

Contrôle du marché des réactifs de dosage du Cholestérol - LDL

Méthode directe

Jun 2017

SOMMAIRE

I. Contexte

I.1 Saisine CNAMTS

I.2 Référentiels

I.3 Intérêt du C-LDL dans la stratégie thérapeutique

I.4 Méthodes de dosage et nomenclature

II. Bilan des réponses des fabricants

II. 1 Généralités

II. 2 Traçabilité

II. 3 Précision

II. 4 Linéarité et limite de détection

II. 5 Interférences

II. 6 Etude de corrélation

III. Conclusions

Abréviations
En complément
Annexe

I. Contexte

I.1 Saisine de la CNAMTS

La CNAMTS a saisi l'ANSM afin de réaliser un état des lieux des performances revendiquées par les fabricants à partir des notices de leurs réactifs de dosage du cholestérol LDL (C-LDL) sur la base d'un constat du groupe d'experts de biochimie de la commission d'harmonisation des actes de biologie selon lequel les performances analytiques des réactifs de dosage du C-LDL par méthode directe semblent souvent insuffisantes pour un résultat fiable et utilisable par le clinicien.

Le dosage du C-LDL tient une place majeure dans l'établissement du bilan lipidique, dans la décision et le suivi du traitement des maladies cardiovasculaires.

I.2 Référentiels relatifs aux dispositifs

I.2.1 Directive européenne 98/79/CE

Sur le plan réglementaire, les réactifs destinés au dosage du C-LDL ont le statut de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV) et relèvent du marquage CE conformément à la directive 98/79/CE. Ils sont mis sur le marché sous la responsabilité du fabricant.

Ils doivent de ce fait répondre aux exigences essentielles énumérées dans l'annexe I de la directive précitée. Les exigences essentielles consistent notamment à démontrer, en prenant en compte l'état de l'art, des performances en termes de sensibilité, spécificité, exactitude, interférences, limites de détection, répétabilité, reproductibilité, la traçabilité d'étalonnage et à fournir un certain nombre d'informations sur la notice d'instruction. Il s'agit en particulier de la composition du réactif, du type d'échantillon utilisable et de son traitement pré analytique, de la description détaillée de la procédure à suivre, des caractéristiques des performances analytiques, de la traçabilité d'étalonnage.

L'ANSM intervient sur ces dispositifs après leur mise sur le marché, au travers de ses missions de surveillance du marché. L'objectif de cette étude est de faire un état des lieux des réactifs de dosage du C-LDL présents sur le marché français. Ils ont été identifiés à partir de la base de données européenne EUDAMED et d'une recherche sur internet. Il faut noter que cette liste peut ne pas être exhaustive. Les notices d'utilisation des réactifs et des calibrants associés ont été demandées aux fabricants, mandataires ou distributeurs européens.

I.2.2 Recommandations scientifiques : état de l'art

- **Méthode de référence**

Le National Cholesterol Education Program (NCEP) situé aux Etats-Unis, a établi d'une part les niveaux de lipoprotéines et la classification de risque selon leurs taux (après 12h de jeûne) et d'autre part les caractéristiques souhaitables des réactifs pour la détermination du C-LDL : elles doivent correspondre à un biais et un coefficient de variation $\leq 4\%$ par rapport à la méthode de référence.

Il existe en effet pour le dosage du C-LDL une méthode de référence qui est une méthode de β - quantification en 3 étapes dont une ultracentrifugation du sérum, la précipitation des lipoprotéines contenant l'apoB et enfin la quantification du cholestérol dans la fraction supérieure. La concentration de C-LDL est calculée en soustrayant la concentration de cholestérol avant et après précipitation. Cette méthode n'est pas réalisable en routine.

Le Cholesterol Reference Method Laboratory Network (CRMLN), situé aux Etats-Unis, a publié en juin 2006 un protocole de certification destiné aux fabricants qui souhaitent répondre à ces niveaux de performance établi par le NCEP ; il les certifie. Les laboratoires du CRMNL utilisent les méthodes de référence rigoureusement standardisées à la méthode de référence du CDC (Centers for disease Control and Prevention). A noter que le NRS /CHOL (National Reference System of Cholesterol) est l'équivalent du CRMNL.

- **Matériaux de référence**

Situé également aux Etats-Unis le CDC représente le laboratoire de référence qui détient la méthode de référence par ultracentrifugation et attribue ainsi des valeurs aux matériaux de référence pour le C-LDL.

C'est le NIST (National Institute of standards and technology - Standard Reference Material) qui fournit le SRM-1951, matériau de référence destiné à la détermination de la justesse pour les dosages du C-LDL. A ce jour, deux taux sont disponibles pour le dosage du C-LDL : level I (113.2+/- 3.1 mg/dL) et level II (152,6 +/- 3.0 mg/dL).

I.3 Intérêt du dosage du C-LDL dans la stratégie thérapeutique

Le taux de C-LDL est un élément clef de l'exploration d'une anomalie lipidique. Le calcul des proportions entre le C-LDL (principale lipoprotéine athérogène) et le C-HDL (principale lipoprotéine non athérogène) permet d'apprécier le risque athérogène d'un sujet.

• I.3.1 Sur le plan national : HAS et ANSM

Dans sa note de cadrage « Hypercholestérolémie pure et hyper lipémie mixte : prise en charge » publiée en juin 2015, la HAS (Haute autorité de santé) reprend les recommandations de l'ANSM de 2005 (alors Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) sur la stratégie thérapeutique en fonction du risque cardiovasculaire. En prévention primaire, un traitement hypolipémiant est débuté si la concentration cible de C-LDL n'est pas atteinte après 3 mois de règles d'hygiène et diététiques. L'objectif est de réduire le C-LDL en dessous de valeurs définies en fonction du nombre de facteurs de risque chez un patient.

En prévention primaire :
aucun facteur de risque : C-LDL < 2,20 g/l
un facteur de risque : C-LDL < 1,90 g/l
deux facteurs de risque : C-LDL < 1,60 g/l
plus de deux facteurs de risque : C-LDL < 1,30 g/l
haut risque : C-LDL < 1 g/l.
En prévention secondaire : C-LDL < 1 g/l.

Les autres facteurs de risques ne sont pas pris en compte dans ce rapport.

• I.3.2 Recommandations européennes ECS/EAS

L'European Society of Cardiology (ECS) et l'European Atherosclerosis Society (EAS), ont publié le guide thérapeutique des dyslipidémies qui recommande comme objectif la diminution du taux de CLDL en fonction des niveaux de risque.

Valeurs cibles du C-LDL :
Risque faible : C-LDL < 1,90 g/l
Risque modéré : C-LDL < 1,15 g/l
Risque élevé : C-LDL < 1 g/l
Risque très élevé : C-LDL < 0,70 g/l (ou diminué de moitié).

• I.3.3 Recommandations des Etats-Unis

Le NCEP a établi des valeurs limites décisionnelles du C-LDL à partir de données épidémiologiques à partir de dosages standardisés selon la méthode de référence du CDC permettant ainsi l'établissement d'une classification de la prévention et la gestion thérapeutique des cardiopathies ischémiques. A noter que la démarche clinique prend en compte d'autres facteurs qui ne font pas l'objet de ce rapport.

Classification :
ATPIII Classification of LDL (mg/dL). LDL
Cholesterol – Primary Target of Therapy

<100 Optimal
100-129 Near optimal/above optimal
130-159 Borderline high
160-189 High
>190 Very high

130 mg/dL = 3,36 mmol/L
130- 159 mg/dL = 3,36-4,11 mmol/L
160 mg/dL = 4,14 mmol/L

I.4 Les méthodes de dosage et la nomenclature

Le taux de C-LDL peut être déterminé par calcul ou par dosage.

- Le calcul par l'équation de Friedewald est la méthode la plus utilisée. En effet, en France, 82% des laboratoires de biologie médicale (LBM) utilisent cette méthode (d'après les annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale de juin 2012). Pour rappel, l'utilisation de cette formule n'est possible que si le taux de triglycérides (TG) est < 3.4g/L soit 3.9 mmol/L.
- Les méthodes homogènes et automatisées, permettent un dosage direct du C-LDL en bloquant les lipoprotéines ou le cholestérol associé à ces lipoprotéines afin de doser dans un deuxième temps le cholestérol des LDL. Le principe de dosage se base sur une élimination soit par catalase soit par détergent. En théorie elles permettent de doser le C-LDL jusqu'à des concentrations de TG d'environ 7g/L (8 mmol/L).

La nomenclature des actes de biologie médicale (arrêté du 23 février 2016) prévoit l'exploration d'une anomalie lipidique pour permettre de mettre en évidence des anomalies du métabolisme des lipides.

Code acte : 0996

Désignation : SANG : EXPLORATION D'UNE ANOMALIE LIPIDIQUE

Exploration d'une anomalie lipidique (EAL). Cet examen comprend l'ensemble indissociable des analyses suivantes : aspect du sérum, cholestérol total, triglycérides, cholestérol-HDL et le calcul du cholestérol-LDL. -Aspect du sérum, au moment de la décantation du sérum. En cas d'opalescence ou de lactescence, vérifier l'aspect du sérum conservé à 4°C pendant 12 heures; -Cholestérol total (CT); -Triglycérides (TG); -Cholestérol-HDL (C-HDL) : dosage direct du cholestérol-HDL par une méthode enzymatique, standardisée et automatisable ou dosage indirect du cholestérol-HDL dans le surnageant obtenu après précipitation des lipoprotéines contenant de l'apolipoprotéine B. Quand le dosage du cholestérol-HDL est inférieur à 0,77 mmol/L (0,30g/L), le biologiste pourra contrôler ce résultat, en réalisant et cotant, à son initiative, le dosage de l'apolipoprotéine A1 (1603). Un commentaire sur le compte rendu devra alors indiquer le motif de réalisation de ce dosage. -Calcul du cholestérol-LDL (C-LDL) : **quand le taux des triglycérides est inférieur ou égal à 3,9 mmol/L (3,4 g/L), le cholestérol-LDL est exclusivement obtenu par calcul à partir de la formule de Friedewald : $C-LDL=(CT)-(C-HDL)-(TG/2,2)$ pour les dosages exprimés en mmol/L, $C-LDL=(CT)-(C-HDL)-(TG/5)$ pour les dosages exprimés en g/L.** Quand le taux des triglycérides est supérieur à 3,9 mmol/L (3,4 g/L), la formule de Friedewald ne peut plus être appliquée et la concentration du cholestérol-LDL obtenue par cette méthode de calcul est inexacte. Dans ce cas, le biologiste pourra réaliser et coter à son initiative en complément de l'EAL : ***soit le dosage de l'apolipoprotéine B (1602); *soit le dosage du cholestérol-LDL par une méthode directe enzymatique automatisable (2001).** Un commentaire sur le compte rendu devra alors indiquer le motif de réalisation de l'acte 1602 ou 2001. Nota. - Toute prescription partielle de C-HDL amène le biologiste à réaliser - et à coter - l'ensemble des examens de l'EAL (aspect, CT, TG, C-HDL et C-LDL calculé). Les analyses doivent être réalisées sur du sérum prélevé chez un patient à jeun depuis 12 heures. Si le patient n'est pas à jeun, il est nécessaire de différer le prélèvement.

Ainsi, à ce jour, en France, le dosage du C-LDL se limite aux cas où les TG sont > 3.4 g/L soit 3.9 mmol/L.

II Bilan

Ce bilan a été établi à partir des notices d'utilisation des réactifs et des calibrants associés fournies par les fabricants, mandataires ou distributeurs européens.

Il est rapporté sous forme de tableau en **annexe**.

II.1 Généralités

Le constat établi à partir de l'ensemble de ces données est le suivant :

- 12 fabricants pour 24 réactifs et leurs calibrants ont été recensés ;
- le nombre élevé de réactifs pour un même fabricant correspond le plus souvent à des adaptations sur différents analyseurs, mais aussi à des réactifs utilisant des méthodes différentes ;
- la méthodologie est basée sur l'élimination par catalase pour 9 réactifs et par un détergent pour les 15 autres ;
- toutes les notices font référence aux valeurs établies par le NCEP en matière de stratégie thérapeutique. Il est donc cohérent que les réactifs soient traçables sur les matériaux de référence en lien avec ces valeurs ;
- la variabilité des unités de mesure utilisées est à noter : mg/dL et/ou g/L et/ou mmol/L selon les notices et les fabricants.

II.2 Traçabilité

- Calibrant :

Tous les fabricants fournissent un calibrateur associé à leurs réactifs.

- Méthode suivie :

Les modalités de traçabilité sont indiquées de façons différentes selon les notices mais toutes se rapportent au système mis en place par le NCEP, soit par l'intermédiaire de matériaux du NIST, soit par la méthode d'ultracentrifugation.

Ainsi sont indiqués :

- **le SRM 1951b** pour Biolabo et Diasys ;
- **l'ultracentrifugation dans un laboratoire du CDC** pour Biomérieux ;
- **le NCEP CDC** pour Elitech, Human, Siemens, Beckman, Sekisui ;
- **le NRS/CHOL** (National Reference System of Cholesterol) pour Wako et Horiba ;
- **le protocole CRMNL** pour Menarini et Roche.

La totalité du processus de traçabilité conformément au protocole d'évaluation des laboratoires du CRMNL qui permet de vérifier et d'assurer des valeurs de précision n'a pas été suivi pour les réactifs Horiba, ni pour la gamme Dimension Vista de Siemens.

II.3 Précision

Elle est mentionnée pour tous les réactifs. Les taux sont <4% comme recommandé par le CDC, à l'exception des réactifs précités de Horiba et Siemens qui présentent des valeurs >4%.

II.4 Linéarité et limite de détection.

Ces données sont fournies pour l'ensemble des réactifs avec comme limite haute 4 g/L pour la plupart, plus rarement autour de 10 g/L.

II.5 Interférences

Le nombre d'interférences citées varie selon les réactifs.

Parmi les plus citées :

- acide ascorbique
- bilirubine libre et conjuguée
- hémoglobine
- gamma globulines
- triglycérides ou l'intralipide : la valeur la plus basse est de 5 g/L, la plus élevée est de 20g/L. Elle est parfois indiquée à partir des intralipides.

II.6 Etude de corrélation

Les études de corrélation ont été réalisées pour l'ensemble des réactifs, sans remarque particulière à rapporter.

VI. Conclusions

Le tableau ci-dessous résume les données importantes présentes dans les notices des réactifs pour chaque fabricant, à savoir l'indication d'une traçabilité et la valeur de précision en référence aux critères du NCEP ainsi que la valeur de triglycéride à partir de laquelle une interférence est présente et pour laquelle le dosage du C-LDL n'est plus fiable.

	Traçabilité NCEP	Précision <4%	Interférence TG
Beckman	oui	oui	14.6 mmol/L 12.93 g/L
Biolabo	oui	oui	14.6 mmol/L 12.93 g/L
Biomérieux	oui	oui	14.8 mmol/L
Diasys	oui	oui	10 g/L et 5 g/L selon les analyseurs
Elitech	oui	oui	6 g/L
Horiba	en partie	non	7 mmol/L
Human	dans la documentation en anglais sur internet	oui	10 g/L
Menarini	oui	oui	Pas d'interférence jusqu'à 1.50 g/L
Roche	oui	oui	22.6 mmol/L
Sekisui / Abbott	oui	oui	12.9 g/L
Siemens	3/4 analyseurs	3/4 analyseurs	% de d'interférence selon une valeur de TG ou valeur d'intralipide
Wako	oui	oui	10 g/L

En référence à l'état de l'art actuellement représenté par le CDC, c'est-à-dire en termes de traçabilité et de valeur de précision, et au regard des éléments fournis dans les notices par les fabricants, la majorité des réactifs permettant le dosage direct du C-LDL répondent à ces critères et sont donc conformes aux attentes. Dans ce contexte, l'ANSM n'a pas d'élément remettant en cause la conformité de ces dispositifs au regard de la directive européenne 98/79/CE.

Toutefois il est porté à l'attention des biologistes médicaux de prendre en compte la présence des données suivantes dans les notices, lors du choix d'un réactif, afin de garantir une meilleure qualité de dosage :

Informations indispensables dans les notices des réactifs de dosage de C-LDL :

- **traçabilité (protocole CRMNL/ SRM)**
- **valeur de précision <4%**
- **valeur d'interférence des triglycérides compatible avec les recommandations de la nomenclature.**

Abréviations

Bilirubine NC non conjuguée C conjuguée T totale

NCEP National Education Cholesterol Programme

EAL : examen d'une anomalie lipidique

EAS : European Atherosclerosis Society

ECS : European Society of Cardiology C-

LDL: cholesterol LDL

C-HDL : cholestérol HDL

TG : triglycérides

HAS : Haute autorité de Santé

CRMLN : Cholesterol Reference Method Laboratory Network

En complément

<https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/atglance.pdf>

<https://www.cdc.gov/cholesterol/>

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1360516/fr/pour-un-bon-usage-des-statines

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2039802/fr/hypercholesterolemie-pure-et-hyperlipidemie-mixte-prise-en-charge-note-de-cadrage

<https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/39/2999/2414995/2016-ESC-EAS-Guidelines-for-the-Management-of>

[http://ansm.sante.fr/Activites/Controle-national-de-qualite-des-analyses-de-biologie-medecale-CNQ/Bilans-des-operations/\(offset\)/3#paragraph_74429](http://ansm.sante.fr/Activites/Controle-national-de-qualite-des-analyses-de-biologie-medecale-CNQ/Bilans-des-operations/(offset)/3#paragraph_74429)

Annexe
Méthode et performances des réactifs
d'après les données fournies par les fabricants dans les notices

N°	Fabricant/ origine/ distributeur	Libellé commercial	Réactif : méthode/ calibrateur	Traçabilité	Précision	Linéarité/ limite de détection	Interférences	Correlation
1	Beckman Coulter USA	LDLD Cholestérol LDL Systèmes SYNCHRON	détergent	méthodologie de référence du NCEP	1 : 49,9 mg/dL - CV 2,9 % 2 : 211,9 mg/dL - CV 1,8 % 3 : 410,4 mg/dL - CV 1,6 %	10 - 550 mg/dL 0,26 - 14,2 mmol/L	TG > 1293 mg/dL (14,6 mmol/L) Hémoglobine Bilirubine Lipémie 800 mg/dL Acide ascorbique Immunoglobuline IgG	synchron LX n=102 et r=0,99
		LDL Cholesterol Calibrator	calibrateur	valeur calibrateur fournie par US CDC LDL-Cholesterol reference method				
2		LDL sur AU analyseurs LDL- Cholesterol	catalase	valeurs du calibrateur fournies par le US CDC LDL-cholesterol reference method.	n= 60 1,57 mmol/L, CV=2,71% 2,63 mmol/L, CV=2,34% 3,70 mmol/L, CV=2,68%	entre 0,26 et 10,3 mmol/L (10 et 400 mg/dL)	Ictère Hémolyse Ascorbate TG < 11,3 mmol/L	AU600 vs test LDL C r= 0,966, n= 134
3	Biolabo FR	CHOLESTEROL- LDL Méthode directe	détergent	Calibrant traçable sur SRM 1951b titré au CDC <i>(pas de notice CAL fournie)</i>	n= 40 0,981 g/L, CV : 2,27 % 1,427 g/L, CV : 1,95 % 2,073 g/L, CV : 1,73 %	de 0,07 à 9,00 g/l (0,18 à 23 mmol/L)	Bilirubine conjuguée et T Hémoglobine Acide ascorbique TG > 12,93 g/l Gamma-globulines	Méthode de comparaison dédiée-MCD n= 54, r= 0,958
4	Biomérieux SA FR	LDL Cholestérol Direct (C-LDL Dir)	détergent	renvoi au CAL	n=40 (mmol/L) 2,54 CV=2,27% 3,96 CV=1,95% 5,36 CV=1,73%	0,17 à 25,6 mmol/l (de 0,066 à 9,91 g/l ou 6,6 à 991 mg/l)	Héolyse TG <14,8 mmol/l Bilirubine totale et NC Acide ascorbique Gamma globulines	vs l'ultracentrifugation. n=54 r= 0,958.
		LDL Cholestérol Direct calibrateur (C LDL Dir CAL) Solution de calibration	calibrateur	Titre déterminé par rapport au gold standard titré par ultracentrifugation au laboratoire pacific BioMetrics Inc, certifié CDC				
5	Diasys GmbH GE	LDL-C Select FS* BioMajesty	catalase	Calibrant NIST-SRM-1951 Niveau 2	[mmol/L] Ech 1 : 1,76, CV 1,38% Ech 2 : 2,50, CV 1,15% Ech 3 : 3,08 CV 1,85%	jusqu'à 4 g/L LDL-C	Acide ascorbique Hémoglobine Bilirubine conjuguée et NC TG <10 g/L	n=29 r= 0,997 DiaSys LDL-C Select FS Hitachi 917 vs DiaSys LDL-C Select FS BioMajesty
6		LDL-C Select FS* Automate ouvert	catalase	Calibrant NIST-SRM-1951 Niveau 2	n=20 1,08 g/L, CV : 1,29 % 1,35 g/l, CV : 1,45 %	0,01 et 4,0g/L (0,03 - 10,3 mmol/L)	Acide ascorbique Bilirubine libre et C Hémoglobine TG < 10g/L	n=50, r = 0,993 autre méthode
7		LDL-C Select FS* Response 920	catalase	Calibrant NIST-SRM-1951 Niveau 2	n=20 0,74 g/L, CV : 2,04 % 1,15 g/L, CV : 1,79 % 1,47 g/L, CV : 1,77 %	10 mg/L LDL-C jusqu'à 4 g/L LDL-C	Acide ascorbique Bilirubine conjuguée et NC Hémoglobine TG < 5g/L	n=112 r= 0,997 DiaSys LDL-C Select FS (Hitachi 917) vs DiaSys LDL-C Select FS (respons@920)
		TruCal Lipid	calibrateur	NIST SRM 1951b Level 2				

N°	Fabricant/ origine/ distributeur	Libellé commercial	Réactif : méthode/ calibrateur	Traçabilité	Précision	Linéarité/ limite de détection	Interférences	Correlation
8	Elitech SAS FR	CHOLESTEROL LDL SL 2G pour automate ELITech Clinical System Selectra	détergent	méthode de référence du CDC	2,54 mmol/L, CV : 3,4 % 3,1 mmol/L, CV : 2,3 % 4,18 mmol/L, CV : 3,3 %	pour ELITech Clinical System Selectra Junior de 15 à 700 mg/dL (0,39 - 18,10 mmol/L) limite : 1,1 mg/dL (0,03 mmol/L)	Bilirubine conjuguée et NC TG < 600 mg/dL (6,78 mmol/L) Hémoglobine	n=60 r= 0,985 autre réactif par détergent sélectif
		CHOLESTEROL LDL SL 2G CALIBRATOR	calibrateur	valeur est définie par rapport à la méthode de référence recommandée par le CDC				
9	HORIBA FR	LDL Direct CP ABX PENTRA 400	détergent	<i>pas d'information</i>	mmol/l 1,57 - CV % = 5,59 mmol/l 1,92 - CV % = 6,39 mmol/l 1 4,05 - CV % = 3,94 mmol/l 2 4,95 - CV % = 4,04	de 0,04 mmol/l à 10 mmol/l.	Hémoglobine TG à 7mmol/l Bilirubine totale et D	n=99 r2 = 0,9883 vs réactif commercialisé protocole NCCLS.
10		LDL Direct CP PENTRA C200	détergent	le dosage n'a pas été testé ni certifié pour répondre aux critères de laboratoire CRMNL.	Précision totale 1,22 mmol/L, CV : 3,43 % 1,62 mmol/L, CV : 5,22 % 2,69 mmol/L, CV : 4,49 % 3,28 mmol/L, CV : 2,83 % 4,79 mmol/L, CV : 3,64%	0,14 à 10 mmol/L (5,42 à 387 mg/dL)	Hémoglobine Lipémie : 200,0 mg/dL Bilirubine totale et D	n=93 vs réactif commercialisé r²=0,9861
10		LDL Direct CP PENTRA C400	détergent	le dosage n'a pas été testé ni certifié pour répondre aux critères de laboratoire CRMNL.	1,57 mmol/L, CV : 5,59 % 1,92 mmol/L, CV : 6,39 % 4,05 mmol/L, CV : 3,94 % 4,95 mmol/L, CV : 4,04 % 4,79 mmol/L, CV : 3,64%	0,04 à 9,5 mmol/L	Hémoglobine TG : 7 mmol/L Bilirubine totale et D	n=122 r²=0,9963 vs réactif commercialisé
11		ABX Pentra LDL Cal	calibrateur	valeur théorique déterminée par des procédures traçables par rapport au NRS/CHOL (National reference system of cholesterol)				
12	Human GE	LDL CHOLESTEROL liquicolor	catalase	<i>pas d'info dans la notice , mais dans la doc en anglais accessible sur internet : traçabilité selon le CDC. Notice du calibrateur non fournie.</i>	152 mg/dL CV : 0,70 % 151 mg/dL CV : 0,43 % 145 mg/dL CV : 1,37 % <i>(dans la doc en anglais)</i>	Jusqu'à 1000 mg/dL <i>(dans la documentation sur internet : 2mg/dL limité inférieure)</i>	TG > 1000 mg/dL	<i>doc sur internet : vs Roche-BM , n=150 r= 0,938</i>
13	MENARINI IT	CHOLESTEROL LDL DIRECT (LDL)	catalase	étalon HDL-C/LDL-C recommandé , valeurs assignées selon les recommandations du "LDL C Method Evaluation Protocol for Manufacturers du CRMNL <i>pas d'envoi de notice du HDLC/LDLC</i>	(mmol/l) 2.52 , CV(%) 2.05 3.96, CV(%) 2.21 5.34, CV(%) 1,58	Concentration minimum à 0,07 mmol/l (27,1mg/l) jusqu'à 22,2 mmol/l (8,60g/l)	Acide ascorbique Bilirubine libre et C TG <2,50 g/L Intralipid	vs autres méthodes r=0,99 n=40
14	Roche Diagnostics GmbH GE	COBAS LDLC3 LDL-Cholesterol Gen.3 pour cobas c 311, c 501/502	détergent	répond aux objectifs du NCEP (National Cholesterol Education Program) avec un CV global < 4 %, une erreur systématique ≤ 4 % par rapport à la méthode de référence et une erreur analytique globale ≤ 12 %	2.69 mmol/L , CV : 2.3 % 5.02 mmol/L , CV : 2.1 % 0,316 mmol/L, CV : 2.5 % 3.03 mmol/L , CV : 2.1 % 8.14 mmol/L , CV : 1.9 % 3.71 mmol/L, CV : 2.1 % 13.7 mmol/L , CV : 2.0 %	0,10-14,2 mmol/L (3,87-549 mg/dL)	Bilirubine conjuguée et NC Hémoglobine TG ≤ 22,6 mmol/L (2000mg/dL) Paracétamol Acide ascorbique	Hitachi cobas c 501/ Hitachi cobas c 701 n=167 r= 0,999

N°	Fabricant/ origine/ distributeur	Libellé commercial	Réactif : méthode/ calibrateur	Traçabilité	Précision	Linéarité/ limite de détection	Interférences	Correlation
15		COBAS LDLC3 LDL-Cholesterol Gen.3 pour cobas c 701/702	détergent		2,66 mmol/L , CV : 2,0 % 5,07 mmol/L , CV : 1,5 % 0,305 mmol/L , CV : 2,3 % 2,86 mmol/L , CV : 0,9 % 3,63 mmol/L , CV : 0,8 % 8,21 mmol/L , CV : 0,9 % 13,8 mmol/L , CV : 0,9 %	0,10 mmol/L (3,87 mg/dL)	Bilirubine conjuguée et NC Hémoglobine TG ≤ 22,6 mmol/L (2000mg/dL) Paracétamol Acide ascorbique	Hitachi cobas c 501/Hitachi cobas c 701 n=167 r= 0,999
16		COBAS LDL-C Cholesterol plus 2nd generation pour cobas c 111	détergent	NCEP (National Cholesterol Education Program) de 1995 avec un CV global < 4 %, une erreur systématique ≤ 4 % par rapport à la méthode de référence et une erreur analytique globale ≤ 12 %.	2,63 mmol/L , CV : 1,3 % 4,65 mmol/L , CV : 1,7 % 1,85 mmol/L , CV : 3,0 % 7,65 mmol/L , CV : 1,6 %	0,10-14,2 mmol/L (3,86-548 mg/dL)	Bilirubine conjuguée et NC Hémoglobine Lipémie jusqu'à un indice L de 300	Cobas 111/Integra 400 n=118 r=0,999
17		COBAS substrat LDLC3 LDL-Cholesterol Gen.3 pour COBAS INTEGRA 400 plus	détergent	répond aux objectifs NCEP avec un CV global < 4 %, une erreur systématique ≤ 4 % par rapport à la méthode de référence et une erreur analytique globale ≤ 12 %.	2,69 mmol/L , CV : 2,3 % 5,07 mmol/L , CV : 1,9 % 0,294 mmol/L , CV : 3,3 % 3,02 mmol/L , CV : 2,1 % 3,71 mmol/L , CV : 2,0 % 8,38 mmol/L , CV : 2,0 % 14,0 mmol/L , CV : 2,1 %	0,10-14,2 mmol/L (3,87-549 mg/dL)	Bilirubine conjuguée et NC Hémoglobine TG ≤ 22,6 mmol/L Paracétamol Acide ascorbique	Hitachi Cobas c501 / Integra 400 plus n=169 r=0,999
18		COBAS LDL-C plus 2nd generation Cholestérol LDL sans prétraitement pour Roche/Hitachi MODULAR P et D	détergent	NCEP CV global < 4 %, une erreur systématique ≤ 4 % par rapport à la méthode de référence et une erreur analytique globale ≤ 12 %. Traçabilité: méthode standardisée par rapport à bêtaquantification d'après les recommandations du protocole de certification « LDL Cholesterol Method Certification Protocol for Manufacturers	1,95 mmol/L , CV : 1,03 % 4,66 mmol/L , CV : 1,18 % 2,27 mmol/L , CV : 0,94 % 4,65 mmol/L , CV : 0,82 %	0,078-14,2 mmol/L (3-550 mg/dL ou 0,03-5,5 g/L)	Bilirubine conjuguée et NC Hémoglobine TG < 1200 mg/dL Acide ascorbique Paracétamol	Roche/Hitachi 911 vs méthode de bêta-quantification n=47 r= 0,970
		COBAS C.f.a.s. Lipids	calibrateur	Standardisées sur des analyseurs Roche à l'aide de réactifs et du calibrateur de référence Roche,				
	Abbott Laboratories CA Distributeur : Abbott Diagnostics	direct LDL (Architect)	calibrateur	méthode de référence des CDC pour le C-LDL				
19	Sekisui Diagnostics PEI Inc. CA Abbott	Direct LDL Architect	détergent	renvoi à la notice du calibrateur	mg/dl m=89 CV 2,2% m=178 CV 2,2%	entre 1 et 800 mg/dl (0,03 à 20,69 mmol/l)	TG >1 293 mg/dL Acide ascorbique Bilirubine (conjuguée et NC) Gammaglobuline Hémoglobine	n=49 r=0,99 vs autre méthode au détergent

N°	Fabricant/ origine/ distributeur	Libellé commercial	Réactif : méthode/ calibrateur	Traçabilité	Précision	Linéarité/ limite de détection	Interférences	Correlation
20	Siemens Healthcare Diagnostic Inc USA	Dimension Vista System Flex reagent cartridge LDLC	détergent	la méthode n'a pas été certifiée par le protocole d'évaluation de la méthode du C-LDL des laboratoires du CRMNL. (calibrateur associé : lipid cal)	intra-laboratoire 1,30 mmol/L, 4% 2,82 mmol/L, 4% 3,75 mmol/L, 4%	1-300 mg/dl [0.03-7.77 mmol/l]	Triglycérides à 3000 mg/dL (+43%) Hémoglobine Bilirubine indirecte et D Lipémie 1000 mg/dL	Système Dimension RxL n=159 r=0,992
		Calibrant Cholestérol HDL/LDL (advia)	calibrateur	valeurs rapportées à la standardisation de chaque dosage spécifique. (renvoi à la notice du réactif)				
21		ADVIA Chemistry Systems Cholestérol LDL direct (DLDL)	catalase	peut être rapportée à la méthode de référence du CDC par corrélation des échantillons des patients. Les valeurs attribuées au calibrateur biochimique Cholestérol HDL/LDL ADVIA peuvent être rapportées à cette standardisation.	Advia 1200 Niveau 2,8, CV : 1,7 % Niveau 4,0, CV : 1,2 % Niveau 5,5, CV : 1,8 % Advia 1650/1800 Niveau 2,7, CV : 0,8 % Niveau 4,0, CV : 0,6 % Niveau 4,8, CV : 0,7 % Advia 2400 Niveau 2,7, CV : 0,6 % Niveau 4,0, CV : 0,5 % Niveau 4,7, CV : 0,5 %	de 0 à 1000 mg/dL (de 0 à 25,9 mmol/L)	Advia 1200 Bilirubine conjuguée et NC Hémoglobine Lipémie 500 mg/dL Advia 1650/1800 Bilirubine conjuguée et NC Hémoglobine Intralipid 436mg/dl Triglycérides 1009 mg/dL Ascorbate Advia 2400 Bilirubine conjuguée et NC Hémoglobine Intralipid 650 mg/dL	Advia 1200 vs Advia 1650 n=300, r= 0,998 Advia 1650/1800 vs hitachi 717, n= 120, r= 0,995 Advia 2400 vs Advia 1650, n=307, r= 0,998
22		ADVIA Chemistry XPT LDL Cholesterol Direct (DLDL)	catalase	s'appuie sur la méthode de référence CDC via une corrélation d'un échantillon de patient. Les valeurs assignées des calibrateurs ADVIA Chemistry HDL/LDL Cholesterol sont dérivées de cette réglementation normative.	n=60 1,41 mmol/L, CV : 1,6 % 2,44 mmol/L, CV : 1,9 % 3,64 mmol/L, CV : 1,7 % 8,22 mmol/L, CV : 1,4 %	8,0-1000,0 mg/dL (0,21- 25,90 mmol/L)	Bilirubine conjuguée et NC Hémoglobine Triglycérides à 1000 mg/dL (11,3mmol/L) : -10%	vs Advia 2400, n=129, r= 1,0000 vs Advia 1800, n=129, r=0,999
		Dimension Vista System LIPID CAL	calibrateur	méthode de référence du NCEP				
		Dimension clinical chemistry system ALDL CAL	calibrateur	valeurs traçables selon la méthode de référence par bêta quantification NCEP pour le LDL-C.				
23		Dimension clinical chemistry system Flex reagent cartridge	détergent	méthode certifiée par protocole d'évaluation de la méthode CLDL par le CRMNL (recommande calibrateur ADL)	CQ HDL Plus® 4.34 (2.55) % 3.38 (2.83) % 1.04 (1.95) % Pool 1 : 2.72 (2.57%) Pool 2 : 3.62 (2.22%)	5 – 300 mg/dl [0.13 – 7.8 mmol/l]	Bilirubine indirecte Lipémie de 1000 mg/dL (<10%) Hémoglobine	1/ N-geneous™ LDL C n=122, r= 0,997 2/ Bêta-quantification n+49, r= 0,982 (méthode certifiée du CRMNL)
	Wako Chemicals GmbH GE Sobioda	LDL-C Calibrator	calibrateur	basé sur la méthode de référence US CDC LDL-C				

N°	Fabricant/ origine/ distributeur	Libellé commercial	Réactif : méthode/ calibrateur	Traçabilité	Précision	Linéarité/ limite de détection	Interférences	Correlation
24		LDL-C L-TYPE Méthode enzymatique de protection sélective	catalase	valeurs du calibrateur définies selon le protocole de référence établi pour le cholestérol (NRS/CHOL)	(mg/ dl) 126,2, 0,60% (mg/ dl) 225,8, 0,54%	0,01 g/l (1 mg/dl) jusqu'à 400 mg/dl	Acide ascorbique Bilirubine libre et C Hémoglobine TG>1000mg/dl	vs. méthode de référence (beta-quantification): n= 60, r = 0,983 vs. Test phase homogène : n= 60, r = 0,986