

Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale

Biochimie

11BIO1

Novembre 2011

Glucose
Créatinine
Cholestérol total
Triglycérides
HbA_{1c}
BNP
NT-proBNP

Février 2014

Jean-Marc HATTCHOUEL (ANSM)

Françoise CHEVENNE (ANSM)

Jacques DE GRAEVE (CHU - Toulouse), Alain DAUNIZEAU (CHU - Lens)

Expédition : 23/11/2011

Clôture : 19/12/2011

Edition des comptes-rendus individuels : 26/03/2012

Paramètres contrôlés :

- B15 : Glucose, Créatinine, Cholestérol total, Triglycérides
- H19 : HbA_{1c}
- C4 : BNP, NT-proBNP

Nombre de laboratoires concernés* : 2453

Nombre de laboratoires participants** : 2369

* Laboratoires ayant déclaré à l'ANSM pratiquer les analyses concernées par l'envoi.

**Laboratoires ayant retourné un bordereau-réponse correctement identifié par le code laboratoire, avant la date de clôture de l'opération.

Résumé de l'opération

L'opération 11BIO1, réalisée en novembre/décembre 2011, a porté sur les analyses suivantes : glucose, créatinine, cholestérol total, triglycérides, HbA_{1c}, BNP, NT-proBNP. Sur les 2453 laboratoires inscrits pour cette opération, 2369 ont participé pour une ou plusieurs de ces analyses.

L'échantillon pour la biochimie générale était un sérum lyophilisé, celui pour l'HbA_{1c} un sang total lyophilisé, enfin, celui pour les peptides natriurétiques (BNP, NT-proBNP), un plasma lyophilisé.

Le dosage du glucose a montré des résultats satisfaisants à la concentration testée, qui était une concentration assez élevée (~ 16 mmol/L).

Le dosage de la créatinine a montré des résultats satisfaisants à la concentration contrôlée (~ 690 µmol/L) en termes de précision des techniques. Quelques écarts sont observés, liés à un comportement particulier de certaines techniques (Ortho-CD Vitros) ou à des modes de calibration différents (Thermo Konelab).

Concernant les dosages de cholestérol total et de triglycérides, ils ont posé peu de problème aux laboratoires. La précision des dosages est acceptable. On a pu cependant observer quelques écarts de techniques, qui peuvent être gênant pour l'interprétation clinique ; ces paramètres entrant dans le calcul du LDL-cholestérol (formule de Friedewald).

Le dosage de l'HbA_{1c} paraît maîtrisé par la majorité des laboratoires. Ces résultats satisfaisants s'expliquent en grande partie par l'utilisation très large de techniques de dosage standardisées, CLHP en particulier (62 % des laboratoires). La plupart d'entre elles permettent un suivi correct des patients diabétiques.

Le dosage des peptides natriurétiques (BNP, NT-proBNP) a montré des résultats hétérogènes, qui font apparaître que les valeurs de BNP et de NT-proBNP sont dépendantes de la technique utilisée ; l'interprétation du dosage doit tenir compte de la technique de mesure. La précision des techniques est dans l'ensemble correcte aux concentrations testées.

Définition des échantillons

1 – Echantillon B15

Il s'agit d'un sérum d'origine humaine, sous forme lyophilisée, pour le dosage des paramètres de biochimie suivants : glucose, créatinine, cholestérol total, triglycérides.

2 – Echantillon H19

Il s'agit d'un échantillon de sang total d'origine humaine, sous forme lyophilisée, pour le dosage de l'Hémoglobine A_{1c} (HbA_{1c}).

3 – Echantillon C4

Il s'agit d'un plasma d'origine humaine, recueilli en présence d'EDTA, sous forme lyophilisée, pour le dosage des peptides natriurétiques : BNP et/ou NT-proBNP.

Avant l'envoi aux laboratoires, les caractéristiques de chaque matériel de contrôle, la concentration des paramètres à doser, ainsi que la stabilité du matériel ont été vérifiées par les experts.

Méthode statistique et expression des résultats

L'analyse statistique a comporté les étapes suivantes, appliquées à l'ensemble des résultats et à l'intérieur de chaque groupe de techniques ou appareil :

- élimination des valeurs aberrantes sur l'effectif brut par la méthode de Tukey [1] ;
- calcul de la valeur cible (moyenne). La moyenne est obtenue après une double troncature à deux écarts-types ; cette double troncature permet d'éliminer les valeurs extrêmes (élimination des valeurs s'écartant de plus de 2 écarts-types de la moyenne). La concordance entre moyenne et médiane est vérifiée.
- l'écart-type (ET) et le coefficient de variation (CV) obtenus après cette double troncature sont considérés comme représentatifs de la dispersion des résultats.
- ces calculs sont réalisés si l'effectif du groupe est supérieur ou égal à 10 (sauf exceptions).

Dans les tableaux, les résultats sont présentés par groupe de techniques (même principe de dosage), par technique et par appareil. Sur la partie graphique : l'amplitude des barres horizontales représente l'étendue moyenne +/- 2ET ; les traits verticaux figurant de part et d'autre de la cible délimitent les limites d'acceptabilité, calculées en fonction des limites acceptables utilisées. Le cas échéant, ces limites sont appliquées à la valeur cible de l'ensemble des résultats (valeur consensuelle des participants), lignes en pointillé, et/ou à l'intérieur de chaque groupe de techniques ou appareil (groupes de pairs), traits pleins. Sauf cas particulier, la valeur cible pour l'estimation du biais est la valeur consensuelle des participants.

Dans les comptes-rendus individuels, des limites acceptables sont utilisées pour apprécier les résultats obtenus par chaque laboratoire. Ces limites, qui tiennent compte à la fois d'objectifs analytiques et d'exigences cliniques, ont été déterminées sur la base d'un travail de la Société française de biologie clinique (SFBC) publié dans les Annales de biologie clinique (*Ann. Biol. Clin.*, 1999, 57 : 685-695). Les limites acceptables sont exprimées en % et permettent de délimiter de part et d'autre de la cible un intervalle à l'intérieur duquel un résultat est considéré comme « satisfaisant ». Le tableau I rassemble les limites acceptables retenues :

tableau I – Limites acceptables utilisées (en %)

Paramètres	B15	H19	C4
Glucose	7 %	/	/
Créatinine	12 %	/	/
Cholestérol total	8 %	/	/
Triglycérides	12 %	/	/
HbA _{1c}	/	7 %	/
BNP	/	/	20 %
NT-proBNP	/	/	20 %

Résultats des participants

1 – Glucose

Ce paramètre a été dosé par 1935 laboratoires (~ 82 % des participants).

Les techniques de dosage sont détaillées dans le tableau II. Celles utilisant l'hexokinase (HK) supplantent désormais largement les techniques utilisant la glucose oxydase (GOD), avec 60 % d'utilisateurs (54 % en 2010).

La concentration assez élevée du sérum en glucose (~ **16,00 mmol/L**) a posé peu de problèmes aux laboratoires (tableau II). Les résultats sont satisfaisants, comme le montre le CV global (2,1 %). En termes de précision des techniques, les CV les moins bons sont plutôt observés dans le groupe GOD avec mesure UV en point final. A l'inverse, celles mettant en œuvre l'HK, la GOD avec mesure de la consommation d'O₂ (Beckman Coulter) ou la GOD avec lecture réflectométrique (Ortho-CD Vitros) présentent les dispersions les plus faibles.

La partie graphique du tableau II illustre ces constatations et montre que, pour la majorité des techniques, les résultats se situent dans la zone d'acceptabilité.

tableau II : Glucose (mmol/L) – résultats

Glucose (mmol/L)	B15				
	Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mmol/L) CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					14 15 16 17 18 13,5 14,5 15,5 16,5 17,5 18,5
TOUTES TECHNIQUES	1935			16,00 2,1	
GLUCOSE OXYDASE - ELECTRODE, mesure consommation O2	110	5,7		15,76 1,4	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC séries GLU(m), électrode-O2	107	5,5		15,77 1,4	
– BECKMAN COULTER UniCel DxC 600/600i	51			15,70 1,2	
– BECKMAN COULTER UniCel DxC 800	48			15,86 1,3	
GLUCOSE OXYDASE - POD CHROMOGENE, mesure UV point final	426	22,0		16,32 2,9	
BIOCADE (BIOSYSTEMS), Glucose	1	0,1		— —	
BIOGENE, Glucose GOD-PAP	2	0,1		— —	
BIOLABO, Glucose	5	0,3		— —	
BIOMERIEUX, Glucose RTU	91	4,7		16,20 2,7	
– ELITECH / VITAL Scientific Selectra 2/E/XL/Junior	13			16,11 2,5	
– MENARINI / BIOTECNICA Targa 3000	23			16,25 3,1	
DIASYS, Glucose GOD FS	65	3,4		16,55 3,0	
– ROCHE Hitachi 717	11			16,51 2,1	
– ROCHE Hitachi 911	20			16,53 2,9	
– ROCHE Hitachi 912	11			16,74 2,4	
ELITECH, Glucose PAP & Glucose PAP SL	31	1,6		16,32 2,9	
– ELITECH / VITAL Scientific Selectra 2/E/XL/Junior	20			16,35 4,9	
HORIBA ABX, Pentra/Mira Glucose PAP CP	16	0,8		16,82 2,8	
– HORIBA ABX Pentra 400	13			16,84 3,0	
IDS, Lisa séries Glucose GOD-PAP	9	0,5		— —	
MAXMAT, Maxmat PL Glucose GOD-PAP	8	0,4		— —	
MENARINI, Glucose GOD-PAP (Gluc-PAP)	24	1,2		17,06 2,6	
– MENARINI / BIOTECNICA Targa 3000	16			17,09 2,9	
RANDOX, Glucose GOD-PAP	8	0,4		— —	
ROCHE, Hitachi/Modular P Glucose GOD-PAP	21	1,1		16,35 2,8	
SIEMENS, ADVIA séries Glucose GOD-PAP	53	2,7		15,94 1,6	
– SIEMENS ADVIA 1650/1800	44			15,89 1,5	
SOBIODA, Glucose GOD-PAP	3	0,2		— —	
THERMO Sc., Konelab séries Glucose GOD-PAP	89	4,6		16,28 2,5	
– THERMO Scientific Konelab 20/i	23			16,29 3,0	
– THERMO Scientific Konelab 20XT/i	17			16,29 2,5	
– THERMO Scientific Konelab 30/i & PRIME 30/i	29			16,34 2,6	
– THERMO Scientific Konelab 60/i & PRIME 60/i	20			16,13 2,6	
GLUCOSE OXYDASE - POD CHROMOGENE, spectrorélectométrie	235	12,1		15,91 1,7	
ELITECH (ARKRAY), Spotchem	3	0,2		— —	
ORTHO-CD, Vitros séries Glu & Glu DT	230	11,9		15,91 1,6	
– ORTHO-CD Vitros 250	42			15,97 2,3	
– ORTHO-CD Vitros 350	83			15,93 1,4	
– ORTHO-CD Vitros 5,1 FS (Fusion)	55			15,86 1,5	
– ORTHO-CD Vitros 5600	44			15,91 1,7	
ROCHE, Reflotron	2	0,1		— —	
HEXOKINASE, mesure UV point final avec blanc	1115	57,6		15,99 1,9	
ABBOTT, Architect "c" séries Glucose HK	168	8,7		16,11 1,8	
– ABBOTT Architect c4000	36			15,84 1,4	
– ABBOTT Architect c8000	128			16,17 1,6	
BECKMAN COULTER, AU séries Glucose & Glucose-STAT	126	6,5		16,18 1,7	
– BECKMAN COULTER AU2700	15			16,07 1,8	
– BECKMAN COULTER AU400	57			16,15 1,7	
– BECKMAN COULTER AU480	11			16,34 1,7	
– BECKMAN COULTER AU640	20			16,45 2,4	
– BECKMAN COULTER AU680	20			16,08 1,2	

BECKMAN COULTER, Synchron/DxC séries GLU, Hexokinase	68	3,5	16,02	2,8	
–BECKMAN COULTER Synchron CX5/CX7	22		16,17	2,3	
–BECKMAN COULTER UniCel DxC 600/600i	28		15,88	3,1	
–BECKMAN COULTER UniCel DxC 800	10		15,85	2,8	
ROCHE, Hitachi/Modular P Glucose HK	64	3,3	16,03	1,1	
–ROCHE Modular P/PP/DP	62		16,01	1,0	
ROCHE, Integra/cobas "c" séries Glucose HK (GLUC2/3)	466	24,1	15,90	1,5	
–ROCHE cobas c 111	17		15,86	1,6	
–ROCHE cobas c 501 (cobas 6000 series)	302		15,90	1,5	
–ROCHE cobas c 701 / c 502 (cobas 8000 series)	13		15,91	1,1	
–ROCHE Cobas Integra 400/400 +	85		15,93	1,6	
–ROCHE Cobas Integra 800	45		15,70	2,6	
SIEMENS, Dimension séries & Vista GLUC	223	11,5	15,94	2,3	
–SIEMENS Dimension ExL	22		15,96	1,9	
–SIEMENS Dimension RxL/RxL Max w/HM	71		15,97	2,2	
–SIEMENS Dimension Vista	33		15,49	1,9	
–SIEMENS Dimension Xpand w/HM	94		16,02	1,9	
HEXOKINASE, mesure UV point final sans blanc	48	2,5	16,03	2,2	
DIASYS, Glucose Hexokinase FS	7	0,4	—	—	
SIEMENS, ADVIA séries Glucose HK	30	1,6	15,95	1,9	
–SIEMENS ADVIA 1650/1800	27		15,99	2,2	
THERMO Sc., Konelab séries Glucose HK	11	0,6	15,99	1,1	

14 15 16 17 18
13,5 14,5 15,5 16,5 17,5 18,5

2 – Créatinine

Le dosage de la créatinine a été réalisé par 1936 laboratoires (82 % des participants).

Les méthodes de dosage sont détaillées dans le tableau III. Les techniques « Jaffé » restent à l'heure actuelle largement employées (78 % d'utilisateurs *vs* 80 % en 2010). Quant aux techniques enzymatiques, elles semblent un peu plus utilisées (~ 22 % des laboratoires *vs* 20 % en 2010) : cette progression concerne plus particulièrement les techniques autres que la technique VITROS, cette dernière étant plutôt en recul (12 % *vs* 14 % en 2010).

La concentration du sérum en créatinine (~ 690 $\mu\text{mol/L}$) a posé peu de problèmes aux laboratoires (tableau III). La précision du dosage des différentes techniques est dans l'ensemble satisfaisante, avec des CV $\leq 3\%$ le plus souvent. Toutefois certains couples réactif/appareil sont plus précis que d'autres, comme le montrent les CV compris entre 1,2 et 7,0 %.

L'examen des résultats permet de noter par ailleurs :

- le comportement particulier des techniques Vitros (Ortho-CD) et Menarini qui, sur l'échantillon proposé, conduisent à des résultats en moyenne plus bas que l'ensemble ; cette tendance confirme les observations des précédentes enquêtes.

- les deux modes de calibration différents disponibles sur le système Konelab (Thermo Scientific) : Jaffé traditionnelle *vs* Jaffé corrigée (traçable IDMS). Ces deux modes de calibration s'accompagnent de résultats de dosages de créatinine très différents (écart $> 100\ \mu\text{mol/L}$ entre les deux). Cette modification, dans un souci de standardisation, n'est pas négligeable pour l'interprétation clinique et l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG).

La partie graphique du tableau III illustre ces différentes constatations.

La transférabilité globale des résultats de créatinine ne pourra être obtenue qu'au prix d'une harmonisation des techniques de dosage. Les recommandations de l'ANSM [2] et de l'HAS [3] sur ce paramètre essentiel de l'évaluation de la fonction rénale (estimation du DFG) vont dans ce sens (cf. encadré ci-dessous).

L'évolution des recommandations internationales en matière de diagnostic et de suivi de l'insuffisance rénale chronique (IRC), le développement de nouvelles techniques de dosage de la créatinine, les avancées dans le domaine de l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) avec l'apparition de nouvelles formules du DFG plus performantes, ainsi que la mise en place au niveau mondial de la standardisation du dosage de la créatinine (traçabilité à la méthode de référence et aux matériaux de référence de niveau supérieur) ont conduit successivement l'Afssaps/ANSM et la HAS à établir des recommandations nationales relatives au diagnostic de l'IRC.

L'Afssaps/ANSM a publié en février 2010 un rapport du contrôle de marché des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* de dosage de la créatinine : état des lieux, notices et traçabilité [2].

La HAS en décembre 2011, a publié un rapport sur l'évaluation du débit de filtration glomérulaire, et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte [3].

Ces démarches visent à garantir une cohérence entre les résultats de créatinine et les recommandations d'actions thérapeutiques.

Les recommandations préconisées par l'Afssaps/ANSM pour le choix d'un réactif de dosage de la créatinine sont en accord avec celles de la HAS pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Ces documents sont téléchargeables respectivement sur www.ansm.sante.fr et sur www.has-sante.fr.

Pour rappel, recommandations du rapport de février 2010 :

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.

- 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.

tableau III : Créatinine (µmol/L) – résultats

Techniques ou appareils	Créatinine (µmol/L)		B15			
	Effectif	%	Moyenne (µmol/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET	
TOUTES TECHNIQUES	1936		687,6	5,3		
CHIMIQUE, mesure spectrorélectrométrique	3	0,2	—	—		
ELITECH (ARKRAY), Spotchem	3	0,2	—	—		
ENZYMATIQUE, mesure ampérométrique (électrode sélect.)	1	0,1	—	—		
ABBOTT, I-STAT CreatInLine	1	0,1	—	—		
ENZYMATIQUE, mesure spectrophotométrique (VIS)	188	9,7	712,1	2,9		
ABBOTT, ARCHITECT "c" séries Enzymatic	17	0,9	717,5	1,3		
– ABBOTT Architect c8000	13		714,5	1,0		
BECKMAN COULTER, AU séries Enzymatic	13	0,7	740,0	1,4		
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC Enzymatic (CR-E)	5	0,3	—	—		
DIASYS, Créatinine PAP FS Enzymatic	14	0,7	716,1	2,2		
ELITECH, Créatinine PAP SL Enzymatic	1	0,1	—	—		
MAXMAT, Maxmat PL Créatinine PAP	6	0,3	—	—		
ROCHE, Hitachi/Modular P Enzymatic PAP (CREA plus)	4	0,2	—	—		
ROCHE, Integra/cobas "c" séries CreatInLine plus v2 (CREP2)	36	1,9	709,7	2,9		
– ROCHE cobas c 501 (cobas 6000 series)	25		721,6	1,8		
SIEMENS, ADVIA séries Enzymat. v2 (ECRE_2)	26	1,3	710,0	2,9		
– SIEMENS ADVIA 1650/1800	19		704,9	3,4		
SIEMENS, Dimension séries & Vista Enzymatic (ECREA)	7	0,4	—	—		
THERMO Sc., Konelab séries Enzymatic	59	3,0	708,4	3,0		
– THERMO Scientific Konelab 20/i	12		715,7	4,0		
– THERMO Scientific Konelab 20XT/i	10		708,9	4,2		
– THERMO Scientific Konelab 30/i & PRIME 30/i	19		701,6	1,2		
– THERMO Scientific Konelab 60/i & PRIME 60/i	18		714,2	2,9		
ENZYMATIQUE, mesure spectrorélectrométrique	231	11,9	611,9	2,3		
ORTHO-CD, Vitros séries CREA	229	11,8	611,6	2,1		
– ORTHO-CD Vitros 250	44		608,1	2,3		
– ORTHO-CD Vitros 350	81		609,8	2,4		
– ORTHO-CD Vitros 5,1 FS (Fusion)	55		607,2	2,0		
– ORTHO-CD Vitros 5600	44		618,9	2,0		
ROCHE, Réflotron	2	0,1	—	—		
JAFFÉ (picrate alcalin), mesure spectrophotométrique (UV cinétique)	1510	78,0	693,9	4,1		
ABBOTT, ARCHITECT "c" séries Jaffé	152	7,9	732,1	1,9		
– ABBOTT Architect c4000	35		731,9	2,0		
– ABBOTT Architect c8000	115		732,1	1,9		
BECKMAN COULTER, AU séries Jaffé corrigée	115	5,9	687,7	1,8		
– BECKMAN COULTER AU2700	10		679,2	2,9		
– BECKMAN COULTER AU400	55		691,1	1,7		
– BECKMAN COULTER AU480	10		674,8	2,4		
– BECKMAN COULTER AU640	18		688,4	1,4		
– BECKMAN COULTER AU680	19		688,6	1,9		
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC Jaffé (CR-S, CR-TS)	89	4,6	720,7	2,0		
– BECKMAN COULTER Synchron CX5/CX7	17		722,6	2,1		
– BECKMAN COULTER UniCel DxC 600/600i	66		720,2	1,9		
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC Jaffé (CREm, CRE3)	84	4,3	719,6	1,9		
– BECKMAN COULTER UniCel DxC 600/600i	10		724,0	2,0		
– BECKMAN COULTER UniCel DxC 800	55		718,7	1,9		
BIOCADE (BIOSYSTEMS), Créatinine Jaffé	1	0,1	—	—		
BIOLABO, Créatinine	4	0,2	—	—		

BIOMERIEUX, Créatinine cinétique Jaffé	74	3,8	651,0	4,3	
– ELITECH (VITAL Sc.) Selectra 2/E/XL/Junior	14		659,0	3,5	
– MENARINI (BIOTECNICA) Targa 3000	19		647,6	2,9	
DIASYS, Créatinine FS Jaffé	59	3,0	679,1	4,6	
– ROCHE Hitachi 911	21		685,5	4,7	
– ROCHE Hitachi 917	12		681,8	2,5	
ELITECH, Créatinine Jaffé	30	1,5	686,4	5,9	
– ELITECH (VITAL Sc.) Selectra 2/E/XL/Junior	18		698,9	7,0	
HORIBA ABX, Pentra/Mira Créatinine (Jaffé) 120 CP	15	0,8	682,1	1,9	
– HORIBA ABX Pentra 400	12		681,7	2,1	
IDS, Lisa séries Jaffé	10	0,5	694,9	5,3	
MENARINI, Creatinine (CREA) Jaffé	27	1,4	619,0	3,2	
– MENARINI (BIOTECNICA) Targa 3000	19		624,1	2,8	
RANDOX, Créatinine Jaffé	7	0,4	—	—	
ROCHE, Hitachi/Modular P Jaffé compensée	83	4,3	702,6	1,6	
– ROCHE Hitachi 912	11		702,9	2,0	
– ROCHE Modular P/PP/DP	66		703,7	1,5	
ROCHE, Integra/cobas "c" séries Jaffé gén.2 (CREJ2)	433	22,4	670,3	2,8	
– ROCHE cobas c 111	19		657,7	3,0	
– ROCHE cobas c 501 (cobas 6000 series)	279		672,5	2,4	
– ROCHE cobas c 701 / c 502 (cobas 8000 series)	11		693,0	1,0	
– ROCHE Cobas Integra 400/400 +	82		657,6	2,5	
– ROCHE Cobas Integra 800	38		685,5	2,6	
SIEMENS, ADVIA séries Jaffé	57	2,9	688,1	1,7	
– SIEMENS ADVIA 1650/1800	52		687,8	1,7	
SIEMENS, Dimension séries & Vista Jaffé (CREA)	217	11,2	711,0	1,8	
– SIEMENS Dimension ExL	21		718,8	1,2	
– SIEMENS Dimension RxL/RxL Max w/HM	71		707,6	1,5	
– SIEMENS Dimension Vista	29		709,8	2,1	
– SIEMENS Dimension Xpand w/HM	93		712,3	1,7	
SOBIODA, Créatinine Jaffé	3	0,2	—	—	
THERMO Sc., Konelab séries Jaffé	19	1,0	561,4	4,4	
THERMO Sc., Konelab séries Jaffé corrigée	29	1,5	667,8	3,7	
– THERMO Scientific Konelab 20/i	12		675,3	2,7	
JAFFÉ (picrate alcalin), mesure spectrophotométrique (UV point final)	3	0,2	—	—	
MAXMAT, Maxmat PL Créatinine Jaffé pf	1	0,1	—	—	

550 650 750 850
500 600 700 800 900

3 – Cholestérol total

Le dosage du cholestérol total a été réalisé par 1871 laboratoires (80 % des participants).

Les différentes techniques de dosage sont détaillées dans le tableau IV. Les pourcentages des différents groupes de techniques sont comparables à ceux de 2010.

La concentration assez élevée du sérum en cholestérol a posé peu de problèmes aux laboratoires. Les résultats sont satisfaisants à la concentration testée (~ **7,40 mmol/L**), comme le montre le CV global (2,6 %).

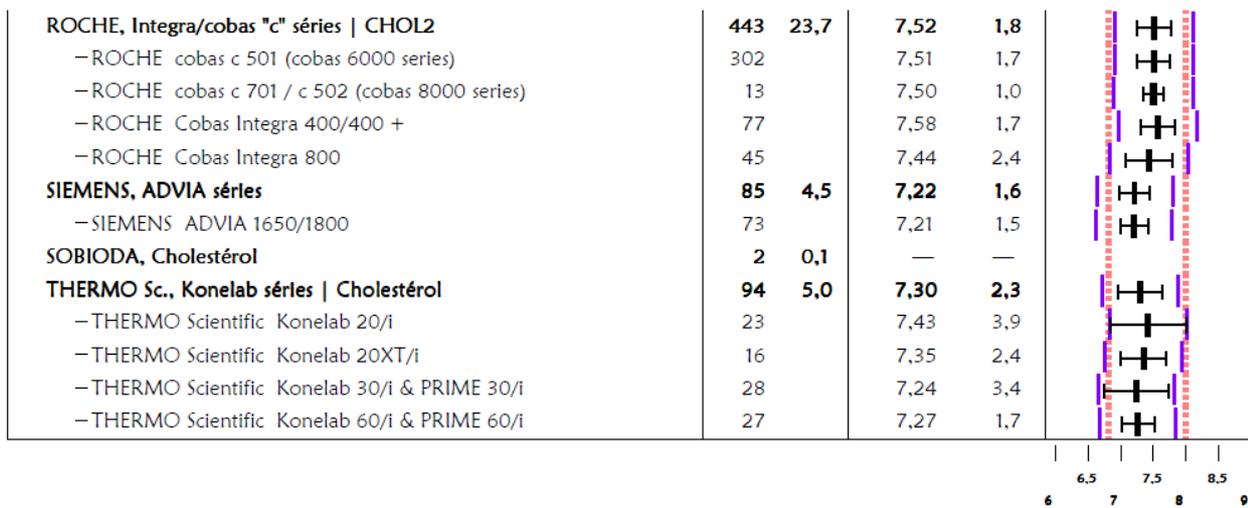
A l'examen des couples réactif/appareil, le CV est ≤ 3 % dans la majorité des cas ; toutefois, certains sont plus homogènes que d'autres comme l'objectivent les CV compris entre 1,0 et 5,0 %. Quant aux moyennes, elles sont comprises entre 7,07 et 7,80 mmol/L, ce qui n'est pas négligeable pour l'interprétation clinique, si à cette erreur de justesse vient s'ajouter l'erreur de fidélité (dispersion des résultats), sachant que ce paramètre intervient dans le calcul du LDL-cholestérol selon la formule de Friedewald :

$$[\text{LDL-cho}] = [\text{Total chol}] - [\text{HDL-cho}] - [\text{TG}]/2,2 \text{ (dosages exprimés en mmol/L).}$$

La partie graphique illustre bien ces constatations et montre que la majorité des résultats des laboratoires se situent dans les limites d'acceptabilité.

tableau IV : Cholestérol total (mmol/L) – résultats

Techniques ou appareils	Cholestérol total (mmol/L)		B15		
	Effectif	%	Moyenne (mmol/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					6.5 7.5 8.5 6 7 8 9
TOUTES TECHNIQUES	1871		7,40	2,6	
ENZYMATIQUE: POD-chromog. non phénol., spectrophotométrie	219	11,7	7,19	2,3	
SIEMENS, Dimension séries & Vista CHOL	219	11,7	7,19	2,3	
–SIEMENS Dimension ExL	22		7,20	2,3	
–SIEMENS Dimension RxL/RxL Max w/HM	71		7,21	2,4	
–SIEMENS Dimension Vista	31		7,07	2,6	
–SIEMENS Dimension Xpand w/HM	92		7,19	2,1	
ENZYMATIQUE: POD-chromog. non phénol., spectrorélectométrie	225	12,0	7,23	2,3	
ORTHO-CD, Vitros séries	225	12,0	7,23	2,3	
–ORTHO-CD Vitros 250	42		7,22	2,5	
–ORTHO-CD Vitros 350	80		7,16	2,5	
–ORTHO-CD Vitros 5,1 FS (Fusion)	55		7,27	2,0	
–ORTHO-CD Vitros 5600	44		7,29	1,9	
ENZYMATIQUE: POD-chromog. phénol., spectrophotométrie	1427	76,3	7,46	2,4	
ABBOTT, ARCHITECT "c" séries Cholesterol	163	8,7	7,34	1,2	
–ABBOTT Architect c4000	32		7,33	1,5	
–ABBOTT Architect c8000	127		7,33	1,2	
BECKMAN COULTER, AU séries Cholesterol	124	6,6	7,60	2,4	
–BECKMAN COULTER AU2700	14		7,65	2,4	
–BECKMAN COULTER AU400	57		7,61	2,4	
–BECKMAN COULTER AU480	11		7,66	3,6	
–BECKMAN COULTER AU640	19		7,56	2,2	
–BECKMAN COULTER AU680	20		7,53	2,7	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC séries CHOL	175	9,4	7,43	1,8	
–BECKMAN COULTER Synchron CX5/CX7	18		7,47	1,6	
–BECKMAN COULTER UniCel DxC 600/600i	81		7,40	1,9	
–BECKMAN COULTER UniCel DxC 800	59		7,46	1,6	
BIOCADE (BIOSYSTEMS), Cholestérol	1	0,1	—	—	
BIOLABO, Cholestérol	5	0,3	—	—	
BIOMERIEUX, Cholestérol RTU	77	4,1	7,79	4,1	
–ELITECH (VITAL Sc.) Selectra 2/E/XL/Junior	12		7,80	4,3	
–MENARINI (BIOTECNICA) Targa 3000	20		7,78	5,0	
DIAGAM (NANOSENS), Cholesterol	2	0,1	—	—	
DIASYS, Cholestérol FS	71	3,8	7,49	2,3	
–ROCHE Hitachi 717	11		7,38	3,9	
–ROCHE Hitachi 911	19		7,49	2,3	
–ROCHE Hitachi 912	11		7,54	2,6	
–ROCHE Hitachi 917	12		7,45	1,6	
ELITECH, Cholestérol (PAP SL)	37	2,0	7,60	3,1	
–ELITECH (VITAL Sc.) Selectra 2/E/XL/Junior	21		7,53	3,5	
HORIBA ABX, Pentra/Mira Cholesterol CP	16	0,9	7,63	2,4	
–HORIBA ABX Pentra 400	14		7,65	2,2	
IDS, Lisa séries Cholestérol	8	0,4	—	—	
MAXMAT SA, Maxmat PL Cholestérol	8	0,4	—	—	
MENARINI, Cholesterol (CHOL)	26	1,4	7,60	3,6	
–MENARINI (BIOTECNICA) Targa 3000	18		7,54	4,4	
RANDOX, Cholesterol	8	0,4	—	—	
ROCHE, Hitachi/Modular P	81	4,3	7,49	1,4	
–ROCHE Modular P/PP/DP	67		7,48	1,5	



4 – Triglycérides

Le dosage des triglycérides (TG) a été réalisé par 1871 laboratoires (~ 80 % des participants).

Les méthodes de dosage utilisées sont détaillées dans le tableau V. On ne note pas de modification majeure par rapport à 2010, avec des pourcentages comparables en termes de répartition des groupes techniques.

La concentration assez basse du sérum en TG (~ **0,72 mmol/L**) a là encore posé peu de problèmes aux laboratoires, avec sur l'ensemble des résultats, une dispersion plutôt faible (CV proche de 4 %). On peut noter que la précision du dosage est variable selon les couples réactif/appareil, comme le montre les CV compris entre 1,4 et 6,2 %. Néanmoins, pour la grande majorité le CV est ≤ 4 %.

Quant aux moyennes, elles sont globalement proches les unes des autres, à quelques exceptions près (cas des moyennes à 0,67 - 0,77 - 0,78 mmol/L, qui s'écartent de plus 5% de la moyenne générale). La partie graphique du tableau objective ces différentes constatations et montre que la majorité des résultats se situent dans la zone d'acceptabilité.

tableau V : Triglycérides (mmol/L) – résultats

Triglycérides (mmol/L)		B15			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (mmol/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
TOUTES TECHNIQUES	1871		0,72	4,2	
ENZYMATIQUE: GPO-PAP (avec correction), spectrophotométrie	24	1,3	0,72	3,0	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC séries TG (avec correction)	24	1,3	0,72	3,0	
– BECKMAN COULTER UniCel DxC 800	13		0,72	3,4	
ENZYMATIQUE: GPO-PAP (sans correction), spectrophotométrie	1622	86,7	0,72	4,0	
ABBOTT, ARCHITECT "c" séries Triglycérides	162	8,7	0,72	2,0	
– ABBOTT Architect c4000	32		0,72	2,8	
– ABBOTT Architect c8000	126		0,72	2,0	
BECKMAN COULTER, AU séries Triglycérides	123	6,6	0,73	2,3	
– BECKMAN COULTER AU2700	14		0,73	2,7	
– BECKMAN COULTER AU400	56		0,73	2,4	
– BECKMAN COULTER AU480	11		0,73	3,1	
– BECKMAN COULTER AU640	19		0,74	2,1	
– BECKMAN COULTER AU680	20		0,72	1,4	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC séries TG (sans correction)	149	8,0	0,73	4,4	
– BECKMAN COULTER Synchron CX5/CX7	16		0,69	3,6	
– BECKMAN COULTER UniCel DxC 600/600i	74		0,74	4,2	
– BECKMAN COULTER UniCel DxC 800	45		0,73	3,7	
BIOCADE (BIOSYSTEMS), Triglycérides	1	0,1	—	—	
BIOLABO, Triglycérides	4	0,2	—	—	
BIOMERIEUX, Triglycérides PAP 150 & 1000	75	4,0	0,71	6,1	
– ELITECH (VITAL Sc.) Selectra 2/E/XL/Junior	11		0,69	5,6	
– MENARINI (BIOTECNICA) Targa 3000	20		0,69	4,9	
DIAGAM (NANOSENS), Triglycérides	2	0,1	—	—	
DIASYS, Triglycérides FS	78	4,2	0,71	3,3	
– ROCHE Hitachi 717	11		0,72	6,2	
– ROCHE Hitachi 911	19		0,71	3,2	
– ROCHE Hitachi 912	11		0,71	2,0	
– ROCHE Hitachi 917	12		0,69	5,5	
ELITECH, Triglycérides (SL) (mono SL new)	37	2,0	0,77	5,8	
– ELITECH (VITAL Sc.) Selectra 2/E/XL/Junior	22		0,76	4,7	
HORIBA ABX, Pentra/Mlra Triglycérides CP	17	0,9	0,76	3,5	
– HORIBA ABX Pentra 400	14		0,76	3,5	
IDS, Lisa séries Triglycérides	7	0,4	—	—	
MAXMAT SA, Maxmat PL Triglycérides	7	0,4	—	—	
MENARINI, Triglycérides	26	1,4	0,72	4,2	
– MENARINI (BIOTECNICA) Targa 3000	18		0,72	3,9	
RANDOX, Triglycérides	8	0,4	—	—	
ROCHE, Hitachi/Modular P	81	4,3	0,70	2,9	
– ROCHE Modular P/PP/DP	67		0,69	2,8	
ROCHE, Integra/cobas "c" séries TRIGL	439	23,5	0,72	3,1	
– ROCHE cobas c 501 (cobas 6000 series)	300		0,73	2,6	
– ROCHE cobas c 701 / c 502 (cobas 8000 series)	13		0,72	2,1	
– ROCHE Cobas Integra 400/400 +	76		0,70	2,3	
– ROCHE Cobas Integra 800	45		0,69	2,6	
SIEMENS, ADVIA séries	85	4,5	0,75	3,3	
– SIEMENS ADVIA 1650/1800	73		0,74	2,6	
SIEMENS, Dimension séries & Vista TGL	219	11,7	0,67	4,7	
– SIEMENS Dimension ExL	22		0,67	4,2	
– SIEMENS Dimension RxL/RxL Max w/HM	71		0,67	3,2	
– SIEMENS Dimension Vista	31		0,78	4,7	
– SIEMENS Dimension Xpand w/HM	92		0,67	4,1	

SOBIODA, Triglycérides	7	0,4	—	—	
THERMO Sc., Konelab séries Triglycérides	94	5,0	0,74	2,9	
– THERMO Scientific Konelab 20/i	24		0,74	3,0	
– THERMO Scientific Konelab 20XT/i	17		0,74	4,3	
– THERMO Scientific Konelab 30/i & PRIME 30/i	26		0,74	2,9	
– THERMO Scientific Konelab 60/i & PRIME 60/i	27		0,73	2,3	
ENZYMATIQUE: GPO-PAP (sans correction), spectroréflexométrie	225	12,0	0,74	3,4	
ORTHO-CD, Vitros séries	225	12,0	0,74	3,4	
– ORTHO-CD Vitros 250	42		0,77	3,1	
– ORTHO-CD Vitros 350	80		0,75	3,3	
– ORTHO-CD Vitros 5,1 FS (Fusion)	55		0,73	1,5	
– ORTHO-CD Vitros 5600	44		0,72	2,7	

0,55 0,65 0,75 0,85 0,95
 0,5 0,6 0,7 0,8 0,9

5 – HbA_{1c}

Le dosage de ce paramètre a été réalisé par 1360 laboratoires (~ 57 % des participants).

Les méthodes de dosage utilisées sont détaillées dans le tableau VI. Les méthodes CLHP sont préférentiellement employées avec 62 % d'utilisateurs (contre 59 % en 2010). Cette progression se fait au détriment des autres méthodes qui sont moins ou plus utilisées (cas des méthodes CLBP qui ont disparu du marché). Sur les 29 techniques utilisées, 25 étaient certifiées NGSP à la date l'opération.

L'examen du tableau VI montre, à quelques exceptions près, une bonne maîtrise de ces techniques à la concentration testée (~**7,8 %**) comme l'objectivent les CV (< 4 % pour la très grande majorité d'entre-elles). Le groupe des méthodes CLHP est de loin le plus précis avec un CV < 2 %. A l'inverse, les dispositifs les moins précis (CV > 5 %) sont Hitachi/Modular (Roche) et Nycocard (Progen). Pour ce dernier, voir les commentaires ci-dessous.

On peut estimer la justesse des résultats par rapport à la valeur moyenne obtenue par CLHP, même s'il ne s'agit pas *stricto sensu* de la méthode de référence (valeur cible CLHP : **7,7 %**). Sur l'échantillon proposé, un écart de $\pm 0,3$ % d'HbA_{1c} par rapport à cette valeur est constaté pour les dispositifs suivants : Nycocard (Progen), AxSYM (Abbott), Hitachi/Modular (Roche), ADVIA (Siemens), DCA (Siemens) & Dimension (Siemens). Le comportement particulier de Progen Nycocard et d'Abbott AxSYM, déjà observé lors de précédentes enquêtes, est de nouveau confirmé ici. Ces écarts peuvent être gênants pour les adaptations de traitement, si à l'erreur de justesse vient s'ajouter l'erreur de fidélité (dispersion des résultats). C'est le cas en particulier pour les dispositifs AxSYM (Abbott) et Hitachi/Modular (Roche) en raison de leur précision insuffisante.

Il convient cependant de rester prudent avant de conclure que le biais serait aussi observé avec des spécimens frais, un effet matrice étant toujours possible lors de l'utilisation de matériel de contrôle lyophilisé.

Le tableau VI (et sa partie graphique) illustrent ces constatations et permettent néanmoins d'observer qu'une majorité de résultats se situent dans les limites d'acceptabilité.

Commentaires

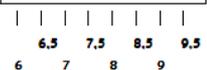
Certains laboratoires utilisateurs du dispositif Progen Nycocard ont déclaré l'échantillon du Contrôle national de qualité « inadapté » ou « impropre » au dosage de l'HbA_{1c} sur leur système. Le fait que l'échantillon soit lyophilisé a pu perturber la réaction de dosage et conduire à des résultats très dispersés. Ces réserves sur la nature de l'échantillon ne permettent pas de porter un jugement sur la dispersion réelle des résultats et donc sur la robustesse de ce dispositif. Ce constat, déjà observé lors des précédentes enquêtes, avait conduit l'ANSM à procéder en 2007 à un contrôle du marché de ce dispositif ; le contrôle réalisé à l'époque sur des échantillons natifs a montré des résultats en accord avec les critères du protocole (rapport disponible sur le site de l'ANSM [\[4\]](#)).

Néanmoins, dans le cadre de l'accréditation réglementaire des laboratoires de biologie médicale, ces laboratoires devront apporter la preuve de la conformité de leur résultat avec des échantillons adaptés.

tableau VI : HbA_{1c} (%) – résultats

HbA _{1c} (%)		H19			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (%)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					6,5 7,5 8,5 9,5 6 7 8 9
TOUTES TECHNIQUES	1360		7,77	2,8	
METHODES CLHP	847	62,3	7,72	1,7	
BIO-RAD, D-10 HbA _{1c} *	202	14,9	7,79	2,2	
BIO-RAD, Variant II TURBO A _{1c} *	118	8,7	7,78	1,5	
BIO-RAD, Variant/Variant II A _{1c} *	72	5,3	7,63	2,3	
BIOCODE HYCEL, Glycomat 3000	2	0,1	—	—	
ELITECH (ARKRAY), ADAMS A _{1c} HA-8180V*	6	0,4	—	—	
MENARINI, HA-8140 auto HPLC	47	3,5	7,81	3,1	
MENARINI, HA-8160 auto HPLC*	120	8,8	7,65	1,3	
TOSOH Bioscience, G7 HPLC*	98	7,2	7,70	1,5	
TOSOH Bioscience, G8 HPLC*	182	13,4	7,72	1,1	
METHODES ELECTROPHORETIQUES	1	0,1	—	—	
SEBIA, Capillarys Hb A _{1c} *	1	0,1	—	—	
METHODES IMMUNOLOGIQUES, mesure fluorimétrique (MEIA)	16	1,2	8,48	4,0	
ABBOTT, AxSYM HbA _{1c} *	16	1,2	8,48	4,0	
METHODES IMMUNOLOGIQUES, mesure turbidimétrique	480	35,3	7,93	3,8	
ABBOTT (THERMO), ARCHITECT "c" séries Multigent HbA _{1c} *	27	2,0	7,77	3,5	
BECKMAN COULTER, AU séries HbA _{1c} *	9	0,7	—	—	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC séries HbA _{1c} 2*	30	2,2	7,79	2,5	
DIASYS, HbA _{1c} F5*	3	0,2	—	—	
ELITECH (SEPPIM), HbA _{1c} *	1	0,1	—	—	
HORIBA ABX, HbA _{1c} WB*	6	0,4	—	—	
ORTHO-CD, Vitros 5,1 F5 %A _{1c} *	9	0,7	—	—	
RANDOX, HbA _{1c}	1	0,1	—	—	
ROCHE, cobas "c" séries A _{1c} -2*/A _{1c} -3*	68	5,0	7,70	2,5	
ROCHE, Hitachi/Modular P HbA _{1c} II*/HbA _{1c} III*	15	1,1	8,01	5,3	
ROCHE, Integra séries A _{1c} -2*/A _{1c} -3*	61	4,5	7,71	2,4	
SIEMENS, ADVIA séries*	10	0,7	8,20	2,5	
SIEMENS, DCA 2000+* / DCA vantage*	136	10,0	8,11	2,6	
SIEMENS, Dimension séries & Vista HA _{1c} */HB _{1c} *	77	5,7	8,15	2,8	
SOBIODA, HbA _{1c}	1	0,1	—	—	
THERMO Sc., Konelab séries HbA _{1c} *	25	1,8	7,68	3,8	
METHODES PAR AFFINITE	16	1,2	9,09	11,5	
BIO-RAD, in2it (I) system A _{1c} test*	5	0,4	—	—	
PROGEN (AXIS-SHIELD), NycoCard HbA _{1c} *	11	0,8	9,27	12,3	

* techniques certifiées NGSP à la date de l'opération.



6 – BNP (Brain Natriuretic Peptide)

Le dosage du peptide natriurétique BNP a été réalisé par 716 laboratoires (30 % des participants). Les techniques utilisées (et leur répartition) sont détaillées dans le tableau VII. Il s'agit d'immunodosages de type « sandwich », non isotopiques et automatisés pour la plupart.

L'examen des résultats met en évidence que, selon le principe de la méthode utilisée, ces techniques conduisent à des résultats différents, engendrant un CV global de 27% (même constat qu'en 2010). En fonction de la technique utilisée, les moyennes de BNP sur l'échantillon C4 vont de **46,4 ng/L** sur Triage (Biosite) à **118,8 ng/L** sur AxSYM (Abbott). La précision du dosage est variable selon les techniques comme le montrent les CV des couples réactif/appareil compris entre 3,7 et 13,9 %.

La partie graphique illustre ces constatations et montre que, pour la plupart des techniques, les résultats se situent dans les limites d'acceptabilité.

La concentration en BNP de l'échantillon C4 était caractérisée par une valeur plutôt basse, inférieure à la valeur du seuil d'exclusion de 100 ng/L, retenue par la HAS [5, 6] et l'ESC [7]. Ainsi un résultat, en dessous de cette valeur seuil (**BNP < 100 ng/L**), en défaveur d'une insuffisance cardiaque (IC) et permettra d'exclure la suspicion d'IC avec une forte probabilité.

Une concentration de **BNP > 400 ng/L** est en faveur d'une IC (IC hautement probable), doit conduire à une consultation spécialisée et constitue une indication à la réalisation d'une échocardiographie.

Un résultat entre 100 et 400 ng/L (zone grise) ne permet pas de faire un diagnostic certain, le patient doit bénéficier d'autres explorations.

Lors de cette enquête, les résultats de l'ensemble des techniques (à l'exclusion de ceux d'Abbott AxSYM) se placent en dessous du seuil de 100 ng/L (seuil d'exclusion) défini par la HAS et l'ESC.

La moyenne du groupe AxSYM (Abbott), à 118,8 ng/L, se situe au-dessus de ce seuil, et se place dans la zone grise. Sous réserve d'absence d'un effet de matrice de l'échantillon, ce décalage n'est pas négligeable pour l'interprétation clinique, si à cette erreur de justesse vient s'ajouter l'erreur de fidélité (dispersion des résultats).

tableau VII : BNP (ng/L) – résultats

BNP (ng/L)		C4			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (ng/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
TOUTES TECHNIQUES	716		70,6	27,4	
CHIMILUMINESCENCE (CLIA)	118	16,5	89,3	5,1	
SIEMENS, ADVIA Centaur systems	115	16,1	89,3	4,7	
– SIEMENS ADVIA Centaur & ADVIA Centaur XP	93		88,8	4,9	
– SIEMENS ADVIA Centaur CP	22		91,0	3,7	
SIEMENS, Dimension Vista LOCI BNP	3	0,4	—	—	
CHIMILUMINESCENCE (CMIA)	197	27,5	67,5	7,7	
ABBOTT, ARCHITECT I systems BNP	197	27,5	67,5	7,7	
– ABBOTT Architect i1000SR & i2000SR	197		67,5	7,7	
EIA, mesure électrochimique	1	0,1	—	—	
ABBOTT, I-STAT BNP	1	0,1	—	—	
– ABBOTT i-STAT analyzer	1		—	—	
EIA, mesure fluorimétrique	53	7,4	118,8	9,1	
ABBOTT, AxSYM BNP	53	7,4	118,8	9,1	
– ABBOTT AxSYM/AxSYM +	53		118,8	9,1	
EIA, mesure luminométrique	146	20,4	89,4	11,1	
BECKMAN COULTER, Triage BNP w/Access, Dxl, LXi systems	146	20,4	89,4	11,1	
– BECKMAN COULTER Access & Access 2	79		87,3	10,4	
– BECKMAN COULTER UniCel DxH 600/600i	11		87,2	13,9	
– BECKMAN COULTER UniCel DxH 600/800	54		93,3	10,4	
IMMUNOCHROMATOGRAPHIQUES	201	28,1	46,4	10,3	
BIOSITE (ALERE), Triage BNP	201	28,1	46,4	10,3	
– BIOSITE (ALERE) Triage Meter systems	201		46,4	10,3	

7 – NT-proBNP (N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide)

Le dosage du peptide natriurétique NT-proBNP a été réalisé par 585 laboratoires (~ 25 % des participants). Les techniques utilisées (et leur répartition) sont détaillées dans le tableau VIII. Là encore, il s'agit d'immunodosages de type « sandwich », non isotopiques et automatisés pour la plupart.

Comme pour le BNP, l'examen des résultats met en évidence que, selon le principe de la méthode utilisée, ces techniques conduisent à des résultats différents. En fonction de la technique utilisée, les moyennes de NT-proBNP sur l'échantillon C4 s'échelonnent de **67,5 ng/L** sur Dimension ExL (Siemens) à **709,9 ng/L** sur Immulite (Siemens).

La précision du dosage est très variable selon les techniques comme le montrent les CV des couples réactif/appareil compris entre 2,5 et 12,3 %.

La partie graphique illustre ces constatations et montre que, pour la plupart des techniques, les résultats se situent dans les limites d'acceptabilité.

La concentration en NT-proBNP de l'échantillon C4 était caractérisée par une valeur plutôt basse, inférieure à la valeur du seuil d'exclusion de **300 ng/L** retenue par la HAS [5, 6] et par l'ESC [7]. Ainsi un résultat de NT-proBNP < **300 ng/L** (seuil d'exclusion) permet d'exclure la suspicion d'IC avec une forte probabilité (IC peu probable).

Une concentration supérieure à la valeur du seuil d'inclusion - l'utilisation de 3 seuils positifs en fonction de l'âge : > **450 ng/L** (< 50 ans), > **900 ng/L** (50-75 ans) et > **1800 ng/L** (> 75 ans) est recommandée - est en faveur d'une IC (IC hautement probable). Elle doit conduire à une consultation spécialisée et constitue une indication à la réalisation d'une échocardiographie.

Une concentration entre les 2 valeurs seuils (zone grise) ne permet pas de trancher (doute diagnostique), le patient doit bénéficier d'autres explorations.

Lors de cette enquête, et au regard des critères retenus par la HAS et l'ESC, seuls les dispositifs Dimension (Siemens), Elecsys (Roche) et Triage (Biosite), avec des moyennes respectivement à 67,5 - 105,3 - 101,2 - 207,0 et 99,3 ng/L, se placent en dessous du seuil d'exclusion de 300 ng/L (IC peu probable) ; les autres techniques se situant dans la zone grise.

Certains laboratoires utilisateurs du kit Vidas (Biomérieux) ont précisé que l'échantillon proposé (plasma EDTA) n'était pas recommandé dans la fiche technique du réactif, en raison de valeurs plus basses de NT-proBNP observées dans le plasma EDTA que dans sérum (sous-estimation des valeurs de NT-proBNP).

tableau VIII : NT-proBNP (ng/L) – résultats

NT-proBNP (ng/L)				C4	
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (ng/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					100 300 500 700 0 200 400 600
TOUTES TECHNIQUES	585		—	—	
CHIMILUMINESCENCE (CLIA)	53	9,1	—	—	
SIEMENS, Dimension ExL LOCI NT-proBNP	14	2,4	67,5	5,8	
– SIEMENS Dimension ExL	14		67,5	5,8	
SIEMENS, Dimension Vista LOCI NT-proBNP	24	4,1	105,3	3,5	
– SIEMENS Dimension Vista	24		105,3	3,5	
SIEMENS, Immulite systems	15	2,6	709,9	6,0	
– SIEMENS Immulite 2000/Immulite 2000 XPi	11		701,2	6,1	
EIA, mesure fluorimétrique	152	26,0	539,9	5,1	
BIOMERIEUX, Vidas NT-proBNP	152	26,0	539,9	5,1	
– BIOMERIEUX mini Vidas	34		546,1	5,4	
– BIOMERIEUX Vidas	118		538,7	5,3	
EIA, mesure fluorimétrique	10	1,7	—	—	
SIEMENS, Stratus CS NT-proBNP monoclonal Testpack	8	1,4	374,5	9,2	
TOSOH (MITSUBISHI), Pathfast NTproBNP	2	0,3	—	—	
EIA, mesure luminométrique	37	6,3	427,3	3,3	
ORTHO-CD, Vitros ECi/ECiQ, 3600, 5600 NTBNP	37	6,3	427,3	3,3	
– ORTHO-CD Vitros 5600	34		427,5	3,3	
EIA, mesure spectrophotométrique	29	5,0	101,2	4,5	
SIEMENS, Dimension séries w/HM PBNP, LPBN	29	5,0	101,2	4,5	
– SIEMENS Dimension RxL/RxL Max w/HM	14		100,7	4,0	
– SIEMENS Dimension Xpand w/HM	15		102,9	6,0	
ELECTROCHIMILUMINESCENCE (ECL)	278	47,5	207,0	3,6	
ROCHE, Elecsys/Modular E/cobas e séries proBNP II	278	47,5	207,0	3,6	
– ROCHE cobas e 411 (cobas 4000 series)	20		207,8	2,5	
– ROCHE cobas e 601 (cobas 6000 series)	176		207,2	3,5	
– ROCHE cobas e 602 (cobas 8000 series)	11		202,9	4,3	
– ROCHE Elecsys 2010	20		205,3	3,0	
– ROCHE Modular E (170)/EE	51		206,2	4,5	
FIA (TRIFMA)	5	0,9	—	—	
RADIOMETER, AQT90 FLEX NT-proBNP	5	0,9	—	—	
IMMUNOCHROMATOGRAPHIQUES	21	3,6	—	—	
ALL DIAG, NT-proBNP automate	1	0,2	—	—	
BIOCENTRIC (NANOGEN), StatusFirst CHF NT-proBNP	5	0,9	—	—	
BIOSITE (ALERE), Triage NT-proBNP	14	2,4	99,3	12,3	
– BIOSITE (ALERE) Triage Meter systems	14		99,3	12,3	
ROCHE, Cardiac proBNP	1	0,2	—	—	
					100 300 500 700 0 200 400 600

Commentaires sur les peptides natriurétiques (PN)

L'hétérogénéité des formes circulantes des PN, associée à des techniques qui croisent au moins en partie avec le précurseur (proBNP), participent à la variabilité des résultats observés entre les différentes techniques de dosages pour un même échantillon. Par ailleurs, des calibrants différents (BNP recombinant ou de synthèse) sont utilisés pour doser le BNP, ce qui peut également contribuer à la dispersion des résultats. Cependant, cet argument ne peut être retenu pour le dosage du NT-proBNP, toutes les techniques utilisant le même calibrant (NT-proBNP de synthèse 1-76).

Bien que les dosages de BNP et de NT-proBNP soient globalement corrélés, la grande dispersion des valeurs ne permet pas de passer indifféremment d'un paramètre à l'autre. Les résultats des dosages de BNP et NT-proBNP ne sont pas interchangeables, leurs concentrations ne pouvant être directement comparées. L'interprétation du dosage doit tenir compte de la technique de mesure. Ceci est rappelé dans les recommandations de la HAS qui « *insiste sur la nécessité de bien distinguer les deux peptides et, dans le cas du suivi d'un patient donné, de toujours prescrire le même peptide natriurétique, dosé dans le même laboratoire (même analyseur) et dans les plus brefs délais après le prélèvement* ».

Les techniques de dosage des PN étant à l'heure actuelle non standardisées (pas de standard international), il reviendra aux cliniciens, comme aux biologistes, d'être très vigilants sur l'interprétation des résultats en fonction du peptide dosé, que ce soit pour un diagnostic ou un suivi thérapeutique.

L'hétérogénéité qualitative et quantitative des formes circulantes des PN laisse entrevoir les difficultés pour standardiser ces dosages par le choix d'un standard international unique et l'élaboration d'une technique de référence.

Liste des abréviations utilisées

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (www.ansm.sante.fr)
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (www.ansm.sante.fr)
CLBP : Chromatographie liquide basse pression.
CLHP : Chromatographie liquide haute performance
CLIA : Chemiluminescence immunoassay
CMIA : Chemiluminescent microparticle immunoassay
ECLIA : Electrochemiluminescence immunoassay
EIA : Enzyme immunoassay
ESC : European society of cardiology (www.escardio.org/)
FIA : Fluorescence immunoassay
HAS : Haute autorité de santé (www.has-sante.fr)
IC : Insuffisance cardiaque
IDMS : Isotope dilution mass spectrometry
MEIA : Microparticle capture enzyme immunoassay
NGSP : National glycohemoglobin standardization program (www.ngsp.org/)
TRIFMA : Time-resolved immunofluorimetric assay

Bibliographie

1. Tukey JW. Exploratory Data Analysis. Addison-Wesley (1977).
2. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) - Rapport du contrôle de marché des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* de dosage de la créatinine : état des lieux, notices et traçabilité. Février 2010. Document téléchargeable sur www.ansm.sante.fr.
3. Haute autorité de santé (HAS) - Rapport d'évaluation technologique « Evaluation du débit de filtration glomérulaire et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte ». Décembre 2011. Document téléchargeable sur www.has-sante.fr.
4. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) - Rapport du contrôle de marché du dispositif médical de diagnostic *in vitro* : Nycocard HbA1c (Axis Shield / Progen). Janvier 2007. Document téléchargeable sur www.ansm.sante.fr.

5. Haute autorité de santé (HAS) - Rapport d'évaluation technologique « Les marqueurs cardiaques dans la maladie coronarienne et l'insuffisance cardiaque en médecine ambulatoire ». Juillet 2010. Document téléchargeable sur www.has-sante.fr.
6. Haute autorité de santé (HAS) - Guide du parcours de soins « Insuffisance cardiaque » Février 2012. Guide téléchargeable sur www.has-sante.fr.
7. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *European Heart Journal* 2008; 29: 2388-2442.