

Annales du Contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie Médicale

- Acide urique
- Glucose
- Urée
- Créatinine
- Calcium total
- Sodium
- Potassium
- Protéines totales
- Cholestérol total
- Triglycérides

- HbA_{1c}

Jean-Marc HATTCHOUEL (Afssaps – Saint-Denis)
 Alain DAUNIZEAU (CH Lens)
 Jacques de GRAEVE (CHU Toulouse)
 Philippe GILLERY (CHU Reims)

	07BIO1	07BIO2
Expédition	28/03/07	17/10/07
Clôture	23/04/07	12/11/07
Edition des comptes-rendus individuels	16/07/07	31/01/08
Paramètres contrôlés :	B7 : Acide urique, Glucose, Urée, Créatinine, Calcium total, Sodium, Potassium, Protéines totales, Cholestérol total, Triglycérides. H14 : HbA _{1c}	B8 : Glucose, Créatinine, Calcium total, Sodium, Potassium. H15 : HbA _{1c}
Nombre de laboratoires concernés*	3826	3766
Nombre de laboratoires participants**	3685	3666

* Laboratoires ayant déclaré à l'Afssaps 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 des opérations

Les opérations 07BIO1 et 07BIO2 ont eu lieu respectivement en mars et octobre 2007. L'évaluation de la qualité a porté, d'une part sur des analyses de biochimie courante (échantillons B7 et B8), d'autre part sur le dosage de l'HbA_{1c} (échantillons H14 et H15).

Pour certains dosages très courants (acide urique, glucose, urée, sodium, potassium, protéines totales, cholestérol total et triglycérides), les résultats obtenus sont dans l'ensemble corrects. Deux réserves doivent cependant être formulées. D'une part, des améliorations en terme de justesse des techniques sont souhaitables par un meilleur raccordement à la méthode de référence internationale. D'autre part, l'étude des dispersions inter-laboratoires constatées montre qu'un certain nombre de techniques apparaît mal maîtrisé par les laboratoires, et que des mesures correctives doivent être apportées.

En revanche, la qualité des résultats obtenus pour le dosage de la créatinine et du calcium total est insuffisante. Dans le cas de la créatinine, les résultats sont globalement très insuffisants en terme de justesse et de dispersion, en particulier dans les valeurs basses (sérum B7). L'harmonisation des techniques utilisées dans les laboratoires s'impose pour ce paramètre essentiel de l'évaluation de la fonction rénale. Le dosage du calcium total n'est pas complètement maîtrisé, notamment en raison de problèmes d'adaptation sur les systèmes dits « ouverts », où la dispersion des résultats reste importante. A l'inverse, les systèmes dits « fermés » fournissent des résultats plus homogènes.

Le dosage de l'HbA_{1c} paraît maîtrisé par la majorité des laboratoires. Cette situation s'explique en grande partie par l'utilisation majoritaire de techniques de dosage chromatographiques (CLHP notamment) ou immunologiques standardisées. La plupart d'entre elles permettent un suivi correct des patients diabétiques.

Echantillons B7 et B8 – Biochimie générale

Echantillons H14 et H15 – Dosage de l'HbA_{1c}

Définition des échantillons

1 – Echantillons B7 & B8

Il s'agit de sérums d'origine humaine, sous forme lyophilisée, à deux niveaux de concentrations différents pour dosage des paramètres de biochimie suivants : acide urique, glucose, urée, créatinine, calcium total, sodium, potassium, protéines totales, cholestérol total, triglycérides.

2 – Echantillons H14 & H15

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

Avant l'envoi aux laboratoires, les caractéristiques de chaque matériel de contrôle, la concentration des analytes à doser, ainsi que la stabilité des échantillons de contrôle ont été vérifiées par deux 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 technique :

- élimination des valeurs aberrantes (ex : erreurs grossières) sur l'effectif brut (n) par la méthode de Tukey.
- calcul de la valeur cible (mTr) et de l'effectif tronqué (nTr), c'est-à-dire moyenne et effectif obtenus après 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) ; de plus, la concordance entre valeur cible et médiane est vérifiée.
- l'écart-type (sTr) et le coefficient de variation (CVTr) 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.

Dans les tableaux, les résultats sont présentés par groupe technique, par technique ou appareil lorsque le nombre d'utilisateurs est supérieur ou égal à 10. Sur la partie graphique : l'amplitude des barres horizontales représente l'étendue $mTr \pm 2 sTr$; les traits verticaux figurant de part et d'autre de la moyenne générale délimitent la zone d'acceptabilité « toutes techniques », calculée en fonction des limites acceptables.

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). Le tableau I rassemble les limites acceptables retenues.

Dans les comptes-rendus individuels, ces mêmes limites acceptables sont utilisées pour apprécier les résultats obtenus par chaque laboratoire.

tableau I – Limites acceptables utilisées (en %)

Paramètres	B7	B8	H14	H15
Acide urique	16,0	/	/	/
Glucose	12,0	9,0	/	/
Urée	20,0	/	/	/
Créatinine	20,0	14,0	/	/
Calcium total	4,6	4,6	/	/
Sodium	4,0	3,6	/	/
Potassium	7,0	6,0	/	/
Protéines totales	10,0	/	/	/
Cholestérol total	10,0	/	/	/
Triglycérides	20,0	/	/	/
HbA _{1c}	/	/	10,0	15,0

Résultats des participants

1 – Acide urique

Le dosage de l'acide urique a été réalisé par 3328 laboratoires ; ce chiffre est comparable à celui observé en 2006.

L'ensemble des résultats est présenté dans le tableau II. Les techniques de dosage de ce substrat sont toutes enzymatiques et mettent en œuvre l'action d'une uricase. On note peu d'évolution par rapport à 2006 : la popularité des différents groupes est semblable à celle constatée en 2006.

L'examen du tableau II suggère peu de commentaires. Les résultats sont, pour l'ensemble, corrects avec une dispersion inter-laboratoires faible (5,1% de CV sur l'ensemble des résultats). Les moyennes des techniques sont proches (comprises entre 166,7 et 193,1 $\mu\text{mol/l}$ pour une moyenne générale d'environ 180 $\mu\text{mol/l}$) et les CV sont compris entre 2,2 et 8,8%.

Le tableau II illustre ces constatations : la comparaison de l'amplitude des barres horizontales aux limites acceptables de l'ensemble des résultats (les deux traits verticaux de part et d'autre de la moyenne générale) montre la faible dispersion de certains groupes, ainsi que les écarts de justesse.

tableau II : Acide urique (µmol/l) – résultats (sérum B7)

Acide urique (µmol/l)			B7			
Techniques ou appareils	n	%	nTr	mTr (µmol/l)	CVTr (%)	mTr +/- 2 sTr
						120 160 200 240 100 140 180 220 260
TOUTES TECHNIQUES	3328		<i>3066</i>	178,6	5,1	
URICASE, mesure UV 293 nm	316	9,5	<i>284</i>	187,5	2,4	
Dade Behring, Dimension séries	315	9,5	284	187,5	2,4	
URICASE-CATALASE, mesure UV 340 nm	36	1,1	<i>34</i>	177,6	7,0	
bioMérieux, Ac. urique Enzymatique UV 120	36	1,1	34	177,6	7,0	
URICASE-POD CHROMOGENE + AOD, mesure spectrophotométrique	1244	37,4	<i>1117</i>	178,3	4,0	
Biocade (Biosystems), Acide urique	3	0,1	3	—	—	
Diasys, Acide urique FS TOOS	10	0,3	10	193,1	7,5	
Elitech, Uric Acid SL (avec AOD)	54	1,6	46	177,3	5,8	
Horiba ABX, Pentra/Mira Uric Acid CP	63	1,9	56	188,8	4,1	
Menarini, Uric Acid (avec AOD)	52	1,6	47	182,6	5,6	
Olympus, AU systems	57	1,7	51	186,2	3,2	
Poles, Hitachi séries Ac. urique Plus biréactif	41	1,2	34	187,5	3,2	
Randox, Acide urique (avec AOD)	19	0,6	19	179,8	4,2	
Roche, Hitachi/Modular	287	8,6	257	173,4	2,3	
Roche, Integra/cobas [c] séries Ac. urique v2 (UA2)	410	12,3	381	176,4	2,5	
Thermo Scientific, Konelab séries Ac. urique (AOX)	242	7,3	210	187,1	2,9	
URICASE-POD CHROMOGENE, mesure spectrophotométrique	1216	36,5	<i>1074</i>	180,0	5,0	
Abbott (Rolf Greiner), Alcyon 300/i	8	0,2	6	—	—	
Abbott, Architect [c] systems	95	2,9	87	179,7	2,9	
Beckman Coulter, Synchron/DxC séries	217	6,5	200	182,4	2,2	
Biocode Hycel, Lisa séries Acide urique	91	2,7	85	168,3	8,8	
Biogene, Acide urique	5	0,2	5	—	—	
Biolabo, Acide urique	30	0,9	27	182,3	5,8	
bioMérieux, Ac. urique Enzymatique PAP 150	321	9,6	290	175,2	6,2	
Diasys, Acide urique FS	34	1,0	29	183,7	5,6	
Elitech, Uric Acid mono SL	59	1,8	56	171,8	7,1	
Maxmat, Maxmat PL Acide urique	15	0,5	14	166,7	7,1	
Olympus, AU systems	138	4,1	123	186,1	2,9	
Poles, Hitachi séries Ac. urique biréactif	78	2,3	69	176,6	5,5	
Randox, Acide urique	17	0,5	16	182,3	7,9	
Siemens, Advia séries	70	2,1	66	186,7	2,5	
Siemens, Express	5	0,2	5	—	—	
Sobioda, Acide urique	9	0,3	8	—	—	
Thermo Scientific, Acide urique Trinder	6	0,2	6	—	—	
Thermo Scientific, Konelab séries Ac. urique (TBHBA)	16	0,5	15	184,9	3,6	
URICASE-POD CHROMOGENE, mesure spectrorélectométrique	501	15,1	<i>459</i>	169,3	3,1	
Ortho-CD, Vitros séries	500	15,0	459	169,3	3,1	
Roche, Reflotron	1	0,0	1	—	—	
						120 160 200 240 100 140 180 220 260

2 – Glucose

Lors de la dernière opération de 2007 (tableau IV), on compte 3352 laboratoires ayant réalisé le dosage du glucose ; contre 3465 l'année précédente, soit une baisse d'environ 3% des laboratoires ayant effectué le dosage.

L'ensemble des résultats est présenté dans les tableaux III et IV. Les techniques utilisées par les laboratoires pour doser ce paramètre sont toutes enzymatiques.

Elles mettent en œuvre (tableau IV) :

- soit l'action de la glucose oxydase (près de 63% d'utilisateurs) et différentes modalités de quantification : réaction indicatrice avec lecture colorimétrique (42,8%), lecture réflectométrique (15,5%) ou mesure directe de la consommation d'oxygène (4,3%),

- soit l'action de l'hexokinase (près de 37% d'utilisateurs).

Ces pourcentages sont peu différents de ceux constatés en 2006.

L'examen des tableaux III et IV appelle peu de commentaires ; globalement, les résultats sont de bonne qualité comme le montre le CV toutes techniques, respectivement à 3,4% sur le sérum B7 (concentration basse en glucose ~ 2,95 mmol/l), et à 3,0% sur le sérum B8 (concentration moyenne en glucose ~ 6,12 mmol/l).

Les tableaux III et IV illustrent ces constatations et montrent la faible dispersion de certains groupes, ainsi que les écarts de justesse. On peut remarquer que toutes les techniques mettant en œuvre l'hexokinase présentent des dispersions faibles sans erreur de justesse.

tableau III : Glucose (mmol/l) – résultats (sérum B7)

Glucose (mmol/l)	B7						
	Techniques ou appareils	n	%	nTr	mTr (mmol/l)	CVTr (%)	mTr +/- 2 sTr
							2,4 2,8 3,2 3,6 2,2 2,6 3 3,4 3,8
TOUTES TECHNIQUES	3388		<i>2982</i>	2,95	3,4		
GLUCOSE OXYDASE - ELECTRODE, mesure consommation O2	134	4,0	<i>124</i>	2,93	3,0		
Beckman Coulter, Synchron/DxC séries Glucose GOD-électrode O2	131	3,9	<i>121</i>	2,93	3,0		
Nova Biomedical, Nova analyseurs	1	0,0	<i>1</i>	—	—		
GLUCOSE OXYDASE - POD CHROMOGENE, mesure UV point final	1508	44,5	<i>1338</i>	2,98	3,8		
Biocade (Biosystems), Glucose (GOD-PAP)	3	0,1	<i>3</i>	—	—		
Biocode Hysel, Lisa séries Glucose	65	1,9	<i>59</i>	3,06	4,3		
Biogene, Glucose (GOD-PAP)	6	0,2	<i>6</i>	—	—		
Biolabo, Glucose	31	0,9	<i>28</i>	3,10	4,5		
bioMérieux, Glucose RTU	376	11,1	<i>338</i>	2,98	4,4		
Biotech, Glucose	1	0,0	<i>1</i>	—	—		
Diasys, Glucose GOD FS	47	1,4	<i>42</i>	3,02	3,0		
Elitech, Glucose (GOD-PAP)	120	3,5	<i>105</i>	2,95	3,6		
Horiba ABX, Pentra/Mira Glucose PAP CP	62	1,8	<i>57</i>	2,86	3,8		
Maxmat, Maxmat PL Glucose (GOD-PAP)	16	0,5	<i>13</i>	3,26	2,4		
Menarini, Glucose (GOD-PAP)	61	1,8	<i>55</i>	3,01	3,2		
Olympus, AU systems Glucose (GOD-PAP)	9	0,3	<i>9</i>	—	—		
Poles, Hitachi séries Glucose (GOD-PAP)	126	3,7	<i>103</i>	2,93	2,8		
Randox, Glucose (GOD-PAP)	39	1,2	<i>35</i>	3,05	4,1		
Roche, Hitachi/Modular Glucose GOD-PAP	209	6,2	<i>184</i>	2,92	2,5		
Siemens, Advia séries Glucose (GOD-PAP)	63	1,9	<i>54</i>	3,12	2,7		
Siemens, Express Glucose (GOD-PAP)	2	0,1	<i>2</i>	—	—		
Sobioda, Glucose	17	0,5	<i>17</i>	2,99	4,8		
Thermo Scientific, Glucose (GOD)	8	0,2	<i>8</i>	—	—		
Thermo Scientific, Konelab séries Glucose (GOD-POD)	240	7,1	<i>214</i>	2,99	2,7		
GLUCOSE OXYDASE - POD CHROMOGENE, spectroréflexométrie	524	15,5	<i>468</i>	2,96	3,4		
Menarini, Spotchem	1	0,0	<i>1</i>	—	—		
Ortho-CD, Vitros séries	515	15,2	<i>460</i>	2,96	3,4		
Roche, Reflotron	8	0,2	<i>8</i>	—	—		
HEXOKINASE, mesure UV cinétique	6	0,2	<i>5</i>	—	—		
Abbott (Roff Greiner), Alcyon 300/i	6	0,2	<i>5</i>	—	—		
HEXOKINASE, mesure UV point final avec blanc	1182	34,9	<i>1084</i>	2,93	3,4		
Abbott, Architect [c] systems	94	2,8	<i>82</i>	2,92	1,9		
Beckman Coulter, Synchron/DxC séries Glucose HK	91	2,7	<i>80</i>	2,90	2,5		
Dade Behring, Dimension séries	317	9,4	<i>283</i>	2,99	2,9		
Olympus, AU systems Glucose (HK)	185	5,5	<i>178</i>	3,02	2,4		
Roche, cobas [c] séries Glucose HK	81	2,4	<i>72</i>	2,92	2,5		
Roche, Hitachi/Modular Gluco-quant HK	80	2,4	<i>67</i>	2,92	1,9		
Roche, Integra séries Glucose HK	329	9,7	<i>296</i>	2,83	2,3		
Siemens, Express Glucose (HK)	2	0,1	<i>2</i>	—	—		
HEXOKINASE, mesure UV point final sans blanc	18	0,5	<i>16</i>	2,97	3,6		
Diasys, Glucose Hexokinase FS	5	0,1	<i>5</i>	—	—		
Randox, Glucose Hexokinase (HK)	1	0,0	<i>1</i>	—	—		
Siemens, Advia séries Glucose (HK)	3	0,1	<i>3</i>	—	—		
Thermo Scientific, Konelab séries Glucose (HK)	7	0,2	<i>7</i>	—	—		

2,4 2,8 3,2 3,6
2,2 2,6 3 3,4 3,8
| | | | | |

tableau IV : Glucose (mmol/l) – résultats (sérum B8)

Glucose (mmol/l)			B8			
Techniques ou appareils	n	%	nTr	mTr (mmol/l)	CVTr (%)	mTr +/- 2 sTr
						5.5 6.5 7.5 5 6 7
TOUTES TECHNIQUES	3352		2992	6,12	3,0	+ +
GLUCOSE OXYDASE - ELECTRODE, mesure consommation O2	144	4,3	135	6,05	2,4	+ +
Beckman Coulter, Synchron/DxC séries Glucose (GOD-électrode)	141	4,2	132	6,04	2,3	+ +
Nova Biomedical, Nova analyseurs	1	0,0	1	—	—	
GLUCOSE OXYDASE - POD CHROMOGENE, mesure UV point final	1434	42,8	1276	6,26	3,3	+ +
Biocade (Biosystems), Glucose (GOD-PAP)	6	0,2	6	—	—	
Biocode Hycel, Lisa séries Glucose	60	1,8	54	6,44	3,5	+ +
Biogene, Glucose (GOD-PAP)	6	0,2	6	—	—	
Biolabo, Glucose	33	1,0	30	6,35	3,5	+ +
bioMérieux, Glucose RTU	355	10,6	310	6,19	3,1	+ +
Diasys, Glucose GOD FS	69	2,1	61	6,25	2,3	+ +
Elitech, Glucose (GOD-PAP)	119	3,6	101	6,20	3,7	+ +
Horiba ABX, Pentra/Mira Glucose PAP CP	61	1,8	60	6,27	4,0	+ +
Maxmat, Maxmat PL Glucose (GOD-PAP)	17	0,5	17	6,52	4,7	+ +
Menarini, Glucose (GOD-PAP)	64	1,9	58	6,31	3,7	+ +
Olympus, AU systems Glucose (GOD-PAP)	9	0,3	9	—	—	
Poles, Hitachi séries Glucose (GOD-PAP)	86	2,6	77	6,17	3,3	+ +
Randox, Glucose (GOD-PAP)	39	1,2	37	6,42	2,9	+ +
Roche, Hitachi/Modular Glucose GOD-PAP	172	5,1	152	6,14	2,0	+ +
Siemens, Advia séries Glucose (GOD-PAP)	74	2,2	71	6,50	3,5	+ +
Siemens, Express Glucose (GOD-PAP)	2	0,1	2	—	—	
Sobioda, Glucose	7	0,2	7	—	—	
Thermo Scientific, Konelab séries Glucose (GOD-POD)	244	7,3	222	6,34	2,4	+ +
GLUCOSE OXYDASE - POD CHROMOGENE, spectrorélectométrie	519	15,5	462	5,96	2,1	+ +
Menarini, Spotchem	1	0,0	1	—	—	
Ortho-CD, Vitros séries	512	15,3	457	5,96	2,1	+ +
Roche, Reflotron	6	0,2	6	—	—	
HEXOKINASE, mesure UV cinétique	5	0,1	5	—	—	
Abbott (Roff Greiner), Alcyon 300/i	5	0,1	5	—	—	
HEXOKINASE, mesure UV point final avec blanc	1220	36,4	1108	6,09	2,2	+ +
Abbott, Architect [c] systems	107	3,2	95	6,09	1,4	+ +
Beckman Coulter, Synchron/DxC séries Glucose HK	87	2,6	77	6,01	2,2	+ +
Dade Behring, Dimension séries	317	9,5	281	6,13	2,0	+ +
Olympus, AU systems Glucose (HK)	186	5,5	168	6,20	2,1	+ +
Roche, cobas [c] séries Glucose HK	237	7,1	206	6,02	1,7	+ +
Roche, Hitachi/Modular Gluco-quant HK	88	2,6	77	6,05	2,0	+ +
Roche, Integra séries Glucose HK	196	5,8	180	6,04	2,1	+ +
Siemens, Express Glucose (HK)	2	0,1	2	—	—	
HEXOKINASE, mesure UV point final sans blanc	23	0,7	21	6,19	2,3	+ +
Diasys, Glucose Hexokinase FS	7	0,2	7	—	—	
Randox, Glucose Hexokinase (HK)	1	0,0	1	—	—	
Siemens, Advia séries Glucose (HK)	5	0,1	5	—	—	
Thermo Scientific, Konelab séries Glucose (HK)	9	0,3	8	—	—	

5.5 6.5 7.5
5 6 7
| | | | |

3 – Urée

On compte 3332 laboratoires ayant réalisé le dosage de l'urée ; chiffre comparable à celui observé en 2006.

L'ensemble des résultats est présenté dans le tableau V. Les techniques de dosage actuellement utilisées sont toutes enzymatiques et mettent en œuvre l'action d'une uréase. Elles sont toutes basées sur la transformation par l'uréase de l'urée en ammoniacque qui est dosé selon différentes modalités :

- soit par la méthode de Berthelot : il s'agit d'une technique colorimétrique ancienne où l'ammoniacque forme en présence d'un indicateur un dérivé coloré qui est mesuré par spectrophotométrie (0,5% d'utilisateurs) ;
- soit par couplage à une autre enzyme (la glutamate deshydrogénase) avec mesure UV en point final ou en cinétique (près de 81% d'utilisateurs) ou par spectrorélectométrie (15,4% d'utilisateurs) ;
- soit par conductimétrie sur les systèmes Beckman Coulter Synchron/DxC (3% d'utilisateurs).

Ces pourcentages sont très peu différents de ceux observés en 2006.

L'examen du tableau V suggère peu de commentaires : les résultats sont dans l'ensemble corrects (CV de 6,2% pour une concentration moyenne de 3,3 mmol/l). On peut noter toutefois les CV importants (> 8%) observés avec la technique "uréase-Berthelot", et avec quelques techniques en UV cinétique. La partie graphique du tableau V illustre ces constatations et montre la faible dispersion de la très grande majorité des groupes, ainsi que la justesse très relative des techniques bioMérieux (Urea-kit S 180/1000) et Sobioda.

tableau V : Urée (mmol/l) – résultats (sérum B7)

Techniques ou appareils	n		B7			mTr +/- 2 sTr
	n	%	nTr	mTr (mmol/l)	CVTr (%)	
TOUTES TECHNIQUES	3332		2943	3,3	6,2	
UREASE - BERTHELOT, mesure spectrophotométrique	15	0,5	11	3,4	11,8	
bioMérieux, Urea-kit S 180/1000 (Berthelot)	13	0,4	9	3,5	12,1	
Diasys, Urée CT FS (Berthelot)	2	0,1	2	—	—	
UREASE - ELECTRODE, mesure par conductimétrie	95	2,9	83	3,0	5,3	
Beckman Coulter, Synchron/DxC séries électrode sélective	95	2,9	83	3,0	5,3	
UREASE, mesure spectrorélectométrique	513	15,4	481	3,1	4,7	
Ortho-CD, Vitros séries BUN/UREA	509	15,3	480	3,1	4,7	
Roche, Reflotron	4	0,1	4	—	—	
UREASE, mesure UV cinétique	2681	80,5	2402	3,3	5,9	
Abbott (Rolf Greiner), Alcyon 300/i	6	0,2	6	—	—	
Abbott, Architect [c] systems	95	2,9	84	3,3	3,1	
Beckman Coulter, Synchron/DxC séries UV cinétique	126	3,8	115	3,5	3,2	
Biocade (Biosystems), Urée/BUN UV	15	0,5	13	3,6	8,4	
Biocode Hycel, Lisa séries Urée UV	61	1,8	55	3,4	8,8	
Biogene, Urée UV	7	0,2	7	—	—	
Biolabo, Urée UV cinétique	30	0,9	27	3,4	6,5	
bioMérieux, Urée cinétique UV 250/800	355	10,7	316	3,4	5,5	
Dade Behring, Dimension séries	306	9,2	275	3,2	5,9	
Diasys, Urée FS (UV)	50	1,5	46	3,4	6,7	
Elitech, Urée UV (SL)	115	3,5	98	3,4	6,4	
Horiba ABX, Pentra/Mira Urea CP	57	1,7	51	3,4	4,1	
Maxmat, Maxmat PL Urée UV cinétique	17	0,5	13	3,6	3,1	
Menarini, Urea (UV)	68	2,0	60	3,5	6,3	
Olympus, AU systems	184	5,5	165	3,3	3,6	
Poles, Hitachi séries Urée UV cinétique	112	3,4	97	3,2	5,7	
Randox, Urée UV cinétique	39	1,2	34	3,3	5,5	
Roche, Hitachi/Modular	278	8,3	253	3,4	4,7	
Roche, Integra/cobas [c] séries Urée (UREAL)	407	12,2	355	3,2	3,3	
Siemens, Advia séries	66	2,0	62	3,5	4,2	
Siemens, Express	6	0,2	6	—	—	
Sobioda, Urée UV cinétique	10	0,3	10	3,2	16,6	
Thermo Scientific, Konelab séries Urée	251	7,5	225	3,3	6,8	
Thermo Scientific, Urée (Urea Reagent)	6	0,2	6	—	—	

4 – Créatinine

Lors de la dernière opération de 2007 (tableau VII), on compte 3337 laboratoires ayant effectué le dosage de la créatinine ; contre 3450 l'année précédente, soit une baisse d'environ 3% des laboratoires ayant réalisé ce dosage.

L'ensemble des résultats est présenté dans les tableaux VI et VII. La créatinine est dosée en faisant appel soit à des techniques colorimétriques (réaction de Jaffé), utilisées par la très grande majorité des laboratoires (environ 81% d'utilisateurs), soit à des techniques enzymatiques (environ 19% d'utilisateurs). Peu d'évolution dans les pratiques des laboratoires, puisque ces pourcentages sont peu différents de ceux observés en 2006.

L'examen des tableaux VI et VII conduit aux constatations suivantes :

- La dispersion inter-laboratoires dépend des techniques et des concentrations mesurées.
- Sur le sérum à concentration de créatinine basse (~ 49 $\mu\text{mol/l}$) (tableau VI), les résultats apparaissent très hétérogènes, avec une grande variabilité d'une technique à l'autre, comme en témoigne la dispersion inter-laboratoires des résultats (CV sur l'ensemble des résultats : 14%). Cette dispersion est plus affirmée pour le groupe des méthodes utilisant la technique de Jaffé. Le biais et la dispersion sont aggravés par l'existence de techniques dites « compensées », mettant en œuvre une déduction de la réaction liée aux chromogènes non spécifiques. Autre constat d'insatisfaction, les moyennes des techniques s'échelonnent entre 37 et 60 $\mu\text{mol/l}$ et les CV entre 3,1 et 20,8% (CV médian : 10%). Quelques techniques, le plus souvent installées sur des systèmes fermés, fournissent des résultats plus homogènes (CV \leq 7%). Le tableau VI objective ces constatations et montre à l'évidence la très grande dispersion de certains groupes, ainsi que les écarts de justesse (de - 27% à + 21% de la moyenne « toutes techniques »).
- Sur le sérum à concentration de créatinine élevée (~ 210 $\mu\text{mol/l}$) (tableau VII), les résultats sont meilleurs en terme de justesse, le seul écart notable étant la moyenne affichée par la technique de type Jaffé proposée par la société Thermo (186,3 $\mu\text{mol/l}$, soit un écart de -10% par rapport à la moyenne « toutes techniques »). Si l'on exclut cette technique, les moyennes sont relativement proches, comprises entre 196,4 et 216,5 $\mu\text{mol/l}$. Les CV sont compris entre 2,1 et 7,2% pour un CV moyen à 4,2%, les trois quarts des techniques présentant un CV < 5%. Le tableau VII illustre ces constatations et montre la dispersion de certains groupes, ainsi que les écarts de justesse.

Au vu de ces résultats, on peut constater qu'il reste des progrès importants à faire en terme à la fois de précision et de justesse des techniques, en particulier dans les valeurs basses. Ces différences non négligeables entre les techniques de dosage posent problème lors de l'utilisation du résultat de créatinine sérique pour l'estimation de la fonction rénale en particulier par le calcul de la clairance de la créatinine (notamment par la formule de Cockcroft-Gault). L'impact clinique d'une telle variabilité, que pourrait diminuer l'utilisation des seules méthodes enzymatiques, est plus qu'évident (impact sur ajustement posologique de médicaments, définition de l'insuffisance rénale chronique) et très dommageable.

En conclusion, la transférabilité des résultats entre les laboratoires doit être assurée. Cet objectif passe par un raccordement de l'ensemble des techniques vis-à-vis d'une méthode de référence, telle que la spectrométrie de masse avec dilution isotopique (DI-SM). Le but est d'harmoniser des techniques utilisées afin d'assurer la comparabilité des résultats entre laboratoires. Le choix du dispositif par chaque laboratoire doit prendre en compte cette traçabilité.

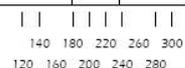
L'hétérogénéité ou l'absence de standardisation des techniques, ainsi que l'évolution des recommandations internationales et nationales (NKDEP et HAS) en matière de diagnostic et de suivi de l'insuffisance rénale, ont conduit l'Afssaps à mettre en place un contrôle du marché portant sur les notices des dispositifs de dosage de la créatinine. Ce contrôle s'inscrit dans une démarche globale conduite par plusieurs institutions (HAS, LNE) et sociétés savantes (Société de Néphrologie, Société Française de Biologie Clinique) afin de garantir une cohérence entre les résultats de créatinine et les recommandations d'actions thérapeutiques.

tableau VI : Créatinine (µmol/l) – résultats (sérum B7)

Créatinine (µmol/l)		B7				
Techniques ou appareils	n	%	nTr	mTr (µmol/l)	CVTr (%)	mTr +/- 2 sTr
						20 40 60 80 10 30 50 70
TOUTES TECHNIQUES	3373		3092	49,4	13,6	
CHIMIQUE, mesure spectrorélectométrique	1	0,0	1	—	—	
Menarini, Spotchem	1	0,0	1	—	—	
COLORIMETRIE (réaction de JAFFE), mesure UV cinétique	2727	80,8	2559	49,1	14,9	
Abbott (Rolf Greiner), Alcyon 300/i	9	0,3	9	—	—	
Abbott, Architect [c] systems Jaffé	96	2,8	89	51,9	5,6	
Beckman Coulter, Synchron/DxC systems	228	6,8	216	50,6	7,6	
Biocade (BioSystems), Créatinine Jaffé	2	0,1	2	—	—	
Biocode Hycel, Lisa séries	104	3,1	95	50,1	12,4	
Biogene, Créatinine Jaffé	5	0,1	5	—	—	
Biolabo, Créatinine	29	0,9	29	42,5	19,9	
bioMérieux, Créatinine cinétique Jaffé	278	8,2	243	46,2	14,3	
Dade Behring, Dimension séries	316	9,4	294	44,3	10,5	
Diasys, Créatinine FS Jaffé	36	1,1	34	56,3	11,9	
Elitech, Créatinine Jaffé	110	3,3	97	46,3	11,8	
Horiba ABX, Mira Créatinine Jaffé	18	0,5	17	36,9	20,9	
Horiba ABX, Pentra 400 Créatinine Jaffé	44	1,3	39	59,6	5,3	
Menarini, Créatinine (CREA), Jaffé)	75	2,2	67	56,7	10,2	
Olympus, AU Chemistry systems Jaffé	194	5,8	174	57,0	3,1	
Poles, Hitachi séries Jaffé	113	3,4	99	50,9	14,5	
Randox, Créatinine Jaffé	34	1,0	31	59,1	11,2	
Roche, Hitachi/Modular Jaffé	163	4,8	138	45,0	6,6	
Roche, Hitachi/Modular Jaffé, cinétique compensée	139	4,1	118	43,9	4,3	
Roche, Integra séries Jaffé (CREAJ)	252	7,5	224	42,2	5,5	
Roche, Integra/cobas [c] séries Jaffé gen. 2 (CREJ2)	130	3,9	117	42,9	4,5	
Siemens, Advia séries Jaffé	64	1,9	62	58,8	15,3	
Siemens, Express	11	0,3	9	49,1	6,8	
Sobioda, Créatinine Jaffé	18	0,5	19	49,3	15,3	
Thermo Scientific, Konelab séries Créatinine Jaffé	241	7,1	208	58,8	7,3	
COLORIMETRIE (réaction de JAFFE), mesure UV point final	5	0,1	4	—	—	
Maxmat, Maxmat PL Créatinine Jaffé pf	2	0,1	1	—	—	
ENZYMATIQUE, mesure spectrophotométrique (UV)	5	0,1	5	—	—	
Randox, Créatinine Enzymatique UV	1	0,0	1	—	—	
Siemens, Advia séries Enzymatic UV	4	0,1	4	—	—	
ENZYMATIQUE, mesure spectrophotométrique (VIS)	97	2,9	88	43,8	10,5	
Diasys, Créatinine PAP FS Enzymatic	9	0,3	9	—	—	
Elitech, Créatinine PAP SL Enzymatic	4	0,1	4	—	—	
Maxmat, Maxmat PL Créatinine PAP (Enzymatic)	13	0,4	12	40,3	16,8	
Roche, Hitachi/Modular CREA plus, enzymatic (PAP)	4	0,1	4	—	—	
Roche, Integra/cobas [c] séries Enzymatic (CREP2)	29	0,9	27	42,6	5,9	
Thermo Scientific, Konelab séries Créatinine Enzymatic	34	1,0	27	46,9	6,4	
ENZYMATIQUE, mesure spectrorélectométrique	520	15,4	464	50,7	7,9	
Ortho-CD, Vitros séries	513	15,2	456	50,8	7,7	
Roche, Réflotron	7	0,2	7	—	—	

tableau VII : Créatinine (μmol/l) – résultats (sérum B8)

Techniques ou appareils	n		B8			mTr +/- 2 sTr
	n	%	nTr	mTr (μmol/l)	CVTr (%)	
TOUTES TECHNIQUES	3337		2937	207,7	4,2	
CHIMIQUE, mesure spectrorélectométrique	1	0,0	1	—	—	
Menarini, Spotchem	1	0,0	1	—	—	
COLORIMETRIE (réaction de JAFFE), mesure UV cinétique	2710	81,2	2369	206,3	4,3	
Abbott (Rolf Greiner), Alcyon 300/i	9	0,3	8	—	—	
Abbott, Architect [c] systems Jaffé	110	3,3	98	205,9	1,9	
Beckman Coulter, Synchron/DxC systems	233	7,0	222	216,5	3,1	
Biocade (BioSystems), Créatinine Jaffé	4	0,1	4	—	—	
Biocode Hycel, Lisa séries	93	2,8	84	214,9	4,1	
Biogene, Créatinine Jaffé	4	0,1	3	—	—	
Biolabo, Créatinine	31	0,9	29	206,1	5,6	
bioMérieux, Créatinine cinétique Jaffé	259	7,8	227	211,3	4,7	
Dade Behring, Dimension séries	317	9,5	286	204,0	2,5	
Diasys, Créatinine FS Jaffé	64	1,9	62	211,5	5,6	
Elitech, Créatinine Jaffé	114	3,4	101	211,8	6,4	
Horiba ABX, Mira Créatinine Jaffé	56	1,7	51	204,1	5,0	
Menarini, Créatinine (CREA), Jaffé)	81	2,4	73	208,1	3,7	
Olympus, AU Chemistry systems Jaffé	194	5,8	177	211,7	2,1	
Poles, Hitachi séries Jaffé	84	2,5	77	203,8	7,2	
Randox, Créatinine Jaffé	32	1,0	28	208,0	6,2	
Roche, Hitachi/Modular Jaffé	133	4,0	115	204,1	2,7	
Roche, Hitachi/Modular Jaffé, cinétique compensée	136	4,1	123	204,1	2,2	
Roche, Integra séries Jaffé (CREAJ)	168	5,0	151	204,0	3,0	
Roche, Integra/cobas [c] séries Jaffé gen. 2 (CREJ2)	239	7,2	216	202,0	3,3	
Siemens, Advia séries Jaffé	68	2,0	58	206,8	2,8	
Siemens, Express	9	0,3	8	—	—	
Sobioda, Créatinine Jaffé	14	0,4	14	216,0	6,3	
Thermo Scientific, Konelab séries Créatinine Jaffé	245	7,3	215	186,3	5,0	
COLORIMETRIE (réaction de JAFFE), mesure UV point final	2	0,1	2	—	—	
Maxmat, Maxmat PL Créatinine Jaffé pf	1	0,0	1	—	—	
ENZYMATIQUE, mesure spectrophotométrique (UV)	12	0,4	12	197,4	5,8	
Randox, Créatinine Enzymatique UV	1	0,0	1	—	—	
Siemens, Advia séries Enzymatique UV	11	0,3	11	196,4	5,8	
ENZYMATIQUE, mesure spectrophotométrique (VIS)	87	2,6	79	206,4	3,5	
Diasys, Créatinine PAP FS Enzymatic	9	0,3	9	—	—	
Elitech, Créatinine PAP SL Enzymatic	4	0,1	4	—	—	
Maxmat, Maxmat PL Créatinine PAP (Enzymatic)	14	0,4	14	202,1	4,9	
Roche, Hitachi/Modular CREA plus, enzymatic (PAP)	4	0,1	4	—	—	
Roche, Integra/cobas [c] séries Enzymatic (CREP2)	25	0,7	23	205,2	3,3	
Thermo Scientific, Konelab séries Créatinine Enzymatic	31	0,9	27	208,5	2,5	
ENZYMATIQUE, mesure spectrorélectométrique	517	15,5	454	212,6	2,8	
Ortho-CD, Vitros séries	511	15,3	449	212,6	2,8	
Roche, Réflotron	6	0,2	6	—	—	



5 – Calcium total

Le dosage de cet analyte, fréquemment mesuré en biologie médicale, a été réalisé par 3247 laboratoires lors de la dernière opération de 2007 (tableau IX) ; contre 3369 l'année précédente, soit une baisse de près de 4% des laboratoires ayant effectué ce dosage. La concentration sérique de ce constituant fait l'objet d'une régulation fine qui explique la limite étroite entre résultats normaux et valeurs pathologiques. Son utilisation implique donc une très grande qualité analytique du dosage.

L'ensemble des résultats est présenté dans les tableaux VIII et IX. Les techniques colorimétriques ont la faveur de la grande majorité des laboratoires avec près de 95% d'utilisateurs. Trois colorants sont très utilisés : l'ortho-crésol-phtaléine (OCP) utilisé par 42% des laboratoires, suivi par l'arsenazo III (environ 43% d'utilisateurs) et le bleu de méthyl thymol (environ 9% d'utilisateurs). Les techniques avec électrodes sélectives sont utilisées par 5% des laboratoires, tandis que les techniques physiques (photométrie de flamme, spectrométrie d'absorption atomique) sont mises en œuvre par moins de 1% des laboratoires. Ces pourcentages sont peu différents de ceux observés en 2006.

L'examen des tableaux VIII et IX suggère quelques remarques et montre que la détermination de la calcémie présente quelques difficultés :

- On peut noter tout d'abord que des CV proches sont obtenus pour les principaux groupes techniques, pour les deux niveaux de concentration, à l'exception de la colorimétrie au bleu de méthyl thymol qui affiche une dispersion plus importante sur le sérum de concentration basse (B7).
- L'examen par groupe technique fait apparaître que la colorimétrie au bleu de méthyl thymol conduit aux CV les plus élevés (3,6% sur B7 et 3,0% sur B8), tandis que la colorimétrie à l'OCP et à l'arsenazo III affiche des CV inférieurs à 3% sur les deux sérums. Enfin, les techniques utilisant des électrodes sélectives (Beckman Coulter/Synchron en particulier) et la technique arsenazo III sur Ortho-CD/Vitros conduisent aux CV les plus bas ($CV \leq 2\%$ sur les deux sérums). Ces deux derniers systèmes analytiques sont fermés.
- Pour une technique donnée, la dispersion inter-laboratoires témoigne des difficultés rencontrées par certains laboratoires pour le dosage de ce paramètre. En effet, si l'on en juge par l'étude des CV, compris entre 1,6 et 5,5% pour le sérum B7 et entre 1,6 et 4,0% pour le sérum B8, certaines techniques apparaissent moins homogènes que d'autres. Par ailleurs, les systèmes fermés paraissent générer moins de dispersion.

La partie graphique des tableaux VIII et IX illustre ces constatations : la comparaison de l'amplitude des barres verticales aux limites acceptables de l'ensemble des résultats (les deux traits horizontaux de part et d'autre de la moyenne générale) montre à l'évidence la dispersion importante de certains groupes, ainsi que les écarts de justesse. Ces résultats sont insuffisants au regard des besoins cliniques.

Le dosage du calcium est un de ceux pour lesquels une technique de référence et un matériau de référence certifié existent depuis longtemps, sans que l'on puisse toutefois en constater les bénéfices. En effet, la volonté d'obtenir des analyseurs « polyvalents » a conduit à l'adaptation de techniques colorimétriques peu robustes. L'amélioration de la qualité doit passer par une meilleure maîtrise des conditions opératoires (notamment qualité de l'eau), parfois des procédures particulières d'entretien d'éléments mécaniques (notamment pour les sondes ou les cuvettes afin de remédier à divers événements aléatoires) peuvent être nécessaires.