilution et de surcharge ne prouvent en rien que la calibration est en accord avec une méthode de référence. Concernant les études de corrélation réalisées avec un autre dispositif du marché, elles ne peuvent être considérées comme une étude d'exactitude suffisante dans la mesure où la technique de référence de niveau supérieur du cortisol est la spectrométrie de masse

Les résultats de l'analyse des notices quant à l'exactitude des dosages du marché conduisent donc à s'interroger au sujet des résultats rendus et des biais possiblement existants. Le contrôle national de qualité français n'a pas montré de dispersion majeure des résultats lors des dernières opérations (<10% en général) réalisées sur des matrices de type sérum. Cependant le contrôle réalisé en France n'a pas déterminé la valeur vraie des concentrations en cortisol des échantillons envoyés. Par contre le contrôle externe de la qualité belge a mis en évidence en 2004 que les immunodosages du marché belge présentaient des écarts de 20 à 25 % par rapport à la valeur cible. Cette déviation avait déjà été rapportée dans la littérature (De Brabandere et coll., Clin Chem 1995 ; 41 :1781-3 ; Stockl et coll., Clin Chem 1996 ; 42 :469-70). Il est donc très important que les études d'exactitude qui permettent d'apprécier la justesse des dispositifs soient clairement mentionnées dans la notice conformément aux exigences de la réglementation européenne en vigueur.

Concernant les autres non-conformités mises à jour par l'étude des notices, il apparaît que la plage de mesure des dispositifs est fréquemment omise, certains fabricants estimant que les informations fournies (sensibilité analytique, sensibilité fonctionnelle,...) suffisent au biologiste pour l'estimer. Rappelons que le terme « étendue de mesure » (traduit en anglais comme « measuring range / working range ») est défini au point 5.4 du « Vocabulaire international des termes fondamentaux et généraux de méthodologie » (VIM) comme étant l'ensemble des valeurs de mesurande pour lesquelles l'erreur d'un instrument de mesure est supposée comprise entre des limites spécifiées. Le choix des limites de cette plage de mesure qui relève de la responsabilité du fabricant selon la directive 98/79/CE, impose donc de spécifier les performances du dispositif pour l'ensemble des valeurs susceptibles d'être mesurées c'est à dire comprises dans la plage de mesure. Le fabricant devrait donc d'une part indiquer clairement la plage de mesure de son dispositif et d'autre part mentionner notamment ses performances d'exactitude et de précision dès la concentration choisie comme limite basse de cette plage de mesure.

Par ailleurs, pour les fabricants qui mentionnent la plage de mesure de leur dispositif, les limites basses de plage de mesure choisies sont souvent les valeurs annoncées pour la

sensibilité analytique. Or, la limite de détection analytique est, rappelons-le, la plus petite concentration détectée c'est-à-dire distincte d'une concentration nulle, et n'est pas un critère de choix pour la détermination de la limite basse de la plage de mesure dans le cas des dosages par compétition. Pour plus de rigueur, la limite de détection fonctionnelle, rarement rapportée dans les notices et qui représente la plus petite concentration avec un coefficient de variation inter-séries maximum de 20% serait plus appropriée.

Il peut donc être conclu qu'actuellement les dispositifs de dosages du cortisol du marché évalués par cette étude sont très hétérogènes aussi bien en terme de type de prélèvement qu'en terme de performances analytiques. Les matériaux et méthodes de référence actuellement reconnus pour le sérum devraient permettre une harmonisation des performances d'exactitude des résultats sériques. Les différences relevées entre les dispositifs proposant des dosages urinaires, les valeurs usuelles notamment, s'expliquent certainement par la phase pré-analytique non systématiquement proposée ainsi que par le manque de matériaux ou méthodes de référence clairement définis.

L'Afssaps, qui a adressé aux fabricants concernés les non-conformités et remarques relevées lors de ce contrôle, continue d'accompagner les fabricants.

Afin d'harmoniser les résultats des différents dosages du cortisol (actuels et à venir), l'Afssaps et le groupe d'experts souhaitent diffuser certaines recommandations :

- Exactitude (justesse) : le dispositif doit être corrélé à la technique de référence, c'est-à-dire la spectrométrie de masse couplée à la chromatographie gazeuse. Les concentrations des échantillons choisis pour réaliser l'étude de corrélation devront couvrir l'ensemble de la plage de mesure. Le biais attendu du dispositif avec la technique de référence devra être indiqué dans la notice. Les résultats devront être validés par la mesure des matériaux de référence reconnu et validés sur les différentes natures de prélèvement préconisé
- plage de mesure : la limite basse de la plage de mesure appropriée est, a minima, la limite de détection fonctionnelle. Dans le cas où l'industriel souhaite choisir une concentration inférieure, la précision attendue (coefficient de variation) à cette concentration devra être mentionnée.
- Interférences pertinentes : Prednisolone, prednisone, corticostérone, cortisone, 11-desoxycortisol, 21-desoxycortisol, tétrahydrocortisol, tétrahydrocortisone, 6-méthylprednisolone, 17-hydroxyprogestérone
- Prélèvements urinaires : une extraction préalable de l'échantillon urinaire permet de s'affranchir de certaines interférences liées à des stéroïdes présents dans les urines. Le fournisseur devra proposer un protocole d'extraction ainsi qu'un outil d'évaluation de la qualité de cette extraction. L'intérêt de la phase préanalytique d'extraction devrait être explicitée dans la notice.

ANNEXE I
 CARACTERISTIQUES DES DOSAGES DE CORTISOL DU MARCHE
 -Type de prélèvement-

FABRICANT /MANDATAIRE	NOM DU DISPOSITIF	RIA	PRELEVEMENT				EXTRACTION URINES PROPOSEE	
			SERUM	PLASMA	URINE	AUTRE	OUI	NON
ABBOTT DIAGNOSTICS	AXSYM CORTISOL	NON	X	X	X			X
ABBOTT DIAGNOSTICS	TDx/TDx FLx CORTISOL	NON	X	X	X		X	
BAYER DIAGNOSTICS	CORTISOL/ADVIA IMS	NON	X					
BAYER DIAGNOSTICS	CORTISOL/ADVIA CENTAUR	NON	X		X			X
BAYER DIAGNOSTICS	CORTISOL/ACS:180	NON	X		X			X
BECKMANN	ACCESS CORTISOL	NON	X	X	X		X	
BECKMAN COULTER	CORTISOL RIA IMMUNOTECH	OUI	X	X	X		X	
BIOMERIEUX	VIDAS CORTISOL	NON	X	X	X		X	
CIS BIO INTERNATIONAL	CORT-CT2	OUI	X	X	X	salive	X	X
DIASORIN	LIAISON CORTISOL	NON	X	X	X		X	
DIASORIN	GAMMA COAT TH CORTISOL I ¹²⁵ RIA CT	OUI	X	X	X		X	
DPC FRANCE	COAT-A-COUNT CORTISOL	OUI	X	X	X		X	
DPC FRANCE	IMMULITE CORTISOL	NON	X					
DPC FRANCE	IMMULITE 2000 CORTISOL	NON	X					
DPC FRANCE	IMMULITE 2500 CORTISOL	NON	X					
ELECTRA BOX- SALIMETRICS	HIGH SENSITIVITY SALIVARY	NON				salive		
IBL – HAMBURG	CORTISOL LIA	NON	X			salive		
IBL – HAMBURG	CORTISOL ELISA	NON	X					
NICHOLS INSTITUTE	NICHOLS ADVANTAGE CORTISOL	NON	X	X	X		X	
ORTHO CLINICAL	VITROS IMMUNODIAGNOSTIC PRODUCTS – CARTOUCHE DE REACTIFS CORTISOL	NON	X	X	X		X	
ROCHE DIAGNOSTICS	ELECSYS CORTISOL MODULAR CORTISOL	NON	X	X	X	salive	X	
TOSOH BIOSCIENCE	AIA PACK CORTISOL		X	X				
WALLAC OY	DELFI/AUTODELFIA CORTISOL KIT	NON	X		X			X

ANNEXE II

Etudes d'exactitude mentionnées dans les notices

FABRICANT /MANDATAIRE	NOM DU DISPOSITIF	Etudes d'exactitude présentées dans la notice
ABBOTT DIAGNOSTICS	AXSYM CORTISOL	Dilution Surcharge Corrélation avec immunodosage Panel de référence IRMM/IFCC 451
ABBOTT DIAGNOSTICS	TDx/TDx FLx CORTISOL	Surcharge Corrélation avec immunodosage Panel USP (united states pharmacopae) Panel de référence IRMM/IFCC 451
BAYER DIAGNOSTICS	CORTISOL/ADVIA IMS	Corrélation avec immunodosage Panel USP (united states pharmacopae)
BAYER DIAGNOSTICS	CORTISOL/ADVIA CENTAUR	Dilution Surcharge Corrélation avec immunodosage Corrélation avec GCMS
BAYER DIAGNOSTICS	CORTISOL/ACS:180	Corrélation avec immunodosage Corrélation avec GCMS
BECKMANN	ACCESS CORTISOL	Dilution Surcharge Corrélation avec immunodosage
BECKMAN COULTER	CORTISOL RIA IMMUNOTECH	Dilution Surcharge
BIOMERIEUX	VIDAS CORTISOL	Dilution Corrélation avec immunodosage
CIS BIO INTERNATIONAL	CORT-CT2	Dilution Surcharge
DIASORIN	LIAISON CORTISOL	Dilution Surcharge "Test calibré selon valeurs GCMS »
DIASORIN	GAMMA COAT TH CORTISOL I ¹²⁵ RIA CT	Surcharge
DPC FRANCE	COAT-A-COUNT CORTISOL	Dilution Surcharge Corrélation avec immunodosage
DPC FRANCE	IMMULITE CORTISOL	Dilution Surcharge Corrélation avec immunodosage
DPC FRANCE	IMMULITE 2000 CORTISOL	Dilution Surcharge Corrélation avec immunodosage
DPC FRANCE	IMMULITE 2500 CORTISOL	Dilution Surcharge Corrélation avec immunodosage
ELECTRA BOX - SALIMETRICS	HIGH SENSITIVITY SALIVARY	Corrélation avec immunodosage
IBL – HAMBURG	CORTISOL LIA	Dilution Surcharge Corrélation avec immunodosage
IBL – HAMBURG	CORTISOL ELISA	Dilution Surcharge
NICHOLS INSTITUTE	NICHOLS ADVANTAGE CORTISOL	Dilution Surcharge Corrélation avec immunodosage
ORTHO CLINICAL	VITROS IMMUNODIAGNOSTIC PRODUCTS – CARTOUCHE DE REACTIFS CORTISOL	Corrélation avec immunodosage
ROCHE DIAGNOSTICS	ELECSYS CORTISOL MODULAR CORTISOL	Corrélation avec immunodosage (standardisé par ID/GCMS) Panel de référence IRMM/IFCC 451
TOSOH BIOSCIENCE	AIA PACK CORTISOL	Dilution Surcharge
WALLAC OY	DELFLIA/AUTODEFLIA CORTISOL KIT	Dilution Surcharge Corrélation avec immunodosage

ANNEXE III
 CARACTERISTIQUES DES DOSAGES DE CORTISOL DU MARCHE
 -Limites de détection et plage de mesure-

FABRICANT /MANDATAIRE	NOM DU DISPOSITIF	Limite de détection analytique (nmol/l)	Limite de détection fonctionnelle (nmol/l)	Plage de mesure annoncée (nmol/l)
ABBOTT DIAGNOSTICS	AXSYM CORTISOL	30.3	NP	NP
ABBOTT DIAGNOSTICS	TDx/TDx FLx CORTISOL	21.2	NP	NP
BAYER DIAGNOSTICS	CORTISOL/ADVIA IMS	5.5	NP	5.5-1656
BAYER DIAGNOSTICS	CORTISOL/ADVIA CENTAUR	5.5	NP	5.5-2069
BAYER DIAGNOSTICS	CORTISOL/ACS:180	5.5	NP	5.5-2069
BECKMANN	ACCESS CORTISOL	11	NP	11-1655
BECKMAN COULTER	CORTISOL RIA IMMUNOTECH	10	NP	10-2000
BIOMERIEUX	VIDAS CORTISOL	5.5	NP	5.5-2759
CIS BIO INTERNATIONAL	CORT-CT2	4.6	NP	NP
DIASORIN	LIAISON CORTISOL	<4.1	<13.8	4.1-2207
DIASORIN	GAMMA COAT TH CORTISOL I ¹²⁵ RIA CT	5.8	NP	NP
DPC France	COAT-A-COUNT CORTISOL	5.5	NP	27.6-1380
DPC France	IMMULITE CORTISOL	5.5	NP	28-1380
DPC France	IMMULITE 2000 CORTISOL	5.5	NP	28-1380
DPC France	IMMULITE 2500 CORTISOL	5.5	NP	28-1380
ELECTRA BOX - SALIMETRICS	HIGH SENSITIVITY SALIVARY	NP	NP	NP
IBL – HAMBURG	CORTISOL LIA	0.4	1	NP
IBL – HAMBURG	CORTISOL ELISA	6.9	NP	NP
NICHOLS INSTITUTE	NICHOLS ADVANTAGE CORTISOL	8.3	NP	0-1655
ORTHO CLINICAL	VITROS IMMUNODIAGNOSTIC PRODUCTS – CARTOUCHE DE REACTIFS CORTISOL	<3	NP	NP
ROCHE DIAGNOSTICS	ELECSYS CORTISOL MODULAR CORTISOL	<0.5	2	0.5-1750
TOSOH BIOSCIENCE	AIA PACK CORTISOL	5.5	NP	5.5-1656
WALLAC OY	DELFI/AUTODELFIA CORTISOL KIT	15	NP	NP

NP = Non précisée