

Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale

Biochimie (opération métrologique)

16BIO1

Décembre 2016

Glucose

Créatinine

Cholestérol total

Triglycérides

Cholestérol-HDL

Cholestérol-LDL

Décembre 2018

Jean-Marc HATTCHOUEL (ANSM)
Pascale BAYER (CHU Nice)

Expédition : 28/11/2016

Clôture : 30/12/2016

Edition des comptes rendus individuels : 07/06/2017

Echantillons & paramètres contrôlés :

- **B24 & B25 : Glucose, Créatinine, Cholestérol total, Triglycérides, Cholestérol-HDL, Cholestérol-LDL**

Nombre de laboratoires concernés* : 988

Nombre de laboratoires participants** : 961

* Laboratoires ayant déclaré à l'ANSM pratiquer au moins une des analyses concernées par l'envoi.

** Laboratoires ayant saisi leurs résultats sur Internet avant la date de clôture de l'opération.

Résumé de l'opération

Cette opération 16BIO1 a eu lieu en décembre 2016 et a porté sur les paramètres suivants : glucose, créatinine, cholestérol total, triglycérides, cholestérol-HDL et cholestérol-LDL.

Deux échantillons de sérum humain sous forme liquide congelée ont été distribués aux 988 laboratoires concernés. La particularité de ces échantillons, fournis par le LNE, résidait dans le fait qu'il s'agissait de matériaux de référence certifiés et commutables : glucose, créatinine, cholestérol total, triglycérides, cholestérol-HDL et cholestérol-LDL dans du sérum humain congelé.

Le niveau de commutabilité des échantillons a été évalué pour les principales méthodes de routine afin de s'assurer qu'ils ne génèrent pas d'effets de matrice pouvant être à l'origine de biais et qu'ils imitent le comportement des échantillons de patients.

C'était la première fois que le CNQ adressait des échantillons de référence certifiés commutables dans le cadre d'une opération de contrôle de qualité.

Cette approche métrologique du contrôle de qualité, dans lequel les échantillons d'enquête sont commutables et voient leur valeur certifiée (assignation d'une valeur de référence) permet d'évaluer plus finement les performances des méthodes de dosage utilisées dans les LBM.

Les critères d'acceptabilité (ou limites acceptables) utilisés pour l'évaluation des résultats étaient ceux mentionnés par les recommandations internationales (Ricos, NCEP).

Les laboratoires concernés ont largement participé (97,3 % de répondants). Le nombre de résultats reçus est important (plus de 900 pour chaque analyse).

L'examen des résultats met en évidence les points suivants :

Pour le dosage du glucose, quel que soit le niveau testé, la variabilité globale (CV interlaboratoires) est très satisfaisante (inférieure à 3%). Un peu plus de 94 % des résultats d'ensemble ont été jugés acceptables.

Les techniques utilisées sont tout à fait satisfaisantes, sauf peut-être en ce qui concerne les techniques Beckman AU et Siemens Dimension pour lesquelles on observe seulement entre 80 et 90 % de résultats acceptables, contre plus de 97 % pour le reste.

Pour le dosage de la créatinine, on note que plus de la moitié (64 %) des laboratoires a utilisé une méthode enzymatique, le reste (un peu moins de 36 %) a utilisé une méthode colorimétrique basée sur la réaction de Jaffé.

Quel que soit le niveau testé, la variabilité globale est correcte (inférieure à 5 %).

Pour ce paramètre, on observe cependant des résultats contrastés avec un certain nombre de techniques qui ne sont pas maîtrisées ; ceci explique pourquoi sur l'ensemble des résultats, seulement 88 % des résultats ont été jugés acceptables.

Enfin, les techniques enzymatiques, les plus utilisées, ont montré une meilleure fiabilité avec 93 % de résultats acceptables contre seulement 80 % pour les techniques de Jaffé.

Pour le dosage du cholestérol total, quel que soit le niveau testé, la variabilité globale est très satisfaisante (inférieure à 3 %).

Là encore, pour ce paramètre sans problème global, on peut noter selon les techniques utilisées quelques petites fluctuations de justesse sans grande signification pratique, sauf en ce qui concerne la technique installée sur les analyseurs AU (Beckman Coulter) qui fournit des résultats nettement plus élevés que les autres techniques (biais par rapport à la valeur de référence compris entre +7 et +9 %).

A l'exception du groupe Beckman AU pour lequel seulement 50 % des valeurs sont situées dans la zone acceptable, le reste est entre 97 et 100 % des cas situé dans cette zone. Ces différences expliquent probablement pourquoi seulement 91 % des résultats d'ensemble ont été jugés acceptables.

Pour le dosage des triglycérides, quel que soit le niveau testé, la variabilité globale est très correcte (inférieure à 5 %).

Il s'agit d'un dosage présentant peu de difficultés ; les techniques apparaissent fiables et le dosage est bien maîtrisé (99 % des résultats d'ensemble ont été jugés acceptables).

Pour le dosage du cholestérol-HDL, quel que soit le niveau testé, la variabilité globale est correcte (inférieure à 5 %). Ce dosage apparaît bien maîtrisé par les laboratoires, puisque plus de 98 % des résultats d'ensemble ont été jugés acceptables.

Les méthodes de dosage direct du C-HDL sont de loin les plus utilisées (95 %) ; simples et entièrement automatisées, elles sont largement préférées aux méthodes recourant à la précipitation dite « sélective » qui sont de moins en moins employées.

Enfin, les techniques utilisées apparaissent tout à fait satisfaisantes avec, pour la plupart, plus de 97 % de résultats acceptables.

Pour le dosage du cholestérol-LDL, quel que soit le niveau testé, la variabilité globale est correcte (inférieure à 6 %). Près de 90 % des résultats d'ensemble ont été jugés acceptables.

La grande majorité (76 %) des laboratoires a déterminé le C-LDL par calcul selon la formule de Friedewald, qui était applicable ici, quel que soit le niveau testé. Le reste des laboratoires (24 %) a déterminé le C-LDL en utilisant une méthode de dosage direct du C-LDL.

Le C-LDL obtenu par calcul a montré des résultats globaux corrects, avec des moyennes par système proches et une variabilité (CV interlaboratoires) inférieure à 5 % dans la plupart des cas.

Il faut souligner que dans certains cas, les biais obtenus avec la formule de Friedewald pouvaient atteindre 10 % ; en effet, cette formule qui cumule les erreurs obtenues pour les trois dosages pris en compte dans le calcul, oblige nécessairement à une mesure fiable de ces dosages.

Ceci explique peut-être pourquoi, seulement 91 % des résultats d'ensemble obtenus par calcul ont été jugés acceptables.

Les techniques directes de dosage du C-LDL, simples et automatisées, faisaient appel à deux principes : celles utilisant des détergents et celles utilisant une catalase. Les résultats ont montré une bonne maîtrise de ces techniques en termes de précision, avec une variabilité (CV interlaboratoires) inférieure à 4 % dans la plupart des cas. Sur le plan de la justesse, certaines méthodes, en particulier celles utilisant une catalase, étaient entachées de biais par rapport à la bêta-quantification (méthode de référence), biais qui pouvaient atteindre 16 %. Ce n'était pas le cas des méthodes utilisant des détergents, qui apparaissent tout à fait satisfaisantes et fiables, sans biais notable par rapport à la méthode de référence ; ces différences expliquent pourquoi le groupe des méthodes utilisant des détergents obtient plus de 99 % de résultats acceptables contre seulement 45 % pour le groupe des méthodes utilisant une catalase.

En conclusion, ce type d'évaluation avec des échantillons de référence certifiés et commutables apporte des éléments précieux quant à la maîtrise métrologique des techniques analytiques et permet de s'assurer que les performances des laboratoires sont acceptables par rapport à des objectifs souhaitables.

Définition des échantillons B24 & B25

Deux échantillons de sérum humain de 2 niveaux de concentrations différents ont été distribués aux laboratoires participants.

Ces échantillons étaient des matériaux de référence certifiés, commutables et traçables métrologiquement au S.I., dont les valeurs cibles étaient connues (valeurs obtenues par titrage par méthode de référence). Ils ont été fournis par le laboratoire national de métrologie et d'essais (LNE).

Chaque matériau correspondait à un pool de sérum humain natif sans additif préparé selon les directives du NCCLS (guidelines CLSI-C37A). Les échantillons se présentaient sous forme liquide congelé (flacon contenant 0,7 mL de sérum) dont la concentration des paramètres suivants a été certifiée : glucose, créatinine, cholestérol total, triglycérides, cholestérol-HDL (C-HDL) et cholestérol-LDL (C-LDL). Le LNE est accrédité selon les référentiels ISO 17025 et ISO 15195 pour l'ensemble de ces analyses dans le sérum humain.

Les valeurs assignées aux concentrations de glucose, créatinine, cholestérol total, triglycérides, cholestérol-HDL (C-HDL) et cholestérol-LDL (C-LDL), et l'incertitude de mesure associée, sont indiquées dans les tableaux I et II et figuraient dans un certificat qui accompagnait les échantillons.

Tableau I : valeurs certifiées avec incertitude élargie ($k = 2$), échantillon **B24**

Paramètre	Valeur certifiée	U*	Unité
Glucose	4,689	0,070	mmol/L
Créatinine	57,5	1,3	$\mu\text{mol/L}$
Cholestérol, total	3,897	0,073	mmol/L
Triglycérides	1,061	0,037	mmol/L
Cholestérol, HDL	1,266	0,042	mmol/L
Cholestérol, LDL	2,295	0,082	mmol/L

*U = incertitude élargie ($k = 2$)

Tableau II : valeurs certifiées avec incertitude élargie ($k = 2$), échantillon **B25**

Paramètre	Valeur certifiée	U*	Unité
Glucose	7,12	0,11	mmol/L
Créatinine	86,6	1,6	$\mu\text{mol/L}$
Cholestérol, total	5,55	0,11	mmol/L
Triglycérides	1,448	0,041	mmol/L
Cholestérol, HDL	1,453	0,027	mmol/L
Cholestérol, LDL	3,57	0,10	mmol/L

*U = incertitude élargie ($k = 2$)

S'agissant de matériaux de référence, les valeurs assignées aux échantillons (= valeurs certifiées) sont utilisées en tant que valeurs de référence pour l'évaluation du biais. La mesure de la justesse est habituellement exprimée en termes de biais.

Ces valeurs peuvent être utilisées pour l'évaluation de la justesse des méthodes utilisées en routine dans les laboratoires de biologie médicale, pour le dosage du glucose, de la créatinine, du cholestérol total, des triglycérides, du C-HDL et du C-LDL dans le sérum.

La commutabilité des échantillons, c'est-à-dire leur capacité à se comporter comme des échantillons réels (échantillons de patient), a été évaluée pour les principales méthodes de routine (les plus utilisées) : Abbott Architect C, Beckman AU, Beckman DxC, Ortho-CD Vitros, Roche Cobas C, Siemens Advia, Siemens Dimension EXL, Siemens Dimension Vista. Il s'agissait de s'assurer qu'ils n'engendraient pas d'effets de matrice susceptibles de fausser l'interprétation des résultats et qu'ils imitaient le comportement des échantillons de patients.

Les méthodes de référence utilisées par le LNE pour assigner les valeurs cibles, et pour lesquelles le LNE est reconnu comme laboratoire de référence par le JCTLM (www.bipm.org/jctlm/) étaient les suivantes (tableau III) :

Tableau III : Méthodes de référence

Paramètre	Méthodes d'analyse
Glucose	GC-IDMS*
Créatinine	LC-IDMS**
Cholestérol, total	GC-IDMS*
Triglycérides	GC-IDMS*
Cholestérol, HDL	bêta-quantification (ultracentrifugation)***
Cholestérol, HDL	bêta-quantification (ultracentrifugation)***

*GC-IDMS : gas chromatography coupled with isotope dilution-mass spectrometry

**LC-IDMS : liquid chromatography coupled with isotope dilution-mass spectrometry

***bêta-quantification (ultracentrifugation) avec dosage du cholestérol par GC-IDMS

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.

Méthode statistique et expression des résultats

L'analyse statistique s'applique par échantillon, à l'ensemble des résultats et à l'intérieur de chaque groupe de méthodes et appareil. Elle a été réalisée conformément à la norme NF ISO 13528 : 2015 (*Méthodes statistiques utilisées dans les essais d'aptitude par comparaisons interlaboratoires*).

- exclusion, le cas échéant, des valeurs atypiques.
- calcul de la moyenne robuste (valeur cible) et de l'écart-type robuste par application de l'algorithme A de la norme (analyse robuste). La concordance entre moyenne et médiane est vérifiée.
- l'écart-type (ET) et le coefficient de variation (CV) obtenus sont considérés comme représentatifs de la dispersion des résultats.

– ces calculs sont réalisés si l’effectif du groupe est supérieur ou égal à 15.

A côté de la valeur cible, il a fallu définir le degré de variabilité acceptable des résultats autour de cette cible (appelé aussi limites acceptables ou zone d’acceptabilité des résultats).

Ainsi, dans les comptes rendus individuels, des limites acceptables (LA) 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, sont basées principalement sur l’état de l’art et/ou sur la variabilité biologique. Elles sont exprimées en pourcentage (%) et permettent de délimiter de part et d’autre de la cible un intervalle à l’intérieur duquel un résultat est considéré comme « acceptable ». Le tableau V rassemble les limites acceptables retenues.

Tableau IV – Limites acceptables utilisées en 2016 (en %, LA %) pour B24 & B25

Paramètre	LA, %
Glucose	7,0
Créatinine	9,0*
Cholestérol, total	9,0
Triglycérides	15,0
Cholestérol, HDL	13,0
Cholestérol, LDL	12,0

*Pour B24, la limite acceptable utilisée (LA %) était de 12,0 %.

Les limites acceptables sont exprimées sous forme d’un pourcentage d’erreur totale acceptable (ETa) pour chaque paramètre. L’erreur totale acceptable (objectif à ne pas dépasser), quant à elle, est déterminée à partir des critères de performance attendus pour les méthodes, afin d’assurer une fiabilité du dosage. Des spécifications (ou limites d’acceptabilité) de ces critères ont été définis à l’échelon international ou national.

Les critères d’acceptabilité retenus ici pour l’évaluation des résultats sont ceux mentionnés (ou préconisés) par les recommandations internationales : données Ricos [1, 2] pour les paramètres glucose et créatinine, et National Cholesterol Education Program – NCEP [3] pour le bilan lipidique.

Le tableau IV bis rassemble l’ensemble des critères d’acceptabilité retenus.

Tableau IV bis – Objectifs analytiques souhaitables pour la dispersion (CV), la justesse (biais) et l’erreur totale acceptable (ETa) dans le sérum

Paramètre	CV, %	Biais, %	ETa, % (ou LA, %)*	Référence
Glucose	2,8	2,3	7,0	Ricos
Créatinine	3,0	4,0	9,0	Ricos
Cholestérol, total	3,0	3,0	9,0	NCEP
Triglycérides	5,0	5,0	15,0	NCEP
Cholestérol, HDL	4,0	5,0	13,0	NCEP
Cholestérol, LDL	4,0	4,0	12,0	NCEP

*Les limites acceptables (LA) utilisées en 2016 étaient inspirées des objectifs en termes d'erreur totale acceptable (ETa) selon Ricos et le NCEP, sauf pour la créatinine, pour le niveau bas (sérum B24), où la limite acceptable fixée était à 12 % et non à 9 %. Dans les Annales, pour l'évaluation des résultats de la créatinine, il nous est apparu de mieux considérer que l'ETa devait être de 9 % quel que soit le niveau, cependant il est nécessaire de mentionner le fait que les résultats ont été jugés à l'époque du contrôle (fin 2016) par rapport à une ETa (LA) de 12 %.

Présentation des résultats

Les résultats sont présentés sous forme de tableaux détaillés pour chaque grand groupe technique, techniques ou appareils, et sous une forme graphique permettant de visualiser à la fois la justesse et la dispersion.

Sur la partie graphique, l'amplitude des barres horizontales représente la valeur cible (moyenne du groupe de pairs) $\pm 2ET$; les traits verticaux figurant de part et d'autre de la cible délimitent la zone d'acceptabilité, calculée en fonction des limites acceptables utilisées. Ces limites sont appliquées à la fois à la valeur de référence (VR), lignes rouges en pointillés, à l'ensemble des résultats (toutes techniques confondues), et pour chaque grand groupe technique, techniques ou appareils (groupe de pairs), traits pleins.

Le principal intérêt de cette représentation graphique réside dans le fait qu'elle permet :

- d'évaluer la variabilité globale ;
- d'apprécier la composante de l'erreur due à la méthode (écarts entre la moyenne des résultats de chaque méthode et la valeur de référence) et la variabilité des résultats dans un groupe de laboratoire utilisant la même méthode : la première dépend étroitement de l'état de standardisation du dosage et la seconde de la robustesse de la méthode ;
- d'apprécier visuellement si les principales erreurs pour une méthode donnée ont été maintenues ou non dans les limites acceptables ;
- de comparer les grands groupes de techniques.

Les résultats sont également présentés sous forme de nuage de points, construit avec l'ensemble des résultats, toutes techniques confondues. Chaque laboratoire est représenté par un point. Ce point correspond sur l'axe des X (abscisse) au résultat du 1er échantillon (B24) et sur l'axe des Y (ordonnée) au résultat du 2ème échantillon (B25).

L'utilisation de deux niveaux de contrôle permet d'établir un diagramme de Youden dont l'interprétation, dans la mesure où il existe une valeur cible (valeur de référence) permet d'appréhender la part des erreurs de reproductibilité (précision) ou des erreurs de justesse.

Les limites acceptables de chaque niveau, appliquées à la valeur de référence ($VR \pm LA\%$), délimitent un carré ou un rectangle central. Ce dernier représente une aire d'acceptabilité des résultats (zone acceptable). Lorsque les résultats sont en dehors mais sur la diagonale, la méthode présente un biais de justesse. Dans tous les autres cas, il y a un problème d'étalonnage ou de précision de la technique.

Le graphique de Youden est particulièrement intéressant pour l'évaluation de la performance des laboratoires.

Résultats des participants

1 – Glucose

Un peu plus de 940 laboratoires ont effectué le dosage du glucose. Les résultats sont rassemblés dans les tableaux V à VIII et illustrés par deux diagrammes de Youden (figures 1 et 2).

Les méthodes de dosage du glucose sont enzymatiques et automatisées. Elles mettent en jeu l'hexokinase (HK) dans la grande majorité des cas (plus de 85 %) et dans 15 % des cas, la glucose oxydase (GOD).

Les résultats obtenus sont globalement corrects si l'on en juge par la dispersion interlaboratoires de l'ensemble des résultats (variabilité globale) qui est faible, avec pour le taux moyen (sérum B24), un CV à 2,5 %, et pour le taux élevé (sérum B25), un CV à 2,6 %.

Le diagramme de Youden (figure 1) montre que l'ensemble des résultats est bien groupé le long de la ligne de distribution normale, ce qui indique une bonne maîtrise des techniques (l'automatisation du dosage garantit souvent une bonne précision des mesures). Il objective également les problèmes de justesse rencontrés par certains laboratoires (points situés en dehors du cadre central et le long de la diagonale, en particulier dans l'angle supérieure droit).

La zone acceptable (zone centrale) regroupe un peu plus de 94 % de résultats acceptables.

L'examen détaillé des résultats permet de mieux estimer ces problèmes (voir ci-dessous).

En termes de dispersion interlaboratoires, l'examen des résultats montre que pour la plupart des techniques utilisées, la dispersion interlaboratoires est correctement maîtrisée : les CV sont faibles, inférieurs au CV limite de 2,8 % pour les deux niveaux testés (cette valeur de 2,8 % représente le CV limite souhaitable selon les données Ricos pour l'imprécision du glucose sérique [1, 2]).

Sur le plan de la justesse, l'examen des résultats et des données chiffrées associées (tableau VII) montre que pour la plupart des techniques la justesse est correctement maîtrisée, avec un biais ne dépassant pas le biais limite de 2,3 % (cette valeur de 2,3 % représente le biais limite souhaitable selon Ricos pour le glucose sérique [1, 2]).

On note quelques problèmes de justesse (biais dépassant 2,3 %) pour les techniques suivantes - Beckman Coulter sur analyseurs AU et Siemens sur analyseur Dimension (EXL) – qui conduisent à des résultats un peu plus élevés (environ 3 à 5 %) que les autres. La comparaison de l'amplitude des barres horizontales aux limites acceptables (les deux traits verticaux) montre que ces biais conduisent à un certain nombre de résultats hors-limites.

Ces constatations sont mieux mises en évidence sur le deuxième diagramme de Youden (figure 2) et expliquent pourquoi une trentaine de laboratoires utilisateurs de ces techniques sont en dehors des limites acceptables générales et ont donc eu une appréciation négative de leurs résultats (par rapport à la valeur de référence).

On peut remarquer que cette anomalie n'est pas retrouvée sur les autres analyseurs commercialisés pas ces sociétés.

Les moyennes des principaux groupes techniques s'étendent de 4,6 à 4,9 mmol/L pour le taux moyen (B24) et de 7,0 à 7,6 mmol/L pour le taux élevé (B25) ; en fait l'essentiel de la variation est dû au comportement particulier des techniques Beckman AU et Siemens Dimension (EXL), pour le reste, les moyennes sont proches, de 4,6 à 4,7 mmol/L pour le taux moyen et de 7,0 à 7,4 pour le taux élevé. L'ensemble des résultats n'en reste pas moins cohérent en regard du niveau de décision de 7,0 mmol/L (1,26 g/L).

L'examen du diagramme de Youden et des données chiffrées associées (tableau VIII) montrent la bonne qualité d'ensemble des résultats ; si l'on tient compte que des techniques les plus utilisées ($n \geq 30$ laboratoires), on note qu'à l'exception des techniques Beckman AU et Siemens Dimension (EXL) pour lesquelles moins de 90 % des résultats sont situés dans la zone acceptable, le reste est entre 97 et 100 % des cas situés dans cette zone.

Nous pouvons voir ainsi que pour un paramètre sans problème global, il y a des résultats contrastés avec certaines techniques ayant quelques problèmes d'étalonnage - Beckman AU et Siemens Dimension (EXL) en particulier. Ceci explique peut-être pourquoi sur l'ensemble des laboratoires, seulement 94,4 % des résultats sont acceptables.

Parmi la cinquantaine de laboratoires (5,6 %) situés en dehors des limites acceptables générales, près de 30 (60 %) étaient le fait du comportement particulier des techniques Beckman AU et Siemens Dimension (EXL) (figure 2).

Tableau V : Glucose (mmol/L) – résultats, échantillon B24

Glucose (mmol/L)			B24		
Techniques ou appareils	Effectif	%	Cible (mmol/L)	CV (%)	Cible +/- 2ET
					4,2 4,6 5 5,4 4 4,4 4,8 5,2 5,6
VALEUR DE REFERENCE			4,689		
ENSEMBLE DES RÉSULTATS (TOUTES TECHNIQUES)	941		4,759	2,5	
ENZYMATIQUES GOD/POD, électrode de mesure consommation O2	40	4,3	4,598	2,2	
ALERE, epoc BGEM Test Card	1	0,1	–	–	
BECKMAN COULTER, DxC 600/800 Glucose/Electrode-O2 (GLUm)	39	4,1	4,600	2,3	
– BECKMAN COULTER UniCel DxC 600/600i	11		–	–	
– BECKMAN COULTER UniCel DxC 800	28		4,616	2,2	
ENZYMATIQUES GOD/POD, spectrophotométrie (UV pf)	47	5,0	4,727	3,6	
DIASYS, Glucose GOD FS	3	0,3	–	–	
HORIBA, ABX Pentra Glucose PAP CP	6	0,6	–	–	
RANDOX, Glucose	1	0,1	–	–	
SIEMENS, ADVIA Chemistry Glucose/GOD (GLUO/_c)	31	3,3	4,700	2,0	
– SIEMENS ADVIA 1650/1800	24		4,690	2,2	
THERMO FISHER, Konelab/Indiko Glucose/GOD-PAP	6	0,6	–	–	
ENZYMATIQUES GOD/POD, spectrorélectométrie	50	5,3	4,720	2,5	
ORTHO-CD, VITROS GLU	50	5,3	4,720	2,5	
– ORTHO-CD VITROS 5,1 FS	10		–	–	
– ORTHO-CD VITROS 5600	25		4,705	1,9	
ENZYMATIQUES HEXOKINASE, spectrophotométrie (UV pf avec blanc)	772	82,0	4,774	2,4	
ABBOTT, ARCHITECT C-Systems Glucose	145	15,4	4,731	1,9	
– ABBOTT ARCHITECT C16000	19		4,752	1,8	
– ABBOTT ARCHITECT C4000	32		4,690	1,5	
– ABBOTT ARCHITECT C8000	94		4,743	1,9	
BECKMAN COULTER, AU Systems Glucose/HK (GLUC)	133	14,1	4,839	2,3	
– BECKMAN COULTER AU480	30		4,901	2,0	
– BECKMAN COULTER AU5800	27		4,790	2,7	
– BECKMAN COULTER AU680	71		4,834	2,1	
BECKMAN COULTER, DxC 600/800 Glucose/HK (GLUH)	3	0,3	–	–	
ROCHE, COBAS C-Systems Glucose/HK	337	35,8	4,770	2,0	
– ROCHE COBAS C501/502	279		4,764	1,9	
– ROCHE COBAS C701/702	56		4,802	2,1	
ROCHE, COBAS INTEGRA Glucose/HK	26	2,8	4,757	1,6	
– ROCHE COBAS INTEGRA 400/400+	24		4,759	1,3	
ROCHE, Hitachi/MODULAR P Glucose/HK	10	1,1	–	–	
– ROCHE MODULAR P	10		–	–	
SIEMENS, Dimension Glucose/HK (GLUC)	75	8,0	4,862	2,7	
– SIEMENS Dimension EXL	54		4,854	2,5	
– SIEMENS Dimension Xpand Plus w/HM	13		–	–	
SIEMENS, Dimension VISTA Glucose/HK (GLU)	43	4,6	4,596	2,5	
– SIEMENS Dimension VISTA	43		4,596	2,5	
ENZYMATIQUES HEXOKINASE, spectrophotométrie (UV pf sans blanc)	32	3,4	4,698	1,6	
DIASYS, Glucose Hexokinase FS	1	0,1	–	–	
SIEMENS, ADVIA Chemistry Glucose/HK (GLUH3/GLUH_c)	28	3,0	4,683	1,3	
– SIEMENS ADVIA 1650/1800	24		4,686	1,4	
THERMO FISHER, Konelab/Indiko Glucose/HK	3	0,3	–	–	
					4,2 4,6 5 5,4 4 4,4 4,8 5,2 5,6

Tableau VI : Glucose (mmol/L) – résultats, échantillon B25

Glucose (mmol/L)		B25			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Cible (mmol/L)	CV (%)	Cible +/- 2ET
					6,5 7,5 8,5 6 7 8
VALEUR DE REFERENCE			7,120		
ENSEMBLE DES RÉSULTATS (TOUTES TECHNIQUES)	941		7,259	2,6	
ENZYMATIQUES GOD/POD, électrode de mesure consommation O2	40	4,3	7,040	2,2	
ALERE, epoc BGEM Test Card	1	0,1	–	–	
BECKMAN COULTER, DxC 600/800 Glucose/Electrode-O2 (GLUm)	39	4,1	7,046	2,2	
– BECKMAN COULTER UniCel DxC 600/600i	11		–	–	
– BECKMAN COULTER UniCel DxC 800	28		7,074	2,4	
ENZYMATIQUES GOD/POD, spectrophotométrie (UV pf)	47	5,0	7,209	3,3	
DIASYS, Glucose GOD FS	3	0,3	–	–	
HORIBA, ABX Pentra Glucose PAP CP	6	0,6	–	–	
RANDOX, Glucose	1	0,1	–	–	
SIEMENS, ADVIA Chemistry Glucose/GOD (GLUO/_c)	31	3,3	7,155	1,7	
– SIEMENS ADVIA 1650/1800	24		7,145	1,9	
THERMO FISHER, Konelab/Indiko Glucose/GOD-PAP	6	0,6	–	–	
ENZYMATIQUES GOD/POD, spectroréflexométrie	50	5,3	7,093	2,5	
ORTHO-CD, VITROS GLU	50	5,3	7,093	2,5	
– ORTHO-CD VITROS 5,1 FS	10		–	–	
– ORTHO-CD VITROS 5600	25		7,063	2,0	
ENZYMATIQUES HEXOKINASE, spectrophotométrie (UV pf avec blanc)	772	82,0	7,286	2,4	
ABBOTT, ARCHITECT C-Systems Glucose	145	15,4	7,261	1,9	
– ABBOTT ARCHITECT C16000	19		7,301	2,0	
– ABBOTT ARCHITECT C4000	32		7,186	1,7	
– ABBOTT ARCHITECT C8000	94		7,278	1,7	
BECKMAN COULTER, AU Systems Glucose/HK (GLUC)	133	14,1	7,382	2,5	
– BECKMAN COULTER AU480	30		7,485	2,2	
– BECKMAN COULTER AU5800	27		7,325	2,7	
– BECKMAN COULTER AU680	71		7,370	2,3	
BECKMAN COULTER, DxC 600/800 Glucose/HK (GLUH)	3	0,3	–	–	
ROCHE, COBAS C-Systems Glucose/HK	337	35,8	7,251	1,9	
– ROCHE COBAS C501/502	279		7,241	1,9	
– ROCHE COBAS C701/702	56		7,296	1,7	
ROCHE, COBAS INTEGRA Glucose/HK	26	2,8	7,264	2,3	
– ROCHE COBAS INTEGRA 400/400+	24		7,269	2,1	
ROCHE, Hitachi/MODULAR P Glucose/HK	10	1,1	–	–	
– ROCHE MODULAR P	10		–	–	
SIEMENS, Dimension Glucose/HK (GLUC)	75	8,0	7,458	2,1	
– SIEMENS Dimension EXL	54		7,456	2,1	
– SIEMENS Dimension Xpand Plus w/HM	13		–	–	
SIEMENS, Dimension VISTA Glucose/HK (GLU)	43	4,6	7,078	2,4	
– SIEMENS Dimension VISTA	43		7,078	2,4	
ENZYMATIQUES HEXOKINASE, spectrophotométrie (UV pf sans blanc)	32	3,4	7,156	1,7	
DIASYS, Glucose Hexokinase FS	1	0,1	–	–	
SIEMENS, ADVIA Chemistry Glucose/HK (GLUH3/GLUH_c)	28	3,0	7,143	1,5	
– SIEMENS ADVIA 1650/1800	24		7,144	1,4	
THERMO FISHER, Konelab/Indiko Glucose/HK	3	0,3	–	–	
					6,5 7,5 8,5 6 7 8

Tableau VII : Glucose – justesse des méthodes, exprimée en termes de biais (en %)

Technique	Biais, %*	
	B24	B25
• Enzymatiques/GOD		
Beckman Coulter · DxC (électrode) CREM	-1,9	-1,0
Ortho · Vitros	+0,7	-0,4
Siemens · Advia/GOD	+0,2	+0,5
• Enzymatiques/HK		
Abbott · Architect C	+0,9	+2,0
Beckman Coulter · AU	<u>+3,2</u>	<u>+3,7</u>
Roche · Cobas C	+1,7	+1,8
Roche · Cobas Integra	+1,5	+2,0
Siemens · Advia/HK	-0,1	+0,3
Siemens · Dimension	<u>+3,7</u>	<u>+4,7</u>
Siemens · Dimension Vista	-2,0	-0,6

*Biais,% : biais de la moyenne du groupe de paires par rapport à la valeur de référence (en %)

Tableau VIII : Glucose, pourcentage de résultats acceptables

Technique	% de résultats dans zone acceptable*
Toutes techniques (= ensemble des résultats)	94,4
Par technique :	
• Enzymatique/GOD	
Beckman Coulter · DxC (électrode) CREM	100
Siemens · Advia/GOD	100
Ortho · Vitros	100
• Enzymatique/HK	
Abbott · Architect C	99,3
Beckman Coulter · AU	<u>88,0</u>
Roche · Cobas C	97,0
Roche · Cobas Integra	88,5
Siemens · Advia/HK	100
Siemens · Dimension	<u>80,0</u>
Siemens · Dimension Vista	100

*Pourcentage de résultats dans zone d'acceptabilité, fixée à ± 7 % autour de la valeur de référence pour chacun des deux échantillons

Figure 1 : Glucose (mmol/L) – Diagramme de Youden

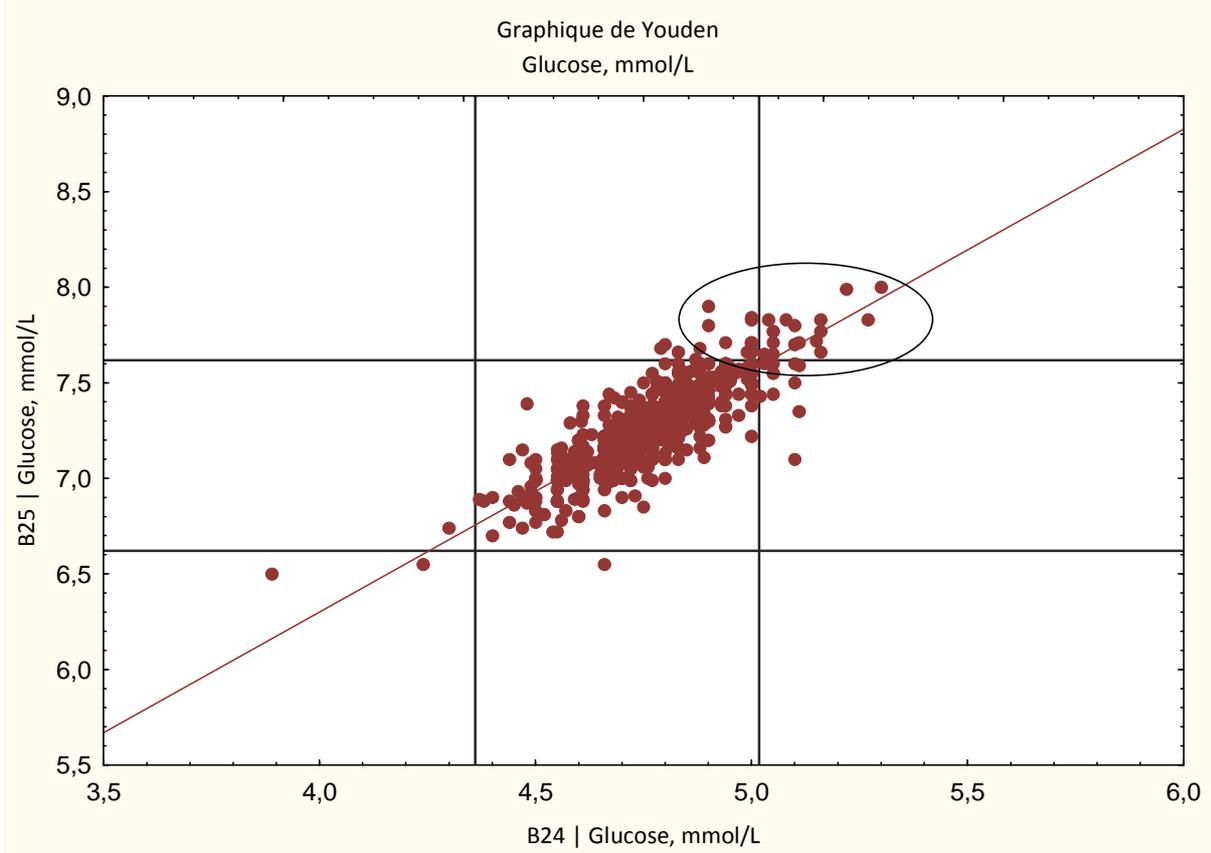
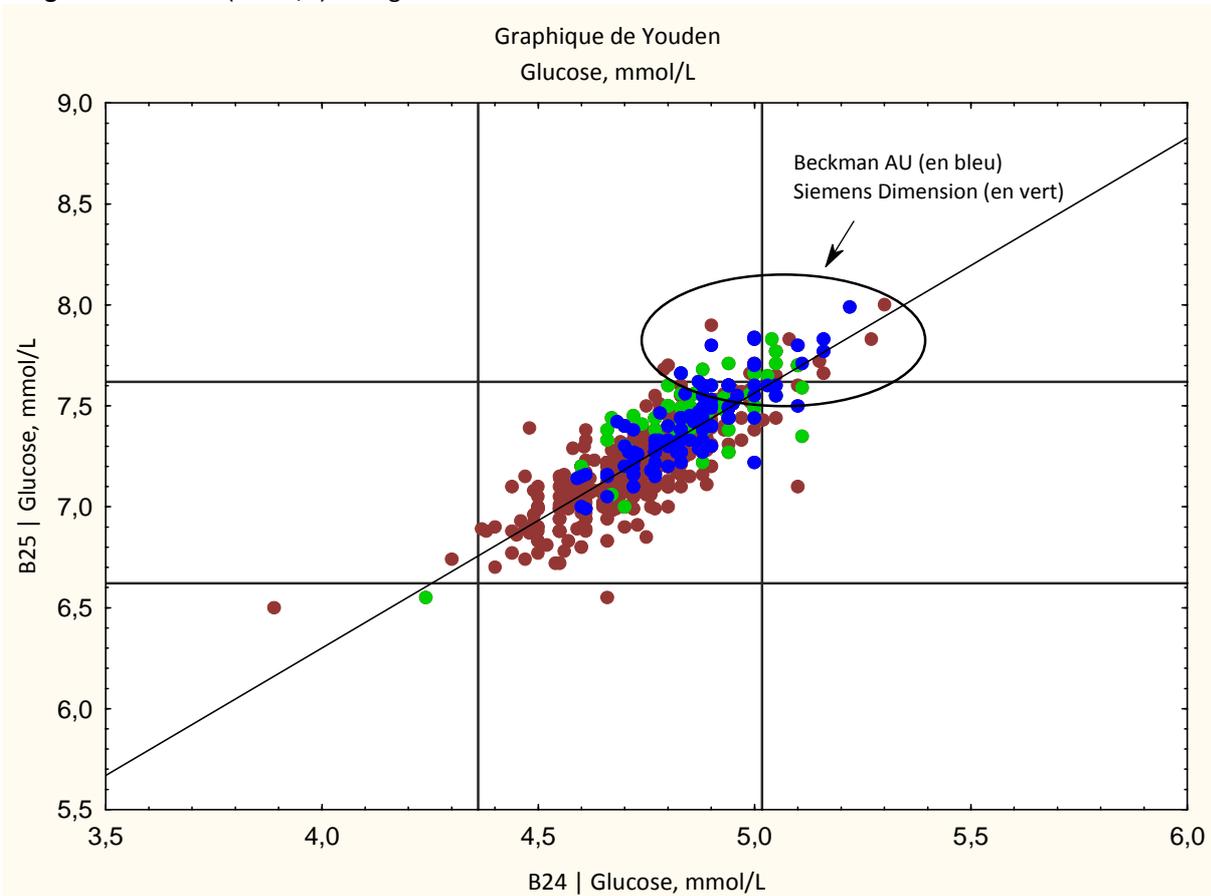


Figure 2 : Glucose (mmol/L) – Diagramme de Youden



2 – Créatinine

Un peu plus de 940 laboratoires ont effectué le dosage de la créatinine. Les résultats sont rassemblés dans les tableaux IX à XII et illustrés par deux diagrammes de Youden (figures 3 et 4).

Les méthodes de dosage sont de deux types : enzymatiques ou colorimétriques (Jaffé). A ce contrôle de 2016, plus de 64 % des laboratoires ont utilisé une méthode enzymatique. Le reste, a utilisé une technique colorimétrique basée sur la réaction de Jaffé. L'utilisation croissante des techniques enzymatiques par les laboratoires, constatée ces dernières années (qui est passée de 26 % en 2012, à 40 % en 2014, puis à 55 % en 2015), s'est encore confirmée à ce contrôle de 2016.

L'ensemble des résultats est relativement homogène si l'on en juge par la dispersion interlaboratoires (variabilité globale) : CV à 4,8 % pour le taux bas (57,5 $\mu\text{mol/L}$) et à 3,7 % pour le taux moyen (86,6 $\mu\text{mol/L}$).

Pour ce paramètre, l'examen du diagramme de Youden (figure 3) montre un certain éparpillement des résultats, témoin des difficultés rencontrées par de nombreux laboratoires dans la maîtrise de leur technique. La zone acceptable (zone centrale) ne regroupe que 88 % de résultats.

L'examen détaillé des résultats par groupes techniques, tant des données chiffrées (tableaux IX et X) que l'allure graphique, permet de mieux évaluer ces problèmes (cf. ci-dessous).

Au niveau de la dispersion interlaboratoires, les résultats montrent clairement que le groupe des techniques utilisant la réaction de Jaffé conduit à la plus grande dispersion des résultats ; dans un grand nombre de cas, les CV interlaboratoires dépassent largement 4,0 %, et donc le CV limite souhaitable de 3,0 % fixé par Ricos [1, 2]. Ce constat est plus marqué pour la concentration basse.

Dans ce groupe, on peut toutefois noter que certaines techniques conduisent à des résultats un peu plus homogènes que le reste (CV < 4,0 %), c'est le cas pour les techniques Abbott Architect et Beckman AU.

L'examen du groupe des techniques enzymatiques est plus rassurant : les CV interlaboratoires sont dans la majorité des cas bien mieux maîtrisés, le plus souvent inférieurs à 3,0 % et dépassent rarement 4,0 % quel que soit le niveau de concentration, sauf dans le cas de la technique enzymatique sur analyseurs Vitros (Ortho-CD) qui conduit à des résultats un peu plus dispersés pour le taux bas (CV proche de 5,0 %).

En terme de justesse, l'examen du tableau XI montre que pour la plupart des techniques, la justesse est correctement maîtrisée, avec un biais inférieur au biais limite de 4,0 % (cette valeur de 4,0 % est la valeur limite souhaitable pour le biais selon Ricos [1, 2] pour cette analyse). Quatre exceptions peuvent être mentionnées :

– d'abord, dans le groupe enzymatique, la technique Roche installée sur les analyseurs Cobas C701/702 montre pour les deux niveaux de concentrations des résultats plus hauts d'environ 8 à 9 %. A noter que cette anomalie n'est pas retrouvée pour la même technique sur les autres analyseurs de la gamme Cobas C commercialisés par cette société.

– ensuite, dans le groupe Jaffé, les techniques Beckman Coulter AU et Siemens Advia pour le taux bas (résultats plus bas – entre 4 à 6 %) et Siemens Dimension pour le taux moyen (résultats plus hauts - environ 7 %).

L'étendue des moyennes par sous-groupes techniques/instruments va pour le sérum B24 de 55 à 63 $\mu\text{mol/L}$, et pour le sérum B25 de 84 à 93 $\mu\text{mol/L}$; en fait l'essentiel de la variation est dû au comportement particulier de la technique enzymatique Roche installée sur les analyseurs Cobas C701/2 et de la technique Jaffé Siemens sur Dimension EXL. Sinon, pour le reste les valeurs cibles sont proches, de 55 à 60 $\mu\text{mol/L}$ pour le taux bas et de 84 à 87 $\mu\text{mol/L}$ pour le taux moyen.

L'examen du diagramme de Youden (figure 3) illustre ces constatations ; en particulier on voit bien les difficultés rencontrées par de nombreux laboratoires dans la maîtrise de leurs techniques, tant sur le plan de la reproductibilité interlaboratoires (le nuage est assez dispersé), que sur celui de la justesse (les résultats sont assez étalés le long de la ligne de distribution normale).

Sur le deuxième diagramme de Youden (figure 4), un examen attentif des données chiffrées associées (tableau XII) permet, dans le cas particulier de ces deux sérums, d'apprécier le comportement des techniques analytiques ; à l'exception des techniques Roche (enz) sur Cobas 701/2 et Siemens (Jaffé) sur Dimension (EXL) pour lesquelles moins de 60 % des valeurs sont situées dans la zone acceptable ; le reste est entre 80 et 100 % des cas situés dans cette zone (entre 87 et 100 % des cas si l'on tient compte de celles les plus utilisées, par plus de 30 laboratoires).

L'ensemble de ces constatations expliquent pourquoi un peu plus de 110 laboratoires (12,1 %) sont en dehors de la zone acceptable. Parmi eux, environ 60 % utilisaient une technique de Jaffé et 25 % la technique enzymatique Roche sur systèmes Cobas C701/2.

Nous pouvons voir ainsi que pour cet analyte, il y a des résultats très contrastés avec un certain nombre de techniques qui ne sont pas maîtrisées ; pour la plupart, il s'agit de techniques utilisant la réaction de Jaffé. Les techniques enzymatiques, quant à elles, sont apparues plus fiables, avec près de 93 % des résultats situés dans la zone acceptable contre moins de 80 % pour le groupe « Jaffé ».

Les résultats obtenus à cette opération vont dans le sens des recommandations de la HAS sur le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique [4, 5], dont un extrait est rapporté ici :

« [...] la créatininémie (exprimée en $\mu\text{mol/L}$) doit être dosée par une méthode enzymatique standardisée IDMS, dont la fiabilité est meilleure quel que soit le niveau de la créatininémie. Ces méthodes sont à utiliser dans toutes les situations cliniques. ».

Au total, un examen attentif des conditions opératoires et en particulier des conditions d'étalonnage (raccordement métrologique) ou l'utilisation de techniques plus fiables et standardisées (harmonisation des pratiques) devraient permettre d'améliorer facilement la qualité des résultats.

Tableau IX — Créatinine (µmol/L) – résultats, échantillon B24

Techniques ou appareils	Créatinine (µmol/L)		B24		Cible +/- 2ET
	Effectif	%	Cible (µmol/L)	CV (%)	
					45 50 55 60 65 70
VALEUR DE REFERENCE			57,5		
ENSEMBLE DES RÉSULTATS (TOUTES TECHNIQUES)	944		57,5	4,8	
ENZYMATIQUES, ampérométrie (électrode sélective)	2	0,2	–	–	
ABBOTT, i-STAT Crea Test	1	0,1	–	–	
ALERE, epoc BGEM Test Card	1	0,1	–	–	
ENZYMATIQUES, spectrophotométrie	556	58,9	57,8	3,9	
ABBOTT, ARCHITECT C Créatinine (Enzymatic)	112	11,9	57,5	2,1	
– ABBOTT ARCHITECT C16000	17		57,3	2,7	
– ABBOTT ARCHITECT C4000	20		58,0	1,7	
– ABBOTT ARCHITECT C8000	75		57,4	2,1	
BECKMAN COULTER, AU Créatinine (Enzymatic) (CREZ)	72	7,6	57,2	3,3	
– BECKMAN COULTER AU480	15		56,6	3,0	
– BECKMAN COULTER AU5800	19		57,5	4,6	
– BECKMAN COULTER AU680	37		57,5	3,0	
BECKMAN COULTER, DxC 600/800 Créatinine (Enzymatic) (CR-E)	10	1,1	–	–	
DIASYS, Créatinine PAP FS (Enzymatic)	4	0,4	–	–	
HORIBA, ABX Pentra Créatinine CP (Enzymatic)	4	0,4	–	–	
ROCHE, COBAS C Créatinine (Enzymatic) (CREP2)	216	22,9	59,3	4,2	
– ROCHE COBAS C501/502	166		58,4	3,1	
– ROCHE COBAS C701/702	49		62,7	2,9	
ROCHE, COBAS INTEGRA Créatinine (Enzymatic) (CREP2)	14	1,5	–	–	
– ROCHE COBAS INTEGRA 400/400+	12		–	–	
ROCHE, Hitachi/MODULAR P Créatinine (Enzymatic)	1	0,1	–	–	
SIEMENS, ADVIA Créatinine (Enzymatic) (ECRE_2)	44	4,7	55,7	2,3	
– SIEMENS ADVIA 1650/1800	34		55,9	1,9	
SIEMENS, Dimension Créatinine (Enzymatic) (EZCR)	36	3,8	56,0	2,1	
– SIEMENS Dimension EXL	30		56,1	2,5	
SIEMENS, Dimension VISTA Créatinine (Enzymatic) (ECREA)	34	3,6	57,4	3,9	
– SIEMENS Dimension VISTA	34		57,4	3,9	
THERMO FISHER, Konelab/Indiko Créatinine (Enzymatic)	9	1,0	–	–	
ENZYMATIQUES, spectroréflexométrie	50	5,3	57,7	4,9	
ORTHO-CD, VITROS CREA (Enzymatic)	50	5,3	57,7	4,9	
– ORTHO-CD VITROS 5,1 FS	10		–	–	
– ORTHO-CD VITROS 5600	25		57,4	4,5	
JAFFÉ cinétique, spectrophotométrie	336	35,6	56,7	6,1	
ABBOTT, ARCHITECT C Créatinine (Jaffé)	33	3,5	59,7	2,8	
– ABBOTT ARCHITECT C4000	11		–	–	
– ABBOTT ARCHITECT C8000	19		60,0	2,6	
BECKMAN COULTER, AU Créatinine (Jaffé compensée IDMS) (CRE)	56	5,9	55,0	3,5	
– BECKMAN COULTER AU480	13		–	–	
– BECKMAN COULTER AU680	31		55,2	2,9	
BECKMAN COULTER, AU Créatinine (Jaffé non compensée) (CRE)	4	0,4	–	–	
BECKMAN COULTER, DxC 600/800 Créatinine (Jaffé) (CR-S)	12	1,3	–	–	
– BECKMAN COULTER UniCel DxC 600/600i	11		–	–	
BECKMAN COULTER, DxC 800 Créatinine (Jaffé) (CREm)	20	2,1	55,7	6,0	
– BECKMAN COULTER UniCel DxC 800	20		55,7	6,0	
DIASYS, Créatinine FS (Jaffé)	2	0,2	–	–	
HORIBA, ABX Pentra Créatinine 120 CP (Jaffé)	2	0,2	–	–	
RANDOX, Créatinine (Jaffé)	1	0,1	–	–	

ROCHE, COBAS C Creatinine (Jaffé) (CREJ2)	122	12,9	56,9	5,5	
– ROCHE COBAS C501/502	112		56,7	5,4	
– ROCHE COBAS C701/702	9		–	–	
ROCHE, COBAS INTEGRA Creatinine (Jaffé) (CREJ2)	11	1,2	–	–	
– ROCHE COBAS INTEGRA 400/400+	11		–	–	
ROCHE, Hitachi/MODULAR P Creatinine (Jaffé)	9	1,0	–	–	
– ROCHE MODULAR P	9		–	–	
SIEMENS, ADVIA Creatinine (Jaffé) (CREA_2/_2c)	15	1,6	54,2	4,2	
– SIEMENS ADVIA 1650/1800	14		–	–	
SIEMENS, Dimension Creatinine (Jaffé) (CRE2)	39	4,1	59,2	5,7	
– SIEMENS Dimension EXL	23		59,6	5,7	
– SIEMENS Dimension Xpand Plus w/HM	11		–	–	
SIEMENS, Dimension VISTA Creatinine (Jaffé) (CRE2)	9	1,0	–	–	
– SIEMENS Dimension VISTA	9		–	–	
THERMO FISHER, Konelab/Indiko Creatinine (Jaffé)	1	0,1	–	–	

45 50 55 60 65 70

Tableau X — Créatinine (µmol/L) – résultats, échantillon B25

Créatinine (µmol/L)		B25			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Cible (µmol/L)	CV (%)	Cible +/- 2ET
					75 80 85 90 100
VALEUR DE REFERENCE			86,6		
ENSEMBLE DES RÉSULTATS (TOUTES TECHNIQUES)		944	86,6	3,7	
ENZYMATIQUES, ampérométrie (électrode sélective)		2	0,2	–	–
ABBOTT, i-STAT Crea Test		1	0,1	–	–
ALERE, epoc BGEM Test Card		1	0,1	–	–
ENZYMATIQUES, spectrophotométrie		556	58,9	86,5	3,1
ABBOTT, ARCHITECT C Créatinine (Enzymatic)		112	11,9	85,8	1,8
– ABBOTT ARCHITECT C16000		17		85,9	1,8
– ABBOTT ARCHITECT C4000		20		86,4	1,5
– ABBOTT ARCHITECT C8000		75		85,6	1,9
BECKMAN COULTER, AU Créatinine (Enzymatic) (CREZ)		72	7,6	85,3	2,5
– BECKMAN COULTER AU480		15		85,2	2,5
– BECKMAN COULTER AU5800		19		85,0	2,9
– BECKMAN COULTER AU680		37		85,5	2,4
BECKMAN COULTER, DxC 600/800 Créatinine (Enzymatic) (CR-E)		10	1,1	–	–
DIASYS, Créatinine PAP FS (Enzymatic)		4	0,4	–	–
HORIBA, ABX Pentra Créatinine CP (Enzymatic)		4	0,4	–	–
ROCHE, COBAS C Créatinine (Enzymatic) (CREP2)		216	22,9	88,6	3,4
– ROCHE COBAS C501/502		166		87,6	2,3
– ROCHE COBAS C701/702		49		93,1	3,2
ROCHE, COBAS INTEGRA Créatinine (Enzymatic) (CREP2)		14	1,5	–	–
– ROCHE COBAS INTEGRA 400/400+		12		–	–
ROCHE, Hitachi/MODULAR P Créatinine (Enzymatic)		1	0,1	–	–
SIEMENS, ADVIA Créatinine (Enzymatic) (ECRE_2)		44	4,7	84,0	2,2
– SIEMENS ADVIA 1650/1800		34		84,2	2,0
SIEMENS, Dimension Créatinine (Enzymatic) (EZCR)		36	3,8	84,9	2,5
– SIEMENS Dimension EXL		30		85,1	2,7
SIEMENS, Dimension VISTA Créatinine (Enzymatic) (ECREA)		34	3,6	85,6	3,3
– SIEMENS Dimension VISTA		34		85,6	3,3
THERMO FISHER, Konelab/Indiko Créatinine (Enzymatic)		9	1,0	–	–
ENZYMATIQUES, spectrorélectrométrie		50	5,3	85,9	3,2
ORTHO-CD, VITROS CREA (Enzymatic)		50	5,3	85,9	3,2
– ORTHO-CD VITROS 5,1 FS		10		–	–
– ORTHO-CD VITROS 5600		25		85,1	2,8
JAFFÉ cinétique, spectrophotométrie		336	35,6	86,9	4,9
ABBOTT, ARCHITECT C Créatinine (Jaffé)		33	3,5	85,0	3,8
– ABBOTT ARCHITECT C4000		11		–	–
– ABBOTT ARCHITECT C8000		19		84,7	3,0
BECKMAN COULTER, AU Créatinine (Jaffé compensée IDMS) (CRE)		56	5,9	85,2	2,8
– BECKMAN COULTER AU480		13		–	–
– BECKMAN COULTER AU680		31		85,6	2,2
BECKMAN COULTER, AU Créatinine (Jaffé non compensée) (CRE)		4	0,4	–	–
BECKMAN COULTER, DxC 600/800 Créatinine (Jaffé) (CR-S)		12	1,3	–	–
– BECKMAN COULTER UniCel DxC 600/600i		11		–	–
BECKMAN COULTER, DxC 800 Créatinine (Jaffé) (CREm)		20	2,1	87,2	5,3
– BECKMAN COULTER UniCel DxC 800		20		87,2	5,3
DIASYS, Créatinine FS (Jaffé)		2	0,2	–	–
HORIBA, ABX Pentra Créatinine 120 CP (Jaffé)		2	0,2	–	–
RANDOX, Créatinine (Jaffé)		1	0,1	–	–

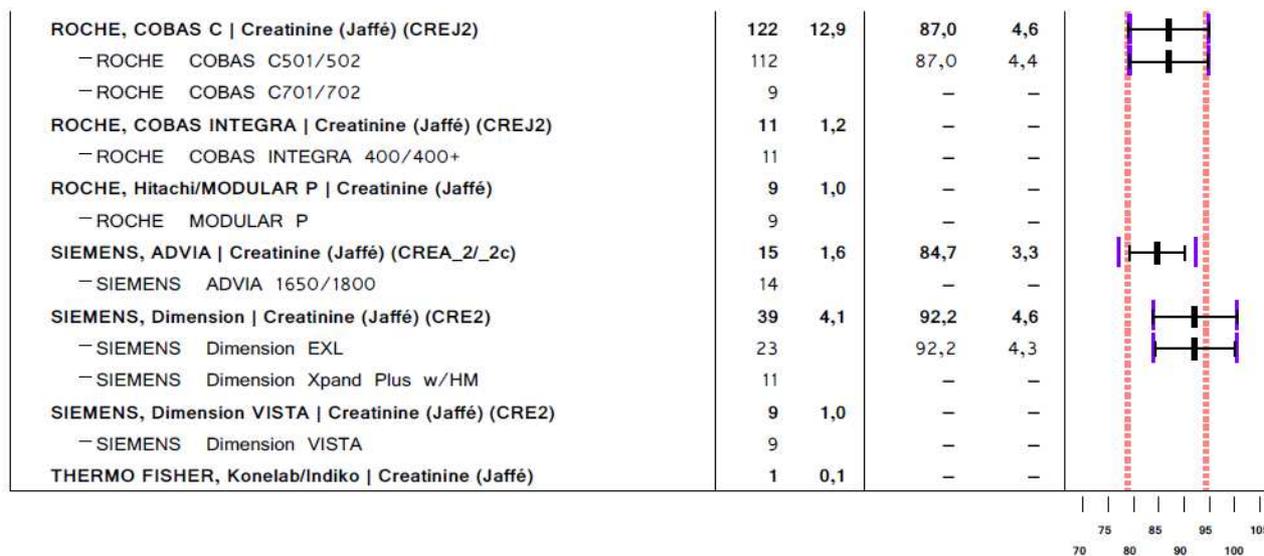


Tableau XI — Créatinine (μmol/L) – justesse des techniques, exprimée en termes de biais (en %)

Technique	Biais, %*	
	B24	B25
• Enzymatique		
Abbott · Architect C	0,0	-0,9
Beckman Coulter · AU, CREZ	-0,5	-1,5
Ortho · Vitros	+0,3	-0,9
Roche · Cobas C, CREP2	+3,0	+2,3
- dont Cobas C501/2	+1,6	+1,2
- dont Cobas C701/2	+9,0	+7,5
Siemens Advia	-3,2	-3,1
Siemens · Dimension	-2,6	-2,0
Siemens · Dimension Vista	-0,2	-1,2
• Jaffé		
Abbott · Architect C	+3,9	-1,9
Beckman Coulter · AU, CRE Jaffé compensée IDMS	-4,3	-1,6
Beckman Coulter · Dx C, CREm	+3,2	+0,7
Roche · Cobas C	-1,1	+0,5
Siemens · Advia	-5,8	-2,2
Siemens · Dimension	+3,0	+6,5

* Biais, % : biais de la moyenne du groupe de pairs par rapport à la valeur de référence (en %)

Tableau XII — Créatinine (μmol/L), pourcentage de résultats acceptables

Technique	% de résultats dans zone acceptable*	% de résultats dans zone acceptable** (à titre indicatif)
Toutes techniques (= ensemble des résultats)	87,9	91,5
Par technique		
• Enzymatique		
Abbott · Architect C	100	100
Beckman Coulter · AU	98,6	98,6
Ortho · Vitros	94,0	98,0
Roche · Cobas C, CREP2	85,6	90,7
- dont Cobas C501/2	98,8	98,8
- dont Cobas C701/2	42,9	65,3
Siemens Advia	100	100
Siemens · Dimension	100	100
Siemens · Dimension Vista	91,2	100
• Jaffé		
Abbott · Architect C	97,0	100
Beckman Coulter · AU, CRE Jaffé compensée IDMS	91,1	91,1
Beckman Coulter · Dx C, CREm	80,0	90,0
Roche · Cobas C	86,7	90,2
Siemens · Advia	80,0	100
Siemens · Dimension	59,0	64,1

* Pourcentage de résultats dans zone d'acceptabilité, fixée à ± 9 % autour de la valeur de référence pour chacun des deux échantillons (ETa selon Ricos)

** Pourcentage de résultats dans zone d'acceptabilité, fixée à ± 12 % autour de la valeur de référence pour l'échantillon B24 et à ± 9 % autour de la valeur de référence pour l'échantillon B25 (ETa (ou LA) utilisées pour juger les résultats en 2016)

Figure 3 — Créatinine ($\mu\text{mol/L}$), Diagramme de Youden

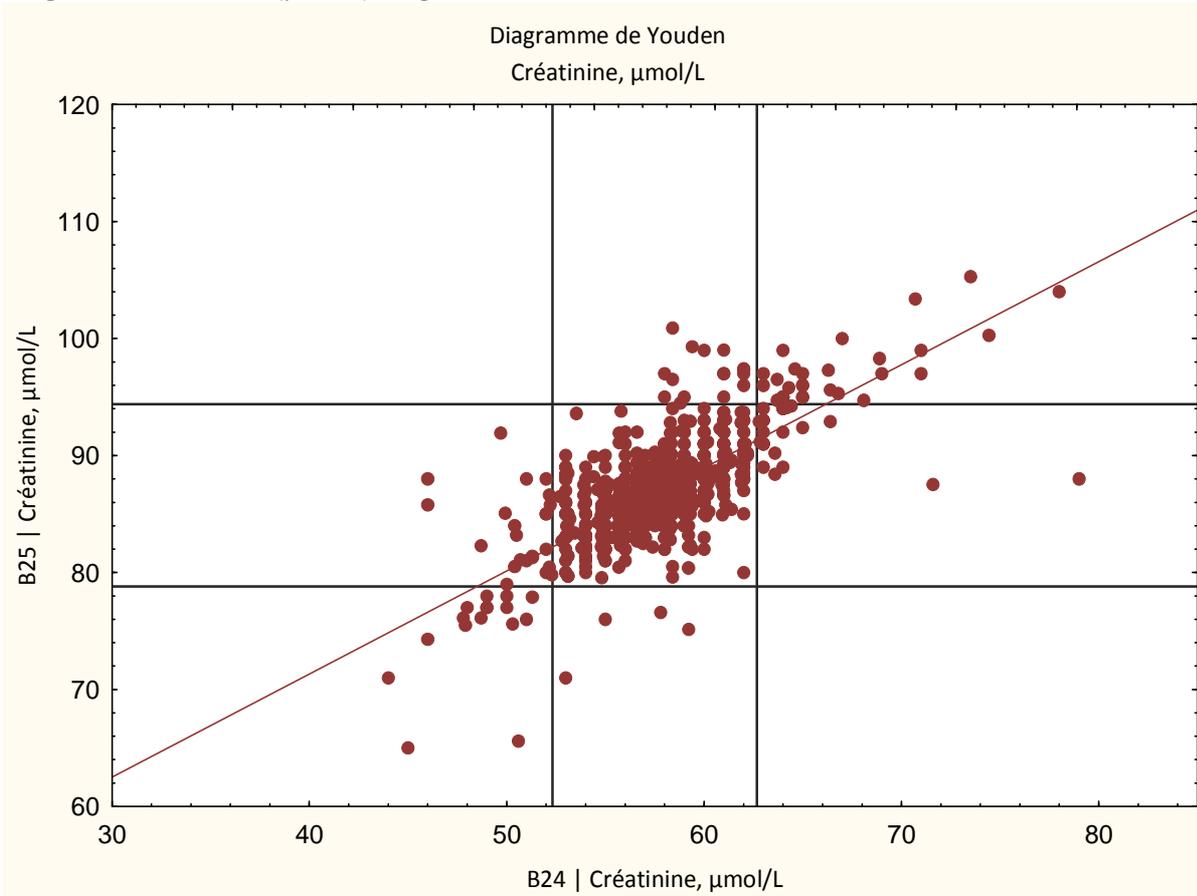
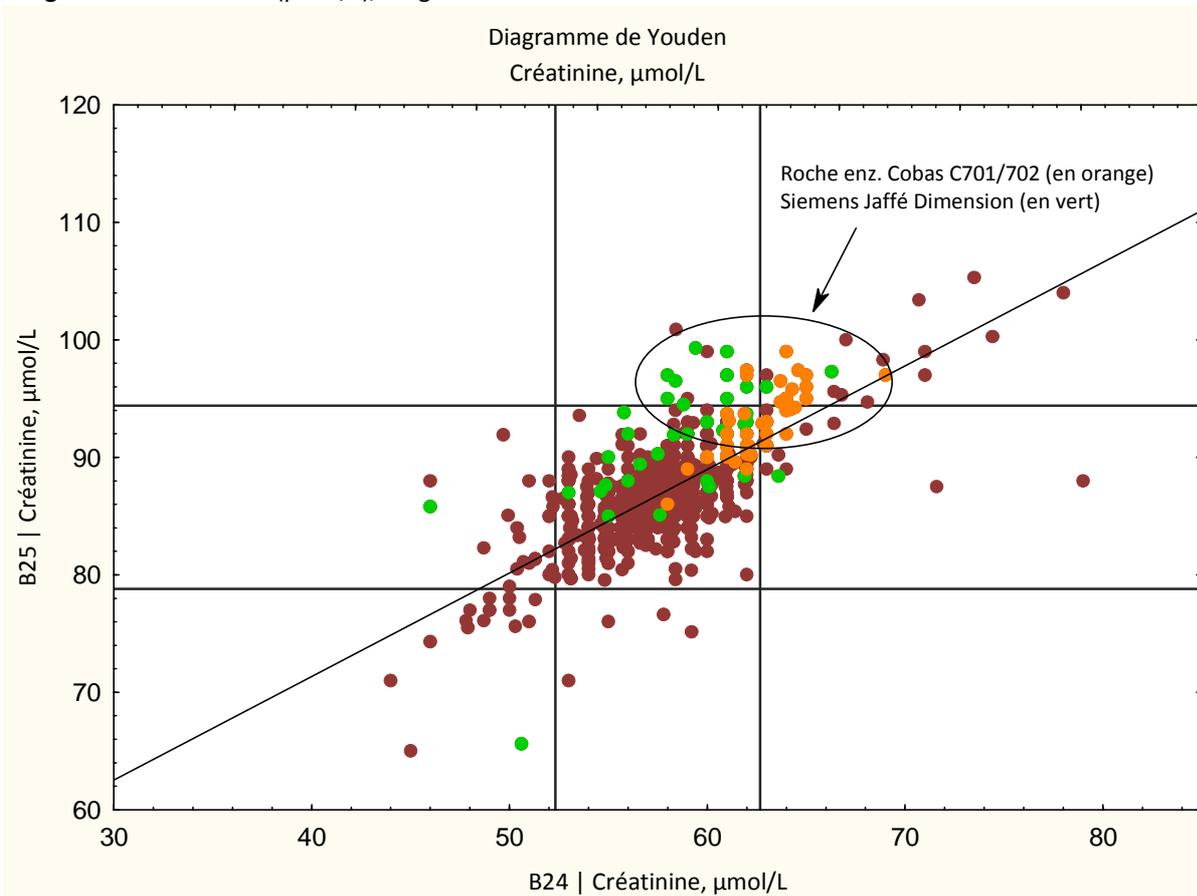


Figure 4 — Créatinine ($\mu\text{mol/L}$), Diagramme de Youden



3 – Cholestérol, total

Près de 930 laboratoires ont effectué le dosage du cholestérol total (CT). Les tableaux (XIII à XVI) et figures (5 et 6) illustrent les résultats obtenus.

Le CT est dosé en routine par des méthodes enzymatiques et automatisées, qui ont l'avantage d'être spécifiques. Toutes mettent en jeu la cholestérol-oxydase (CHOD) et une réaction indicatrice impliquant une peroxydase (POD) et un chromogène de nature phénolique (le plus souvent) ou non. La détection du complexe formé se fait par spectrophotométrie (dans la majorité des cas) ou spectrorélectométrie.

Afin d'assurer une fiabilité dans les valeurs de CT, le NCEP a recommandé, pour les méthodes de dosage pour cette analyse, un biais inférieur ou égal à 3,0 % et un coefficient de variation inférieur ou égale à 3,0 % [3].

Les résultats sont globalement corrects si l'on en juge par la dispersion interlaboratoires de l'ensemble des résultats (variabilité globale) qui est faible, avec un CV à 2,7 % pour les deux niveaux de concentration.

Le diagramme de Youden (figure 5) montre que l'ensemble des résultats est bien groupé le long de la ligne de distribution normale, ce qui indique une bonne maîtrise des techniques. On est cependant un peu surpris par les résultats observés dans la zone supérieure droite (zone cerclée).

La zone centrale (zone acceptable) ne regroupe que 91 % de résultats acceptables.

L'examen détaillé des résultats met mieux en évidence les problèmes observés.

En terme de dispersion, l'examen des résultats montre que pour la plupart des techniques, la dispersion interlaboratoires est maîtrisée ; les CV sont faibles quel que soit le niveau testé, inférieurs dans tous les cas au CV limite de 3 %.

On peut noter que certaines techniques et certaines combinaisons réactif/instruments apparaissent particulièrement robustes (Abbott Architect, Beckman DxC et Siemens Advia en particulier) alors que d'autres techniques ne semblent pas avoir cette robustesse (Beckman AU en particulier).

Sur le plan de la justesse, l'examen des résultats et des données chiffrées associées (tableau XV) montre que pour un grand nombre de techniques la justesse n'est pas maîtrisée avec un biais dépassant le biais limite de 3 %.

Ces écarts sont visibles sur la partie graphique des tableaux XIII et XIV, un peu moins sur le diagramme de Youden sauf peut-être pour la technique Beckman AU, qui affiche un comportement particulier avec des résultats nettement plus élevés que les autres (entre 7 et 8,5 % selon le niveau). Pour le reste, les valeurs cibles restent proches, comprises pour le taux bas entre 3,8 et 4,0 mmol/L, et pour le taux élevé entre 5,4 et 5,8 mmol/L.

Dans un grand nombre de cas, les principales erreurs ont été maintenues dans les limites acceptables, et explique pourquoi la plupart des techniques (les plus utilisées, $n \geq 30$ laboratoires) obtiennent plus de 97 % de résultats acceptables (cf. tableau XVI). Ce n'est évidemment pas le cas de la technique Beckman AU, pour laquelle plus de la moitié des laboratoires n'obtiennent pas de résultats corrects et ont donc eu une appréciation négative de leurs résultats.

Le diagramme de Youden (figure 6) illustre ces constatations ; en particulier on voit bien que les résultats obtenus avec la technique Beckman AU sont excentrés et étalés le long de la ligne de distribution normale. Il montre par ailleurs qu'en dehors de celle-ci, les techniques conduisent à des résultats très proches.

Ces écarts apparaissent toutefois sans incidence pratique sur l'interprétation clinique.

Nous pouvons voir ainsi que pour un paramètre sans problème global, il y a des résultats contrastés avec un grand nombre de techniques ayant des problèmes d'étalonnage. Dans la plupart des cas, les résultats sont à l'intérieur de l'intervalle acceptable ; à l'exception de la technique Beckman AU pour laquelle seulement 49 % des valeurs sont situées dans la zone acceptable, le reste (celles les plus utilisées, $n \geq 30$ laboratoires) est entre 97 et 100 % des cas situés dans cette zone, ce qui est très satisfaisant.

Ces résultats se retrouvent au niveau du diagramme de Youden (figure 5) et expliquent pourquoi 84 laboratoires (9 %) sont en dehors des limites acceptables générales. Parmi eux, 67 (80 %) étaient des utilisateurs Beckman AU.

Tableau XIII : Cholestérol, total (mmol/L) – résultats, échantillon B24

Cholestérol, total (mmol/L)			B24		
Techniques ou appareils	Effectif	%	Cible (mmol/L)	CV (%)	Cible +/- 2ET
VALEUR DE REFERENCE			3,897		
ENSEMBLE DES RÉSULTATS (TOUTES TECHNIQUES)			4,027	2,7	
ENZYMATIQUES CHOD/POD chromogène non phénol., spectrophotométrie			3,980	2,7	
SIEMENS, Dimension Cholesterol (CHOL)	73	7,9	4,003	2,5	
– SIEMENS Dimension EXL	51		4,008	2,6	
– SIEMENS Dimension Xpand Plus w/HM	13		–	–	
SIEMENS, Dimension VISTA Cholesterol (CHOL)	42	4,5	3,940	2,9	
– SIEMENS Dimension VISTA	42		3,940	2,9	
ENZYMATIQUES CHOD/POD chromogène non phénol., spectrorélectométrie			3,857	3,0	
ORTHO-CD, VITROS CHOL	49	5,3	3,857	3,0	
– ORTHO-CD VITROS 5,1 FS	10		–	–	
– ORTHO-CD VITROS 5600	25		3,873	2,9	
ENZYMATIQUES CHOD/POD chromogène phénol., spectrophotométrie			4,042	2,5	
ABBOTT, ARCHITECT C Cholesterol	145	15,6	4,035	1,1	
– ABBOTT ARCHITECT C16000	19		4,026	1,0	
– ABBOTT ARCHITECT C4000	31		4,029	0,9	
– ABBOTT ARCHITECT C8000	95		4,038	1,2	
BECKMAN COULTER, AU Cholesterol (CHOL)	131	14,1	4,167	2,9	
– BECKMAN COULTER AU480	30		4,193	3,5	
– BECKMAN COULTER AU5800	27		4,155	3,5	
– BECKMAN COULTER AU680	69		4,163	2,5	
BECKMAN COULTER, DxC 600/800 Cholesterol (CHOL)	42	4,5	4,065	2,0	
– BECKMAN COULTER UniCel DxC 600/600i	15		4,068	2,6	
– BECKMAN COULTER UniCel DxC 800	27		4,061	1,7	
DIASYS, Cholesterol FS	4	0,4	–	–	
HORIBA, ABX Pentra Cholesterol CP	6	0,6	–	–	
RANDOX, Cholesterol	1	0,1	–	–	
ROCHE, COBAS C Cholesterol	336	36,2	4,013	2,4	
– ROCHE COBAS C501/502	286		4,017	2,3	
– ROCHE COBAS C701/702	49		3,987	2,4	
ROCHE, COBAS INTEGRA Cholesterol	22	2,4	4,029	1,8	
– ROCHE COBAS INTEGRA 400/400+	20		4,024	1,8	
ROCHE, Hitachi/MODULAR P Cholesterol	9	1,0	–	–	
– ROCHE MODULAR P	9		–	–	
SIEMENS, ADVIA Cholesterol (CHOL2/CHOL_c)	59	6,4	4,004	1,8	
– SIEMENS ADVIA 1650/1800	48		4,000	1,9	
THERMO FISHER, Konelab/Indiko Cholesterol	10	1,1	–	–	

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

Tableau XIV : Cholestérol total (mmol/L) – résultats, échantillon B25

Cholestérol, total (mmol/L)				B25			
Techniques ou appareils	Effectif	%	Cible (mmol/L)	CV (%)	Cible +/- 2ET		
					5	6	7
					4,5	5,5	6,5
VALEUR DE REFERENCE			5,550				
ENSEMBLE DES RÉSULTATS (TOUTES TECHNIQUES)	929		5,754	2,7			
ENZYMATIQUES CHOD/POD chromogène non phénol., spectrophotométrie	115	12,4	5,689	2,8			
SIEMENS, Dimension Cholesterol (CHOL)	73	7,9	5,733	2,5			
– SIEMENS Dimension EXL	51		5,746	2,6			
– SIEMENS Dimension Xpand Plus w/HM	13		–	–			
SIEMENS, Dimension VISTA Cholesterol (CHOL)	42	4,5	5,614	2,9			
– SIEMENS Dimension VISTA	42		5,614	2,9			
ENZYMATIQUES CHOD/POD chromogène non phénol., spectrorélectométrie	49	5,3	5,487	3,1			
ORTHO-CD, VITROS CHOL	49	5,3	5,487	3,1			
– ORTHO-CD VITROS 5,1 FS	10		–	–			
– ORTHO-CD VITROS 5600	25		5,519	3,0			
ENZYMATIQUES CHOD/POD chromogène phénol., spectrophotométrie	765	82,3	5,776	2,5			
ABBOTT, ARCHITECT C Cholesterol	145	15,6	5,790	1,1			
– ABBOTT ARCHITECT C16000	19		5,778	1,1			
– ABBOTT ARCHITECT C4000	31		5,805	1,3			
– ABBOTT ARCHITECT C8000	95		5,789	1,0			
BECKMAN COULTER, AU Cholesterol (CHOL)	131	14,1	6,024	3,0			
– BECKMAN COULTER AU480	30		6,080	3,5			
– BECKMAN COULTER AU5800	27		5,973	3,0			
– BECKMAN COULTER AU680	69		6,025	2,6			
BECKMAN COULTER, DxC 600/800 Cholesterol (CHOL)	42	4,5	5,736	1,6			
– BECKMAN COULTER UniCel DxC 600/600i	15		5,745	1,9			
– BECKMAN COULTER UniCel DxC 800	27		5,730	1,5			
DIASYS, Cholesterol FS	4	0,4	–	–			
HORIBA, ABX Pentra Cholesterol CP	6	0,6	–	–			
RANDOX, Cholesterol	1	0,1	–	–			
ROCHE, COBAS C Cholesterol	336	36,2	5,725	2,1			
– ROCHE COBAS C501/502	286		5,727	2,1			
– ROCHE COBAS C701/702	49		5,714	2,0			
ROCHE, COBAS INTEGRA Cholesterol	22	2,4	5,813	2,3			
– ROCHE COBAS INTEGRA 400/400+	20		5,813	2,3			
ROCHE, Hitachi/MODULAR P Cholesterol	9	1,0	–	–			
– ROCHE MODULAR P	9		–	–			
SIEMENS, ADVIA Cholesterol (CHOL2/CHOL_c)	59	6,4	5,691	1,7			
– SIEMENS ADVIA 1650/1800	48		5,689	1,7			
THERMO FISHER, Konelab/Indiko Cholesterol	10	1,1	–	–			

Tableau XV — Cholestérol, total (mmol/L) – justesse des techniques, exprimée en termes de biais (en %)

Technique	Biais, %*	
	B24	B25
Abbott · Architect C	<u>+3,5</u>	<u>+4,3</u>
Beckman Coulter · AU	<u>+6,9</u>	<u>+8,5</u>
Beckman Coulter · DxC	<u>+4,3</u>	<u>+3,3</u>
Ortho · Vitros	-1,0	-1,1
Roche · Cobas C	<u>+3,0</u>	<u>+3,2</u>
Roche · Cobas Integra	<u>+3,4</u>	<u>+4,7</u>
Siemens · Advia	2,7	2,5
Siemens · Dimension	2,7	<u>+3,3</u>
Siemens · Dimension Vista	1,1	1,1

*Biais,% : biais de la moyenne du groupe de pairs par rapport à la valeur de référence (en %)

Tableau XVI : Cholestérol, total – Pourcentage de résultats acceptables

Technique	% de résultats dans zone acceptable*
Toutes techniques (= ensemble des résultats)	91,0
Par technique	
Abbott · Architect C	100
Beckman Coulter · AU	<u>48,9</u>
Beckman Coulter · DxC	100
Ortho · Vitros	100
Roche · Cobas C	97,3
Roche · Cobas Integra	90,9
Siemens · Advia	98,3
Siemens · Dimension	98,6
Siemens · Dimension Vista	100

*Pourcentage de résultats dans zone d'acceptabilité, fixée à ± 9 % autour de la valeur de référence pour chacun des deux échantillons

Figure 5 : Cholestérol, total (mmol/L) – Diagramme de Youden

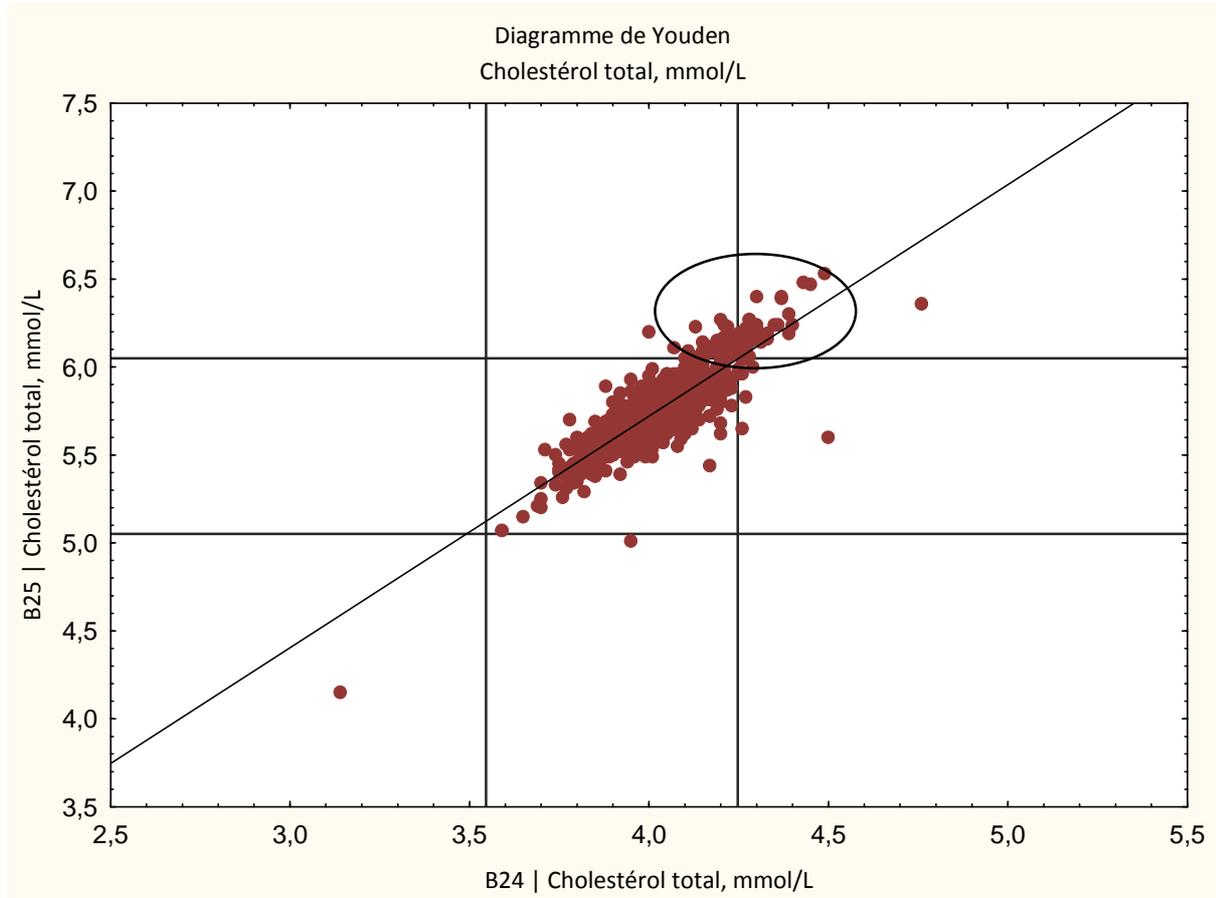
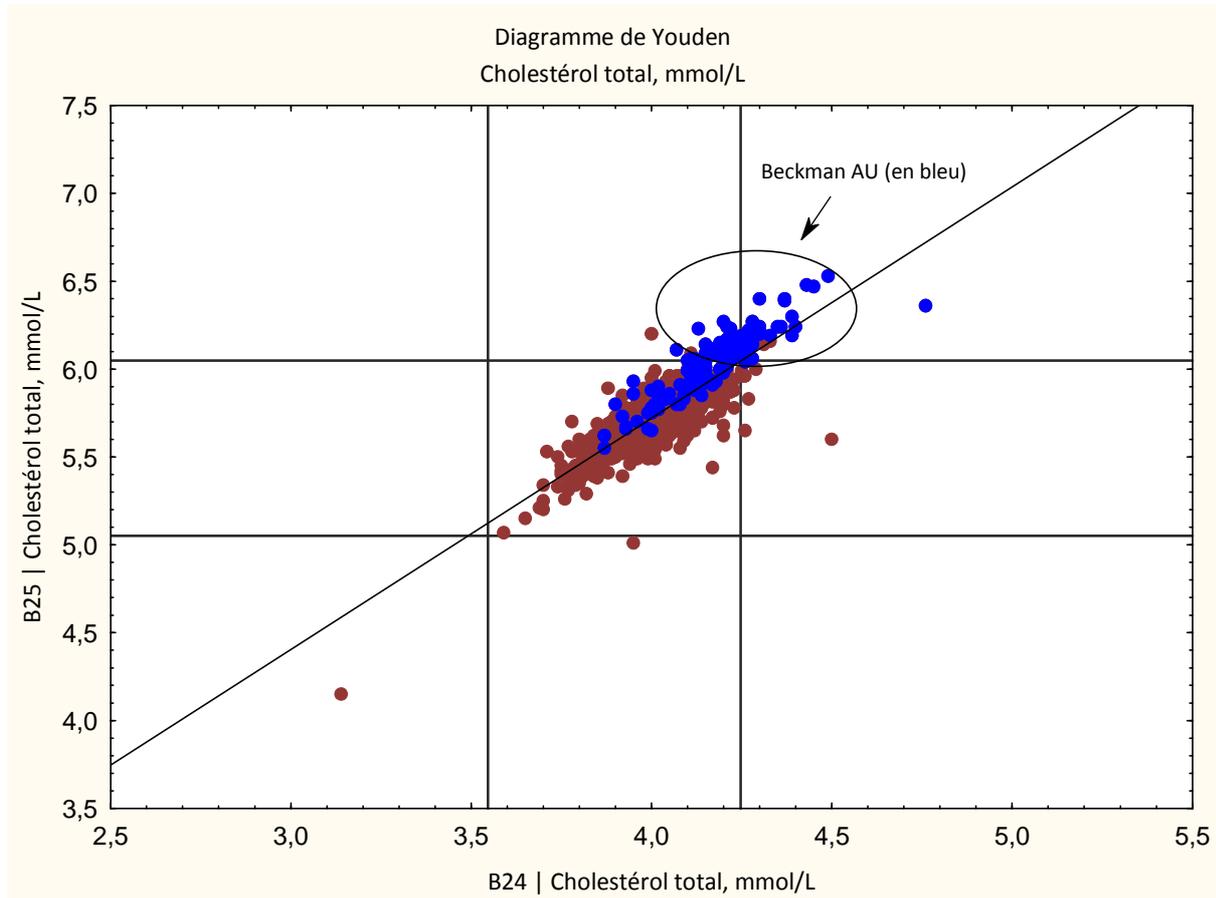


Figure 6 : Cholestérol, total (mmol/L) – Diagramme de Youden



4 – Triglycérides

Un peu plus de 930 laboratoires ont effectué le dosage des triglycérides (TG). Ce nombre est superposable à celui pour le dosage du CT ; le dosage des TG est habituellement couplé à celui du cholestérol total.

L'ensemble des résultats obtenus est rassemblé dans les tableaux XVII à XX et illustré par un diagramme de Youden (figure 7).

Tout comme pour le CT, les méthodes utilisées pour le dosage des TG sont de nature enzymatique, spécifiques et facilement automatisables. Elles sont basées sur le dosage du glycérol libéré par l'hydrolyse des TG sous l'action d'une lipase. Toutes mettent en jeu une réaction indicatrice impliquant une glycérol phosphate oxydase (GPO) couplée à une peroxydase (POD) et un chromogène. La mesure du complexe formé se fait par spectrophotométrie (le plus souvent) ou spectrorélectrométrie.

A noter que la plupart de ces méthodes ne permettent pas de différencier le glycérol libre (GL) plasmatique du glycérol libéré par hydrolyse.

Afin de disposer de mesures fiables, le NCEP a fixé un biais inférieur ou égal à 5,0 % et un coefficient de variation inférieur ou égal à 5,0 % pour cette analyse [3].

Les résultats obtenus sont particulièrement satisfaisants si l'on en juge par la dispersion interlaboratoires de l'ensemble des résultats (variabilité globale) qui est faible pour les deux niveaux testés : CV à 4,3 % pour le sérum B24 et CV à 4,0 % pour le sérum B25. Le diagramme de Youden montre un nuage de points particulièrement homogène et bien groupé le long de la ligne de distribution normale (ce qui indique une bonne maîtrise des techniques) ; la zone centrale (zone acceptable) ne compte pas moins de 99 % de résultats acceptables, ce qui est très satisfaisant.

L'examen détaillé des résultats par groupes techniques confirme l'impression générale de la bonne maîtrise des techniques par les laboratoires (voir ci-dessous).

En termes de dispersion interlaboratoires, l'examen des résultats montre que pour la plupart des techniques, la dispersion interlaboratoires est bien maîtrisée ; les CV sont faibles de l'ordre de 3,0 à 4,0 % quel que soit le niveau testé, et dans tous les cas inférieurs à 5 %.

Ceci est bien visible sur la partie graphique des tableaux : la comparaison de l'amplitude des barres horizontales aux limites acceptables générales (les deux traits verticaux) montre à l'évidence la faible dispersion des résultats.

Sur le plan de la justesse, l'examen des résultats et des données chiffrées associées (tableau XIX) montre que pour la plupart des techniques, la justesse est maîtrisée avec un biais ne dépassant pas le biais limite de 5 %, sauf dans le cas du système Dimension (Siemens) qui fournit des résultats un peu plus bas (de l'ordre de 7 à 8 %) ; ceci est bien visible sur la partie graphique des tableaux, un peu moins sur le diagramme de Youden.

Il faut cependant constater que ce système respecte le critère fixé par le NCEP quant à l'erreur totale acceptable ; la comparaison de l'amplitude des barres horizontales aux limites acceptables générales montre à l'évidence que les principales erreurs ont été maintenues dans les limites acceptables, et explique pourquoi plus de 97 % des résultats sont jugés acceptables pour ce système.

L'étendue des valeurs cibles va pour le sérum B24 de 0,98 à 1,11 mmol/L, et pour le sérum B25 de 1,36 à 1,51 mmol/L ; en fait l'essentiel de la variation est dû au groupe Dimension, sinon pour le reste, elles vont de 0,98 à 1,00 mmol/L pour le sérum B24 et de 1,36 à 1,42 mmol/L pour le sérum B25. Ces écarts sont sans incidence particulière sur l'interprétation clinique.

L'examen du diagramme de Youden (figure 7) montre la bonne qualité d'ensemble des résultats obtenus. La matrice de chiffres associés (tableau XX) montre qu'à l'exception de la technique Beckman DxC pour laquelle que 94 % des résultats sont situés dans la zone acceptable, le reste est entre 97 et 100 % des cas situés dans cette zone, ce qui est particulièrement satisfaisant.

Le diagramme montre seulement que quelques laboratoires (moins de 10, soit 1 % de l'ensemble) ont quelques difficultés.

En pratique, il s'agit d'un dosage présentant peu de difficultés ; les techniques apparaissent fiables et le dosage semble bien maîtrisé par la plupart des laboratoires (99 % des résultats ont été jugés acceptables).

Tableau XVII : Triglycérides (mmol/L) – résultats, échantillon B24

Triglycérides (mmol/L)			B24		
Techniques ou appareils	Effectif	%	Cible (mmol/L)	CV (%)	Cible +/- 2ET
VALEUR DE REFERENCE					1,061
ENSEMBLE DES RÉSULTATS (TOUTES TECHNIQUES)					931 1,058 4,3
ENZYMATIQUES GPO/POD (avec correction GL), spectrophotométrie					6 0,6 – –
BECKMAN COULTER, DxC 600/800 TG-B (avec blanc)					6 0,6 – –
ENZYMATIQUES GPO/POD (sans correction GL), spectrophotométrie					876 94,1 1,057 4,4
ABBOTT, ARCHITECT C Triglycérides					145 15,6 1,043 3,8
– ABBOTT ARCHITECT C16000					19 1,046 4,4
– ABBOTT ARCHITECT C4000					30 1,057 2,8
– ABBOTT ARCHITECT C8000					96 1,038 3,9
BECKMAN COULTER, AU Triglycérides					131 14,1 1,080 2,8
– BECKMAN COULTER AU480					30 1,083 3,4
– BECKMAN COULTER AU5800					27 1,081 2,8
– BECKMAN COULTER AU680					69 1,078 2,6
BECKMAN COULTER, DxC 600/800 TG (sans blanc)					36 3,9 1,009 3,6
– BECKMAN COULTER UniCel DxC 600/600i					15 1,015 3,5
– BECKMAN COULTER UniCel DxC 800					21 1,005 3,6
DIASYS, Triglycérides FS					6 0,6 – –
HORIBA, ABX Pentra Triglycérides CP					6 0,6 – –
RANDOX, Triglycérides					1 0,1 – –
ROCHE, COBAS C Triglycérides					336 36,1 1,060 3,4
– ROCHE COBAS C501/502					285 1,058 3,5
– ROCHE COBAS C701/702					50 1,070 2,5
ROCHE, COBAS INTEGRA Triglycérides					23 2,5 1,052 3,6
– ROCHE COBAS INTEGRA 400/400+					21 1,049 3,5
ROCHE, Hitachi/MODULAR P Triglycérides					9 1,0 – –
– ROCHE MODULAR P					9 – –
SIEMENS, ADVIA Triglycérides (TRIG_2/TRIG_c)					59 6,3 1,098 2,6
– SIEMENS ADVIA 1650/1800					48 1,100 2,6
SIEMENS, Dimension Triglycérides (TGL)					73 7,8 0,980 3,4
– SIEMENS Dimension EXL					51 0,983 3,8
– SIEMENS Dimension Xpand Plus w/HM					13 – –
SIEMENS, Dimension VISTA Triglycérides (TRIG)					43 4,6 1,111 3,3
– SIEMENS Dimension VISTA					43 1,111 3,3
THERMO FISHER, Konelab/Indiko Triglycérides					8 0,9 – –
ENZYMATIQUES GPO/POD (sans correction GL), spectroréflexométrie					49 5,3 1,063 3,1
ORTHO-CD, VITROS TRIG					49 5,3 1,063 3,1
– ORTHO-CD VITROS 5,1 FS					10 – –
– ORTHO-CD VITROS 5600					25 1,061 3,0

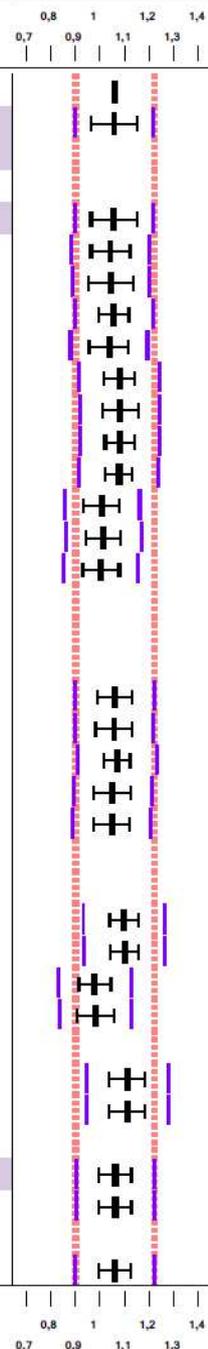


Tableau XVIII : Triglycérides (mmol/L) – résultats, échantillon B25

Triglycérides (mmol/L)			B25						
Techniques ou appareils	Effectif	%	Cible (mmol/L)	CV (%)	Cible +/- 2ET				
					1	1,2	1,4	1,6	1,8
VALEUR DE REFERENCE			1,448						
ENSEMBLE DES RÉSULTATS (TOUTES TECHNIQUES)	931		1,434	4,0					
ENZYMATIQUES GPO/POD (avec correction GL), spectrophotométrie	6	0,6	–	–					
BECKMAN COULTER, DxC 600/800 TG-B (avec blanc)	6	0,6	–	–					
ENZYMATIQUES GPO/POD (sans correction GL), spectrophotométrie	876	94,1	1,433	4,1					
ABBOTT, ARCHITECT C Triglycérides	145	15,6	1,416	3,5					
– ABBOTT ARCHITECT C16000	19		1,413	4,0					
– ABBOTT ARCHITECT C4000	30		1,431	3,4					
– ABBOTT ARCHITECT C8000	96		1,411	3,4					
BECKMAN COULTER, AU Triglycérides	131	14,1	1,467	2,7					
– BECKMAN COULTER AU480	30		1,470	3,2					
– BECKMAN COULTER AU5800	27		1,467	2,8					
– BECKMAN COULTER AU680	69		1,466	2,4					
BECKMAN COULTER, DxC 600/800 TG (sans blanc)	36	3,9	1,423	3,8					
– BECKMAN COULTER UniCel DxC 600/600i	15		1,427	3,3					
– BECKMAN COULTER UniCel DxC 800	21		1,422	4,1					
DIASYS, Triglycérides FS	6	0,6	–	–					
HORIBA, ABX Pentra Triglycérides CP	6	0,6	–	–					
RANDOX, Triglycérides	1	0,1	–	–					
ROCHE, COBAS C Triglycérides	336	36,1	1,426	3,1					
– ROCHE COBAS C501/502	285		1,424	3,2					
– ROCHE COBAS C701/702	50		1,437	2,5					
ROCHE, COBAS INTEGRA Triglycérides	23	2,5	1,425	4,8					
– ROCHE COBAS INTEGRA 400/400+	21		1,419	4,8					
ROCHE, Hitachi/MODULAR P Triglycérides	9	1,0	–	–					
– ROCHE MODULAR P	9		–	–					
SIEMENS, ADVIA Triglycérides (TRIG_2/TRIG_c)	59	6,3	1,477	2,4					
– SIEMENS ADVIA 1650/1800	48		1,479	2,3					
SIEMENS, Dimension Triglycérides (TGL)	73	7,8	1,357	3,5					
– SIEMENS Dimension EXL	51		1,360	3,5					
– SIEMENS Dimension Xpand Plus w/HM	13		–	–					
SIEMENS, Dimension VISTA Triglycérides (TRIG)	43	4,6	1,506	2,7					
– SIEMENS Dimension VISTA	43		1,506	2,7					
THERMO FISHER, Konelab/Indiko Triglycérides	8	0,9	–	–					
ENZYMATIQUES GPO/POD (sans correction GL), spectrorélectométrie	49	5,3	1,462	3,0					
ORTHO-CD, VITROS TRIG	49	5,3	1,462	3,0					
– ORTHO-CD VITROS 5,1 FS	10		–	–					
– ORTHO-CD VITROS 5600	25		1,460	3,3					

Tableau XIX : Triglycérides (mmol/L) – justesse des méthodes, exprimée en termes de biais (en %)

Technique	Biais, %*	
	B24	B25
Abbott · Architect C	-1,7	-2,6
Beckman Coulter · AU	+1,8	+1,0
Beckman Coulter · DxC, sans blanc	-4,9	-2,1
Ortho · Vitros	+0,2	+0,6
Roche · Cobas C	-0,1	-1,9
Roche · Cobas Integra	-0,9	-1,9
Siemens · Advia	+3,5	+1,6
Siemens · Dimension	-7,6	-6,6
Siemens · Dimension Vista	+4,7	+3,7

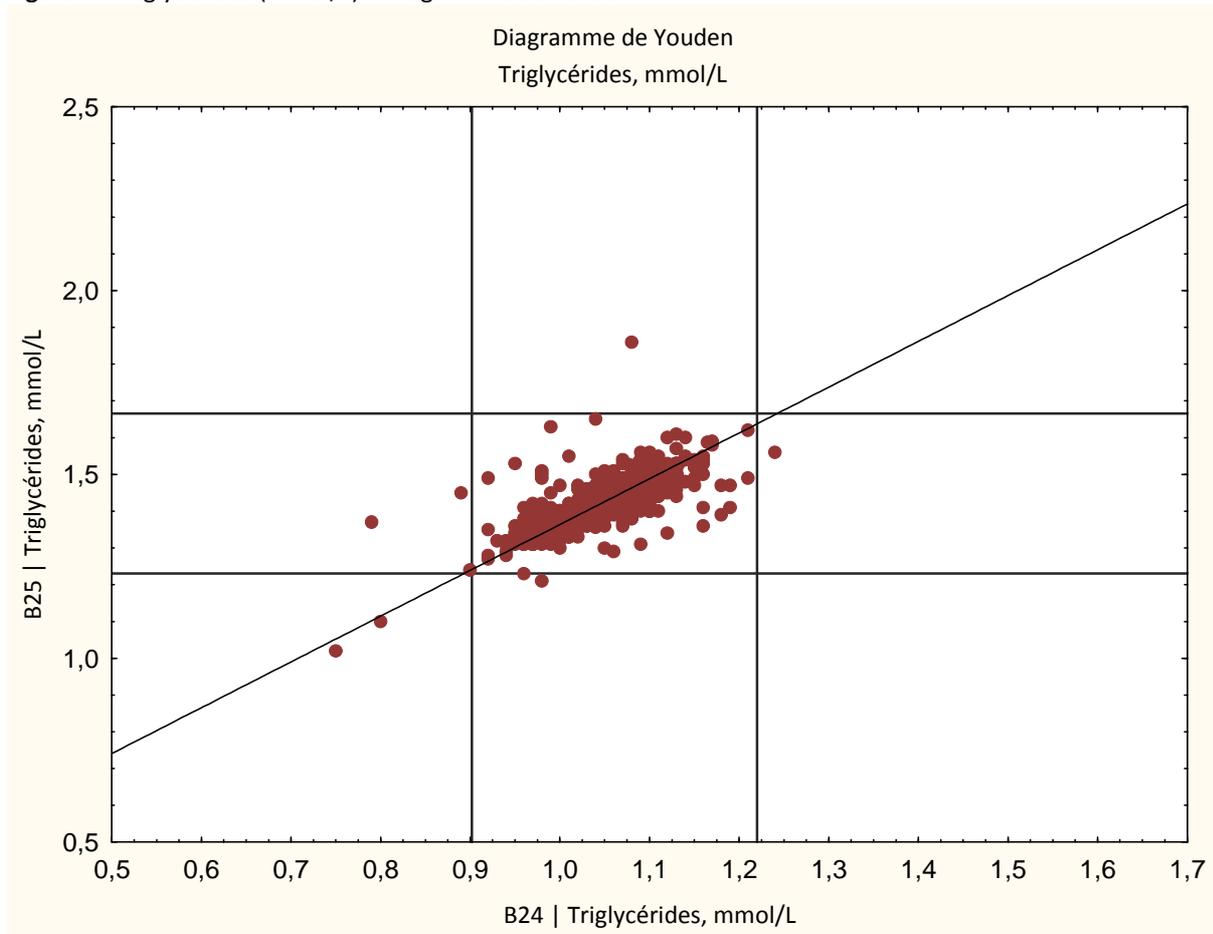
*Biais,% : biais de la moyenne du groupe de pairs par rapport à la valeur de référence (en %)

Tableau XX : Triglycérides – pourcentage de résultats acceptables

Technique	% de résultats dans zone acceptable*
Toutes techniques (= ensemble des résultats)	99,0
Par technique :	
Abbott · Architect C	99,3
Beckman Coulter · AU	100
Beckman Coulter · DxC	94,4
Ortho · Vitros	100
Roche · Cobas C	99,4
Roche · Cobas Integra	100
Siemens · Advia	100
Siemens · Dimension	97,3
Siemens · Dimension Vista	97,7

*Pourcentage de résultats dans zone d'acceptabilité, fixée à ± 15 % autour de la valeur de référence pour chacun des deux échantillons

Figure 7 : Triglycérides (mmol/L) – Diagramme de Youden



5 – Cholestérol-HDL

Le dosage du cholestérol HDL a été réalisé par 926 laboratoires, soit quasi autant que pour les dosages de CT et TG. En routine, son dosage est toujours couplé à celui du CT et des TG dans le cadre du bilan lipidique (ou exploration d'une anomalie lipidique - EAL selon la nomenclature des actes de biologie médicale).

L'ensemble des résultats obtenus à cette opération est rassemblé dans les tableaux XXI à XXIV et illustré par un diagramme de Youden (figure 8).

La mesure du cholestérol des HDL (C-HDL) est devenue une mesure courante en lipidologie. La nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) prévoit les conditions de sa réalisation : « Dosage direct du cholestérol-HDL par une méthode enzymatique, standardisée et automatisable ou dosage indirect du cholestérol-HDL dans le surnageant obtenu après précipitation des lipoprotéines contenant de l'apolipoprotéine B ».

L'examen des résultats montre que le dosage direct est préférentiellement utilisé par les laboratoires, avec plus de 95 % d'utilisateurs (en 2012, ils étaient 88 % à employer ce type de méthode).

Ces méthodes, désormais largement utilisées et implantées dans les laboratoires, ont l'avantage d'être facilement automatisables et ne nécessitent aucun prétraitement de l'échantillon (dosage enzymatique en phase homogène). La répartition en fonction des différents principes méthodologiques est détaillée dans les tableaux XXI et XXII.

Les méthodes par précipitation sélective (dosage indirect) sont bien moins employées pour le dosage du C-HDL, avec 5 % d'utilisateurs à ce contrôle (en 2012, ils étaient 12 % à utiliser ce type de méthode). Elles sont représentées par un seul réactif : la technique réflectométrique sur analyseur Vitros (méthode après précipitation par l'acide phosphotungstique, PTA).

Afin d'assurer une fiabilité dans les valeurs de C-HDL, le NCEP a fixé, pour les méthodes de dosage du C-HDL, des objectifs analytiques qui sont un biais inférieur ou égal à 5 % et un coefficient de variation (CV) inférieur ou égal à 4 % [3].

A noter que pour les deux sérums, la concentration en C-HDL était au-dessus du niveau de décision de 1,03 mmol/L (soit 0,40 g/L).

Les résultats sont globalement satisfaisants si l'on en juge par la dispersion interlaboratoires de l'ensemble des résultats, avec un CV à 4,9 % pour le sérum B24 et à 4,3 % pour le sérum B25.

Le diagramme de Youden (figure 8) montre un nuage de points homogène et bien groupé le long de la ligne médiane, ce qui indique une bonne maîtrise des techniques (là encore, l'automatisation du dosage garantit souvent une bonne précision des mesures). Il montre également que la grande majorité des laboratoires obtient des résultats acceptables ; en effet, la zone centrale (zone acceptable) regroupe plus de 98 % des résultats.

L'examen détaillé des résultats met mieux en évidence la variabilité des différentes méthodes de dosage, et notamment si les trousseuses utilisées respectent les critères du NCEP (voir ci-dessous).

En termes de dispersion interlaboratoires, l'examen des résultats montre que pour la plupart des techniques la dispersion interlaboratoires est maîtrisée ; les CV sont faibles, inférieurs au CV limite de 4,0 %.

Trois techniques utilisées par plus de 30 laboratoires ne semblent pas avoir cette robustesse et fournissent des résultats un peu plus dispersés que les autres (CV de l'ordre de 4 à 5 %) ; il s'agit de la technique Dimension (Siemens), de la technique Dimension Vista (Siemens) et de la technique Vitros (Ortho CD). Ceci est bien visible sur la partie graphique des tableaux.

On peut noter que certaines combinaisons réactif/instruments apparaissent particulièrement robustes (CV < 3,0 %) ; c'est le cas pour Beckman DxC, Roche Cobas C et Siemens Advia en particulier.

Sur le plan de la justesse, l'examen des résultats et des données chiffrées associées (tableau XXIII) montre que pour la plupart des techniques, la justesse est correctement maîtrisée, avec un biais inférieur au biais limite de 5,0 % fixé par le NCEP [3], sauf dans les cas des techniques :

- Beckman Coulter DxC et Siemens Dimension pour les deux niveaux de concentrations (résultats plus haut – environ 5 à 7 %) ;
- Beckman Coulter AU pour le sérum B24 (résultats plus bas) ;
- Siemens Advia pour le sérum B25 (résultats plus haut).

Ces constatations sont visibles sur la partie graphique des tableaux, un peu moins sur le diagramme de Youden. Par ailleurs, le même examen de cette partie graphique permet de souligner que trois d'entre elles (Beckman DxC, Beckman AU et Siemens Advia en particulier) respectent le critère fixé par le NCEP quant à l'erreur totale (les principales erreurs ont été maintenues dans les limites acceptables), et explique pourquoi ces techniques fournissent des résultats à l'intérieur de ces limites (plus de 97 % de résultats acceptables).

C'est moins le cas pour la technique Siemens Dimension, pour laquelle les principales erreurs n'ont été maintenues qu'en partie dans les limites acceptables, et ce, probablement en raison de sa précision médiocre, et explique pourquoi cette technique n'obtient que 93 % de résultats acceptables, comparée aux autres (tableau XXIV).

On peut remarquer que l'étendue des moyennes des principaux sous-groupes réactif/instruments va de 1,16 à 1,33 mmol/L pour le sérum B24, et de 1,43 à 1,57 mmol/L pour le sérum B25 ; en fait l'essentiel de la variation est dû au comportement de la technique Beckman AU pour le sérum B24 et au comportement de la technique Beckman DxC pour le sérum B25 ; pour le reste les moyennes sont proches, de 1,23 à 1,33 pour le sérum B24 et de 1,43 à 1,53 pour le sérum B25. L'ensemble des résultats n'en reste pas moins cohérent en regard du niveau de « décision » de 1,03 mmol/L.

L'examen du diagramme de Youden (figure 8) illustre ces constatations et montre la bonne cohérence de l'ensemble des résultats. Les données chiffrées associées (tableau XXIV) montrent que la grande majorité des résultats (plus de 98 %) sont situés dans la zone acceptable, ce qui est tout à fait satisfaisant. Par technique, les résultats sont également satisfaisants avec 97 à 100 % de résultats acceptables pour la plupart d'entre elles.

Le diagramme de Youden montre que seulement quelques laboratoires (moins d'une vingtaine) ont quelques difficultés et sont situés en dehors de la zone acceptable, surtout des utilisateurs de la technique Dimension.

Nous pouvons voir ainsi que pour ce paramètre où plus de 98 % de résultats sont acceptables, il existe cependant un certain nombre de techniques ayant des problèmes d'étalonnage. La plupart présente une erreur totale acceptable, ce qui est plutôt rassurant, et explique la bonne qualité d'ensemble des résultats.

Tableau XXI : Cholestérol, HDL (mmol/L) – résultats, échantillon B24

Cholestérol, HDL (mmol/L)			B24		
Techniques ou appareils	Effectif	%	Cible (mmol/L)	CV (%)	Cible +/- 2ET
VALEUR DE REFERENCE					1,266
ENSEMBLE DES RÉSULTATS (TOUTES TECHNIQUES)					926 1,255 4,9
PRÉCIPITATION SÉLECTIVE : PTA / spectrorélectométrie					49 5,3 1,231 4,8
ORTHO-CD, VITROS dHDL					49 5,3 1,231 4,8
- ORTHO-CD VITROS 5,1 FS					10 - -
- ORTHO-CD VITROS 5600					25 1,229 5,0
DIRECTE : ACCÉLÉRATEUR / DÉTERGENT SÉLECTIF, spectrophotométrie					186 20,1 1,287 4,0
ABBOTT, ARCHITECT C Ultra HDL (UHDL)					145 15,7 1,276 3,5
- ABBOTT ARCHITECT C16000					20 1,283 2,8
- ABBOTT ARCHITECT C4000					30 1,296 4,9
- ABBOTT ARCHITECT C8000					95 1,269 3,4
BECKMAN COULTER, DxC 600/800 HDL-Cholesterol (HDL)					35 3,8 1,332 2,8
- BECKMAN COULTER UniCel DxC 600/600i					13 - -
- BECKMAN COULTER UniCel DxC 800					22 1,333 2,8
HORIBA, ABX Pentra HDL Direct CP					6 0,6 - -
DIRECTE : ÉLIMINATION / CATALASE, spectrophotométrie					60 6,5 1,279 2,5
RANDOX, Cholesterol-HDL Direct					1 0,1 - -
SIEMENS, ADVIA HDL-Cholesterol Direct					59 6,4 1,278 2,4
- SIEMENS ADVIA 1650/1800					48 1,283 2,4
DIRECTE : ENZYMES MODIFIÉES PAR LE PEG, spectrophotométrie					489 52,8 1,261 3,7
ROCHE, COBAS C HDL-Cholesterol (direct)					334 36,1 1,253 2,6
- ROCHE COBAS C501/502					281 1,252 2,7
- ROCHE COBAS C701/702					52 1,256 2,6
ROCHE, COBAS INTEGRA 400/800 HDL-Cholesterol (direct)					22 2,4 1,275 3,6
- ROCHE COBAS INTEGRA 400/400+					20 1,277 3,8
ROCHE, Hitachi/MODULAR P HDL-Cholesterol (direct)					9 1,0 - -
- ROCHE MODULAR P					9 - -
SIEMENS, Dimension HDL-Cholesterol (AHDL)					71 7,7 1,332 5,4
- SIEMENS Dimension EXL					49 1,325 4,8
- SIEMENS Dimension Xpand Plus w/HM					13 - -
SIEMENS, Dimension VISTA HDL-Cholesterol (HDLC)					43 4,6 1,243 4,9
- SIEMENS Dimension VISTA					43 1,243 4,9
THERMO FISHER, Konelab/Indiko HDL-Cholesterol Plus					10 1,1 - -
DIRECTE : IMMUNO-INHIBITION, spectrophotométrie					135 14,6 1,170 3,1
BECKMAN COULTER, AU HDL-Cholesterol (HDL)					131 14,1 1,168 2,9
- BECKMAN COULTER AU480					30 1,181 2,8
- BECKMAN COULTER AU5800					27 1,165 3,1
- BECKMAN COULTER AU680					69 1,162 2,7
DIASYS, HDL-C immuno FS					4 0,4 - -
DIRECTE : POLYANIONS / DÉTERGENT, spectrophotométrie					7 0,8 - -
BECKMAN COULTER, DxC 600/800 HDL-Cholesterol (HDL)					7 0,8 - -

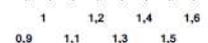


Tableau XXII : Cholestérol, HDL (mmol/L) – résultats, échantillon B25

Cholestérol, HDL (mmol/L)			B25		
Techniques ou appareils	Effectif	%	Cible (mmol/L)	CV (%)	Cible +/- 2ET
VALEUR DE REFERENCE					1,453
ENSEMBLE DES RÉSULTATS (TOUTES TECHNIQUES)					926 1,482 4,3
PRÉCIPITATION SÉLECTIVE : PTA / spectrorélectométrie					49 5,3 1,468 4,0
ORTHO-CD, VITROS dHDL					49 5,3 1,468 4,0
- ORTHO-CD VITROS 5,1 FS					10 - -
- ORTHO-CD VITROS 5600					25 1,470 4,6
DIRECTE : ACCÉLÉRATEUR / DÉTERGENT SÉLECTIF, spectrophotométrie					186 20,1 1,518 3,8
ABBOTT, ARCHITECT C Ultra HDL (UHDL)					145 15,7 1,507 3,5
- ABBOTT ARCHITECT C16000					20 1,519 2,5
- ABBOTT ARCHITECT C4000					30 1,528 4,8
- ABBOTT ARCHITECT C8000					95 1,499 3,3
BECKMAN COULTER, DxC 600/800 HDL-Cholesterol (HDL)					35 3,8 1,562 2,8
- BECKMAN COULTER UniCel DxC 600/600i					13 - -
- BECKMAN COULTER UniCel DxC 800					22 1,571 2,8
HORIBA, ABX Pentra HDL Direct CP					6 0,6 - -
DIRECTE : ÉLIMINATION / CATALASE, spectrophotométrie					60 6,5 1,534 2,2
RANDOX, Cholesterol-HDL Direct					1 0,1 - -
SIEMENS, ADVIA HDL-Cholesterol Direct					59 6,4 1,533 2,1
- SIEMENS ADVIA 1650/1800					48 1,537 2,1
DIRECTE : ENZYMES MODIFIÉES PAR LE PEG, spectrophotométrie					489 52,8 1,471 3,6
ROCHE, COBAS C HDL-Cholesterol (direct)					334 36,1 1,465 2,6
- ROCHE COBAS C501/502					281 1,465 2,6
- ROCHE COBAS C701/702					52 1,465 2,5
ROCHE, COBAS INTEGRA 400/800 HDL-Cholesterol (direct)					22 2,4 1,495 4,2
- ROCHE COBAS INTEGRA 400/400+					20 1,499 4,3
ROCHE, Hitachi/MODULAR P HDL-Cholesterol (direct)					9 1,0 - -
- ROCHE MODULAR P					9 - -
SIEMENS, Dimension HDL-Cholesterol (AHDL)					71 7,7 1,533 5,3
- SIEMENS Dimension EXL					49 1,529 4,5
- SIEMENS Dimension Xpand Plus w/HM					13 - -
SIEMENS, Dimension VISTA HDL-Cholesterol (HDLC)					43 4,6 1,435 4,7
- SIEMENS Dimension VISTA					43 1,435 4,7
THERMO FISHER, Konelab/Indiko HDL-Cholesterol Plus					10 1,1 - -
DIRECTE : IMMUNO-INHIBITION, spectrophotométrie					135 14,6 1,441 4,2
BECKMAN COULTER, AU HDL-Cholesterol (HDL)					131 14,1 1,437 3,9
- BECKMAN COULTER AU480					30 1,451 3,6
- BECKMAN COULTER AU5800					27 1,438 4,9
- BECKMAN COULTER AU680					69 1,429 3,8
DIASYS, HDL-C immuno FS					4 0,4 - -
DIRECTE : POLYANIONS / DÉTERGENT, spectrophotométrie					7 0,8 - -
BECKMAN COULTER, DxC 600/800 HDL-Cholesterol (HDL)					7 0,8 - -

1,1 1,3 1,5 1,7 1,9
1 1,2 1,4 1,6 1,8

Tableau XXIII : Cholestérol, HDL (mmol/L) – justesse, exprimée en termes de biais (en %)

Technique	Biais, %*	
	B24	B25
Précipitation sélective		
Ortho · Vitros	-2,8	+1,0
Directe : accélérateur/détergent sélectif		
Abbott · Architect C	+0,8	+3,7
Beckman Coulter · DxC	<u>+5,2</u>	<u>+7,5</u>
Directe : élimination/catalase		
Siemens · Advia	+1,0	<u>+5,5</u>
Directe : enzymes modifiées/PEG		
Roche · Cobas C	-1,1	+0,8
Roche · Cobas Integra	+0,7	+2,9
Siemens · Dimension	<u>+5,2</u>	<u>+5,5</u>
Siemens · Dimension Vista	-1,8	-1,2
Directe : immuno-inhibition		
Beckman Coulter · AU	<u>-7,7</u>	-1,1

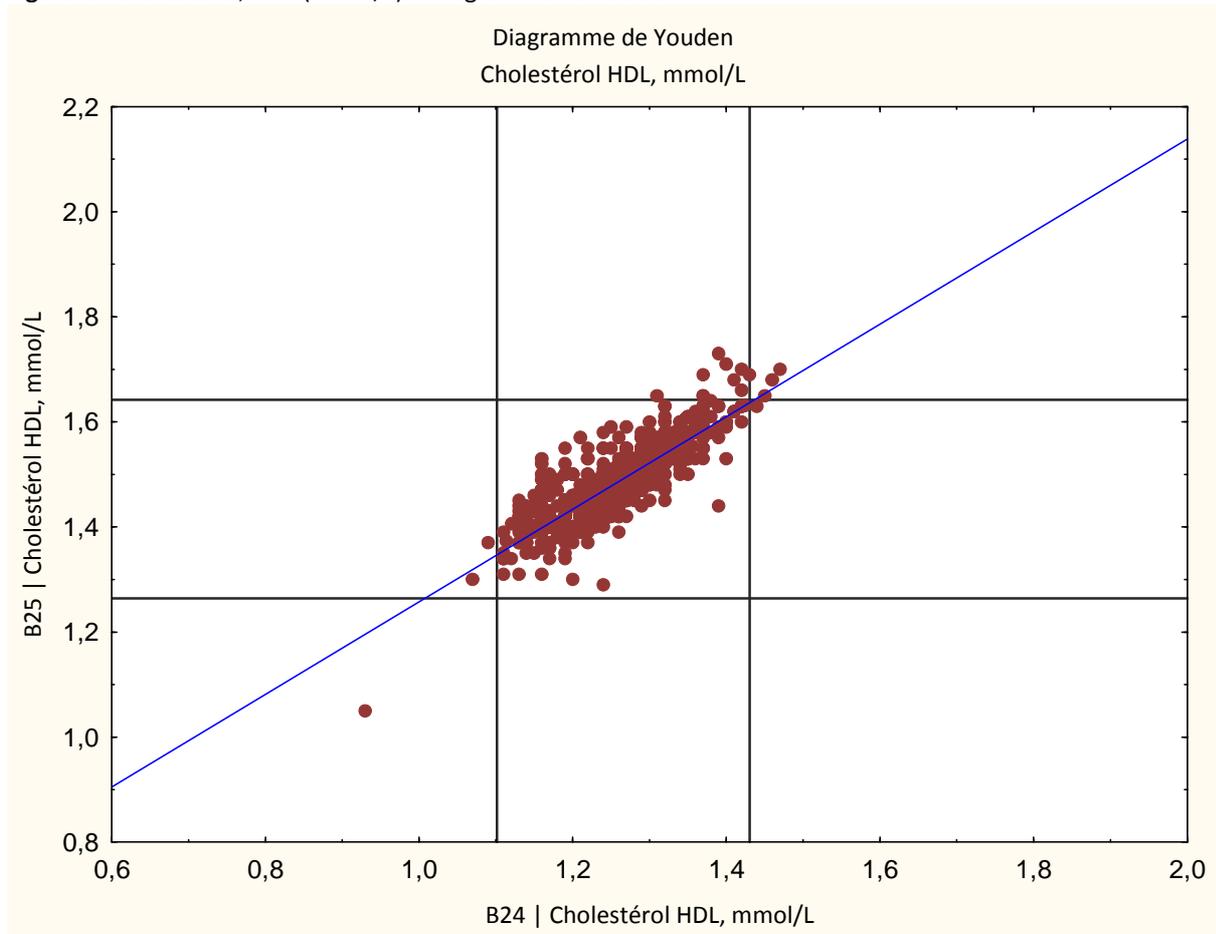
*Biais,% : biais de la moyenne du groupe de pairs par rapport à la valeur de référence (en %)

Tableau XXIV : Cholestérol, HDL (mmol/L) – Pourcentage de résultats acceptables

Technique	% de résultats dans zone acceptable*
Toutes techniques (= ensemble des résultats)	98,2
Précipitation sélective	
Ortho · Vitros	98,0
Directe : accélérateur / détergent sélectif	
Abbott · Architect C	97,9
Beckman Coulter · DxC	97,1
Directe : élimination / catalase	
Siemens · Advia	98,3
Directe : enzymes modifiées par le PEG	
Roche · Cobas C	99,4
Roche · Cobas Integra	100
Siemens · Dimension	93,0
Siemens · Dimension Vista	100
Directe : immuno-inhibition	
Beckman Coulter · AU	98,5

*Pourcentage de résultats dans zone d'acceptabilité, fixée à ± 13 % autour de la valeur de référence pour chacun des deux échantillons

Figure 8 : Cholestérol, HDL (mmol/L) – Diagramme de Youden



6 – Cholestérol-LDL

La détermination du cholestérol-LDL (C-LDL) a été réalisée par 916 laboratoires.

Le C-LDL est l'élément clé du bilan lipidique, puisque les recommandations nationales et internationales prennent en compte sa valeur pour déterminer la prise en charge et le suivi du risque cardiovasculaire d'un patient. Une détermination la plus exacte possible du C-LDL s'impose. Ainsi, les caractéristiques souhaitables pour la détermination du C-LDL, définies par le NCEP, correspondent à un biais et un coefficient de variation inférieurs ou égaux à 4,0 % [3].

Comme pour le C-HDL, la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM), prévoit les conditions de sa réalisation :

– lorsque le taux de triglycérides est inférieur 3,9 mmol/L (3,4 g/L), le C-LDL est exclusivement obtenu par calcul par la formule de Friedewald, à partir du cholestérol total, du cholestérol-HDL et des triglycérides : $C\text{-LDL} = CT - C\text{-HDL} - TG/2,2$ (pour les dosages exprimés en mmol/L).

– au-delà de ce taux, la NABM précise que la formule de Friedewald est inexacte et n'est donc plus applicable, mais un dosage direct du cholestérol-LDL est possible.

L'ensemble des résultats obtenus pour le C-LDL à cette confrontation est rassemblé dans les tableaux XXV à XXVIII et illustré par des diagrammes de Youden (figures 9 à 11).

La concentration en triglycérides dans les échantillons B24 et B25 n'excédait pas 3,9 mmol/L, les recommandations actuelles préconisaient donc d'utiliser la formule de Friedewald pour estimer le C-LDL par calcul.

L'analyse des résultats montre que 76 % des répondants ont fait ce choix et ont rendu le C-LDL par calcul selon la formule de Friedewald, comme le préconise la NABM. Quelques laboratoires ont justifié ce choix par le fait qu'ils n'étaient pas dans les valeurs de TG nécessitant un dosage direct et que le LDL pouvait être rendu par calcul.

A titre d'exemple, un extrait de commentaire rapporté par les laboratoires : « le LDL est calculé si les triglycérides sont < 3.9 mmol/L. Au-delà, mesure du LDL », « Cholestérol LDL calculé selon la formule de Friedewald sauf si les triglycérides sont > 3.9 mmol/L »....

A côté du C-LDL rendu par calcul, un certain nombre de laboratoires (24 % des répondants) ont fait le choix de doser le C-LDL par une méthode directe. Il est probable que ce choix soit lié au fait que cette confrontation interlaboratoires offrait au laboratoire la possibilité d'évaluer sa technique (même si les valeurs de TG ne nécessitaient pas un dosage mais un rendu du LDL par calcul ; très probablement ce qui aurait été fait en pratique dans le laboratoire).

Un exemple de commentaire rapporté par un laboratoire : « Pour le LDL nous ne sommes pas dans les valeurs nécessitant un dosage, la formule de Friedewald est applicable, mais nous rendons le dosage afin que notre technique soit comparée aux autres utilisateurs ».

Les méthodes de dosage direct du C-LDL (méthodes « homogènes ») mettent en œuvre, comme pour le C-HDL, des réactifs masquant dans un premier temps les lipoprotéines autres que les LDL et

permettant dans un deuxième temps au seul cholestérol des LDL d'être dosé par réaction enzymatique. Les méthodes actuelles peuvent se répartir en deux groupes (tableaux XXV et XXVI) :

- celles utilisant des détergents, qui vont « bloquer » les lipoprotéines autres que les LDL ;
- celles impliquant une catalase, qui va « éliminer » le cholestérol associé aux lipoprotéines autres que les LDL.

Ces méthodes ont l'avantage d'être automatisables et de permettre de mesurer précisément le C-LDL jusqu'à des concentrations de TG d'environ 8 mmol/L (7 g/L).

- **Ensemble des résultats**

L'ensemble des résultats obtenus apparaît homogène si l'on en juge par la dispersion interlaboratoires : CV à 5,7 % pour le sérum B24 et à 4,7 % pour le sérum B25. L'examen du diagramme de Youden (figure 9) et des données chiffrées associées (tableau XXVIII) montre que près de 90 % des résultats se situent dans la zone centrale (zone acceptable). Pour le reste, on peut remarquer que les résultats sont presque tous proches de la ligne de distribution normale (situés pour la plupart dans l'angle supérieur droit, et à un degré moindre dans l'angle inférieur gauche), ce qui indique qu'il y a des problèmes de justesse.

L'examen des résultats détaillés met mieux en évidence ces problèmes (cf. ci-dessous).

- **Cholestérol-LDL calculé**

L'examen des résultats de C-LDL obtenus par l'équation de Friedewald (qui cumule les erreurs obtenues pour les trois dosages pris en compte dans le calcul) suggère les commentaires suivants :

Les CV obtenus sont dans l'ensemble corrects (de l'ordre de 5 % pour le sérum B24 et de l'ordre de 4 % pour le sérum B25) ; deux exceptions peuvent être mentionnées : d'abord le système AU480 (Beckman Coulter) qui fournit des résultats nettement plus dispersés, comparés aux autres analyseurs de la gamme, et le système Vitros (Ortho) qui fournit également des résultats beaucoup plus dispersés.

On peut noter la très faible dispersion des résultats obtenus avec les systèmes Abbott Architect, Beckman DxC et Siemens Advia.

L'examen des résultats de C-LDL calculé fournis par les différents systèmes (tableaux XXV à XXVI) montre que les valeurs obtenus par la formule de Friedewald sont dans la plupart des cas proches, sauf dans les cas du système Beckman AU (résultats nettement plus hauts), du système Ortho Vitros (résultats plus bas), et du système Siemens Dimension Vista qui fournit des résultats plus bas sur le sérum B24 ; ceci est bien visible sur la partie graphique des tableaux et correspond à la cinquantaine de valeurs (7 %) situées en dehors de la zone acceptable sur le diagramme de Youden (figure 10).

Sur le plan de la justesse par rapport à la méthode de référence (bêta-quantification), l'examen du tableau XXVII illustre ces différentes constatations et montre que les biais obtenus avec la formule de Friedewald sont dans la plupart des cas inférieur à 4 %, mais peuvent être compris entre -7 % et +10 % dans les cas ci-dessus.

La partie graphique des tableaux montre très clairement que pour beaucoup de systèmes, les erreurs obtenues pour les trois dosages pris en compte dans le calcul ont été maintenues dans les limites acceptables générales, ce qui est intéressant, sauf en ce qui concerne le système Beckman AU (et à un

degré moindre le système Ortho Vitros), ce qui peut notamment s'expliquer par une erreur totale trop élevée sur les dosages de CT et/ou de C-HDL.

L'examen du diagramme de Youden (figure 10) et des données chiffrées associées (tableau XXVIII) illustre ces constatations et montre qu'un peu plus de 91 % des résultats obtenus par calcul sont acceptables. Ce deuxième diagramme met mieux en évidence les résultats hors-limites de la technique Beckman AU et à un degré moindre de la technique Ortho Vitros. A l'exception du groupe Beckman AU pour lequel seulement 58 % des valeurs sont situées dans la zone acceptable, le reste est entre 80 et 100 % des cas situé dans cette zone (et entre 94 % et 100 % des cas, si l'on excepte le système Vitros).

- **Cholestérol-LDL mesuré**

L'examen des résultats obtenus par dosage direct (tableaux XXV et XXVI) montre que pour la plupart des techniques, quel que soit le principe, la dispersion interlaboratoires est bien maîtrisée ; les CV sont faibles, compris le plus souvent entre 2 et 3 % et inférieurs à 4 % dans la quasi-totalité des cas, comme le recommande le NCEP.

Sur le plan de la justesse, l'examen par groupes techniques, tant des données chiffrées (tableaux XXV à XXVII) que graphiques montre clairement deux groupes :

- le groupe détergents conduit à des résultats proches et cohérents avec la méthode de référence : la justesse des techniques est correctement maîtrisée avec un biais inférieur au biais limite de 4,0 % fixé par le NCEP.

- le groupe catalase conduit à des résultats nettement plus élevés que les autres techniques : les techniques évaluées dans ce groupe - Beckman AU et Siemens Advia - semblent avoir de gros problèmes de justesse et surestiment les valeurs de C-LDL ; les biais dépassent largement l'objectif de 4 % et sont compris entre 8 et 16 %. Une telle surestimation peut donc avoir des conséquences sur la prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique.

A titre informatif, cette anomalie (comportement) n'est pas retrouvée pour la technique Ortho Vitros (10 utilisateurs) basée sur le même principe méthodologique ; les résultats de C-LDL obtenus avec le Vitros sont apparus en accord avec la méthode de référence comme le montre l'examen des moyennes (B24 : moyenne Vitros = 2,302 mmol/L, CV = 3,6 % — B25 : moyenne Vitros = 3,532 mmol/L, CV = 2,8 %).

L'examen du diagramme de Youden (figure 11) illustre ces constatations et montre que les résultats sont proches de la ligne de distribution normale mais assez étalés le long de cette ligne, ce qui indique une bonne maîtrise des techniques (l'automatisation du dosage garantit le plus souvent des résultats reproductibles) mais également des problèmes de justesse.

Ce troisième diagramme (figure 11) met bien en évidence la position excentrée des techniques Beckman AU et Siemens Advia ; la matrice de chiffres associée au diagramme (tableau XXVIII) indique que dans ces deux cas un pourcentage important de laboratoires (respectivement plus de 85 % et plus de 25 %) ont des résultats en dehors des limites acceptables et ont donc eu une appréciation négative de leurs résultats (par rapport à la valeur de référence). Ce diagramme montre qu'en dehors de celles-ci, toutes les techniques conduisent à des résultats très proches et situés dans la quasi-totalité des cas dans la zone acceptable.

Au total, l'ensemble de tous ces résultats se retrouve au niveau du premier diagramme de Youden (figure 9) et explique pourquoi un peu plus de 90 laboratoires (10,4 %) sont en dehors des limites acceptables générales. Parmi eux, plus de la moitié (64 %) étaient des laboratoires qui ont rendu le C-LDL par calcul, et pour l'essentiel (43 %) concernaient le système Beckman AU, et à un degré moindre (7 %) le système Ortho Vitros. Pour le reste (36 %), il s'agissait de laboratoires qui ont dosé le C-LDL par méthode directe, pour l'essentiel (30 %) avec la technique Beckman AU, et à un degré moindre (5 %) avec la technique Siemens Advia.

- **Commentaires**

1/ Le C-LDL obtenu par la formule de Friedewald (qui estime le C-LDL à partir du cholestérol total, du cholestérol-HDL et des triglycérides) a montré des résultats plutôt corrects dans l'ensemble, avec un peu plus de 91 % de résultats jugés acceptables. Cette formule présente néanmoins quelques contraintes :

- elle n'est applicable que sous certaines conditions ($TG \leq 3,9$ mmol/L) ;
- elle cumule nécessairement les erreurs obtenues pour les trois dosages pris en compte dans le calcul et qui peuvent parfois impacter le C-LDL estimé, d'où l'intérêt et la nécessité d'une mesure fiable de ces trois dosages aux laboratoires.

En effet, une erreur trop élevée sur les dosages pris en compte dans la formule est susceptible de faire varier le LDL estimé pouvant avoir des conséquences sur la prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique.

Les résultats obtenus lors de cette enquête ont montré que les biais (par rapport à la méthode de référence) avec la formule de Friedewald pouvaient atteindre 10 %, ce qui est notamment le cas du LDL estimé sur système Beckman AU, pour lequel une erreur trop élevée a été observée sur le cholestérol total.

2/ Un certain nombre de techniques directes de dosage du C-LDL, faisant appel à deux principes, sont actuellement disponibles. L'examen des résultats montre une bonne maîtrise de ces techniques, mais qu'elles sont susceptibles d'être entachées de biais par rapport à la β -quantification (méthode de référence), ce qui fait qu'elles ne permettent pas nécessairement une meilleure estimation du risque cardiovasculaire que la formule de Friedewald.

Les résultats obtenus lors de cette enquête ont montré que les biais (par rapport à la méthode de référence) avec certaines méthodes directes utilisant une catalase pouvaient atteindre 16 %, à la différence des méthodes directes utilisant des détergents qui apparaissent tout à fait satisfaisantes et fiables.

Tableau XXV : Cholestérol, LDL (mmol/L) – résultats, échantillon B24

Cholestérol, LDL (mmol/L)			B24		
Techniques ou appareils	Effectif	%	Cible (mmol/L)	CV (%)	Cible +/- 2ET
					1,8 2,2 2,6 3 1,6 2 2,4 2,8
VALEUR DE REFERENCE			2,295		
ENSEMBLE DES RÉSULTATS (TOUTES TECHNIQUES)	916		2,293	5,7	
CHOLESTÉROL, LDL calculé (formule de Friedewald)	696	76,0	2,287	5,6	
ABBOTT, ARCHITECT C	112	12,2	2,284	2,9	
– ABBOTT ARCHITECT C16000	13		–	–	
– ABBOTT ARCHITECT C4000	27		2,261	3,1	
– ABBOTT ARCHITECT C8000	72		2,299	2,8	
BECKMAN COULTER, AU	97	10,6	2,511	4,9	
– BECKMAN COULTER AU480	26		2,508	6,4	
– BECKMAN COULTER AU5800	15		2,508	4,6	
– BECKMAN COULTER AU680	52		2,517	4,3	
BECKMAN COULTER, DxC 600/800	30	3,3	2,275	3,4	
– BECKMAN COULTER UniCel DxC 600/600i	14		–	–	
– BECKMAN COULTER UniCel DxC 800	16		2,266	2,7	
ORTHO-CD, VITROS	39	4,3	2,144	5,8	
– ORTHO-CD VITROS 5600	21		2,160	5,5	
ROCHE, COBAS C	248	27,1	2,276	4,7	
– ROCHE COBAS C501/502	219		2,282	4,7	
– ROCHE COBAS C701/702	28		2,222	4,1	
ROCHE, COBAS INTEGRA 400/800	18	2,0	2,290	3,3	
– ROCHE COBAS INTEGRA 400/400+	17		2,285	3,2	
SIEMENS, ADVIA	40	4,4	2,231	3,7	
– SIEMENS ADVIA 1650/1800	33		2,224	3,9	
SIEMENS, Dimension	62	6,8	2,240	5,3	
– SIEMENS Dimension EXL	41		2,248	5,0	
– SIEMENS Dimension Xpand Plus w/HM	13		–	–	
SIEMENS, Dimension VISTA	24	2,6	2,177	5,1	
– SIEMENS Dimension VISTA	24		2,177	5,1	
CHOLESTÉROL, LDL mesuré (méthode DIRECTE 'avec détergents')	160	17,5	2,256	3,2	
ABBOTT, ARCHITECT C Multigent LDL Direct	29	3,2	2,326	2,0	
– ABBOTT ARCHITECT C8000	22		2,324	2,0	
BECKMAN COULTER, DxC 600/800 LDL-Cholesterol (LDLD)	12	1,3	–	–	
– BECKMAN COULTER UniCel DxC 800	10		–	–	
HORIBA, ABX Pentra LDL Direct CP	1	0,1	–	–	
ROCHE, COBAS C LDL-Cholesterol (direct)	83	9,1	2,231	2,4	
– ROCHE COBAS C501/502	77		2,233	2,5	
ROCHE, COBAS INTEGRA 400/800 LDL-Cholesterol (direct)	3	0,3	–	–	
SIEMENS, Dimension LDL-Cholesterol (ALDL)	9	1,0	–	–	
SIEMENS, Dimension VISTA LDL-Cholesterol (LDLC)	18	2,0	2,247	3,0	
– SIEMENS Dimension VISTA	18		2,247	3,0	
THERMO FISHER, Konelab/Indiko LDL-Cholesterol	5	0,5	–	–	
CHOLESTÉROL, LDL mesuré (méthode DIRECTE 'élimination-catalase')	60	6,6	2,564	6,4	
BECKMAN COULTER, AU LDL-Cholesterol (LDL)	31	3,4	2,672	3,2	
– BECKMAN COULTER AU5800	10		–	–	
– BECKMAN COULTER AU680	17		2,668	2,8	
DIASYS, LDL-C Select FS	1	0,1	–	–	
ORTHO-CD, VITROS dLDL (Direct LDL) w/ 5,1 FS, 4600, 5600	10	1,1	–	–	
SIEMENS, ADVIA LDL-Cholesterol Direct	18	2,0	2,525	2,5	
– SIEMENS ADVIA 1650/1800	14		–	–	
					1,8 2,2 2,6 3 1,6 2 2,4 2,8

Tableau XXVI : Cholestérol, LDL (mmol/L) – résultats, échantillon B25

Cholestérol, LDL (mmol/L)			B25		
Techniques ou appareils	Effectif	%	Cible (mmol/L)	CV (%)	Cible +/- 2ET
VALEUR DE REFERENCE					3,570
ENSEMBLE DES RÉSULTATS (TOUTES TECHNIQUES)					916 3,622 4,7
CHOLESTÉROL, LDL calculé (formule de Friedewald)					696 76,0 3,621 4,6
ABBOTT, ARCHITECT C					112 12,2 3,643 1,8
- ABBOTT ARCHITECT C16000					13 - -
- ABBOTT ARCHITECT C4000					27 3,630 2,0
- ABBOTT ARCHITECT C8000					72 3,653 1,8
BECKMAN COULTER, AU					97 10,6 3,922 4,4
- BECKMAN COULTER AU480					26 3,940 5,9
- BECKMAN COULTER AU5800					15 3,877 3,7
- BECKMAN COULTER AU680					52 3,933 4,0
BECKMAN COULTER, DxC 600/800					30 3,3 3,527 2,9
- BECKMAN COULTER UniCel DxC 600/600i					14 - -
- BECKMAN COULTER UniCel DxC 800					16 3,513 3,0
ORTHO-CD, VITROS					39 4,3 3,360 4,8
- ORTHO-CD VITROS 5600					21 3,393 4,4
ROCHE, COBAS C					248 27,1 3,611 3,4
- ROCHE COBAS C501/502					219 3,614 3,5
- ROCHE COBAS C701/702					28 3,584 3,2
ROCHE, COBAS INTEGRA 400/800					18 2,0 3,674 3,3
- ROCHE COBAS INTEGRA 400/400+					17 3,667 3,4
SIEMENS, ADVIA					40 4,4 3,496 2,9
- SIEMENS ADVIA 1650/1800					33 3,493 3,0
SIEMENS, Dimension					62 6,8 3,605 4,4
- SIEMENS Dimension EXL					41 3,621 4,1
- SIEMENS Dimension Xpand Plus w/HM					13 - -
SIEMENS, Dimension VISTA					24 2,6 3,494 4,3
- SIEMENS Dimension VISTA					24 3,494 4,3
CHOLESTÉROL, LDL mesuré (méthode DIRECTE 'avec détergents')					160 17,5 3,553 2,9
ABBOTT, ARCHITECT C Multigent LDL Direct					29 3,2 3,614 2,8
- ABBOTT ARCHITECT C8000					22 3,616 2,8
BECKMAN COULTER, DxC 600/800 LDL-Cholesterol (LDLD)					12 1,3 - -
- BECKMAN COULTER UniCel DxC 800					10 - -
HORIBA, ABX Pentra LDL Direct CP					1 0,1 - -
ROCHE, COBAS C LDL-Cholesterol (direct)					83 9,1 3,555 2,3
- ROCHE COBAS C501/502					77 3,559 2,4
ROCHE, COBAS INTEGRA 400/800 LDL-Cholesterol (direct)					3 0,3 - -
SIEMENS, Dimension LDL-Cholesterol (ALDL)					9 1,0 - -
SIEMENS, Dimension VISTA LDL-Cholesterol (LDLC)					18 2,0 3,463 3,3
- SIEMENS Dimension VISTA					18 3,463 3,3
THERMO FISHER, Konelab/Indiko LDL-Cholesterol					5 0,5 - -
CHOLESTÉROL, LDL mesuré (méthode DIRECTE 'élimination-catalase')					60 6,6 3,910 6,1
BECKMAN COULTER, AU LDL-Cholesterol (LDL)					31 3,4 4,037 3,1
- BECKMAN COULTER AU5800					10 - -
- BECKMAN COULTER AU680					17 4,027 2,4
DIASYS, LDL-C Select FS					1 0,1 - -
ORTHO-CD, VITROS dLDL (Direct LDL) w/ 5,1 FS, 4600, 5600					10 1,1 - -
SIEMENS, ADVIA LDL-Cholesterol Direct					18 2,0 3,861 4,2
- SIEMENS ADVIA 1650/1800					14 - -

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

Tableau XXVII : Cholestérol, LDL (mmol/L) – justesse, exprimée en termes de biais (en %)

Technique	Biais, %*	
	B24	B25
LDL calculé (formule de Friedewald)	-0,3	+1,4
Abbott · Architect C	-0,5	+2,0
Beckman Coulter · AU	<u>+9,4</u>	<u>+9,9</u>
Beckman Coulter · DxC	-0,9	-1,2
Ortho-CD · Vitros	<u>-6,6</u>	<u>-5,9</u>
Roche · Cobas C	-0,8	+1,2
Roche · Cobas Integra	-0,2	+2,9
Siemens · Advia	-2,8	-2,1
Siemens · Dimension	-2,4	+1,0
Siemens · Dimension Vista	<u>-5,2</u>	-2,1
LDL mesuré (méthode directe « avec détergents »)	-1,7	-0,5
Abbott · Architect C	+1,4	+1,2
Roche · Cobas C	-2,8	-0,4
Roche · Dimension Vista	-2,1	-3,0
LDL mesuré (méthode directe « élimination/catalase »)	+11,7	+9,5
Beckman Coulter · AU	<u>+16,4</u>	<u>+13,1</u>
Siemens · Advia	<u>+10,0</u>	<u>+8,1</u>

*Biais,% : biais de la moyenne du groupe de pairs par rapport à la valeur de référence (en %)

Tableau XXVIII : Cholestérol, LDL (mmol/L) – Pourcentage de résultats acceptables

Technique	% de résultats dans zone acceptable*
Toutes techniques (= ensemble des résultats)	89,6
LDL calculé (formule de Friedewald)	91,2
Abbott · Architect C	96,4
Beckman Coulter · AU	<u>57,7</u>
Beckman Coulter · DxC	100
Ortho-CD · Vitros	<u>82,1</u>
Roche · Cobas C	99,2
Roche · Cobas Integra	94,4
Siemens · Advia	100
Siemens · Dimension	95,2
Siemens · Dimension Vista	95,8
LDL mesuré (méthode directe « avec détergents »)	99,4
Abbott · Architect C	100
Roche · Cobas C	100
Roche · Dimension Vista	100
LDL mesuré (méthode directe « élimination/catalase »)	45,0
Beckman Coulter · AU	<u>12,9</u>
Siemens · Advia	<u>72,2</u>

*Pourcentage de résultats dans zone d'acceptabilité, fixée à ± 12 % autour de la valeur de référence pour chacun des deux échantillons

Figure 9 : Cholestérol, LDL (mmol/L) – Diagramme de Youden

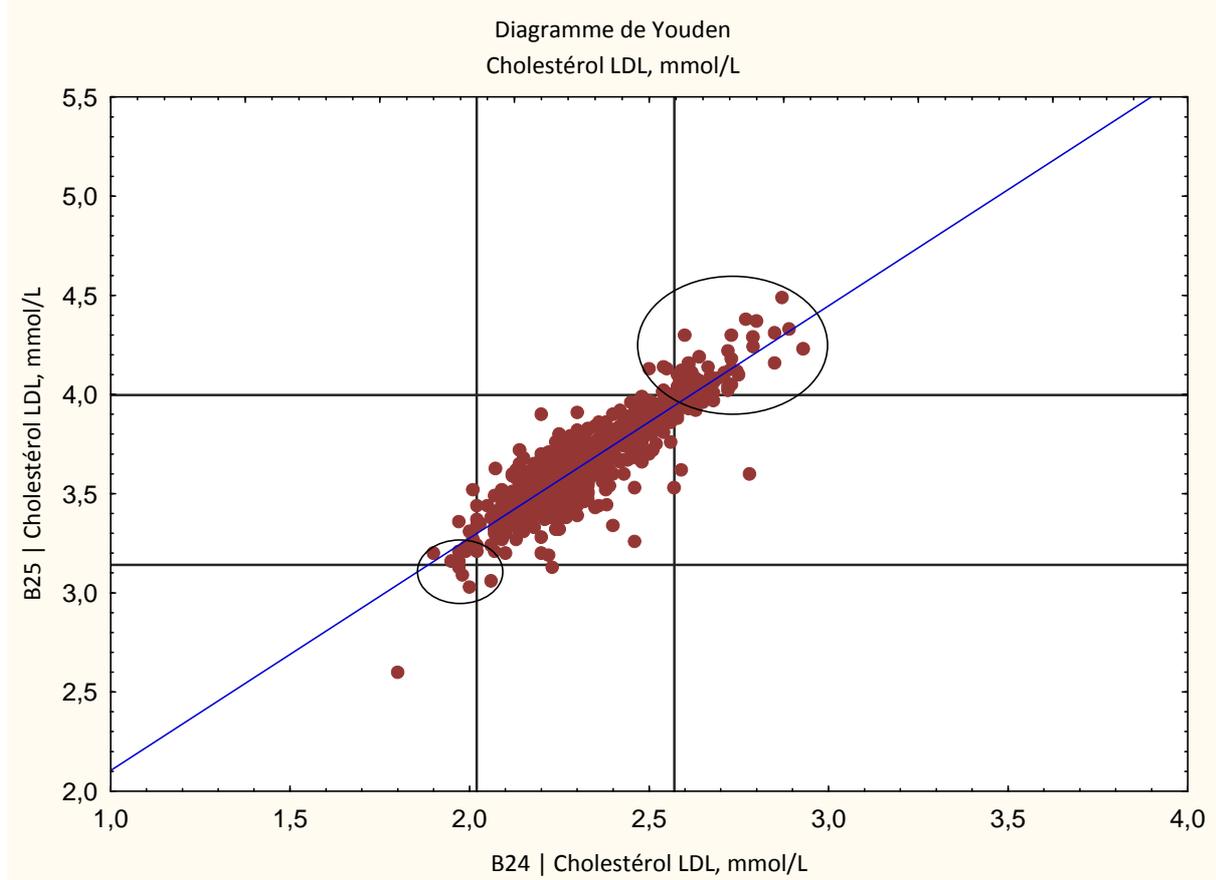


Figure 10 : Cholestérol, LDL calculé (mmol/L) – Diagramme de Youden

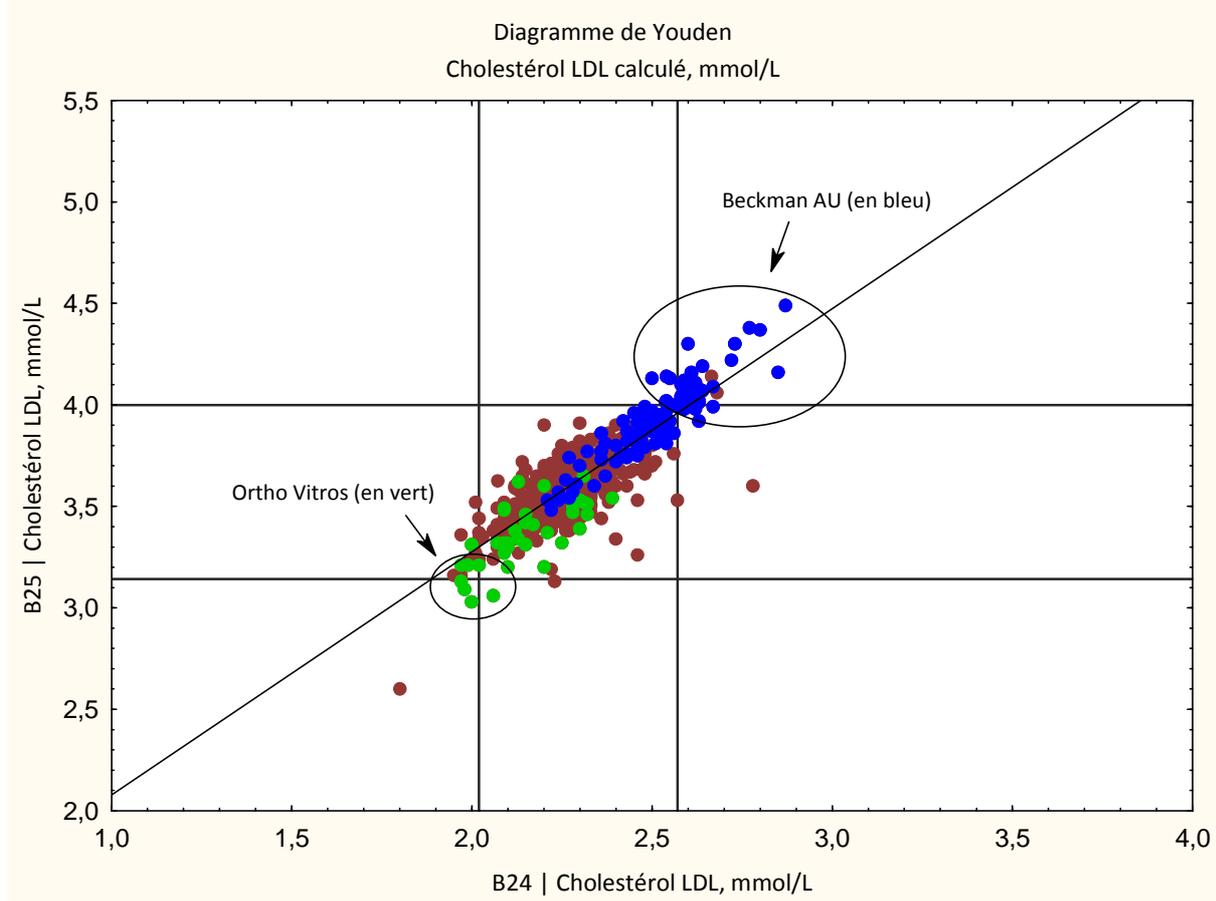
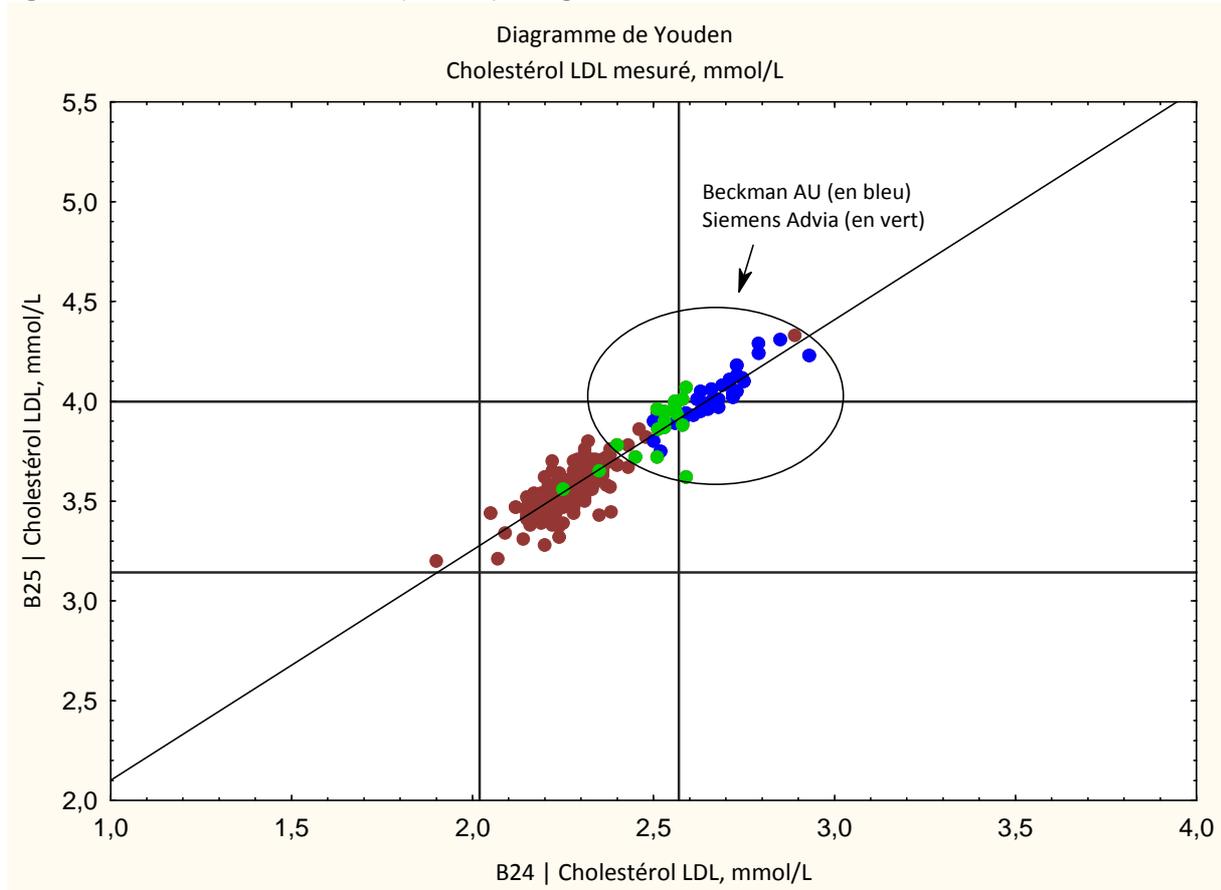


Figure 11 : Cholestérol, LDL mesuré (mmol/L) – Diagramme de Youden



Liste des abréviations utilisées

CLSI : Clinical and Laboratory Standards Institute
CHOD : Cholestérol oxydase
GL : Glycérol libre
GOD : Glucose oxydase
GPO : Glycérol phosphate oxydase
HAS : Haute Autorité de Santé (www.has-sante.fr)
JCTLM : Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (www.bipm.org/jctlm)
LNE : Laboratoire national de métrologie et d'essais
NCCLS : National Committee for Clinical Laboratory Standards
NCEP : National Cholesterol Education Program
POD : Peroxydase
PTA : Phosphotungstic acid (Acide phosphotungstique)

Bibliographie

1. Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV, et al. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. Scand J Clin Lab Invest. 1999 ; 59(7):491–500.
2. Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV, Minchinela J, Perich C, Simon M [updated 2014]. Desirable specifications for total error, imprecision, and bias, derived from intra- and inter-individual biologic variation. Disponible sur www.westgard.com/biodatabase1.htm
3. Warnick GR, Myers GL, Cooper GR, Rifai N. Impact of the third cholesterol report from the adult treatment panel of the National Cholesterol Education Program on the clinical laboratory. Clin. Chem., 2002, 48, 11-17.
4. Haute autorité de santé (HAS). Evaluation du débit de filtration glomérulaire et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Rapport d'évaluation - Décembre 2011. Disponible sur www.has-sante.fr
5. Haute autorité de santé (HAS). Evaluation du débit de filtration glomérulaire, et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Fiche Bon usage des technologies de santé (BUTS) - Juillet 2012. Disponible sur www.has-sante.fr