

Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale

Biochimie

12BIO2

Décembre 2012

Créatinine
Fer
Ferritine

BNP
NT-proBNP

Septembre 2014

Jean-Marc HATTCHOUEL (ANSM)
Jacques DE GRAEVE (CHU - Toulouse),
Alain DAUNIZEAU (CHU - Lens)

Expédition : 28/11/2012

Clôture : 24/12/2012

Edition des comptes rendus individuels : 10/04/2013

Paramètres contrôlés :

- **B17 : Créatinine (+ évaluation de la fonction rénale), Fer, Ferritine**
- **C5 : BNP, NT-proBNP**

Nombre de laboratoires concernés* : 1787

Nombre de laboratoires participants** : 1697

* 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 12BIO2 réalisée en décembre 2012, a porté sur les examens suivants : créatinine, fer, ferritine, BNP, NT-proBNP. Sur les 1787 laboratoires inscrits pour cette opération, 1697 ont participé pour une ou plusieurs de ces analyses. De plus, il était demandé d'effectuer une évaluation de la fonction rénale, comme en routine, avec le résultat de la créatinine obtenu et les renseignements cliniques fourni avec l'échantillon.

L'échantillon pour la biochimie générale était un sérum lyophilisé et celui pour les peptides natriurétiques (BNP, NT-proBNP), un plasma lyophilisé.

Le dosage de la créatinine a montré des résultats satisfaisants à la concentration testée (~ 150 µmol/L) en termes de précision des techniques. Quelques écarts ont été observés, liés à un comportement particulier de l'échantillon avec la technique Ortho-CD Vitros (effet de matrice) ou à des modes de calibration différents (Thermo Konelab, Beckman Coulter AU). Cette opération a permis par ailleurs de réaliser un état des lieux des estimateurs utilisés en routine par les laboratoires pour évaluer la fonction rénale :

- calcul de la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft-Gault ;
- et/ou estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) selon la (les) formule(s) MDRD, CKD-EPI.

Le dosage du fer sérique a posé peu de problèmes aux laboratoires. Les résultats sont satisfaisants.

Le dosage de la ferritine apparaît maîtrisé par les laboratoires. La précision des techniques est satisfaisante, mais des écarts entre les valeurs moyennes des différentes trousse ont été observés. Un standard international recommandé par l'OMS existe. Une harmonisation de la traçabilité des valeurs attribuées aux étalons pour calibrer les trousse paraît souhaitable et doit être garantie par l'étalon international de niveau supérieur actuellement disponible (IS 94/572).

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 B17

Il s'agit d'un sérum d'origine humaine, sous forme lyophilisée, pour le dosage des paramètres de biochimie suivants : Créatinine, Fer, Ferritine.

Les informations suivantes étaient fournies avec l'échantillon B17 :

« Echantillon B17 : sérum prélevé à jeun chez une femme de race blanche de 29 ans, taille = 175 cm, poids = 60 kg.

Nous vous demandons d'effectuer une évaluation de la fonction rénale, comme en routine, avec le résultat de la créatinine obtenu pour cet échantillon :

- calcul de la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft-Gault ;
- et/ou estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) selon la (les) formule(s) MDRD, CKD-EPI.

Pas d'interprétation demandée pour cet échantillon. ».

2 – Echantillon C5

Il s'agit d'un plasma d'origine humaine, recueilli sur 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 $\pm 2ET$; les traits verticaux figurant de part et d'autre de la cible délimitent les limites d'acceptabilité, calculées en fonction des limites acceptables utilisées. Ces limites sont appliquées à la valeur cible de l'ensemble des résultats (valeur consensuelle des participants), lignes en pointillés, et/ou à l'intérieur de chaque groupe de techniques ou appareil (groupes de pairs), traits pleins. La valeur cible pour l'estimation du biais est la valeur consensuelle des participants ou, le cas échéant, la valeur de référence.

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	B17	C5
Créatinine	10 %	/
Fer	9 %	/
Ferritine	20 %	/
BNP	/	20 %
NT-proBNP	/	20 %

Résultats des participants

1 – Créatinine

Le dosage de la créatinine a été réalisé par 1532 laboratoires (82 % des participants).

La majorité des techniques de dosage actuelles sont de type « Jaffé » : 74 % d'utilisateurs contre 78 % en 2011 (tableau II). Les techniques enzymatiques semblent de plus en plus utilisées (26 % contre 22 % en 2011) : cette progression concerne plus particulièrement les dispositifs autres que VITROS (Ortho-CD), ce dernier étant plutôt en recul (~ 10% contre 12 % en 2011 et 14 % en 2010).

La valeur de créatinine déterminée par la méthode de référence GC-IDMS pour cet échantillon B17 était de **146,9 ± 2,1 µmol/L**.

Sur cet échantillon, l'analyse des résultats a mis en évidence un comportement particulier du spécimen de contrôle avec la technique VITROS. Pour ce groupe utilisateur, en effet, la valeur moyenne de créatinine était de **73 µmol/L**, soit un biais négatif d'environ - **50%** par rapport à la valeur de référence GC-IDMS (tableau II, figure 1). Ce comportement particulier a fait l'objet d'une remontée auprès de la société ORTHO-CD. Les investigations et les études complémentaires menées par cette société ont confirmé l'exactitude de la méthode VITROS CREA pour la prédiction des taux de créatinine sur des échantillons de patients et l'absence de commutabilité de l'échantillon B17 avec l'usage des plaques VITROS CREA (effet « matrice » du spécimen de contrôle avec la technique VITROS).

Si l'on exclut la technique VITROS qui dosait plus bas, cette concentration (~**147 µmol/L**) a posé, dans l'ensemble, peu de problèmes aux laboratoires (tableau II). La précision du dosage des différentes techniques est dans l'ensemble satisfaisante, avec des CV ≤ 4 % le plus souvent. Toutefois certains couples réactif/appareil sont plus précis que d'autres, comme le montrent les CV compris entre 1,4 et 7,6 %.

L'analyse des résultats permet de noter, par ailleurs, les deux modes de calibration différents et possibles sur les systèmes AU (Beckman Coulter) et Konelab (Thermo Sc.): Jaffé traditionnelle vs Jaffé compensée (traçable IDMS). Ces deux modes de calibration génèrent des résultats de dosage de créatinine très différents (écart entre les 2 modes, respectivement de 19 et 12 µmol/L). Cette modification, dans un souci de standardisation, n'est pas négligeable pour l'interprétation clinique et l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG). Ce constat, déjà observé lors des précédentes enquêtes, perdure encore en 2012.

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 la HAS [3] sur ce paramètre essentiel de l'évaluation de la fonction rénale (estimation du DFG) vont dans ce sens.

tableau II : Créatinine (µmol/L) – résultats

Créatinine (µmol/L)		B17			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (µmol/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					120 140 160 180 110 130 150 170
VALEUR DE REFERENCE			146,9		
TOUTES TECHNIQUES		1532	144,8	4,5	
ENZYMATIQUE, mesure ampérométrique (électrode sélect.)		1	—	—	
ENZYMATIQUE, mesure spectrophotométrique (VIS)		248	145,4	3,0	
ABBOTT, ARCHITECT_c systems Enzymatic		40	147,6	1,6	
– ABBOTT Architect c8000		24	147,1	1,6	
BECKMAN COULTER, AU séries Enzymatic		20	147,3	1,4	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC Enzymatic (CR-E)		7	—	—	
DIASYS, Créatinine PAP FS (Enzymatic)		10	148,6	2,6	
ELITECH, Créatinine PAP SL (Enzymatic)		2	—	—	
HORIBA ABX, Pentra/Mira Enzymatic CP		3	—	—	
MAXMAT, Maxmat PL Enzymatic PAP		2	—	—	
ROCHE, Hitachi/Modular P CREA plus (Enzymatic PAP)		4	—	—	
ROCHE, Integra & cobas_c séries CREP2 (Enzymatic PAP)		67	147,8	3,0	
– ROCHE cobas c501 (cobas 6000 series)		54	148,4	2,2	
SIEMENS, ADVIA séries ECRE_2 (Enzymatic v2)		29	139,5	2,0	
– SIEMENS Advia 1650/1800		22	139,1	2,0	
SIEMENS, Dimension séries & Vista ECREA (Enzymatic)		20	145,4	2,2	
THERMO Sc., Konelab séries Enzymatic		44	143,1	2,6	
– THERMO Sc. Konelab 20/i		11	141,7	3,4	
– THERMO Sc. Konelab 30/i & PRIME 30/i		11	146,0	2,5	
– THERMO Sc. Konelab 60/i & PRIME 60/i		13	141,0	2,5	
ENZYMATIQUE, mesure spectrorélectométrique		149	73,0	6,2	
ORTHO-CD, Vitros séries CREA		149	73,0	6,2	
– ORTHO-CD Vitros 250		24	75,1	8,0	
– ORTHO-CD Vitros 350		48	72,1	3,9	
– ORTHO-CD Vitros 5,1 FS (Fusion)		37	72,1	7,4	
– ORTHO-CD Vitros 5600		38	74,2	6,2	
JAFFÉ (picrate alcalin), mesure spectrophotométrique (UV cinétique)		1133	144,5	4,4	
ABBOTT, ARCHITECT_c systems Jaffé		127	145,8	2,7	
– ABBOTT Architect c4000		33	145,5	3,3	
– ABBOTT Architect c8000		92	145,8	2,6	
BECKMAN COULTER, AU séries Jaffé		41	155,3	2,6	
– BECKMAN COULTER AU400		22	154,3	2,6	
BECKMAN COULTER, AU séries Jaffé (avec compensation)		58	136,3	2,7	
– BECKMAN COULTER AU400		15	136,1	2,3	
– BECKMAN COULTER AU680		23	136,2	2,8	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC Jaffé (CR-S, CR-TS)		63	144,1	3,9	
– BECKMAN COULTER UniCel DxC 600/600i		55	144,5	4,0	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC Jaffé (CREm, CRE3)		64	145,9	2,5	
– BECKMAN COULTER UniCel DxC 800		49	146,0	2,4	
BIOCADE (BIOSYSTEMS), Créatinine Jaffé		1	—	—	
BIOLABO, Créatinine Jaffé		5	—	—	
BIOMERIEUX, Créatinine cinétique (Jaffé)		37	143,3	4,9	
DIASYS, Créatinine FS (Jaffé)		32	156,5	4,1	
ELITECH, Créatinine Jaffé		12	139,7	7,6	
HORIBA ABX, Pentra/Mira Créatinine 120 CP (Jaffé)		11	146,3	5,7	
– HORIBA ABX Pentra 400		10	145,9	5,9	
IDS, Lisa séries Jaffé		2	—	—	

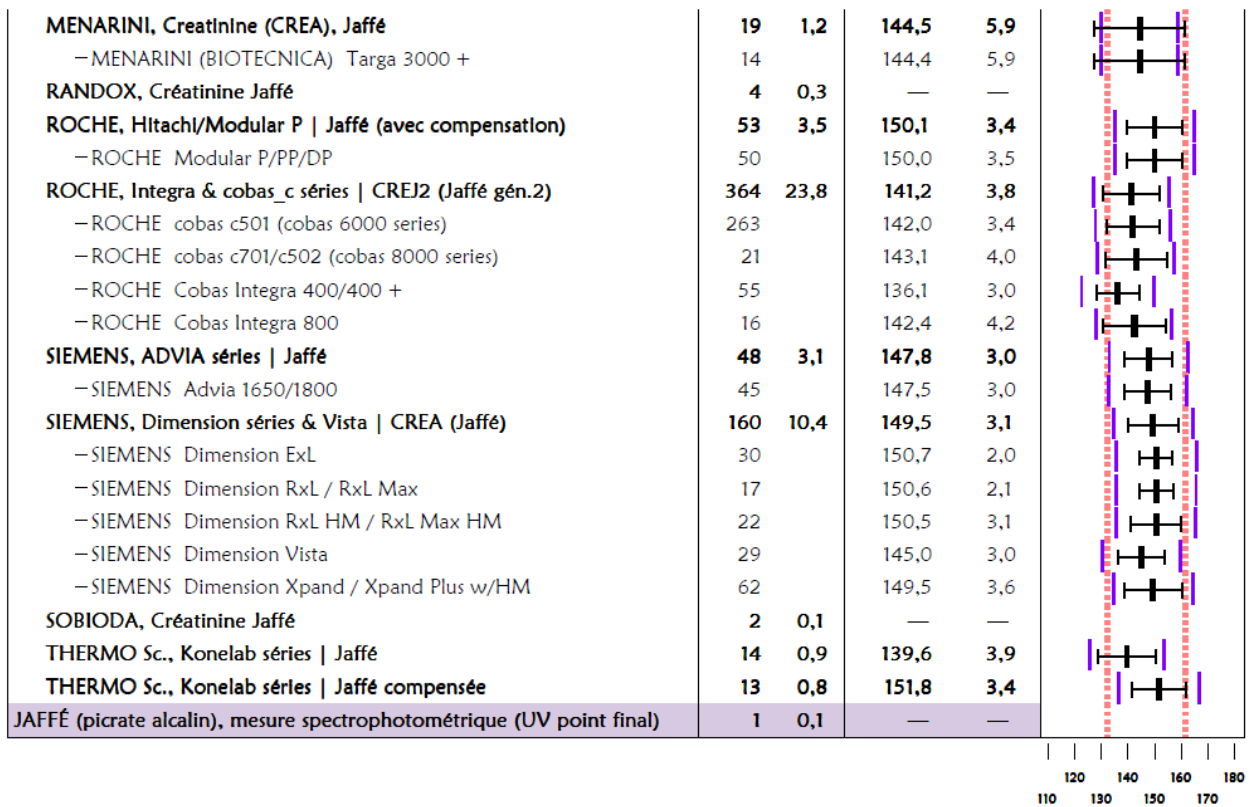
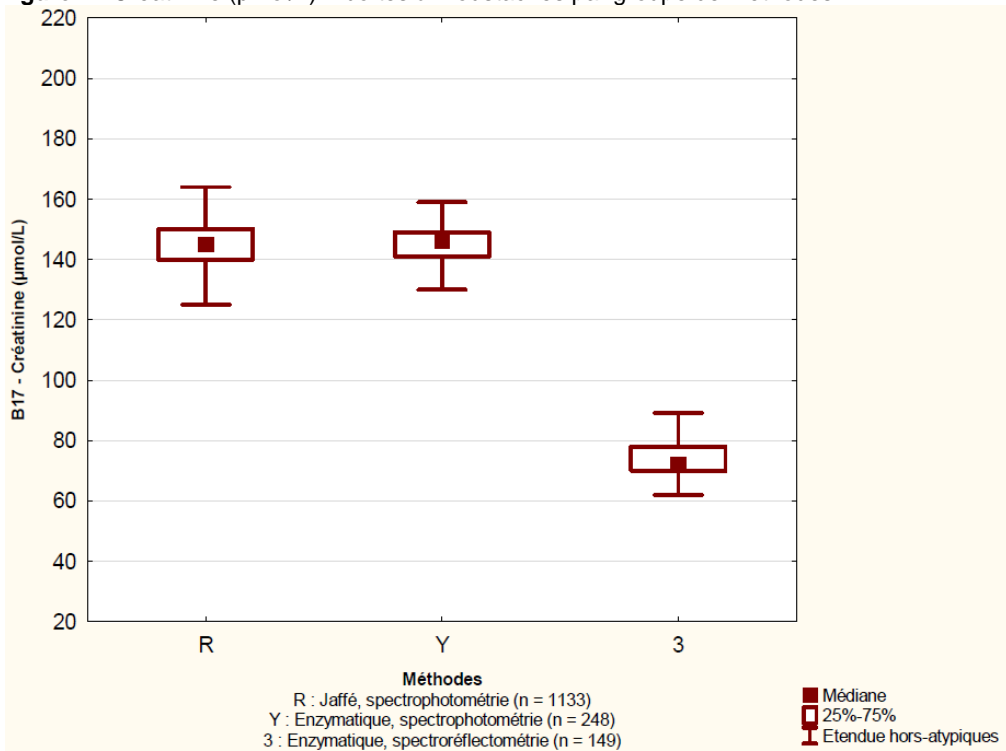


figure 1 : Créatinine ($\mu\text{mol/L}$) – boîtes à moustaches par groupe de méthodes



2 – Evaluation de la fonction rénale

Cette opération a permis par ailleurs de faire, pour la 1^{ère} fois, un état des lieux des estimateurs utilisés en routine par les laboratoires pour évaluer la fonction rénale. En effet, les renseignements cliniques fournis avec l'échantillon B17, devait permettre au laboratoire d'effectuer une évaluation de la fonction rénale, comme en routine, avec le résultat de la créatinine obtenu pour cet échantillon :

- calcul de la clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft-Gault ;
- et/ou estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) selon la (les) formule(s) MDRD, CKD-EPI.

2.1 - clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft-Gault

Le calcul de la **clairance de la créatinine** par la formule de Cockcroft-Gault (CG) a été effectué par près de 82 % des laboratoires (1253 sur les 1532 qui ont dosé la créatinine).

Les résultats par méthodes sont détaillés dans le tableau III et représentés sur la figure 2.

tableau III : Clairance de la créatinine (mL/min) selon formule de CG – résultats par méthodes

Méthodes	n	Médiane	1 ^{er} Quartile	3 ^{ème} Quartile
R : Jaffé	967	48	46	51
Y : Enzymatique (autres qu'Ortho-CD VITROS)	175	48	47	50
3 : Ortho-CD VITROS	111	95	88	100

Les résultats par méthodes, en accord avec les résultats de créatinine, sont les suivants :

- clairance à 48 mL/min pour les méthodes Jaffé et Enzymatique (autres qu'Ortho-CD VITROS) ;
- clairance à 95 mL/min pour la méthode enzymatique Ortho-CD VITROS (effet de matrice, voir commentaire ci-dessus).

A titre indicatif, la valeur de la clairance (mL/min), calculée à partir de la valeur de créatinine déterminée par GC-IDMS ($146,9 \pm 2,1$) $\mu\text{mol/L}$, est de $47,2 \pm 0,7$ mL/min.

2.2 – estimation du DFG selon la formule MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*)

Il existe 2 équations MDRD,

- une utilisable avec des méthodes de dosage non raccordées à la méthode de référence IDMS (formule MDRD « *non traçable IDMS* ») ;
- une utilisable avec les méthodes de dosage raccordées à la méthode de référence IDMS (formule MDRD « *traçable IDMS* »).

Ces deux équations sont séparées l'une de l'autre par un rapport de 0,94 (= MDRD « *traçable IDMS* » / MDRD « *non traçable IDMS* »).

L'estimation du DFG par la **formule MDRD « non traçable IDMS »** a été effectuée par 30 % des laboratoires (456 sur les 1532 qui ont dosé la créatinine). Les résultats par méthodes sont détaillés dans le tableau IV et représentés sur la figure 3.

tableau IV : Estimation du DFG (mL/min/1,73 m²) selon formule MDRD « non traçable IDMS » – résultats par méthodes

Méthodes	n	Médiane	1 ^{er} Quartile	3 ^{ème} Quartile
R : Jaffé	384	39	38	42
Y : Enzymatique (autres qu'Ortho-CD VITROS)	45	40	38	41
3 : Ortho-CD VITROS	27	90	82	96

Les résultats par méthodes sont en accord avec les résultats de créatinine :

- DFG estimé respectivement à 39 et 40 mL/min/1,73 m² pour les méthodes Jaffé et Enzymatique (autres qu'Ortho-CD VITROS) ;
- DFG estimé à 90 mL/min/1,73 m² pour la méthode enzymatique Ortho-CD VITROS (effet de matrice, voir commentaire ci-dessus).

A titre indicatif, la valeur du DFG, estimé à partir de la valeur de créatinine déterminée par GC-IDMS ($146,9 \pm 2,1$) $\mu\text{mol/L}$, est de $38,8 \pm 0,6$ mL/min/1,73 m².

L'estimation du DFG par la **formule MDRD « traçable IDMS »** a été effectuée 54 % des laboratoires (825 sur les 1532 qui ont dosé la créatinine). Les résultats par méthodes sont détaillés dans le tableau V et représentés sur la figure 4.

tableau V : Estimation du DFG (mL/min/1,73 m²) selon formule MDRD « traçable IDMS » – résultats par méthodes

Méthodes	n	Médiane	1 ^{er} Quartile	3 ^{ème} Quartile
R : Jaffé	561	39	37	41
Y : Enzymatique (autres qu'Ortho-CD VITROS)	169	38	37	41
3 : Ortho-CD VITROS	95	85	79	92

Les résultats par méthodes sont en accord avec les résultats de créatinine :

- DFG estimé respectivement à 39 et 38 mL/min/1,73 m² pour les méthodes Jaffé et Enzymatique (autres qu'Ortho-CD VITROS) ;
- DFG estimé à 85 mL/min/1,73 m² pour la méthode enzymatique Ortho-CD VITROS (effet de matrice, voir commentaire ci-dessus).

A titre indicatif, la valeur du DFG, estimé à partir de la valeur de créatinine déterminée par GC-IDMS ($146,9 \pm 2,1$) $\mu\text{mol/L}$, est de $36,5 \pm 0,6$ mL/min/1,73 m².

2.3 – estimation du DFG selon la formule CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease – Epidemiology collaboration*)

L'estimation du DFG par la **formule CKD-EPI** a été effectuée par environ 15 % des laboratoires (226 sur les 1532 qui ont dosé la créatinine). Les résultats par méthodes sont détaillés dans le tableau VI et représentés sur la figure 5.

tableau VI : Estimation du DFG (mL/min/1,73 m²) selon formule CKD-EPI – résultats par méthodes

Méthodes	n	Médiane	1 ^{er} Quartile	3 ^{ème} Quartile
R : Jaffé	143	43	40	45
Y : Enzymatique (autres qu'Ortho-CD VITROS)	60	42	40	44
3 : Ortho-CD VITROS	23	98	87	92

Les résultats par méthodes sont en accord avec les résultats de créatinine :

- DFG estimé respectivement à 43 et 42 mL/min/1,73 m² pour les méthodes Jaffé et Enzymatique (autres qu'Ortho-CD VITROS) ;
- DFG estimé à 98 mL/min/1,73 m² pour la méthode enzymatique Ortho-CD VITROS (effet de matrice, voir commentaire ci-dessus).

A titre indicatif, la valeur du DFG, estimé à partir de la valeur de créatinine déterminée par GC-IDMS ($146,9 \pm 2,1$) $\mu\text{mol/L}$, est de $41,4 \pm 0,7$ mL/min/1,73 m².

Les recommandations actuelles de la HAS (décembre 2011) sur « l'évaluation du DFG et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte »^[3] sont rappelées ici (extrait) :

« Pour le **diagnostic précoce et le suivi de l'insuffisance rénale chronique (IRC)** d'une population adulte, le diagnostic doit reposer sur une **estimation du DFG** obtenu avec l'équation **CKD EPI** qui présente les meilleures performances en termes d'exactitude.

Dans l'attente de l'appropriation de cette nouvelle équation par les professionnels de santé, à défaut, la formule MDRD (traçable à l'IDMS) peut être utilisée [...].

L'estimation de la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft et Gault doit être abandonnée au profit de formules d'estimation du DFG.

Pour permettre d'estimer le débit de filtration glomérulaire avec l'équation CKD-EPI, jugée plus performante dans le diagnostic précoce de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte, les dosages de

créatininémie doivent être réalisés avec des **méthodes traçables à l'IDMS** [...]. Pour des raisons pratiques et pour faciliter le suivi des patients, la HAS recommande les **techniques enzymatiques** dans toutes les situations cliniques. ».

figure 2 : Clairance de la créatinine (mL/min), formule de Cockcroft-Gault - boîtes à moustaches par groupe de méthodes

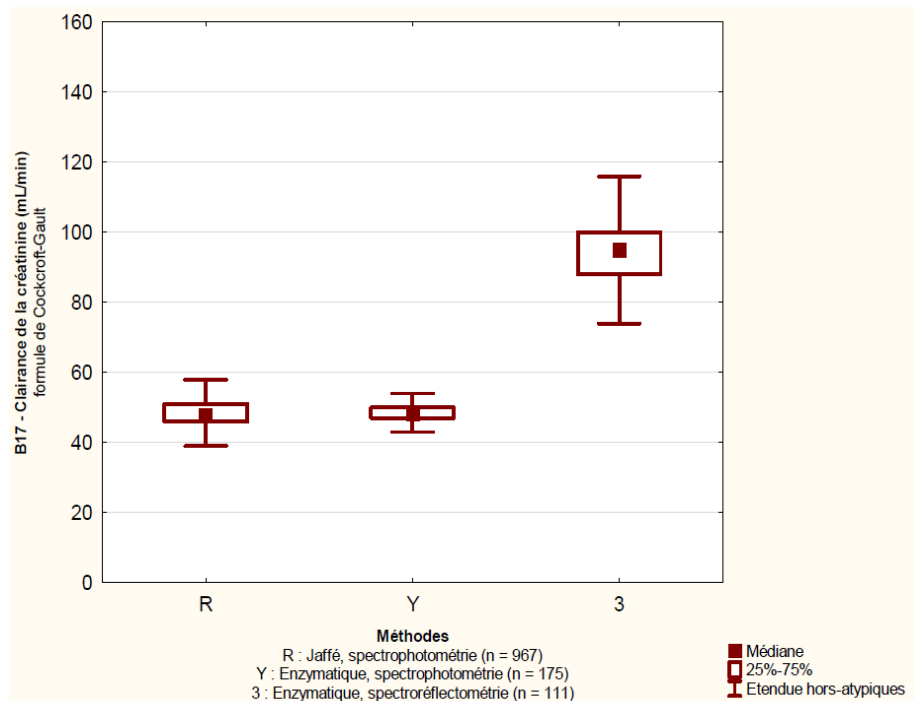


figure 3 : DFG (mL/min/1,73m²), formule MDRD « non traçable IDMS » - boîtes à moustaches par groupe de méthodes

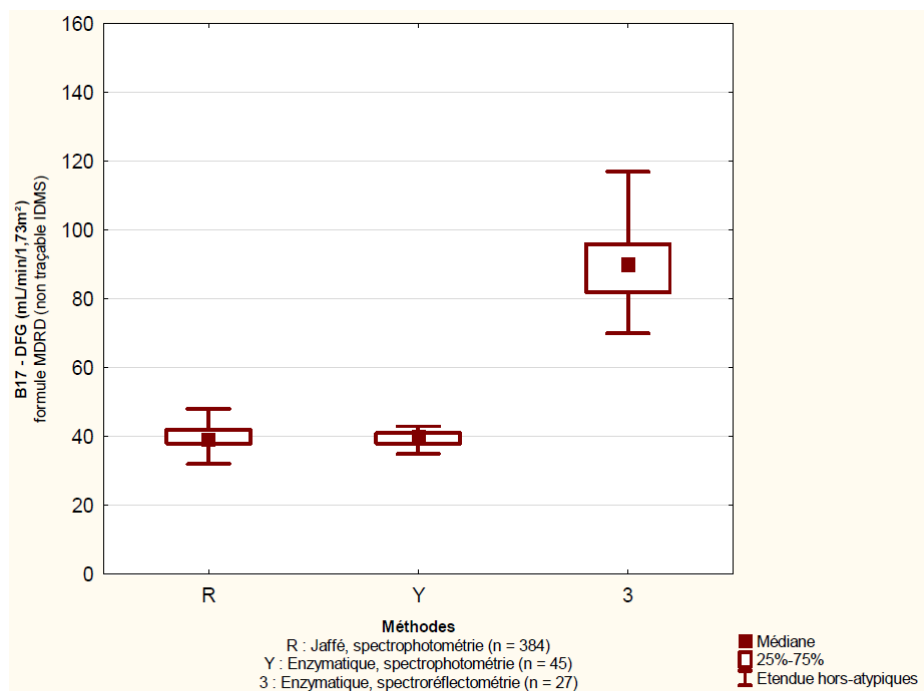


figure 4 : DFG (mL/min/1,73m²), formule MDRD « traçable IDMS » - boîtes à moustaches par groupe de méthodes

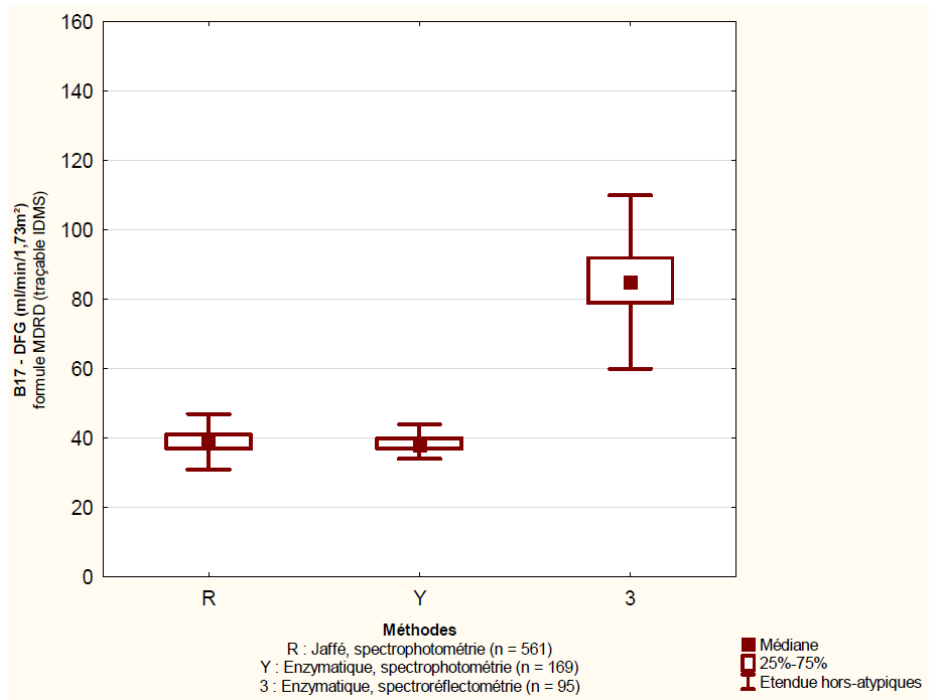
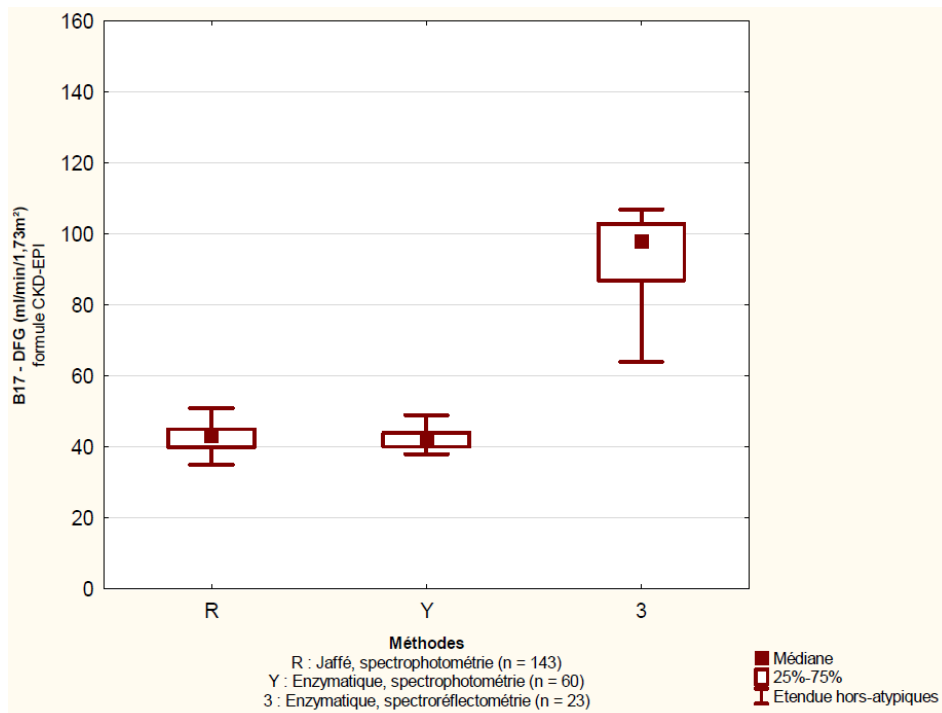


figure 5 : DFG (mL/min/1,73m²), formule CKD-EPI - boîtes à moustaches par groupe de méthodes



3 – Fer

Le dosage du fer a été réalisé par 1472 laboratoires, soit par 87 % des participants.

Le dosage est réalisé par colorimétrie. Les chromogènes utilisés sont détaillés dans le tableau VII. Les plus diffusés restent le férène et la ferrozine, qui représentent 33 et 50 % du parc utilisateurs (contre 38 et 41 % en 2005, date du dernier contrôle sur ce paramètre).

Les résultats sont satisfaisants comme le montre le CV global (3,3 %). Les techniques ou couples techniques/appareils présentent une bonne précision, comme le montrent les CV (≤ 5 % dans la majorité des cas). Il y a quelques exceptions notables (réactifs Elitech et Menarini en particulier) que l'on peut voir sur la partie graphique du tableau (CV ≥ 7 %).

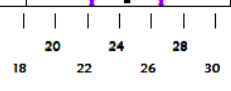
Au niveau de la justesse, les moyennes des principaux groupes techniques sont proches.

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

tableau VII : Fer (µmol/L) – résultats

Techniques ou appareils	Fer (µmol/L)		B17								
	Effectif	%	Moyenne (µmol/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET						
					18	20	22	24	26	28	30
TOUTES TECHNIQUES	1472		24,4	3,3							
COLORIMETRIE (Fèrène), mesure spectrophotométrique	487	33,1	24,2	3,6							
ABBOTT, ARCHITECT_c systems Fer	164	11,1	23,4	2,3							
–ABBOTT Architect c4000	40		23,4	2,5							
–ABBOTT Architect c8000	115		23,3	2,3							
BIOLABO, Fer	3	0,2	—	—							
BIOMERIEUX, Ferentest, 61076	21	1,4	25,6	3,6							
DIASYS, Fer FS (fèrène)	39	2,6	24,7	2,8							
–ROCHE Hitachi 911	11		24,8	3,1							
HORIBA ABX, Iron (fer) CP	16	1,1	23,5	3,7							
–HORIBA ABX Pentra 400	14		23,7	4,4							
IDS, Lisa séries Fer fèrène	2	0,1	—	—							
SIEMENS, Dimension séries & Vista Fer (IRN, IRON)	174	11,8	24,3	1,8							
–SIEMENS Dimension ExL	36		24,1	1,0							
–SIEMENS Dimension RxL / RxL Max	16		24,2	1,7							
–SIEMENS Dimension RxL HM / RxL Max HM	24		24,2	1,5							
–SIEMENS Dimension Vista	35		24,6	1,7							
–SIEMENS Dimension Xpand / Xpand Plus w/HM	63		24,2	2,1							
THERMO Sc., Konelab séries Fer fèrène	68	4,6	25,7	2,9							
–THERMO Sc. Konelab 20/i	22		25,5	2,8							
–THERMO Sc. Konelab 20XT/i	12		26,0	2,5							
–THERMO Sc. Konelab 30/i & PRIME 30/i	18		25,8	4,3							
–THERMO Sc. Konelab 60/i & PRIME 60/i	16		25,9	3,2							
COLORIMETRIE (Ferrozine), mesure spectrophotométrique	735	49,9	24,5	2,9							
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC séries	133	9,0	23,4	2,3							
–BECKMAN COULTER UniCel DxC 600/600i	63		23,4	2,3							
–BECKMAN COULTER UniCel DxC 800	53		23,3	2,3							
BIOCADE (BIOSYSTEMS), Fer ferrozine	1	0,1	—	—							
BIOMERIEUX, Ferrimat-Kit, 61075	20	1,4	25,9	3,0							
ELITECH, Iron (Fer) ferrozine	12	0,8	25,1	8,1							
MAXMAT, Maxmat PL FER ferrozine	2	0,1	—	—							
MENARINI, Fer (Fe) ferrozine	16	1,1	25,3	7,0							
RANDOX, Iron (Fer) ferrozine	7	0,5	—	—							
ROCHE, Hitachi/Modular P Fer	56	3,8	24,3	1,5							
–ROCHE Modular P/PP/DP	54		24,3	1,5							
ROCHE, Integra & cobas_c séries IRON2	410	27,9	24,7	2,0							
–ROCHE cobas c501 (cobas 6000 series)	310		24,7	2,0							
–ROCHE cobas c701/c502 (cobas 8000 series)	28		24,1	1,9							
–ROCHE Cobas Integra 400/400 +	51		24,6	1,9							
–ROCHE Cobas Integra 800	18		25,0	2,6							
SIEMENS, ADVIA séries Iron	76	5,2	24,7	1,7							
–SIEMENS Advia 1650/1800	67		24,7	1,7							
COLORIMETRIE (Pyridyl azo), mesure spectrorélectométrique	143	9,7	25,1	4,7							
ORTHO-CD, Vitros séries Fer (Fe)	143	9,7	25,1	4,7							
–ORTHO-CD Vitros 250	22		24,2	3,7							
–ORTHO-CD Vitros 350	45		24,4	4,1							
–ORTHO-CD Vitros 5,1 FS (Fusion)	37		25,7	4,5							
–ORTHO-CD Vitros 5600	37		25,7	3,5							

COLORIMETRIE (TPTZ), mesure spectrophotométrique	107	7,3	24,7	2,8
BECKMAN COULTER, AU séries Fer	107	7,3	24,7	2,8
–BECKMAN COULTER AU400	38		25,2	2,7
–BECKMAN COULTER AU480	10		24,5	3,4
–BECKMAN COULTER AU640	11		24,8	3,4
–BECKMAN COULTER AU680	33		24,5	2,0



4 – Ferritine

Le dosage de la ferritine a été réalisé par 1358 laboratoires, soit par 80 % des participants.

La ferritine est une protéine d'aspect sphérique d'un PM d'environ 450 kD, constitué d'une coque protéique (apoferritine) délimitant une cavité centrale dans laquelle le fer est stocké (et est facilement mobilisable).

L'apoferritine est constituée de 24 sous-unités de deux types différents (H = *Heart* et L = *Liver*), assemblées en une structure compacte. L'association, en proportion variable, des deux sous-unités peut donner lieu à une vingtaine de formes moléculaires possibles, qui constituent la famille des isoferritines et déterminent la grande hétérogénéité moléculaire de cette protéine.

La ferritine constitue le paramètre de choix dans l'exploration du métabolisme du fer. Pour la HAS [4], c'est le marqueur à doser en priorité en cas de suspicion de carence en fer (carence martiale) : une ferritine abaissée affirme le diagnostic d'une carence en fer, et il est inutile de doser d'autres marqueurs du fer dans ce cas.

L'OMS [5] a défini que **<15 µg/L** chez l'adulte (**<12 µg/L** chez l'enfant) constituent la valeur seuil pour le diagnostic d'une déplétion en fer (carence martiale), en l'absence d'inflammation. Cette valeur reflète avec fiabilité l'épuisement des réserves de fer. Cette valeur ne nécessite aucune clarification par des examens complémentaires, même lorsque le bilan sanguin reste normal sur le plan cytologique.

Lorsque le taux de ferritine est élevé, il y a risque sévère de surcharge en fer de l'organisme. La valeur seuil (adultes) est de >200 µg/L (homme) et >150 µg/L (femme).

La ferritine est habituellement dosée par des méthodes immunologiques. Elles sont détaillées dans le tableau VIII. L'immense majorité des techniques est de type immunométrique « sandwich » - EIA, CLIA, ECLIA, CMIA – et représentent 79 % du parc (contre 82 % en 2005, date du dernier contrôle sur ce paramètre). Les systèmes analytiques les plus utilisés sont Abbott Architect i (16 %), Roche Elecsys (15 %) et Beckman Coulter Access/Dxl (12 %).

Des techniques d'immunoprécipitation en milieu liquide sont également disponibles (mesure en turbimétrie ou néphélométrie). Elles représentent 21 % du parc (contre 18 % en 2005). Le système le plus représenté est Roche cobas c avec 12,5 % d'utilisateurs.

Les résultats par méthodes sont détaillés dans le tableau VIII. Les performances des techniques sont satisfaisantes. La plupart des groupes techniques, le plus souvent définis par un couple réactif/appareil, sont très homogènes, avec un CV le plus souvent < 6 % (CV médian = 4,6%).

Les moyennes fournies par ces différentes techniques vont de 223,7 (Ortho-CD Vitros ECi) à 367,8 µg/L (Abbott Architect i).

La variabilité totale sur l'ensemble des résultats (toutes techniques confondues), de l'ordre de 14 % pour le niveau de concentration considéré, est le reflet des écarts entre les valeurs moyennes des différentes trousse.

Il n'existe pas de méthode référence pour le dosage de la ferritine. La standardisation du dosage passe par le choix d'un standard international unique (IS = *International Standard*). Différents étalons internationaux, recommandés par l'OMS et distribués par le NISBC (*National Institute for Biological Standards and Control*), se sont succédés :

- 1^{er} IS 80/602 (ferritine de foie humain) en 1985 ;
- 2^{ème} IS 80/578 (ferritine de rate humaine) en 1992 ;
- 3^{ème} IS 94/572 (ferritine recombinante humaine) en 1997.

L'étalon OMS 94/572 est actuellement le matériau de référence disponible de niveau supérieur ; les fabricants doivent calibrer leurs trousse par rapport à ce standard international (Directive européenne 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*).

Malgré cet effort de standardisation de l'étalonnage, des écarts peuvent être observés, dépendant notamment du principe analytique, de la nature des anticorps et/ou de l'étalon international utilisé pour calibrer la trousse. Une harmonisation de la traçabilité des valeurs attribuées aux matériaux d'étalonnage paraît souhaitable et doit être garantie par l'étalon international de niveau supérieur actuellement disponible (IS 94/572).

Dans l'attente de cette harmonisation, il est préférable que le suivi biologique des sujets soit assuré sur la base de la même technique.

tableau VIII : Ferritine (µg/L) – résultats

Ferritine (µg/L)		B17			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (µg/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					150 200 250 300 350 400 450
TOUTES TECHNIQUES	1358		296,9	13,9	
EIA, CHIMILUMINESCENCE (dérivé du luminol)	35	2,6	223,7	5,6	
ORTHO-CD, Vitros ECi/ECiQ, 3600, 5600 Ferr	35	2,6	223,7	5,6	
– ORTHO-CD Vitros 5600	24		224,0	5,6	
– ORTHO-CD Vitros ECi/ECiQ	11		225,8	7,0	
EIA, CHIMILUMINESCENCE (dioxétane)	166	12,2	236,8	6,1	
BECKMAN COULTER, Access/Dxl séries	166	12,2	236,8	6,1	
– BECKMAN COULTER Access & Access 2	43		233,7	5,6	
– BECKMAN COULTER UniCel Dxl 600/800	110		238,9	6,5	
EIA, mesure fluorimétrique	199	14,7	278,4	9,4	
ABBOTT, AxSYM Ferritin	35	2,6	280,4	4,9	
– ABBOTT AxSYM / AxSYM +	35		280,4	4,9	
BIOMERIEUX, VIDAS Ferritine	120	8,8	290,1	7,6	
– BIOMERIEUX mnin Vidas	37		288,8	8,0	
– BIOMERIEUX Vidas	83		290,6	7,4	
TOSOH Bioscience, AIA séries AIA Pack Ferritine	44	3,2	245,6	5,5	
– TOSOH Bioscience AIA- 21 & AIA-600 II	14		251,4	5,9	
– TOSOH Bioscience AIA-1800	16		242,8	5,5	
– TOSOH Bioscience AIA-2000	13		243,6	5,6	
EIA, mesure spectrophotométrique	69	5,1	271,7	3,4	
SIEMENS, Dimension RxL, Xpand w/HM, ExL	69	5,1	271,7	3,4	
– SIEMENS Dimension ExL	22		268,2	2,8	
– SIEMENS Dimension RxL HM / RxL Max HM	11		272,7	3,4	
– SIEMENS Dimension Xpand / Xpand Plus w/HM	30		273,1	4,4	
IA, CHIMILUMINESCENCE	187	13,8	319,5	5,7	
DIASORIN, Liaison Ferritin	5	0,4	—	—	
SIEMENS, ADVIA Centaur Ferritin	134	9,9	326,3	5,4	
– SIEMENS ADVIA Centaur & ADVIA Centaur XP	129		326,9	5,1	
SIEMENS, Dimension Vista LOCI Ferritine (FERR)	34	2,5	306,0	2,5	
– SIEMENS Dimension Vista	34		306,0	2,5	
SIEMENS, Immulte séries	14	1,0	306,2	4,6	
– SIEMENS Immulite 2000/Immulite 2000 XPi	14		306,2	4,6	
IA, CHIMILUMINESCENCE (CMIA)	217	16,0	367,8	4,8	
ABBOTT, ARCHITECT_I systems iFerritin	217	16,0	367,8	4,8	
– ABBOTT Architect i1000SR & i2000SR	217		367,8	4,8	
IA, ELECTROCHIMILUMINESCENCE (ECLIA)	202	14,9	322,1	3,9	
ROCHE, Elecsys Ferritin w/Elecsys, Modular E, cobas_e	202	14,9	322,1	3,9	
– ROCHE cobas e 411 (cobas 4000 series)	15		329,2	4,5	
– ROCHE cobas e 601 (cobas 6000 series)	131		320,8	3,8	
– ROCHE cobas e 602 (cobas 8000 series)	13		327,3	4,5	
– ROCHE Modular E (170)/EE	38		321,3	4,4	
IA, IMMUNONEPHELEMETRIE	7	0,5	—	—	
SIEMENS, BN systems N latex Ferritine	7	0,5	—	—	
IA, IMMUNOTURBIDIMETRIE	275	20,3	277,3	4,0	
ABBOTT, ARCHITECT_c systems Quantia Ferritin	10	0,7	276,1	3,1	
BECKMAN COULTER, AU séries Ferritine	30	2,2	283,2	2,0	
– BECKMAN COULTER AU400	15		284,4	2,1	
DIAGAM, Ferritine	3	0,2	—	—	
DIASYS, Ferritine FS	14	1,0	279,8	8,9	

HORIBA ABX, Ferritin_2 CP	2	0,1	—	—	
MENARINI, Ferritine	1	0,1	—	—	
RANDOX, Ferritine	2	0,1	—	—	
ROCHE, cobas_c séries FERR4 (Ferritine Gen.4)	170	12,5	275,4	2,8	
–ROCHE cobas c501 (cobas 6000 series)	157		275,4	2,8	
–ROCHE cobas c701/c502 (cobas 8000 series)	13		277,4	2,1	
ROCHE, Hitachi/Modular P Ferritin Gen.4	14	1,0	302,9	5,3	
–ROCHE Modular P/PP/DP	13		304,3	5,3	
ROCHE, Integra 400/800 FERR2 (Ferritine Gen.2)	20	1,5	331,6	4,1	
–ROCHE Cobas Integra 400/400 +	13		330,8	4,1	
SIEMENS, ADVIA Chemistry systems FRT	9	0,7	255,4	1,9	

5 – BNP (B-type natriuretic peptide)

Le dosage du peptide natriurétique BNP a été réalisé par 659 laboratoires (39 % des participants). Les techniques utilisées (et leur répartition) sont détaillées dans le tableau IX. 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 18 %. En fonction de la technique utilisée, les moyennes de BNP sur l'échantillon C5 vont de **144,4 ng/L** sur Dimension Vista (Siemens) à **430,9 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 2,5 et 10,1 %. Un même constat a été fait lors des précédentes enquêtes concernant la trousse Abbott AxSYM, qui se distingue par des valeurs de BNP plus élevées que les autres trousse.

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

La valeur seuil recommandée par l'European Society of Cardiology (ESC) [6] permettant d'exclure la suspicion d'insuffisance cardiaque (IC) avec une forte probabilité est : **<100 ng/L**. Cette valeur d'exclusion a également été retenue par la HAS dans ses recommandations sur l'insuffisance cardiaque [7, 8]. Une valeur de BNP en dessous de ce seuil est en défaveur d'une IC (IC peu probable).

Une concentration élevée, au-dessus du seuil recommandé (**>400 ng/L**), 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.

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.

La concentration en BNP de l'échantillon C5 était caractérisée par une valeur plutôt élevée.

Lors de cette enquête, les valeurs moyennes des différentes trousse (à l'exclusion de celle d'Abbott AxSYM) se situent entre 100 et 400 ng/L (zone grise), et plus précisément entre 144,4 et 286,4 ng/L, et conduiraient à envisager d'autres examens complémentaires.

Quant à la trousse AxSYM (Abbott), avec une valeur moyenne à 430,8 ng/L, elle se situe un peu au-dessus du seuil de 400 ng/L.

tableau IX : BNP (ng/L) – résultats

BNP (ng/L)		C5			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (ng/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
TOUTES TECHNIQUES	659		226,3	18,3	
EIA, mesure fluorimétrique	35	5,3	325,6	42,3	
ABBOTT, AxSYM BNP	22	3,3	430,9	10,1	
– ABBOTT AxSYM / AxSYM +	22		430,9	10,1	
TOSOH Bioscience, AIA séries ST AIA Pack BNP	13	2,0	161,5	2,5	
EIA, mesure luminoétrique	144	21,9	286,4	6,3	
BECKMAN COULTER, Triage BNP w/Access, Dxl, LXi systems	144	21,9	286,4	6,3	
– BECKMAN COULTER Access & Access 2	58		274,6	4,3	
– BECKMAN COULTER UniCel Dxl 600/800	77		298,1	5,2	
IA, CHIMILUMINESCENCE (CLIA)	132	20,0	253,0	4,7	
SIEMENS, ADVIA Centaur BNP	121	18,4	253,1	4,1	
– SIEMENS ADVIA Centaur & ADVIA Centaur XP	109		253,2	4,0	
– SIEMENS ADVIA Centaur CP	12		252,5	4,7	
SIEMENS, Dimension Vista LOCI BNP	11	1,7	144,4	2,8	
– SIEMENS Dimension Vista	11		144,4	2,8	
IA, CHIMILUMINESCENCE (CMIA)	202	30,7	204,4	6,8	
ABBOTT, ARCHITECT_ I systems BNP	202	30,7	204,4	6,8	
– ABBOTT Architect i1000SR & i2000SR	202		204,4	6,8	
IMMUNOCHROMATOGRAPHIE	146	22,2	192,9	7,2	
BIOSITE (ALERE), Triage BNP w/ Triage Meter	146	22,2	192,9	7,2	
– BIOSITE (ALERE) Triage Meter systems	146		192,9	7,2	

6 – NT-proBNP (N-terminal pro B-type natriuretic peptide)

Le dosage du peptide natriurétique NT-proBNP a été réalisé par 688 laboratoires (41 % des participants). Les techniques utilisées (et leur répartition) sont détaillées dans le tableau X. 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 très différents. En fonction de la technique utilisée, les valeurs moyennes de NT-proBNP sur l'échantillon C5 s'échelonnent de **133 ng/L** sur Dimension ExL (Siemens) à **1711,6 ng/L** sur Immulite (Siemens). Même constat que lors des enquêtes précédentes : les valeurs de NT-proBNP les plus basses sont observées avec la trousse Siemens Dimension ExL et les plus élevées sont observées avec la trousse Siemens Immulite.

La précision du dosage est très variable selon les techniques comme le montrent les CV des couples réactif/appareil compris entre 2,1 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 valeur seuil recommandée par l'ESC [6] permettant d'exclure la suspicion d'insuffisance cardiaque (IC) avec une forte probabilité est : **<300 ng/L**. Ce seuil d'exclusion a également été retenu par la HAS dans ses recommandations sur l'insuffisance cardiaque [7, 8].

Une concentration élevée est une nette indication pour la présence d'une IC. L'utilisation de valeurs seuils, en fonction de l'âge, est recommandée : **>450 ng/L** (<50 ans), **>900 ng/L** (50-75 ans) et **>1800 ng/L** (>75 ans). Une valeur au-dessus de ce seuil 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.

La concentration en NT-proBNP de l'échantillon C5 était caractérisée par une valeur plutôt élevée.

Lors de cette enquête, les systèmes Dimension (Siemens) et Triage (Biosite), avec des valeurs moyennes respectivement à 133,0 – 223,3 – 229,9 et 235,5 ng/L, se situent en dessous du seuil d'exclusion de <300 ng/L (IC peu probable) ; les autres trousse étant pour la plupart proches ou au-dessus du seuil >450 ng/L.

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 le sérum (sous-estimation des valeurs de NT-proBNP). La valeur moyenne pour cette trousse, sur l'échantillon C5, était de 1083,6 ng/L.

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

NT-proBNP (ng/L)		C5			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Moyenne (ng/L)	CV (%)	Moyenne +/- 2ET
					0 500 1000 1500 2000
TOUTES TECHNIQUES	688		610,6	54,9	
EIA, mesure fluorimétrique	9	1,3	769,5	4,1	
SIEMENS, Stratus CS NT-proBNP monoclonal Testpack	9	1,3	769,5	4,1	
EIA, mesure fluorimétrique	183	26,6	1083,6	4,8	
BIOMERIEUX, Vidas NT-proBNP	183	26,6	1083,6	4,8	
– BIOMERIEUX mnin Vidas	39		1081,5	5,9	
– BIOMERIEUX Vidas	144		1085,1	4,5	
EIA, mesure luminométrique	33	4,8	993,9	2,7	
ORTHO-CD, Vitros ECi/ECiQ, 3600, 5600 NTBNP	33	4,8	993,9	2,7	
– ORTHO-CD Vitros 5600	27		1002,0	2,1	
EIA, mesure spectrophotométrique	22	3,2	223,3	7,5	
SIEMENS, Dimension séries w/HM PBNP, LPBN	22	3,2	223,3	7,5	
– SIEMENS Dimension RxL HM / RxL Max HM	11		230,1	8,8	
FIA (TRIFMA)	7	1,0	1120,0	5,0	
RADIOMETER, AQT90 FLEX NT-proBNP	7	1,0	1120,0	5,0	
IA, CHIMILUMINESCENCE (CLIA)	63	9,2	—	—	
SIEMENS, Dimension ExL LOCI NT-proBNP	25	3,6	133,0	3,3	
– SIEMENS Dimension ExL	25		133,0	3,3	
SIEMENS, Dimension Vista LOCI NT-proBNP	25	3,6	222,9	2,6	
– SIEMENS Dimension Vista	25		222,9	2,6	
SIEMENS, Immulite systems	13	1,9	1711,6	3,9	
– SIEMENS Immulite 2000/Immuline 2000 XPi	13		1711,6	3,9	
IA, ELECTROCHIMILUMINESCENCE (ECLIA)	337	49,0	430,9	2,8	
ROCHE, Elecsys proBNP II w/Elecsys, Modular E, cobas_e	337	49,0	430,9	2,8	
– ROCHE cobas e 411 (cobas 4000 series)	23		425,9	2,4	
– ROCHE cobas e 601 (cobas 6000 series)	239		432,7	2,9	
– ROCHE cobas e 602 (cobas 8000 series)	22		432,2	2,5	
– ROCHE Elecsys 2010	11		433,4	6,1	
– ROCHE Modular E (170)/EE	42		427,6	2,2	
TECH. IMMUNOCHROMATOGRAPHIQUES	34	4,9	—	—	
ALL DIAG, NT-proBNP automate	3	0,4	—	—	
BIOCENTRIC (NANOGEN), StatusFirst CHF NT-proBNP	1	0,1	—	—	
BIOSITE (ALERE), Triage NT-proBNP w/Triage Meter	23	3,3	235,5	13,9	
– BIOSITE (ALERE) Triage Meter systems	23		235,5	13,9	
ROCHE, Cardiac proBNP	7	1,0	—	—	

0 500 1000 1500 2000

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 méthode de référence.

Liste des abréviations utilisées

CLIA : Chemiluminescence immunoassay
CMIA : Chemiluminescent microparticle immunoassay
ECLIA : Electrochemiluminescence immunoassay
EIA : Enzyme immunoassay
ESC : European society of cardiology (www.escardio.org/)
FIA : Fluorescence immunoassay
GC-IDMS : Gas chromatography with isotope-dilution mass spectrometry
HAS : Haute autorité de santé (www.has-sante.fr)
IA : Immunoassay
IDMS : Isotope dilution mass spectrometry
MEIA : Microparticle capture enzyme immunoassay
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. Disponible 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. Disponible sur www.has-sante.fr.
4. Haute autorité de santé (HAS) - Rapport d'évaluation « Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer ». Mars 2011. Disponible sur www.has-sante.fr.
5. WHO. *Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations*. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.2). Disponible sur www.who.int.
6. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal* 2012; 33: 1787–1847.

7. 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. Disponible sur www.has-sante.fr.
8. Haute autorité de santé (HAS) - Guide du parcours de soins « Insuffisance cardiaque » Février 2012. Disponible sur www.has-sante.fr.