

الجمهورية الشعبية الديمقراطية الجزائرية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement
Supérieur et de la recherche
scientifique

Université Mouloud Mammeri

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie



وزارة البحث العلمي والتعليم العالي

جامعة مولود معمري

كلية الطب

تيزي وزو

†.⊙∴∧∧.⊥ξ†⊥∴∩∴∧.†⊥∩∴⊥∴∩∴Q

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

En vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Présenté et soutenu publiquement

Le : 08 JUILLET 2025

Sous le thème

COMPARAISON DE LA MÉTHODE DE JAFFE CINÉTIQUE
COMPENSÉE ET LA MÉTHODE ENZYMATIQUE POUR LE DOSAGE
DE LA CRÉATININE SANGUINE PAR DIFFÉRENTS SYSTÈMES
ANALYTIQUES : IMPACT SUR L'ESTIMATION DU DFG

Réalisé par :

MAZARI Yasmine
OUTATA Amina
MERABET Ferial

Encadré par :

Dr BELKAID Nawal

Membres du Jury :

Pr BADAOU L.	Professeur	Faculté de médecine	UMMTO	Présidente
Pr CHAOUCHI N.	MCB	Faculté de médecine	UMMTO	Examinatrice
Dr MEHNI M.	MAHU	Faculté de médecine	UMMTO	Examineur

Comparaison de la méthode de Jaffe cinétique compensée et la méthode enzymatique pour le dosage de la créatinine sanguine par différents systèmes analytiques : impact sur l'estimation du DFG

Comparison of the compensated kinetic Jaffe method and the enzymatic method for the determination of blood creatinine by different analytical systems : impact on GFR estimation. MERABET Feriel⁽¹⁾, MAZARI Yasmine⁽¹⁾, OUTATA Amina⁽¹⁾, BELKAID Nawal^(1,2).

¹ Université Mouloud Mammeri, Tizi Ouzou

² *Laboratoire de Biochimie, CHU Nedir Mohamed, Tizi Ouzou, Algérie, 2025.*

Résumé

Cette étude prospective, menée sur 173 patients au CHU Nedir Mohamed de Tizi-Ouzou, a comparé les techniques de dosage de la créatinine sanguine par la méthode de Jaffe cinétique compensée et la méthode enzymatique sur différents automates, en s'appuyant sur les normes ISO 15189, CLIA et les recommandations de la SFBC. Les deux méthodes ont démontré une fidélité intra et inter-série acceptable, avec une performance analytique optimale observée sur l'automate Dimension EXL 200 ($\sigma > 4$). L'hémolyse n'a pas généré de biais d'interférence significatif (<15 %) pour aucune des deux techniques à une concentration de 4,56 g/L. Aucune discordance n'a été trouvée entre la méthode de Jaffe cinétique compensée et la méthode enzymatique sauf pour l'automate Dimension EXL 200, aux concentrations < 15 mg/L. La corrélation entre les deux méthodes dépasse 90% pour les concentrations > 15 mg/L et elle est entre 73% et 80% pour les concentrations < 15 mg/L. Les formules $MDRD_{Jaffe}$ et $CKD-Epi_{enzymatique}$ ont montré une différence de classification des patients. En revanche, la formule $CKD-Epi$ présente la même classification, quelle que soit la méthode de dosage utilisée. Toutefois, si la méthode de Jaffe compensée standardisée à l'IDMS est utilisée dans la formule de $CKD-Epi$, des corrections par régression linéaire sont nécessaires pour les concentrations < 15 mg/L pour préserver la précision diagnostique.

Mots clés : Créatinine, technique de Jaffe, technique enzymatique, DFG, $MDRD$, $CKD-Epi$, interférences, hémolyse, fidélité, reproductibilité, répétabilité, biais, performance analytique, sigma.

Abstract

This prospective study, conducted on 173 patients at the Nedir Mohamed University Hospital in Tizi-Ouzou, compared blood creatinine measurement techniques using the compensated kinetic Jaffe method and the enzymatic method on different automated systems, based on ISO 15189, CLIA and SFBC recommendations. Both methods demonstrated acceptable intra- and inter-series precision, with optimal analytical performance observed on the Dimension EXL 200 automated system ($\sigma > 4$). Haemolysis did not generate significant interference bias (<15%) for both techniques at a concentration of 4.56 g/L. No discrepancies were found between the compensated kinetic Jaffe method and the enzymatic method except for the Dimension EXL 200 automaton, at concentrations < 15 mg/L. The correlation between the two methods exceeds 90% for concentrations > 15 mg/L and is between 73% and 80% for concentrations < 15 mg/L. The $MDRD_{Jaffe}$ and $CKD-Epi_{enzymatic}$ formulae showed a difference in patient classification. In contrast, the $CKD-EPI$ formula showed the same classification, regardless of the assay method used. However, if the IDMS-standardised compensated Jaffe method is used in the $CKD-Epi$ formula, linear regression corrections are required for concentrations < 15 mg/L to maintain diagnostic accuracy.

Keywords : Creatinine, Jaffe method, enzymatic method, GFR, $MDRD$, $CKD-EPI$, interferences, hemolysis, precision, reproducibility, repeatability, bias, analytical performance, sigma.

Introduction

Les reins sont deux organes essentiels pour l'organisme assurant trois grandes fonctions vitales : l'élimination des déchets et l'excrétion des substances étrangères, le maintien de l'homéostasie et une fonction endocrine qui consiste en la synthèse d'hormones essentielles, telles que la rénine, l'érythropoïétine et le calcitriol (1). Cependant, diverses conditions peuvent perturber leur fonctionnement et mener à une maladie rénale. Cette dernière est classée en deux grandes catégories. L'insuffisance rénale aiguë (IRA) et l'insuffisance rénale chronique (IRC). L'IRA, définie comme une altération rapide et brutale de la filtration glomérulaire, entraînant une accumulation des déchets et toxiques, des troubles acido-basiques et diminution de la diurèse (2). Tandis que l'IRC est décrite par la présence pendant plus de 3 mois de marqueurs d'atteinte rénale et/ou d'une diminution progressive et irréversible du débit de filtration glomérulaire ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (3,4) (Figure 1). Le Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) définit 5 stades de sévérité de la MRC (3) (Figure 2).

Actuellement, on estime qu'environ 700 millions de personnes sont atteintes de MRC dans le monde. À cela s'ajoute le fardeau mondial de l'IRA, des patients dialysés et des receveurs de greffes rénales, ce qui augmente la prévalence mondiale des maladies rénales à environ 850 millions, soit $> 10 \%$ de la population mondiale (5–7). Elles représentent la troisième cause de mortalité qui connaît la croissance la plus rapide dans le monde d'où l'importance de disposer de protocoles diagnostiques performants et fiables permettant l'évaluation de la fonction rénale à des stades précoces (7).

Parmi ces approches diagnostiques, la mesure du débit de filtration glomérulaire (DFG), dont la méthode de référence fait appel à des

traceurs exogènes tels que l'inuline, les produits radio-pharmaceutiques ou certains produits de contraste iodés comme l'iohexol (8,9,10). Ces marqueurs, librement filtrés par les glomérules sans être ni sécrétés, ni réabsorbés par les tubules, ni métabolisés, permettent une quantification précise du DFG par mesure de leur clairance rénale. Ces méthodes, bien que performantes, sont délicates à mettre en œuvre et exigent des infrastructures spécifiques. Leur utilisation impossible en routine mène au développement de techniques faisant appel à des marqueurs endogènes entre autres la créatinine (11).

La créatinine est une molécule de bas poids moléculaire de 113 Da. Elle est issue du métabolisme musculaire par la déshydratation non enzymatique de la créatine dans les myocytes. Chaque jour, 1 à 2 % de cette créatine musculaire est transformée de manière irréversible en créatinine (2,12). Cependant, la concentration de la créatinine subit des variations physiologiques entre les individus (selon le sexe, l'âge ou l'origine ethnique) qui sont essentiellement dues aux variations de la masse musculaire mais elle reste couramment utilisée pour le diagnostic et le suivi de la maladie rénale, car elle répond partiellement aux critères d'un marqueur idéal du DFG (faible poids moléculaire, non liée aux protéines, et librement filtrée par les glomérules) (12). Des méthodes de calcul pour l'estimation du DFG par la mesure de sa concentration sérique sont donc adoptées. Les plus utilisées actuellement sont la MDRD développée et simplifiée par Levey AS. Dans son étude Modification of Diet in Renal Disease, la CKD-Epi (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation) proposée puis mise à jour par Levey AS. en 2021 (11,13). Une nouvelle formule, l'EKFC (European Kidney Function Consortium equation), est publiée par Delanaye P. en 2021 dans le but d'améliorer

la précision de l'évaluation de la fonction rénale pour les adultes et les enfants (14).

La spectrométrie de masse à dilution isotopique (IDMS) demeure le gold standard pour établir les concentrations réelles de la créatinine dans le sérum en raison de sa haute précision et sensibilité (11,15,16). Du fait de sa complexité technique, son utilisation se limite à l'attribution des valeurs en créatinine aux matériaux de référence (11,16). La méthode de Jaffe, première technique développée pour le dosage de la créatinine, présente dans ses anciennes versions de nombreuses interférences négatives ou positives avec de nombreuses substances endogènes et exogènes, particulièrement les protéines, l'hémolyse ou l'ictère (17–22). Pour minimiser ces interférences, des variantes de la technique de Jaffe ont été proposées tel que la Jaffe cinétique et la Jaffe cinétique compensée ainsi que l'émergence de la technique enzymatique pour le dosage de la créatinine sérique (20). En théorie, cette technique est exempte d'interférences et a démontré des performances supérieures, ce qui en fait, notamment depuis l'introduction de la standardisation à l'IDMS, la méthode recommandée par les différentes sociétés savantes pour les analyses de routine (3,21).

Le dosage de la créatininémie au sein du laboratoire de biochimie du CHU Nedir Mohamed de Tizi-Ouzou est réalisé par les deux méthodes, enzymatique, récemment introduite et la technique de Jaffe cinétique avec ou sans compensation. Cette dernière présente des fluctuations des valeurs obtenues sur les différents automates utilisés. Cette variabilité des résultats soulève des inquiétudes sur la fiabilité des estimations du DFG, l'interprétation et le suivi clinique des patients. Cette problématique a été largement explorée dans la littérature, notamment à travers des études comparant les performances analytiques de la méthode

cinétique de Jaffe et la méthode enzymatique recommandée (17,18,22–31).

L'objectif principal du travail est l'évaluation de la dispersion inter-techniques et la justesse des dosages de la créatinine par la comparaison des deux principes de dosage de la créatinine, à savoir la méthode enzymatique et la méthode cinétique compensée de Jaffe, réalisées sur plusieurs automates, chez la population générale et l'évaluation des discordances dans l'estimation du débit de filtration glomérulaire.

Ce travail a également porté sur l'évaluation de l'exactitude des deux techniques et l'impact de l'interférence de l'hémolyse sur le dosage de la créatininémie par celles-ci.

Markers of kidney damage (1 or more)	Albuminuria (ACR ≥ 30 mg/g [≥ 3 mg/mmol]) Urine sediment abnormalities Persistent hematuria Electrolyte and other abnormalities due to tubular disorders Abnormalities detected by histology Structural abnormalities detected by imaging History of kidney transplantation
Decreased GFR	GFR < 60 ml/min per 1.73 m ² (GFR categories G3a–G5)

ACR, albumin-to-creatinine ratio; GFR, glomerular filtration rate.

Figure 1: Critères de diagnostic de la maladie rénale chronique selon les recommandations KDIGO 2024 (3)

KDIGO: Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥ 90			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red: very high risk. GFR, glomerular filtration rate.

Figure 2 : Classification de la maladie rénale chronique par le DFG et l'albuminurie selon les recommandations du KDIGO 2024 (3)

Matériel et méthodes

Lieu et durée de l'étude

Il s'agit d'une étude expérimentale, analytique, transversale et prospective, réalisée durant la période allant du 26 Décembre 2024 au 15 Mai 2025, au niveau du laboratoire de Biochimie et du service de Néphrologie du Centre Hospitalo-Universitaire Nedir Mohamed de Tizi-Ouzou, ainsi qu'au niveau des deux laboratoires d'analyses médicales privés : Adom LAB et SIFER.

Population de l'étude

Un total de 173 patients sont inclus lors de cette étude pour la comparaison et l'estimation du DFG (145 patients externes et 28 patients hospitalisés au sein du service de Néphrologie). Ces patients ont bénéficié du dosage de la créatinine enzymatique au sein du laboratoire Adom LAB (105 patients externes) et au sein du laboratoire SIFER (40 patients externes et les 28 patients

hospitalisés). Des renseignements (l'âge et le sexe) ont été recueillis pour tous les sujets. Les critères d'inclusion comprenaient les patients de plus de 18 ans, hommes et femmes. Les patients présentant une quantité de sérums insuffisante, ou dont les données essentielles citées auparavant étaient manquantes, ont été non-inclus dans l'étude. Les sérums aliquotés ont été transportés rapidement à une température comprise entre 2 à 8°C à l'abri de la lumière et analysés au plus tard, 48h après leur récolte, selon les recommandations (32). Les prélèvements ont été acheminés au laboratoire de Biochimie et analysés sur quatre automates.

Les 173 échantillons ont répondu aux exigences du protocole de comparaison des méthodes de la SFBC (Société Française de la Biologie Clinique) et de l'ISO 15189 qui recommandent au minimum 40 échantillons (33,34). Ils ont été répartis, selon les recommandations citées précédemment, en quatre intervalles de concentration (tableau I) pour garantir la représentativité statistique des résultats

Tableau I : La répartition des échantillons dans des intervalles de la créatininémie selon la SFBC (33)

Concentrations de la créatinine sanguine		Fréquences relatives	Fréquences absolues	Population étudiée
µmol/L	mg/L			
20 - 70	2,26 - 7,9	10	12	49
71 - 120	8,03 - 13,57	30	36	52
121 - 200	13,68 - 22	30	36	36
201 - 1000	22,62 - 113,12	30	36	36
TOTAL		1	120	173

Seize autres prélèvements de sang total ont été recueillis pour l'étude des interférences, tandis que l'étude de l'exactitude a été réalisée à l'aide des contrôles Lyphochek Assayed Chemistry Control 1 et Lyphochek Assayed Chemistry Control 2 (BioRad

Laboratories) dans le protocole de vérification des méthodes. Les résultats des contrôles de qualité journaliers par les PCC1 et PCC2 ont été aussi exploités pour le calcul de la moyenne mobile et la vérification des méthodes.

Matériel et techniques de dosage

Tableau II : Présentation du matériel : Appareillage, Réactifs, Contrôles et Détails de l'étude

Automates	Laboratoire	Réactifs	Contrôles journaliers	Contrôles du protocole de vérification des méthodes	Protocoles étudiés
Selectra ProM (ElitechGroup Clinical Systems)	Adom LAB	Creatinine PAP SL (EliTechGroup) (Enzymatique)	Elitrol I et II (ElitechGroup) Exatrol-N et Exatrol-P (CeBio GmbH)	/	Comparaison de dosage des créatinines enzymatiques aux dosages des créatinines Jaffe cinétique compensée
Biolis 24i Premium (TOKYO BOEKI MEDISYS Inc)	SIFER	Creatinine PAP FS* (DiaSys Diagnostic Systems) (Enzymatique)	Biochemistry Control Serum I et II (BioSystems Diagnostics)	/	
Indiko Plus Clinical Chemistry Analyzer (Thermo Fisher Scientific)	Laboratoire de Biochimie CHU Nedir Mohamed	Creatinine (Enzymatic) REAG A et B (Thermo Fisher Scientific) (Enzymatique)	Nortrol et Abtrol (Thermo Fisher Scientific) PreciControl ClinChem Multi 1 et 2 (Roche Diagnostics)	Lyphochek Assayed Chemistry Control 1 et 2 (BioRad Laboratories)	Vérification des méthodes de dosage de la créatinine
COBAS 6000 c501 (Roche Diagnostics)		CRE J2 Creatinine Jaffe Gen.2(Roche Diagnostics) (Jaffe cinétique compensée)	PreciControl ClinChem Multi 1 et 2 (Roche Diagnostics)	Lyphochek Assayed Chemistry Control 1 et 2 (BioRad Laboratories) PreciControl ClinChem Multi 1 et 2 (Roche Diagnostics)	Vérification des méthodes Comparaison de dosage
Cobas Integra 400 Plus (Roche Diagnostics)					
Dimension EXL 200 (Siemens Healthineers)		Flex Reagent Cartridge CRE 2(Siemens Healthineers) (Jaffe cinétique compensée)	Lyphochek Assayed Chemistry Control 1 et 2 (BioRad Laboratories)	Lyphochek Assayed Chemistry Control 1 et 2 (BioRad Laboratories)	
Architect ci4100 (Abbott Laboratories)			Creatinine Reagent (Abbot Laboratories) (Jaffe cinétique compensée)		Lyphochek Assayed Chemistry Control 1 et 2 (BioRad Laboratories)

Méthodes de dosage de la créatinine

Deux méthodes automatisées de dosage de la créatinine, basées respectivement sur le principe de Jaffe cinétique compensée et sur le principe enzymatique, ont été comparées.

La méthode de Jaffe cinétique compensée est une méthode analytique colorimétrique qui repose sur la réaction entre la créatinine et le réactif de Jaffe (l'acide picrique en milieu alcalin). Cette réaction forme un complexe de picrate de créatinine de couleur jaune-orangé dont l'intensité est proportionnelle à la concentration de la créatinine dans l'échantillon. La densité optique de ce complexe est mesurée par la spectrophotométrie à une longueur d'onde autour de 500 nm (35). La deuxième technique est une méthode analytique enzymatique qui repose sur l'utilisation d'enzymes spécifiques (créatinase et sarcosine oxydase) pour hydrolyser la créatinine en composés intermédiaires mesurables. L'intensité de la couleur générée est proportionnelle à la concentration de la créatinine dans l'échantillon et est mesurée par la spectrophotométrie à une longueur d'onde de 546 nm (36,37).

Les deux méthodes sont standardisées à la spectrométrie de masse avec dilution isotopique (IDMS) par les matériaux de référence NIST SRM 967 (35–37).

Des échantillons ont été analysés pour assurer la comparabilité des résultats de la technique enzymatique entre les trois automates. La concordance des résultats a permis de démontrer l'interchangeabilité de la méthode sur ces derniers.

Des estimations du DFG ont été établies par les deux formules : MDRD 174 et CKD-Epi 2021 pour les résultats des deux techniques.

Protocole de vérification des méthodes de dosage de la créatininémie

Une vérification des techniques et de l'appareillage a été faite pour assurer la fiabilité des résultats avant d'avoir entamé la comparaison des méthodes.

L'étude a été réalisée selon les recommandations de l'ISO 15189, la CLSI EP05- A3, CLIA et la SFBC portée A (37,39,41,42). Le protocole est résumé dans le tableau ci-dessous :

Tableau III : Protocole de vérification des méthodes de dosage de la créatininémie selon la SFBC (38)

Paramètre	Matrice étudiée		Protocole
	NIVEAU 1 (L1)	NIVEAU 2 (L2)	
Répétabilité	Lyphochek Assayed Chemistry Control 1 (BioRad Laboratories, Lot N°26481)	Lyphochek Assayed Chemistry Control 2 (BioRad Laboratories, Lot N°26482)	20 déterminations Même jour Même conditions
Reproductibilité	Lyphochek Assayed Chemistry Control 1 (BioRad Laboratories, Lot N° 89751)	Lyphochek Assayed Chemistry Control 2 (BioRad Laboratories, Lot N° 89752)	6 déterminations par jour sur 5 jours
Interférences	Pool et hémolysât préparés et dilué en interne au laboratoire (Voir dilutions dans le tableau IV).		2 déterminations pour chaque dilution.

Tableau IV : Protocole d'étude de l'interférence de l'hémolyse selon la SFBC (38)

Tube N°	1	2	3	4	5	6	7
Pool (µL)	900	900	900	900	900	900	900
Hémolysât (57 g/L) (µL)	0	5	10	20	40	60	80
NaCl 150 mmol/L (µL)	100	95	90	80	60	40	20
Taux de surcharge en hémoglobine (g/L)	0	0,28	0,57	1,14	2,28	3,42	4,56

La moyenne (m), l'écart type (σ) et le coefficient de variation (CV%) ont été déterminés et comparés aux coefficients de variation annoncés par le fournisseur et aux coefficients de variations de la SFBC. La justesse a ensuite été estimée par le biais relatif.

$$\text{Biais relatif (\%)} = 100 \times ((m-v) / v)$$

L'erreur totale acceptable (ATE), erreur quadratique moyenne (Root Mean Square Error (RMSE%)) et la performance sigma (σ) ont été calculés et comparés aux normes citées dans le tableau V (39,40). L'automate ayant le meilleur σ sera sélectionné pour les études comparatives des formules du DFG. Le biais d'interférence a été calculé pour les différentes dilutions préparées. Celui-ci a été comparé à l'ATE des normes CLIA, citée dans le tableau V(39).

Protocole de la comparaison des techniques de dosage de la créatinine et des DFG estimés

Les données ont été saisies sur Microsoft Excel et traitées par le logiciel XLSTAT 2014. L'étude a été faite sur les créatininémies totales des patients, les créatininémies inférieures à 15 mg/L, les créatininémies supérieures à 15 mg/L et sur DFG correspondants. La normalité a été étudiée par le test de Shapiro-Wilk et les

valeurs aberrantes ont été éliminées par le test de Grubbs. La concordance et la corrélation des méthodes ont été évaluées par le test de Bland Altman et la régression linéaire de Passing-Bablok, respectivement selon les recommandations de l'ISO 15189 et de la SFBC (34,42). Le test de Mann Whitney a également été utilisé lors de la comparaison des techniques de dosage et des formules de DFG (MDRD et CKD-Epi).

Les DFG sont repartis en classes définies par le KDIGO 2024 (3). Ces résultats ont été ensuite, analysés par le test de Chi² d'OpenEpi.

Résultats

Interprétation des résultats de vérification des méthodes de dosage de la créatininémie

Les résultats des études de vérification des méthodes de dosage sont illustrés dans le tableau V. Les CV du Dimension EXL 200 n'ont pas été comparés aux CV annoncés par les fournisseurs par manque de données. L'étude de la répétabilité sur les différents automates montre des résultats variables selon le niveau de contrôle. Ces valeurs sont toutes inférieures aux normes de la SFBC et légèrement plus élevées que les CV annoncés par les fournisseurs sauf pour l'Indiko Plus (L2) et l'Architect ci4100 (L1).

Les CV de reproductibilité obtenus par le protocole de vérification des méthodes sont tous supérieurs aux CV annoncés par les fournisseurs. Ces valeurs sont toutes inférieures pour les niveaux L1 mais légèrement supérieures pour les niveaux L2 par rapport aux normes de la SFBC sauf pour les CV du Cobas Integra 400 Plus qui sont nettement supérieures pour les deux niveaux.

Tous les CV de reproductibilité obtenus par les contrôles de qualité journaliers sont acceptables sauf pour les CV obtenus à partir du PCC2 et analysés sur Cobas 6000 c501 et Cobas Integra 400 Plus et CV_{PCC1} Du Cobas Integra 400 Plus qui sont légèrement supérieurs aux normes.

Toutes les ATE calculées à partir du protocole de vérification des méthodes sont inférieures aux normes acceptables (15%) sauf celle du Cobas Integra 400 Plus.

Tous les RMSE% sont inférieurs aux normes acceptables sauf ceux du Cobas Integra 400 Plus et le $RMSE\%_{L1}$ de l'Architect ci4100 du protocole de vérification des méthodes.

En recalculant avec les données du protocole du CQ journaliers, les ATE et le RMSE% deviennent inférieures aux normes.

Résultats des Sigma Metrics de l'étude de vérification des méthodes de dosage

σ obtenu par le protocole de vérification des méthodes

$\sigma < 3$: Cobas Integra 400 Plus (L1+ L2), Architect ci4100 (L1+ L2) , Indiko Plus (L2), Cobas 6000 c501 (L1).

$3 < \sigma < 4$: Dimension EXL 200 (L1+ L2), Cobas 6000 c501 (L2), Indiko Plus (L1).

σ obtenu par les contrôles de qualité journaliers

$\sigma < 3$: Cobas 6000 c501 (PCC1+PCC2) et Cobas Integra 400 Plus (PCC1+ PCC2), et Architect ci4100 (L1).

$3 < \sigma < 4$: Architect ci4100 (L2) et Dimension EXL 200 (L2).

$4 < \sigma < 5$: Dimension EXL 200 (L1).

Résultats du protocole d'interférences

Les pourcentages d'interférence de l'hémolyse sont tous inférieurs au seuil de 15% fixé par la CLIA à une concentration de 4,56 g/L de l'hémolysât. Les détails des résultats sont présentés dans la figure 3.

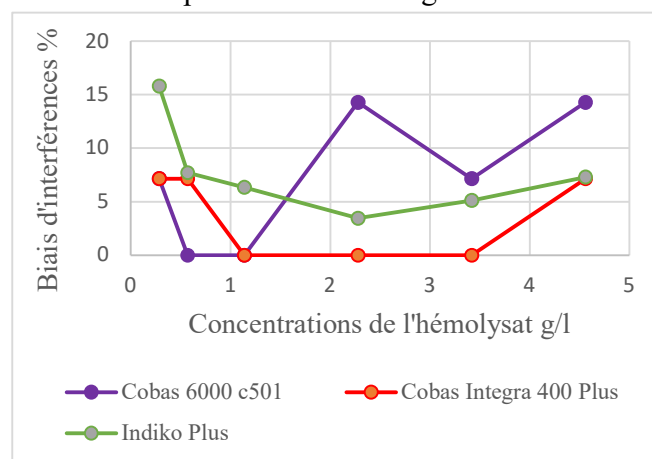


Figure 3 : Courbes des biais d'interférence en fonction de concentrations de l'hémolysât

Tableau V : Résultats des études de vérification des méthodes de dosage

		CV répé- tabil- ité	CV reproductibilité obtenu par le protocole de vérification	CV reproductibilit- é obtenu par les CQ journaliers	Biais de justesse obtenu par le protocole de vérification	Biais de justesse obtenu par les CQ journaliers	ATE obtenu par le protocole de vérification	ATE obtenu par les CQ journaliers	RMSE obtenu par le protocole de vérification	RMSE obtenu par les CQ journaliers	σ obtenu par le protocole de vérification	σ obtenu par les CQ journalier- s
Indiko Plus	L1	0,82 %	3,42%	/	2,4%	/	3,52%	/	4,21%	/	3,68	/
	L2	0,8 %	4,63%	/	2,1%	/	4,7%	/	5,11%	/	2,78	/
Cobas 6000 c501	L1/PCC1	3,03 %	3,73%	5,24%	5,8%	2,69%	4,81%	6,05%	6,98%	5,93%	2,46	2,35
	L2/ PCC2	1,79 %	4,42%	6,35%	-0,1%	1,97%	4,77%	6,58%	4,34%	6,6%	3,37	2,05
Cobas Integra 400 Plus	L1/PCC1	2,14 %	16,55%	3,73%	-11,8%	-1,6%	16,69%	6,12%	18,59%	5,73%	0.19	2,32
	L2/PCC2	1,2 %	13,86%	6,58%	-9,4%	2,5%	13,91%	6,68%	15,5%	7,01%	0.4	1,9
Architect ci4100	L1	0,68 %	3,43%	3,43%	19,9%	7,7%	3,5%	3,5%	20,31%	8,51%	-1,43	2,13
	L2	0,58 %	2,52%	2,52%	8%	7,2%	2,59%	2,59%	8,43%	7,63%	2,78	3,11
Dimension EXL 200	L1	1,05 %	2,6%	2,6%	7,1%	3,7%	2,8%	2,8%	7,59%	4,56%	3,05	4,35
	L2	0,99 %	3,08%	3,08%	5,4%	4,1%	3,24%	3,24%	6,27%	5,18%	3,12	3,53
Normes SFBC	M	3,4 %	4,5%		7,8%		/					
	E	1,8 %	2,4%		7,6 %							
Normes fournisseur	Voir Annexes											
Normes CLIA	/						15%			/		
Normes RMSE	/									12%		/

Résultats du protocole de comparaison des techniques de dosage de la créatinine

Les résultats obtenus par ce protocole sont représentés dans le tableau VI et les figures 5, 6 et 7.

Tous les résultats des créatininémies déterminées par la technique de Jaffe cinétique compensée ne présentent pas une différence significative avec les résultats de la technique enzymatique à l'exception des créatininémies < 15 mg/L pour le Dimension EXL 200.

Le pourcentage de discordance ne dépasse pas 5%. Bonne corrélation des techniques avec des $R^2 > 90\%$ sauf pour les créatininémies < 15 mg/L.

Le seuil de 15 mg/L a été déterminé à partir de la courbe reliant les créatininémies aux

DFG qui montre qu'aux concentrations inférieures à ce seuil, une petite fluctuation de la créatinine influence considérablement les taux de DFG.

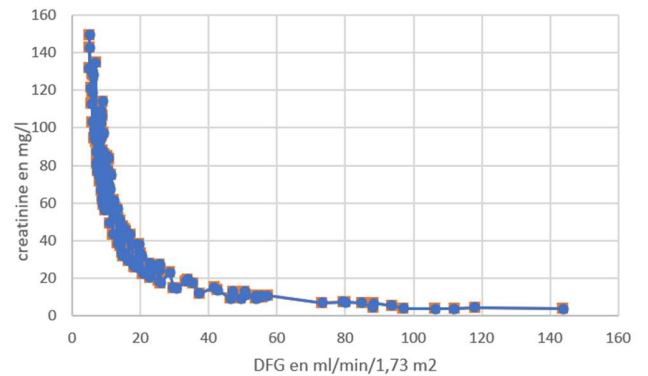
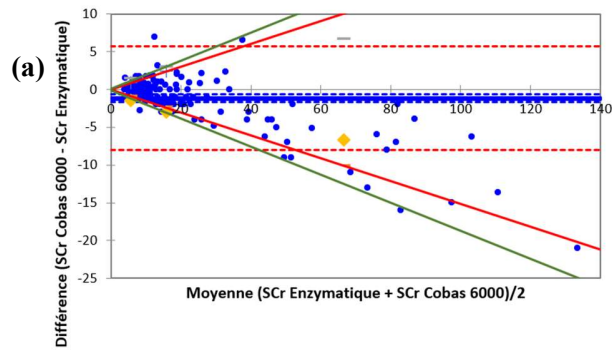


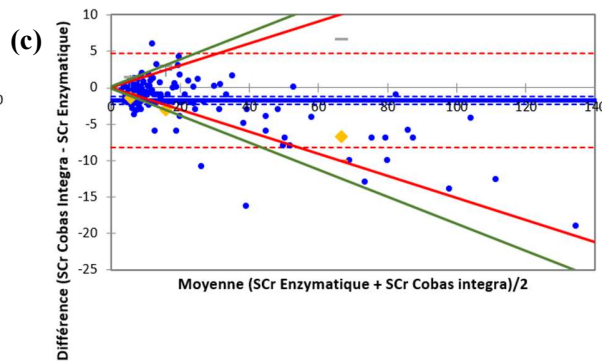
Figure 4 : Corrélation des créatininémies aux DFG

Tableau VI : Résultats des comparaisons entre les techniques de Jaffe et enzymatique sur différents intervalles

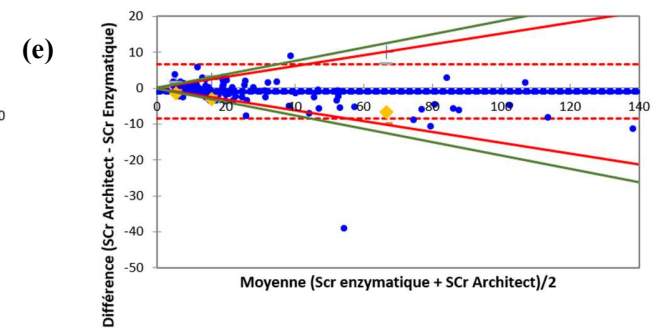
		Jaffe sur Cobas 6000 c501 vs enzymatique	Cobas Integra 400 Plus vs enzymatique	Architect ci4100 vs enzymatique	Dimension EXL 200 vs enzymatique
p-value du test de Mann Whitney ($\alpha=0,05$)	SCr totale mg/L	0,9623	0,2333	0,9790	0,1584
	SCr < 15 mg/L	0,6266	0,0663	0,7303	0,0172
	SCr > 15 mg/L	0,436	0,319	0,453	0,416
Biais du test de Bland & Altman des SCr totales mg/L		-1,1416	-1,7325	-0,9609	1,207
Coefficient de corrélation R^2 d'après le graphique de Passing Bablok	SCr totale mg/L	99,17%	98,98%	97,83%	99,26%
	SCr < 15 mg/L	79,8%	75,4%	80,57%	73,53%
	SCr > 15 mg/L	98,87%	98,63%	96,56%	99,11%



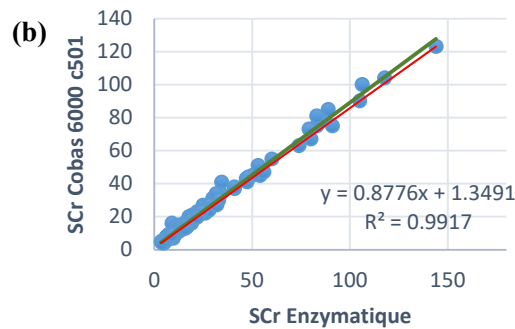
— Bias — IC Bias (95%) — IC (95%)
 — Normes d'interprétation (mg/l) — Normes de suivi (mg/l)



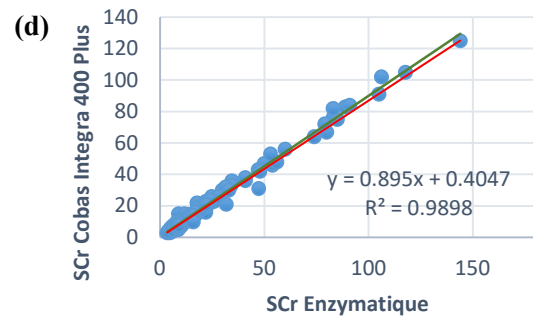
— Bias — IC Bias (95%) — IC (95%)
 — Normes d'interprétation (mg/l) — Normes de suivi (mg/l)



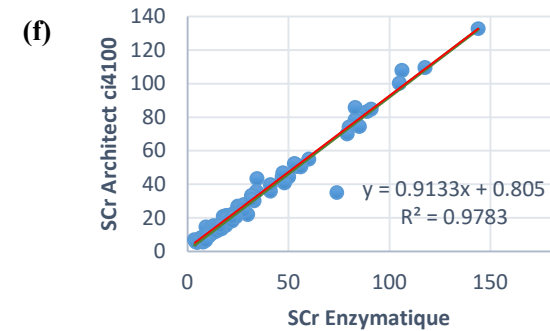
— Bias — IC Bias (95%) — IC (95%)
 — Normes d'interprétation (mg/l) — Normes de suivi (mg/l)



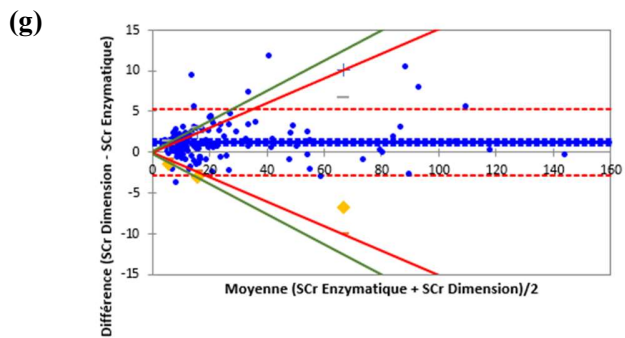
● Actives — Modèle
 — Linear (Actives) — Linear (Modèle)



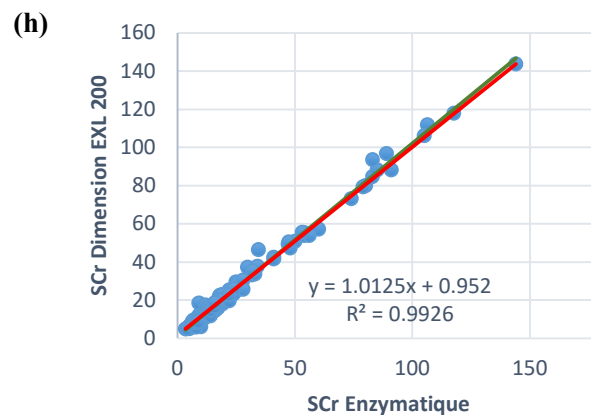
● Actives — Modèle
 — Linear (Actives) — Linear (Modèle)



● Actives — Modèle
 — Linear (Actives) — Linear (Modèle)



— Bias — IC Bias (95%) — IC (95%)
 — Normes d'interprétation (mg/l) — Normes de suivi (mg/l)



● Active — Model
 — Linear (Active) — Linear (Model)

Figure 5 : Graphiques de Bland & Altman et Régression linéaire de Passing-Bablok des créatininémies sur les différents systèmes analytiques

(a) et (b) : Cobas 6000 c501
 (c) et (d) : Cobas Integra 400 Plus
 (e) et (f) : Architect ci4100
 (g) et (h) : Dimension EXL 200

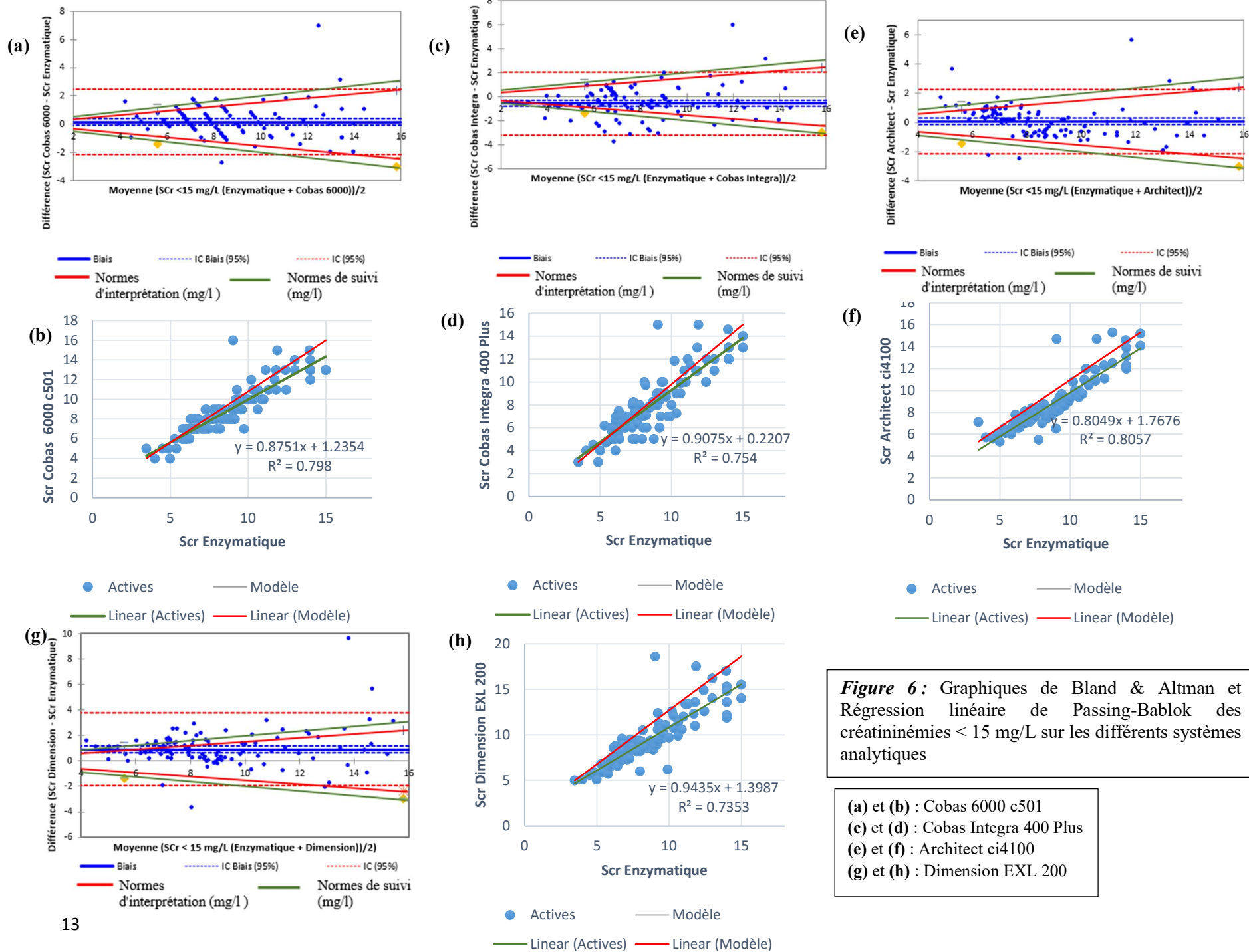
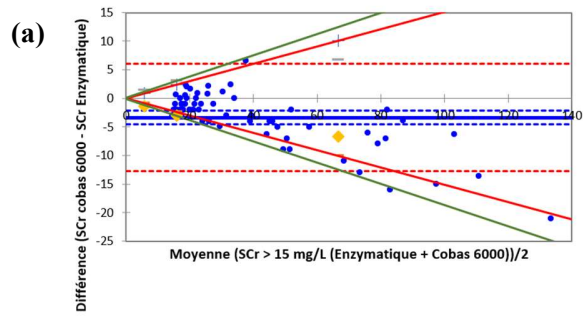
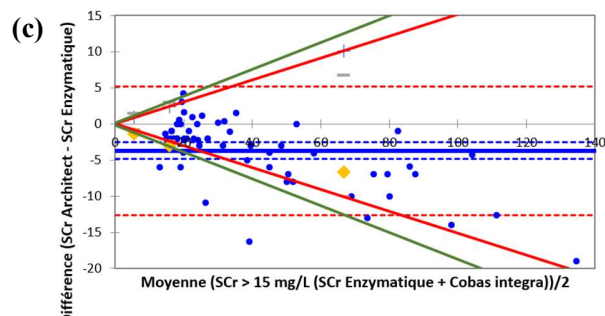


Figure 6: Graphiques de Bland & Altman et Régression linéaire de Passing-Bablok des créatininémies < 15 mg/L sur les différents systèmes analytiques

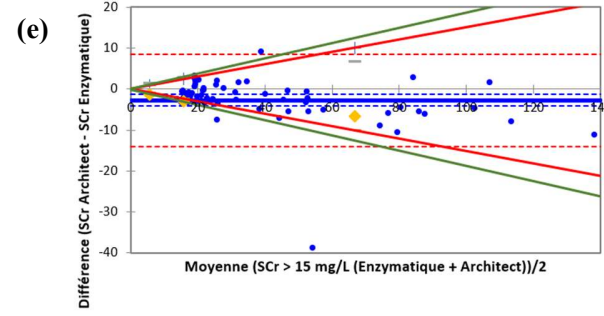
(a) et (b) : Cobas 6000 c501
 (c) et (d) : Cobas Integra 400 Plus
 (e) et (f) : Architect ci4100
 (g) et (h) : Dimension EXL 200



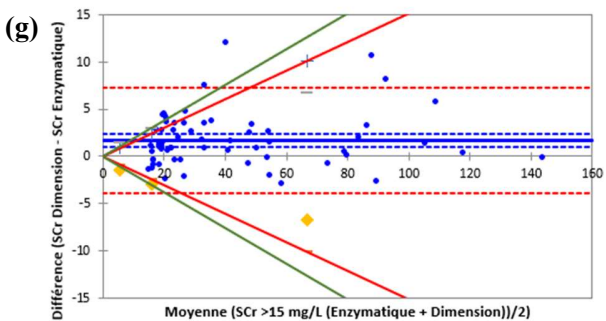
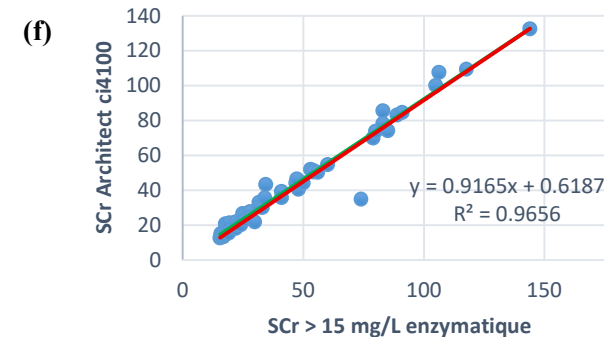
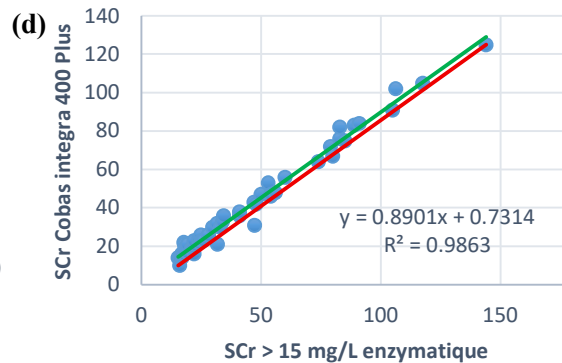
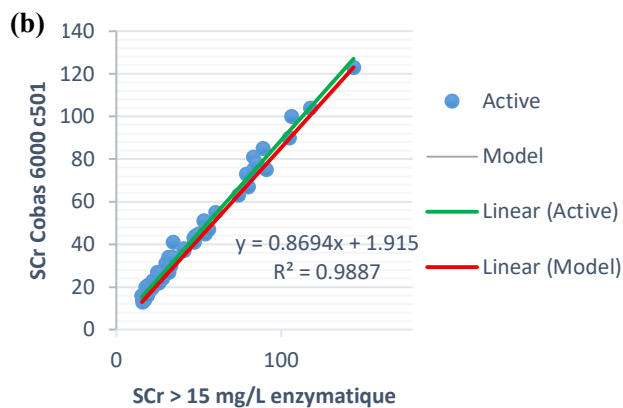
— Biais - - - IC Biais (95%) - - - IC (95%)
— Normes d'interprétation (mg/l) — Normes de suivi (mg/l)



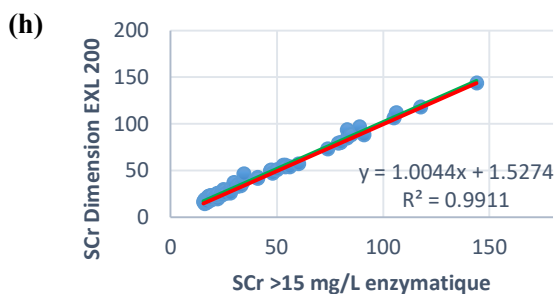
— Biais - - - IC Biais (95%) - - - IC (95%)
— Normes d'interprétation (mg/l) — Normes de suivi (mg/l)



— Biais - - - IC Biais (95%) - - - IC (95%)
— Normes d'interprétation (mg/l) — Normes de suivi (mg/l)



— Biais - - - IC Biais (95%) - - - IC (95%)
— Normes d'interprétation (mg/l) — Normes de suivi (mg/l)



● Active — Model
— Linear (Active) — Linear (Model)

Figure 7 : Graphiques de Bland & Altman et Régression linéaire de Passing-Bablok des créatininémies >15 mg/L sur les différents systèmes analytiques

(a) et (b) : Cobas 6000 c501
(c) et (d) : Cobas Integra 400 Plus
(e) et (f) : Architect ci4100
(g) et (h) : Dimension EXL 200

Résultats du protocole de comparaison des formules d'estimation du DFG

L'étude de comparaison des formules d'estimation du DFG a été réalisée sur tous les automates. La catégorisation des DFG a été faite pour l'automate Dimension EXL 200 qui présente la meilleure performance Sigma et une discordance significative aux faibles valeurs de créatininémies.

Les résultats des catégories du DFG et des tests de comparaison sont résumés dans le tableau VII et VIII, l'annexe 1 et la figure 8 respectivement. La comparaison entre $MDRD_{Jaffe}$ et $CKD-Epi_{enzymatique}$ a présenté des p-value supérieures au seuil de significativité ($\alpha=0,05$) sauf pour le

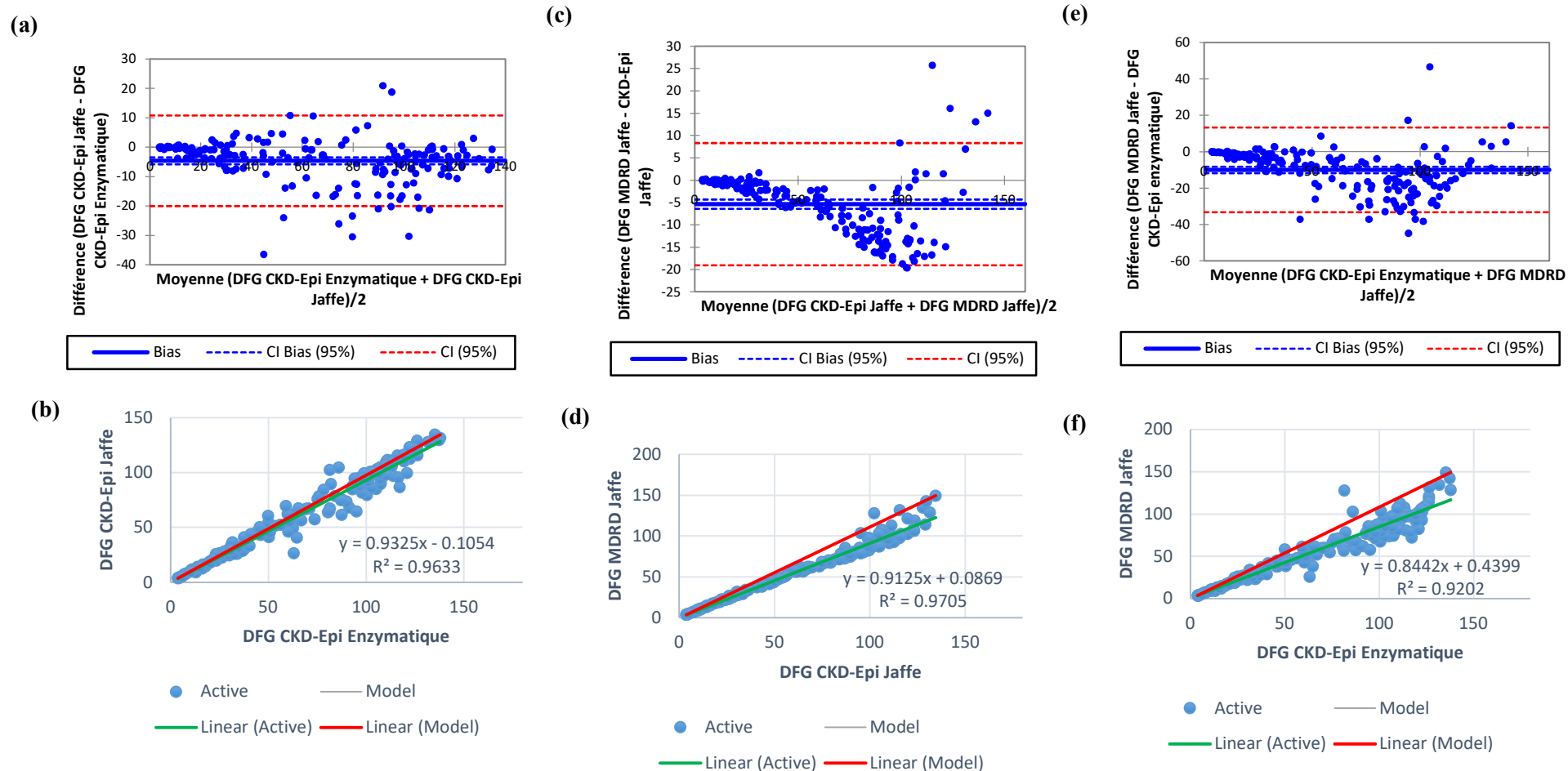
Dimension EXL 200. La vérification de la discordance selon le seuil clinique de l'interprétation de la créatinine (< 15 mg/L) a montré une discordance significative aux valeurs inférieures à 15 mg/L pour le Dimension EXL 200 contrairement aux valeurs de créatinine supérieures à 15 mg/L pour le même automate. Pour les autres automates, on a noté une concordance pour toutes les plages de valeurs de la créatinine. Ces résultats correspondent à ceux du test de Mann Whitney effectué sur les créatininémies des mêmes intervalles.

Tableau VII : Répartition des DFG estimés par différentes formules selon le KDIGO 2024 (3)

	G5	G4	G3b	G3a	G2	G1
MDRD Enzymatique	25	22	21	14	42	49
MDRD Jaffe	27	27	19	16	49	35
CKD-Epi Enzymatique	23	17	24	11	29	69
CKD-Epi Jaffe	26	25	17	12	37	56

Tableau VIII : Résultats de comparaison des différentes combinaisons de calcul du DFG (méthodes et formules)

Formules comparées	$CKD-Epi_{Jaffe}$ et $CKD-Epi_{Enzymatique}$	$MDRD_{Jaffe}$ et $CKD-Epi_{Jaffe}$	$MDRD_{Jaffe}$ et $CDK-Epi_{Enzymatique}$
p-value Du Mann Whitney ($\alpha=0,05$) (Valeurs des DFG)	0,226	0,131	0,010
p-value du χ^2 ($\alpha=0,05$) (Stades de classification)	0,3841	0,1993	0,001077
Biais de Bland & Altman (ml/min/1,73m ²)	-4,6385	-5,3786	-10,0171
R ² de Passing Bablok	96,33%	97,05%	92,02%
Résultat	DFG identique	DFG identique	DFG différent



(a) et (b) : $CKD-Epi_{Jaffe}/CKD-Epi_{enzymatique}$
(c) et (d) : $CKD-Epi_{Jaffe}/MDRD_{Jaffe}$
(e) et (f) : $MDRD_{Jaffe}/CKD-Epi_{enzymatique}$

Figure 8 : Graphiques de Bland & Altman et Régression linéaire de Passing et Bablok des DFG estimés par les formules MDRD et CKD-Epi pour les techniques enzymatiques et Jaffe cinétique compensée

Discussion

La vérification des méthodes de dosage de la créatininémie selon la portée A (répétabilité reproductibilité, interférences) des différents systèmes analytiques utilisés dans l'étude a montré des résultats satisfaisants en se référant aux normes de la SFBC et CLIA pour la plupart des techniques et systèmes à l'exception de quelques résultats aberrants qui peuvent être expliqués par le changement des conditions analytiques.

Pour étudier la performance de ces automates dans les conditions réelles, de nouvelles valeurs cibles sont recalculées en utilisant les données des contrôles de qualité journaliers.

Une nette amélioration est constatée notamment pour le Cobas Integra 400 Plus, d'où la nécessité d'appliquer les recommandations concernant le calcul de l'intervalle de limites de contrôles de qualité à partir de 20 valeurs (37,40,42).

L'automate Architect ci4100 a montré la meilleure répétabilité, surpassant même la performance de la méthode enzymatique sur l'Indiko Plus.

Des résultats comparables sont obtenus par l'étude de *Küme et al.* et de *Jagtap et al.* qui ont trouvé des CV de précision intra et inter-série inférieurs aux normes pour les deux techniques de dosage (23,26).

Sigma metrics

La plupart des σ sont situés entre 2 et 5. Le sigma le plus bas est attribué à Cobas Integra 400 Plus. Le meilleur sigma est celui du Dimension EXL 200. Le reste des automates ont donné des σ entre 2 et 3.

Rappelons que ces valeurs de σ ont un rôle important dans le choix de la stratégie d'interprétation des contrôles de qualité où on

choisit des stratégies plus rigoureuses pour des $\sigma < 3$.

Des sigmas inférieurs à 3 et supérieurs à 4 sont obtenus par les études de *Kang et al.* (41) et *Jagtap et al.* (26) respectivement et cela pour la technique de Jaffe et la technique enzymatique. Ces résultats concordent avec ceux de notre travail.

Des sigmas supérieurs à 6 sont observés dans l'étude de *Miller et al.*, contrairement à notre étude (42). Cependant, la technique de dosage de la créatinine n'est pas précisée.

Interférence de l'hémolyse

Aucune proportionnalité n'est détectée pour la technique enzymatique de l'Indiko Plus et la technique de Jaffe compensée cinétique du Cobas 6000 c501 et du Cobas Integra 400 Plus jusqu'à une concentration d'hémoglobine de 4,56 g/L (figure 3), respectant le seuil de la CLIA (15%), donc l'hémolyse n'interfère pas avec la créatinine pour les deux techniques jusqu'à cette concentration.

Cela peut être expliqué par la destruction de l'HbA dans le milieu réactionnel alcalin (NaOH du réactif de Jaffe) et par la meilleure spécificité de la méthode enzymatique (43).

Des résultats similaires sont retrouvés dans l'étude de *Perović et al.* qui n'ont trouvé aucune interférence jusqu'à une concentration d'hémoglobine de 5 g/L pour la méthode enzymatique (44).

Une étude algérienne a abouti à la même conclusion concernant la méthode de Jaffe, aucune interférence n'a été détectée avant la concentration d'hémoglobine de 10 g/L (45).

D'autres publications ont, en revanche, rapporté une interférence positive ou négative de l'hémolyse (46,47,48).

Cobbaert et al. ont mené un travail similaire sur la population pédiatrique qui a démontré une interférence de l'HbF contrairement à l'HbA car l'HbF résiste à l'alcalinité (49).

Comparaison des techniques de dosage de la créatinine

Aucune différence statistiquement significative révélée entre les deux techniques de dosage sauf pour les valeurs de créatinine inférieures à 15 mg/L ($p = 0.0172$) analysées sur le Dimension EXL 200 (Tableau VI) ce qui exige un contrôle rigoureux lors de la transférabilité des résultats inférieurs à 15 mg/L pour cet automate.

Les différences moyennes entre les deux méthodes (Tableau VI), indiquent une légère surestimation des créatininémies par Dimension EXL 200 et une sous-estimation de celles-ci par les autres automates.

Une dispersion verticale vers le bas pour le Cobas 6000 c501 (Figure 5a) et le Cobas Integra 400 Plus (Figure 5c) et vers le haut pour le Dimension EXL 200 (Figure 5g) confirmant la sous-estimation et la surestimation, respectivement.

Le test de Passing Bablok a mis en évidence une très forte corrélation ($\geq 96,56\%$) pour l'ensemble des automates lors de l'analyse des créatininémies totales (Figure 5) et aux intervalles de concentrations supérieures à 15 mg/L (Figure 7). Par ailleurs, des corrélations modérées à bonnes, allant de 73,53% à 80,57% sont obtenues aux intervalles de concentrations inférieures à 15 mg/L (Figure 6).

Des travaux antérieurs ont conclu au bon accord entre les deux méthodes (17,18,24), bien que des différences significatives soient constatées pour les concentrations <15 mg/L (23,25,29).

Ces différences significatives peuvent être expliquées par l'interférence de la matrice biologique aux faibles concentrations (50).

Comparaison des formules d'estimation du DFG

Au sein du CHU Nedir Mohamed, le DFG est calculé par la formule MDRD avec des créatininémies dosées par la technique de Jaffe cinétique compensée sauf pour les patients greffés qui bénéficient du calcul du DFG par la formule CKD-Epi^{Enzymatique}. La présente étude a porté des preuves sur la possibilité de la transférabilité des résultats de la créatinine sérique et des DFG selon les différentes techniques et formules. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les combinaisons CKD-Epi^{Jaffe}/CKD-Epi^{Enzymatique} ($p = 0.226$) et MDRD^{Jaffe}/CKD-Epi^{Jaffe} ($p = 0.131$). En revanche, une différence significative a été relevée entre MDRD^{Jaffe} et CKD-Epi^{Enzymatique} ($p = 0.010$) (Tableau VIII). Malgré cela, les estimations du DFG restent globalement similaires entre MDRD^{Jaffe} et CKD-Epi^{Enzymatique} pour l'ensemble des automates analysés (figure 8) et (Annexe 1). Une différence de classification a toutefois été notée avec l'automate Dimension EXL 200 pour les DFG > 60 ml/min/1,73 m². En effet, 49% des patients dépassent ce seuil selon la formule MDRD^{Jaffe}, contre 54% avec la CKD-Epi^{Enzymatique}.

Pour mieux comprendre l'origine de la discordance sur l'automate Dimension EXL 200, la formule MDRD^{Jaffe} a été comparée à la formule CKD-Epi^{Jaffe} (Figure 8 (c) (d)), qui conclut que la MDRD sous-estime par rapport à la CKD-Epi. Cette idée est confirmée par le test de comparaison des DFG de faibles concentrations de créatinine. La littérature a largement exploré cette sous-estimation surtout aux DFG > 60 ml/min/1,73 m² (51-53), car la formule MDRD^{Jaffe} a été développée sur une population d'insuffisants rénaux.

Cette hypothèse, seule, n'explique pas entièrement cette discordance mais qui peut être aussi justifiée par la surestimation de la technique de Jaffe cinétique compensée à des faibles concentrations due aux interférences citées auparavant.

Des améliorations peuvent, donc, être suggérées pour un meilleur diagnostic et suivi des patients.

Idéalement, il conviendrait de suivre les recommandations internationales en adoptant la mesure de la créatinine par la méthode enzymatique et l'estimation du DFG par la formule CKD-Epi 2021.

Dans le cas échéant, le KDIGO recommande l'utilisation de la CKD-Epi avec des techniques de Jaffe traçables à l'IDMS (3). Le travail de Baghdali vient appuyer ces recommandations en démontrant l'adéquation de la formule CKD-Epi pour la population Algérienne (54). Notre étude a trouvé une concordance $p=0,226$ et une forte corrélation 96.33% entre $CKD-Epi_{Jaffe}$ et $CKD-Epi_{enzymatique}$ (Figure 8b) ce qui s'aligne avec les recommandations. Etant donné que la technique enzymatique, récemment introduite au CHU est réservée aux transplantés rénaux par manque de réactifs, l'adoption de la $CKD-Epi_{Jaffe}$ devient nécessaire pour les autres patients.

Pour cela, des corrections par les formules de régression linéaire de Passing Bablok des valeurs de créatinine obtenues par la méthode de Jaffe cinétique compensée peuvent être envisagée. Ces formules sont sous forme de $y= ax + b$ avec a et b qui représentent le biais proportionnel et le biais constant, respectivement. Celles-ci sont représentées dans les Figures 6 et 7, correspondantes aux créatininémies < 15 mg/L et > 15 mg/L.

Le suivi des patients sur le même système analytique améliorerait aussi la précision diagnostique.

Conclusion

Cette étude a permis d'évaluer les performances analytiques de la méthode enzymatique et de la technique de Jaffe cinétique compensée utilisées pour le dosage de la créatininémie. Les résultats ont montré une performance acceptable des différents systèmes analytiques pour les deux techniques.

En comparant les formules d'estimation du DFG, la CKD-Epi s'est révélée plus concordante à la formule MDRD aux concentrations élevées, actuellement utilisée dans l'établissement. La contrainte de manque de réactif enzymatique au niveau du service de Biochimie du CHU de Tizi Ouzou peut être désormais levée grâce à l'amélioration de la traçabilité de la technique de Jaffe cinétique compensée qui peut remplacer de manière fiable la technique enzymatique pour certains systèmes analytiques. En cas de la non disponibilité du réactif du dosage de la créatinine enzymatique, il est souhaitable pour les systèmes analytiques basés sur la technique de Jaffe de mener une étude de comparaison afin de démontrer le degré et la plage de concordance entre les deux techniques avant toute décision d'utiliser la méthode de Jaffe pour le dosage de la créatinine dans la formule CKD-Epi. Ces constats rejoignent les recommandations KDIGO 2024 (3).

Références bibliographiques

1. Lacour B. Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales. Rev Francoph Lab. 1 avr 2013;2013(451):25-37.
2. Emilie SACCHETTO. Intérêt de la NGAL comme marqueur précoce de l'insuffisance rénale aiguë dans le remplacement valvulaire aortique sous circulation extracorporelle chez les sujets âgés [Internet]. UNIVERSITÉ DE NANTES UFR SCIENCES

PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES; 2014. Disponible sur: <https://archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/fichiers/download/b873fddb-5fd8-43ad-9e12-b02ea8fea8f0>

3. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (CKD). *Kidney Int.* avr 2024;105(4):A1.
4. Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l’adulte (MRC) [Internet]. 2023. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3288950/fr/guide-du-parcours-de-soins-maladie-renale-chronique-de-l-adulte-mrc
5. Iatridi F, Carrero JJ, Gall ECL, Kanbay M, Luyckx V, Shroff R, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease in Children and Adults: a commentary from the European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 4 févr 2025;40(2):273-82.
6. Torra R. Kidney health matters: a global imperative for public health. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 30 août 2024;39(9):1371-4.
7. Francis A, Harhay MN, Ong ACM, Tummalapalli SL, Ortiz A, Fogo AB, et al. Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus. *Nat Rev Nephrol.* juill 2024;20(7):473-85.
8. Delanaye P, Souvignet M, Dubourg L, Thibaudin L, Maillard N, Krzesinski JM, et al. Measurement of inulin: development. *Ann Biol Clin (Paris).* mai 2011;69(3):273-84.
9. P. DELANAYE, J.P. CHAPELLE, A.M. FERIR, J. GIELEN, J.M. KRZESINSKI, G. RORIVE. LA MESURE DU DÉBIT DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE EN CLINIQUE QUOTIDIENNE. *Rev Med Liege.* 2003;58(2):95-100.
10. Vidal-Petiot E, Flamant M. Mesure et estimation du débit de filtration glomérulaire. *Néphrologie Thérapeutique.* 1 déc 2017;13(7):560-8.
11. Haute Autorité de Santé. Dosage de la créatininémie évaluation du débit de filtration glomérulaire et rapport albuminurie créatininurie dans le diagnostic de l’insuffisance rénale chronique [Internet]. 2011. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-06/creatinine_document_de_cadrage_2011-06-23_11-42-53_469.pdf
12. Pierre Delanaye, Etienne Cavalier, Nicolas Maillard, Jean-Marie Krzesinski, Christophe Mariat, Jean-Paul Cristol, et al. La créatinine : d’hier à aujourd’hui. *Ann Biol Clin (Paris).* 2010;68(5):531-43.
13. Delgado C, Baweja M, Crews DC, Eneanya ND, Gadegbeku CA, Inker LA, et al. A Unifying Approach for GFR Estimation: Recommendations of the NKF-ASN Task Force on Reassessing the Inclusion of Race in Diagnosing Kidney Disease. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* févr 2022;79(2):268-288.e1.
14. H P, J B, M C, L C, N E, Bo E, et al. Development and Validation of a Modified Full Age Spectrum Creatinine-Based Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate : A Cross-sectional Analysis of Pooled Data. *Ann Intern Med [Internet].* févr 2021 [cité 27 juin 2025];174(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33166224/>
15. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem.* janv 2006;52(1):5-18.
16. Welch MJ, Cohen Alex, Hertz HS, Ng KJ, Schaffer Robert, Van Der Lijn Pieter, et al. Determination of serum creatinine by isotope dilution mass spectrometry as a candidate

- definitive method. *Anal Chem.* 1 juill 1986;58(8):1681-5.
17. Chauhan K, Ltd IIPP. Serum creatinine: conventional and compensated kinetic method with enzymatic method. *Int J Clin Biochem Res* [Internet]. 1 juin 2017 [cité 7 avr 2025]; Disponible sur: https://www.academia.edu/33831236/Serum_creatinine_conventional_and_compensated_kinetic_method_with_enzymatic_method
 18. Vijaya Marakala, Avinash S. S, Shivashankara A. R, Malathi M, Arun Kumar. SERUM CREATININE ASSAY: ENZYMATIC VS KINETIC JAFFE'S METHOD. *ResearchGate* [Internet]. déc 2012 [cité 17 févr 2025];1(4). Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/268667924_SERUM_CREATININE_ASSAY_ENZYMATIC_VS_KINETIC_JAFFE'S_METHOD
 19. Dr.MEHERHERA S., TIRICHINE Amina Zoulikha, KAHOUK Kenza. Dosage de la créatinine : la méthode de jaffé modifiée versus la méthode enzymatique (étude comparative) [Internet] [Thèse d'exercice]. [Blida, Algérie]: Université de Saad Dahlab-Blida Faculté de médecine Département de Pharmacie; 2021. Disponible sur: <https://theses-algerie.com/3015941677790785/autre/universite-saad-dahleb---blida/dosage-de-la-cr%C3%A9atinine-la-m%C3%A9thode-de-jaff%C3%A9-modifi%C3%A9-versus-la-m%C3%A9thode-enzymatique-%C3%A9tude-comparative>
 20. Moss GA, Bondar RJ, Buzzelli DM. Kinetic enzymatic method for determining serum creatinine. *Clin Chem.* sept 1975;21(10):1422-6.
 21. Chronic kidney disease: assessment and management - NCBI Bookshelf [Internet]. [cité 26 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574714/>
 22. Schmidt RL, Straseski JA, Raphael KL, Adams AH, Lehman CM. A Risk Assessment of the Jaffe vs Enzymatic Method for Creatinine Measurement in an Outpatient Population. *PloS One.* 2015;10(11):e0143205.
 23. küme Tuncay, Sağlam Baris, Ergon Cem, Sisman Ali Rıza. Evaluation and comparison of Abbott Jaffe and enzymatic creatinine methods: Could the old method meet the new requirements? 2017 [cité 17 févr 2025]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.22168>
 24. Husni A, Hukic F, Saric M. Comparison of Jaffe Method and Enzymatic Method at Measuring Serum Creatinine Level, Creatinine Clearance and Estimated Glomerular Filtration Rate. *Mater Socio Medica.* 2023;35(2):113.
 25. Syme NR, Stevens K, Stirling C, McMillan DC, Talwar D. Clinical and Analytical Impact of Moving from Jaffe to Enzymatic Serum Creatinine Methodology. *J Appl Lab Med.* 1 juill 2020;5(4):631-42.
 26. Jagtap SB, Bandeduche SS, Hegde MV. Performance verification and sigma metrics of creatinine assays. *Int J Clin Biochem Res.* mars 2018;5(1):120-3.
 27. Boutten A, Bargnoux AS, Carlier MC, Delanaye P, Rozet E, Delatour V, et al. Enzymatic but not compensated Jaffe methods reach the desirable specifications of NKDEP at normal levels of creatinine. Results of the French multicentric evaluation. *Clin Chim Acta.* 18 avr 2013;419:132-5.
 28. Chromý V, Rozkosná K, Sedlák P. Determination of serum creatinine by Jaffe method and how to calibrate to eliminate matrix interference problems. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46(8):1127-33.
 29. RajLaxmi Sarangi, Sanjukta Mishra, Mona Pathak, Srikrushna Mahapatra. Comparison of Jaffe and Enzymatic methods for

creatinine estimation and their effect in GFR calculation in a tertiary care hospital. ResearchGate. juin 2019;39(2):319-25.

30. Boss K, Stolpe S, Müller A, Wagner B, Wichert M, Assert R, et al. Effect of serum creatinine difference between the Jaffe and the enzymatic method on kidney disease detection and staging. *Clin Kidney J.* nov 2023;16(11):2147-55.
31. Wuyts B, Bernard D, Van den Noortgate N, Van de Walle J, Van Vlem B, De Smet R, et al. Reevaluation of formulas for predicting creatinine clearance in adults and children, using compensated creatinine methods. *Clin Chem.* juin 2003;49(6 Pt 1):1011-4.
32. Marjani A. Effect of Storage Time and Temperature on Serum Analytes. *Am J Appl Sci.* 31 août 2008;5(8):1047-51.
33. Vassault A, Grafmeyer D, Graeve J de, Cohen R, Beaudonnet A, Bienvenu J. Analyses de biologie médicale : spécifications et normes d'acceptabilité à l'usage de la validation de techniques. *Ann Biol Clin (Paris).* 24 nov 1999;57(6):685-95.
34. International Organization for Standardization. ISO 15189:2022 Laboratoires médicaux — Exigences concernant la qualité et la compétence [Internet]. Genève; 2022. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/standard/76677.html>
35. Roche Diagnostics GmbH. Fiche Technique cobas CREJ2 Creatinine Jaffe GEN.2.
36. DiaSys Diagnostic Systems GmbH. fiche technique Creatinine FS*.
37. Vital Scientific. Fiche technique Creatinine PAP SL.
38. Vassault A, Hulin A, Chapuzet E, Arnaud J, Giroud C. Vérification/validation des performances d'une méthode d'analyse. *Ann Biol Clin (Paris).* 1 déc 2010;68(1):247-94.
39. CLIA Requirements for Analytical Quality - Westgard QC [Internet]. [cité 6 juill 2025]. Disponible sur: <https://westgard.com/clia-a-quality/quality-requirements/clia.html>
40. Ahmad-Nejad P, Bauersfeld W, Baum H, Behre HM, Burkhardt R, Cassens U, et al. Revision of the "Guideline of the German Medical Association on Quality Assurance in Medical Laboratory Examinations – Rili-BAEK". *J Lab Med.* 17 déc 2024;48(6):263-306.
41. Kang F, Zhang C, Wang W, Wang Z. Sigma metric analysis for performance of creatinine with fresh frozen serum. *Scand J Clin Lab Invest.* 2016;76(1):40-4.
42. Miller JJ, Gammie AJ. A Novel Approach for Routinely Assessing Laboratory Sigma Metrics for a Broad Range of Automated Assays. *J Appl Lab Med.* 2 mai 2024;9(3):477-92.
43. Chaabouni Y, Miled A. Recommandations pour le dosage de la créatinine selon la méthode de Jaffé. 2017;24(01):33-6.
44. Perović A, and Dolčić M. Influence of hemolysis on clinical chemistry parameters determined with Beckman Coulter tests – detection of clinically significant interference. *Scand J Clin Lab Invest.* 3 avr 2019;79(3):154-9.
45. Dr. Bennouar.S, EL HADJ TAHAR Abdelfettah, REMIDI Nacer, IRVIN Mutum. Etude de l'impact de l'hémolyse sur dix-sept paramètres biochimiques [Thèse d'exercice]. [Blida, Algérie]: SAAD DAHLAB Blida 1; 2018.
46. Ali D, Sacchetto E, Dumontet E, Le Carrer D, Orsonneau JL, Delaroche O, et al. Hemolysis influence on twenty-two biochemical parameters measurement. *Ann Biol Clin (Paris).* 2014;72(3):297-311.
47. Ford L, Berg J. Delay in separating blood samples affects creatinine measurement

using the Roche kinetic Jaffe method. *Ann Clin Biochem.* janv 2008;45(Pt 1):83-7.

48. Benchekroun L, Rtabi N, Guedira A, Tanani DS, Abouqal G. INTERFÉRENCE DE L'HÉMOLYSE SUR LA DÉTERMINATION DES PARAMÈTRES DE BIOCHIMIE CLINIQUE. *Maroc Méd* [Internet]. 2007 [cité 6 mai 2025];29(4). Disponible sur: <https://revues.imist.ma/index.php/MM/article/view/1141>
49. Cobbaert CM, Baadenhuijsen H, Weykamp CW. Prime Time for Enzymatic Creatinine Methods in Pediatrics. *Clin Chem.* 1 mars 2009;55(3):549-58.
50. Bargnoux AS, Kuster N, Cavalier E, Piéroni L, Souweine JS, Delanaye P, et al. Serum creatinine: advantages and pitfalls. *J Lab Precis Med* [Internet]. août 2018 [cité 27 juin 2025];3(0). Disponible sur: <https://jlp.amegroups.org/article/view/4469>
51. Brañez-Condorena A, Goicochea-Lugo S, Zafra-Tanaka JH, Becerra-Chauca N, Failoc-Rojas VE, Herrera-Añazco P, et al. Performance of the CKD-EPI and MDRD equations for estimating glomerular filtration rate: a systematic review of Latin American studies. *Sao Paulo Med J Rev Paul Med.* 2021;139(5):452-63.
52. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 15 août 2006;145(4):247-54.
53. Séronie-Vivien S, Pieroni L. Evolution des modalités d'évaluation de la fonction rénale basée sur la créatinine entre 2005 et 2008 : conséquences pour les biologistes. 2008;66(3).

54. BAGHDALI-BELKADA FY. Détermination du Débit de Filtration Glomérulaire Chez l'adulte sain volontaire : Comparaison entre la méthode de mesure de référence Et les formules d'estimation MDRD et CKD EPI. [Algerie]: Université Benyoucef Benkheda Faculté De Médecine; 2024.

Remerciements

Nous tenons à remercier notre promotrice Dr BELKAID N. pour son encadrement, sa compétence et son aide malgré ses responsabilités et ses occupations. Travailler avec vous fut un honneur et une véritable opportunité d'apprentissage.

Nos remerciements les plus sincères vont également à Dr Dahmani D., Chef de service de Biochimie du CHU Nedir Mohamed de Tizi Ouzou ainsi qu'à l'ensemble du personnel du service de Biochimie et particulièrement aux résidents. Nous exprimons aussi notre gratitude aux responsables et au personnel du service de Néphrologie, à Dr Toudert A., responsable du laboratoire Adom LAB et au Dr Sifer A., responsable du laboratoire d'analyses médicales Sifer, pour leur confiance et leur collaboration continue qui nous a permis de mener cette étude dans les meilleures conditions.

Pour finir, nous remercions toute personne ayant contribué à ce travail de près ou de loin.