

Annales du Contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie Médicale

Bilan lipidique

- Cholestérol total
- Triglycérides
- Cholestérol-HDL
- Cholestérol-LDL
- Apolipoprotéine A1
- Apolipoprotéine B

Jean-Marc HATTCHOUEL (Afssaps, Saint-Denis)
Alain DAUNIZEAU (CH Lens),
Jacques de GRAEVE (CHU Toulouse),
Philippe GILLERY (CHU Reims),
Rémy COUDERC (AP-HP Hôpital Trousseau, Paris),
Pascale BAYER (CHU Nice)

Expédition : 01 octobre 2008

Clôture : 27 octobre 2008

Edition des comptes-rendus individuels : 09 mars 2009

Paramètres contrôlés : **B9 et B10 – Cholestérol total, Triglycérides, Cholestérol-HDL, Cholestérol-LDL, Apolipoprotéine A1, Apolipoprotéine B.**

Nombre de laboratoires concernés* : 3 392

Nombre de laboratoires participants** : 3 324

* Laboratoires ayant déclaré à l'Afssaps pratiquer les analyses concernées par l'envoi.

**Laboratoires ayant retourné un bordereau-réponse correctement identifié par le code laboratoire, avant la date de clôture de l'opération.

Résumé de l'opération

Cette opération a eu lieu en octobre 2008. Ce deuxième Contrôle national de qualité (CNQ) sur l'exploration des lipides a porté sur l'ensemble des paramètres du bilan lipidique : cholestérol total (CT), triglycérides (TG), cholestérol-HDL (C-HDL), cholestérol-LDL (C-LDL) et apolipoprotéines A1 et B. Le premier CNQ, sur le même thème, remonte à 1995 et comportait à l'époque CT, TG, C-HDL et apolipoprotéines A1 et B, mais pas le cholestérol-LDL.

Le nombre de participants a été important pour l'ensemble de ces analyses : 3 100 pour cholestérol total, triglycérides et cholestérol-HDL, 2 800 pour cholestérol-LDL et près de 1 400 pour apolipoprotéines A1 et B.

Le dosage du cholestérol total et des triglycérides apparaît fiable, la plupart des techniques enzymatiques présentant une bonne précision sans erreur de justesse.

Le dosage du cholestérol-HDL a été effectué, dans 84% des cas, par des techniques directes homogènes. En termes de performance, les résultats ont montré que la précision de ces techniques est généralement très bonne. En revanche, les erreurs de justesse représentent le défaut majeur de ces dispositifs. Les techniques par précipitation, peu utilisées, sont apparues peu fiables (à une exception près).

La détermination du cholestérol-LDL a été effectuée par calcul (formule de Friedewald) par 87% des participants. Les résultats ont montré une bonne homogénéité des moyennes par système, avec une précision tout à fait satisfaisante. La mesure du C-LDL par les techniques directes a montré une certaine hétérogénéité entre les moyennes des résultats obtenus par ces techniques. En revanche, les performances de ces dispositifs en termes de précision étaient pour la plupart très bonnes.

Les dosages d'apolipoprotéines A1 et B font appel aux techniques d'immunoprécipitation en milieu liquide (immuno-turbidimétrie et immuno-néphélométrie). Les techniques immuno-turbidimétriques, adaptées sur de nombreux analyseurs multiparamétriques, sont les plus employées (90% des participants). Malgré les efforts de standardisation de ces dosages, les résultats obtenus ont montré que des améliorations sont à apporter en termes de justesse et de reproductibilité inter-laboratoires, en particulier dans les basses concentrations.

Dans l'ensemble, l'évaluation des analyses de l'EAL (Exploration d'une anomalie lipidique), à savoir cholestérol total, triglycérides, cholestérol-HDL et cholestérol-LDL calculé, a fourni des résultats d'une qualité acceptable et semble d'une fiabilité satisfaisante pour permettre un suivi correct des patients dyslipidémiques.

Echantillons B9 et B10 – Bilan lipidique

Définition des échantillons

Il s'agit de sérums d'origine humaine, sous forme lyophilisée, à deux niveaux de concentration différents, pour le dosage des paramètres suivants : cholestérol total, triglycérides, cholestérol-HDL, cholestérol-LDL, apolipoprotéine A1 et apolipoprotéine B.

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

Méthode statistique et expression des résultats

L'analyse statistique a comporté les étapes suivantes, appliquées à l'ensemble des résultats et à l'intérieur de chaque groupe technique :

- élimination des valeurs aberrantes (ex : erreurs grossières) sur l'effectif brut (n) par la méthode de Tukey ;
- calcul de la valeur cible (mTr) et de l'effectif tronqué (nTr), c'est-à-dire moyenne et effectif obtenus après double troncature éliminant les valeurs s'écartant de plus de 2 écarts-types de la moyenne ; de plus, la concordance entre valeur cible et médiane est vérifiée ;
- l'écart-type (sTr) et le coefficient de variation (CVTr) obtenus après cette double troncature sont considérés comme représentatifs de la dispersion des résultats ;
- ces calculs sont réalisés si l'effectif du groupe est supérieur ou égal à 10.

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

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, ont été déterminées sur la base d'un travail de la Société française de biologie clinique (SFBC) publié dans les Annales de biologie clinique (*Ann. Biol. Clin.*, 1999, 57 : 685-695). Le tableau I rassemble les limites acceptables retenues :

tableau I – Limites acceptables utilisées (en %)

Paramètres	B9	B10
Cholestérol total	10,0	10,0
Triglycérides	12,0	12,0
Cholestérol-HDL	18,0	16,0
Cholestérol-LDL	20,0	18,0
Apolipoprotéine A1	20,0	20,0
Apolipoprotéine B	20,0	20,0

Résultats des participants

1 – Cholestérol total

Le dosage du cholestérol total (CT) a été réalisé par 3 131 laboratoires (94% des participants). Ce pourcentage est comparable à celui observé en 2007.

L'ensemble des résultats est présenté dans les tableaux II et III. Les techniques de dosage utilisées par les laboratoires sont toutes enzymatiques :

- dans la grande majorité des cas (75%), il s'agit de techniques avec réaction indicatrice utilisant une peroxydase (POD) et un chromogène phénolique. Ces techniques sont adaptées sur un grand nombre d'analyseurs ;
- les techniques utilisant un chromogène non phénolique ne sont retrouvées que sur les analyseurs Vitros (Ortho-CD) et Dimension (Siemens).

Les résultats obtenus sont satisfaisants, comme le montre le CV « toutes techniques » qui est de 3,8% sur le sérum B9 et de 3,2% sur le sérum B10, témoin de la faible dispersion de l'ensemble des résultats.

Les moyennes par technique sont proches les unes des autres, et pour la majorité d'entre elles, ne s'écartent pas de $\pm 4\%$ de la moyenne générale.

La plupart des techniques utilisées présentent une bonne reproductibilité inter-laboratoires (CV $\leq 3\%$).

Les deux sérums ont fourni des résultats similaires.

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

Le dosage du cholestérol total apparaît raisonnablement fiable, la plupart des techniques présentant de bonnes performances avec une précision très satisfaisante (CV $\leq 3\%$) et sans erreur de justesse.

tableau II : Cholestérol total (mmol/l) – résultats (sérum B9)

Cholestérol total (mmol/l)			B9			
Techniques ou appareils	n	%	nTr	mTr (mmol/l)	CVTr (%)	mTr +/- 2 sTr
						2,8 3,2 3,6 4 2,6 3 3,4 3,8 4,2
TOUTES TECHNIQUES	3131		<i>2813</i>	3,42	3,8	
ENZYMATIQUE: POD-chromog. non phénol., spectrophotométrie	328	10,5	<i>299</i>	3,23	2,5	
SIEMENS, Dimension séries	328	10,5	<i>299</i>	3,23	2,5	
ENZYMATIQUE: POD-chromog. non phénol., spectrorélectométrie	436	13,9	<i>387</i>	3,43	2,7	
ORTHO-CD, Vitros séries	436	13,9	<i>387</i>	3,43	2,7	
ENZYMATIQUE: POD-chromog. phénol., spectrophotométrie	2361	75,4	<i>2111</i>	3,43	3,6	
ABBOTT (ROLF Greiner), Alcyon 300/i	4	0,1	<i>4</i>	—	—	
ABBOTT, Architect [c] systems	135	4,3	<i>118</i>	3,44	1,6	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC séries	239	7,6	<i>213</i>	3,34	2,2	
BIOCADE (BIOSYSTEMS), Cholestérol	5	0,2	<i>5</i>	—	—	
BIOCODE HYCEL, Lisa séries	58	1,9	<i>52</i>	3,60	4,2	
BIOGENE, Cholestérol total	6	0,2	<i>6</i>	—	—	
BIOLABO, Cholestérol	24	0,8	<i>24</i>	3,49	5,7	
BIOMERIEUX, Cholestérol RTU	268	8,6	<i>235</i>	3,62	3,8	
DIASYS-POLES, Cholestérol FS	141	4,5	<i>121</i>	3,46	2,4	
DIASYS-POLES, Hitachi séries Cholestérol	20	0,6	<i>18</i>	3,38	3,3	
ELITECH, Cholestérol PAP (SL)	125	4,0	<i>114</i>	3,49	4,7	
HORIBA ABX, Pentra/Mira Cholesterol CP	56	1,8	<i>51</i>	3,52	2,8	
MAXMAT SA, Maxmat PL Cholestérol	22	0,7	<i>20</i>	3,57	3,5	
MENARINI, Cholestérol	57	1,8	<i>53</i>	3,51	5,2	
OLYMPUS, AU systems	188	6,0	<i>171</i>	3,56	2,5	
RANDOX, Cholesterol	29	0,9	<i>28</i>	3,48	3,0	
ROCHE, Hitachi/Modular	220	7,0	<i>204</i>	3,43	3,0	
ROCHE, Integra/cobas [c] séries CHOL2	432	13,8	<i>390</i>	3,39	2,6	
SIEMENS, Advia séries	92	2,9	<i>80</i>	3,43	1,7	
SIEMENS, Express	5	0,2	<i>5</i>	—	—	
SOBIODA, Cholestérol	7	0,2	<i>7</i>	—	—	
THERMO Scientific, Konelab séries Cholestérol	219	7,0	<i>193</i>	3,35	2,6	
						2,8 3,2 3,6 4 2,6 3 3,4 3,8 4,2

tableau III : Cholestérol total (mmol/l) – résultats (sérum B10)

Cholestérol total (mmol/l)			B10			
Techniques ou appareils	n	%	nTr	mTr (mmol/l)	CVTr (%)	mTr +/- 2 sTr
						6 7 8 5,5 6,5 7,5 8,5
TOUTES TECHNIQUES	3131		<i>2793</i>	6,89	3,2	+
ENZYMATIQUE: POD-chromog. non phénol., spectrophotométrie	328	10,5	<i>299</i>	6,73	2,0	+
SIEMENS, Dimension séries	328	10,5	<i>299</i>	6,73	2,0	+
ENZYMATIQUE: POD-chromog. non phénol., spectrorélectométrie	436	13,9	<i>389</i>	6,79	2,5	+
ORTHO-CD, Vitros séries	436	13,9	<i>389</i>	6,79	2,5	+
ENZYMATIQUE: POD-chromog. phénol., spectrophotométrie	2361	75,4	<i>2100</i>	6,94	3,3	+
ABBOTT (ROLF Greiner), Alcyon 300/i	4	0,1	<i>4</i>	—	—	
ABBOTT, Architect [c] systems	135	4,3	<i>119</i>	7,05	1,4	+
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC séries	239	7,6	<i>215</i>	6,79	2,0	+
BIOCADE (BIOSYSTEMS), Cholestérol	5	0,2	<i>5</i>	—	—	
BIOCODE HYCEL, Lisa séries	58	1,9	<i>51</i>	7,22	3,9	+
BIOGENE, Cholestérol total	6	0,2	<i>6</i>	—	—	
BIOLABO, Cholestérol	24	0,8	<i>22</i>	7,14	4,4	+
BIOMERIEUX, Cholestérol RTU	268	8,6	<i>236</i>	7,24	3,2	+
DIASYS-POLES, Cholestérol FS	141	4,5	<i>122</i>	6,97	2,5	+
DIASYS-POLES, Hitachi séries Cholestérol	20	0,6	<i>18</i>	6,91	2,9	+
ELITECH, Cholestérol PAP (SL)	125	4,0	<i>112</i>	6,95	4,8	+
HORIBA ABX, Pentra/Mira Cholesterol CP	56	1,8	<i>49</i>	7,11	2,6	+
MAXMAT SA, Maxmat PL Cholestérol	22	0,7	<i>20</i>	7,28	3,1	+
MENARINI, Cholestérol	57	1,8	<i>48</i>	6,94	3,6	+
OLYMPUS, AU systems	188	6,0	<i>167</i>	7,17	2,5	+
RANDOX, Cholesterol	29	0,9	<i>26</i>	7,01	2,4	+
ROCHE, Hitachi/Modular	220	7,0	<i>205</i>	6,90	3,2	+
ROCHE, Integra/cobas [c] séries CHOL2	432	13,8	<i>387</i>	6,84	2,3	+
SIEMENS, Advia séries	92	2,9	<i>85</i>	6,91	1,9	+
SIEMENS, Express	5	0,2	<i>5</i>	—	—	
SOBIODA, Cholestérol	7	0,2	<i>6</i>	—	—	
THERMO Scientific, Konelab séries Cholestérol	219	7,0	<i>193</i>	6,76	2,5	+
						6 7 8 5,5 6,5 7,5 8,5

2 – Triglycérides

Le dosage des triglycérides (TG) a été réalisé par 3 132 laboratoires (94% des participants). Ce pourcentage est comparable à celui constaté en 2007.

L'ensemble des résultats est présenté dans les tableaux IV et V. Les techniques employées par les laboratoires sont toutes enzymatiques. Elles reposent sur la mesure du glycérol libéré après hydrolyse des triglycérides par des lipases. Le glycérol total (glycérol libre et glycérol libéré par hydrolyse) est ensuite dosé selon une cascade de réactions enzymatiques (dosage « sans correction »). Si l'on désire éliminer l'interférence due au glycérol libre préexistant dans l'échantillon, on peut déterminer sa concentration et en déduire le glycérol des triglycérides (dosage « avec correction »).

Lors de cette opération, la quasi-totalité des laboratoires (99%) a utilisé des techniques dosant le glycérol total. Ces techniques sont adaptées sur un grand nombre de systèmes, soit en milieu liquide, soit sur support sec (réflectométrie). Le dosage du seul glycérol des triglycérides n'est mis en œuvre que par quelques laboratoires (< 1%) et sur un seul système (Synchron/DxC de Beckman Coulter).

Ces pourcentages sont comparables à ceux observés en 2007.

Globalement, les résultats sont de bonne qualité avec un CV « toutes techniques » de 5,5% pour la concentration basse (sérum B9) et de 3,3% pour la concentration élevée (sérum B10).

Les deux sérums ont donné des résultats similaires : la majorité des techniques présentent une bonne reproductibilité inter-laboratoires ($CV \leq 5\%$) et les moyennes par technique se situent pour la plupart dans l'intervalle $\pm 5\%$ de la moyenne générale.

La partie graphique des tableaux objective ces différentes constatations et montre la faible dispersion de certains groupes, ainsi que les quelques écarts de justesse.

Le dosage des triglycérides apparaît tout à fait fiable ; la plupart des techniques présentant une bonne précision ($CV \leq 5\%$) sans erreur de justesse.

tableau IV : Triglycérides (mmol/l) – résultats (sérum B9)

Triglycérides (mmol/l)		B9				
Techniques ou appareils	n	%	nTr	mTr (mmol/l)	CVTr (%)	mTr +/- 2 sTr
						0,7 0,9 1,1 1,3 0,6 0,8 1 1,2
TOUTES TECHNIQUES	3132		<i>2846</i>	0,96	5,5	
ENZYMATIQUE: GPO-PAP (avec correction), spectrophotométrie	28	0,9	<i>24</i>	0,97	3,6	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC séries (avec correction)	28	0,9	<i>24</i>	0,97	3,6	
ENZYMATIQUE: GPO-PAP (sans correction), spectrophotométrie	2662	85,0	<i>2367</i>	0,95	4,4	
ABBOTT (ROLF Greiner), Alcyon 300/i	4	0,1	4	—	—	
ABBOTT, Architect [c] systems	135	4,3	119	0,93	2,5	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC séries (sans correction)	209	6,7	180	0,96	3,1	
BIOCADE (BIOSYSTEMS), Triglycérides	4	0,1	4	—	—	
BIOCODE HYCEL, Lisa séries Triglycérides (GPO-PAP)	60	1,9	55	1,00	7,2	
BIOGENE, Triglycérides	5	0,2	5	—	—	
BIOLABO, Triglycérides	25	0,8	24	0,96	6,8	
BIOMERIEUX, Triglycérides PAP	242	7,7	210	0,97	5,4	
DIASYS-POLES, Hitachi séries Triglycérides	31	1,0	26	0,89	4,6	
DIASYS-POLES, Triglycérides FS	141	4,5	125	0,92	4,4	
ELITECH, Triglycérides /mono SL new	133	4,2	118	1,00	5,7	
HORIBA ABX, Pentra/Mira Triglycérides CP	60	1,9	55	0,97	3,5	
MAXMAT SA, Maxmat PL Triglycérides	21	0,7	20	0,96	4,7	
MENARINI, Triglycérides	62	2,0	55	0,92	3,8	
OLYMPUS, AU systems	189	6,0	166	1,00	3,2	
RANDOX, Triglycérides	29	0,9	28	0,97	5,5	
ROCHE, Hitachi/Modular	216	6,9	197	0,94	2,6	
ROCHE, Integra/cobas [c] séries TRIGL	432	13,8	389	0,94	3,7	
SIEMENS, Advia séries	94	3,0	85	0,98	3,3	
SIEMENS, Dimension séries	328	10,5	290	0,92	2,7	
SIEMENS, Express	5	0,2	4	—	—	
SOBIODA, Triglycérides	7	0,2	6	—	—	
THERMO Scientific, Konelab séries Triglycérides	222	7,1	195	0,96	3,2	
ENZYMATIQUE: GPO-PAP (sans correction), spectrorélectométrie	436	13,9	<i>401</i>	1,05	3,1	
ORTHO-CD, Vitros séries	436	13,9	<i>401</i>	1,05	3,1	
						0,7 0,9 1,1 1,3 0,6 0,8 1 1,2

tableau V : Triglycérides (mmol/l) – résultats (sérum B10)

Triglycérides (mmol/l)			B10			
Techniques ou appareils	n	%	nTr	mTr (mmol/l)	CVTr (%)	mTr +/- 2 sTr
						1,8 2,2 2,6 1,6 2 2,4 2,8
TOUTES TECHNIQUES	3132		<i>2760</i>	2,21	3,3	
ENZYMATIQUE: GPO-PAP (avec correction), spectrophotométrie	28	0,9	<i>25</i>	2,35	4,1	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC séries (avec correction)	28	0,9	<i>25</i>	2,35	4,1	
ENZYMATIQUE: GPO-PAP (sans correction), spectrophotométrie	2662	85,0	<i>2356</i>	2,21	3,5	
ABBOTT (ROLF Greiner), Alcyon 300/i	4	0,1	4	—	—	
ABBOTT, Architect [c] systems	135	4,3	120	2,18	1,6	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC séries (sans correction)	209	6,7	176	2,28	2,6	
BIOCADE (BIOSYSTEMS), Triglycérides	4	0,1	3	—	—	
BIOCODE HYCEL, Lisa séries Triglycérides (GPO-PAP)	60	1,9	52	2,27	4,8	
BIOGENE, Triglycérides	5	0,2	5	—	—	
BIOLABO, Triglycérides	25	0,8	24	2,25	4,2	
BIOMERIEUX, Triglycérides PAP	242	7,7	205	2,20	4,2	
DIASYS-POLES, Hitachi séries Triglycérides	31	1,0	25	2,08	3,4	
DIASYS-POLES, Triglycérides FS	141	4,5	123	2,11	3,5	
ELITECH, Triglycérides /mono SL new	133	4,2	114	2,26	5,0	
HORIBA ABX, Pentra/Mira Triglycérides CP	60	1,9	56	2,21	3,0	
MAXMAT SA, Maxmat PL Triglycérides	21	0,7	20	2,22	4,9	
MENARINI, Triglycérides	62	2,0	54	2,15	3,2	
OLYMPUS, AU systems	189	6,0	165	2,29	2,8	
RANDOX, Triglycérides	29	0,9	25	2,21	3,5	
ROCHE, Hitachi/Modular	216	6,9	190	2,22	2,0	
ROCHE, Integra/cobas [c] séries TRIGL	432	13,8	394	2,20	3,4	
SIEMENS, Advia séries	94	3,0	86	2,23	2,3	
SIEMENS, Dimension séries	328	10,5	297	2,20	2,0	
SIEMENS, Express	5	0,2	5	—	—	
SOBIODA, Triglycérides	7	0,2	6	—	—	
THERMO Scientific, Konelab séries Triglycérides	222	7,1	208	2,18	3,8	
ENZYMATIQUE: GPO-PAP (sans correction), spectrorélectrométrie	436	13,9	<i>397</i>	2,22	2,5	
ORTHO-CD, Vitros séries	436	13,9	<i>397</i>	2,22	2,5	

1,8 2,2 2,6
 1,6 2 2,4 2,8
 | | | | |

3 – Cholestérol-HDL

Le dosage du cholestérol-HDL (C-HDL) a été effectué par 3 088 laboratoires (93% des participants). Ce dosage est évalué pour la deuxième fois dans le cadre des opérations du Contrôle national de qualité (CNQ). Le premier CNQ sur l'exploration des lipides, comportant à l'époque CT, TG, C-HDL, apolipoprotéines A1 et B, remonte à 1995.

L'ensemble des résultats est présenté dans les tableaux VI et VII. Les techniques de dosage du cholestérol-HDL employées par les laboratoires sont :

- les techniques de dosage direct en phase homogène. Ces techniques sont les plus employées avec 84% d'utilisateurs. Il s'agit de techniques entièrement automatisées, qui permettent la détermination du C-HDL dans des volumes d'échantillons très faibles et sans aucun prétraitement. La répartition en fonction des cinq principes méthodologiques utilisés est détaillée dans les tableaux VI et VII. Ces techniques sont adaptables sur de nombreux analyseurs de biochimie usuelle.

- les techniques utilisant la précipitation sélective des lipoprotéines. Le dosage du C-HDL est effectué dans le surnageant obtenu après prétraitement de l'échantillon (précipitation des autres lipoprotéines). Les réactifs précipitants les plus utilisés sont le phosphotungstate de magnésium et le sulfate de dextran. Ces techniques sont simples à mettre en œuvre, peu coûteuses et généralement fiables si elles sont correctement pratiquées. Elles ont été employées par 16% des laboratoires.

En 1995, les pratiques des laboratoires étaient à l'inverse de celles observées en 2008 : les méthodes par précipitation étaient les plus répandues (avec 83% d'utilisateurs) ; les méthodes de dosage direct n'étaient pas encore de pratique courante.

L'examen des tableaux VI et VII montre des résultats dans l'ensemble dispersés, comme l'objective le CV voisin de 11% pour les deux sérums. Le graphique des moyennes montre des différences entre les groupes de techniques avec un écart entre les moyennes qui atteint 0,34 mmol/l sur le sérum de concentration basse (sérum B9) et 0,39 mmol/l sur le sérum de concentration élevée (sérum B10).

Sur le plan de la justesse, les résultats obtenus ont montré que les moyennes par technique se situaient, pour la plupart, dans l'intervalle $\pm 10\%$ de la moyenne générale, et plus rarement ($\sim 40\%$) dans l'intervalle $\pm 5\%$ de la moyenne générale. Quelques moyennes s'écartaient de plus de 10% de la moyenne générale (cf. tableaux VI et/ou VII). Il s'agit de celles de la méthode Vitros, qui sont plus élevées, et de celles des méthodes Fumouze Magnetic HDL, bioMérieux C-HDL précipitant et des techniques directes utilisant les enzymes modifiées par le PEG, qui sont plus basses. Les deux sérums ont montré des variations semblables pour une même technique.

En termes de reproductibilité inter-laboratoires, les résultats ont mis en évidence pour les deux sérums :

- une moins bonne précision des techniques par précipitation (CV > 9% le plus souvent), excepté pour la technique Vitros qui affiche de bons CV (< 5%) ;
- de bonnes performances pour la plupart des techniques de dosage direct du C-HDL. La précision de ces techniques est très satisfaisante, avec des CV $\leq 5\%$ pour la majorité d'entre elles.

La partie graphique des tableaux objective ces différentes constatations et montre à l'évidence la faible dispersion de certains groupes (techniques directes en particulier), ainsi que les erreurs de justesse.

On peut remarquer que la bonne précision des techniques de dosage direct vient généralement compenser l'erreur de justesse, leur permettant ainsi d'atteindre l'objectif d'une erreur totale acceptable et de rester dans l'intervalle d'acceptabilité. A l'inverse, la plupart des techniques par précipitation dépassent le plus souvent cette zone d'acceptabilité en raison de leur précision médiocre.

Il convient cependant de rester prudent avant de conclure que le biais serait aussi observé avec des spécimens de patients, un effet matrice étant toujours possible lors de l'utilisation de matériel de contrôle lyophilisé.

tableau VI : Cholestérol-HDL (mmol/l) – résultats (sérum B9)

Cholestérol-HDL (mmol/l)			B9			
Techniques ou appareils	n	%	nTr	mTr (mmol/l)	CVTr (%)	mTr +/- 2 sTr
						0,4 0,6 0,8 1 1,2 0,3 0,5 0,7 0,9 1,1
TOUTES TECHNIQUES	3088		2648	0,74	11,2	
APRÈS PRÉCIPITATION SÉLECTIVE : Dextran/photo.	14	0,5	12	0,64	9,2	
FUMOUIZE (REFERENCE), Magnetic HDL (réactif précipitant)	14	0,5	12	0,64	9,2	
APRÈS PRÉCIPITATION SÉLECTIVE : Phtung-Mg/photo.	103	3,3	91	0,67	11,2	
BIOCADE (BIOSYSTEMS), Cholestérol HDL (réactif précipitant)	2	0,1	2	—	—	
BIOLABO, Cholestérol HDL (PTA) (réactif précipitant)	6	0,2	6	—	—	
BIOMERIEUX, C-HDL Précipitant	60	1,9	52	0,66	9,4	
ELITECH, HDL-Cholestérol (réactif précipitant)	24	0,8	20	0,72	9,6	
RANDOX, Cholestérol HDL (réactif précipitant)	5	0,2	5	—	—	
APRÈS PRÉCIPITATION SÉLECTIVE : Phtung-Mg/rélecto.	384	12,4	365	0,98	4,1	
ORTHO-CD, Vitros séries (réactif précipitant)	384	12,4	365	0,98	4,1	
DIRECTE : ACCÉLÉRATEUR - DÉTERGENT SÉLECTIF	732	23,7	650	0,80	4,5	
ABBOTT, Architect [c] systems Ultra HDL	133	4,3	116	0,80	3,9	
BIOCADE (BIOSYSTEMS), Cholestérol HDL direct	1	0,0	1	—	—	
BIOLABO, Cholestérol HDL (méthode directe)	11	0,4	11	0,74	11,3	
BIOMERIEUX, C-HDL Ultra direct	210	6,8	183	0,80	5,9	
HORIBA ABX, Pentra/Mira HDL Direct CP	53	1,7	44	0,76	4,7	
SIEMENS, Dimension séries	320	10,4	291	0,80	3,3	
DIRECTE : ÉLIMINATION - CATALASE	340	11,0	279	0,72	7,0	
BIOCODE HYCEL, Lisa séries HDL-Cholestérol direct	53	1,7	44	0,70	7,6	
DIASYS-POLES (SENTINEL), Hitachi séries	9	0,3	8	—	—	
FUMOUIZE (HUMAN), HDL Cholesterol liquicolor (méthode directe)	67	2,2	58	0,71	8,2	
MENARINI, HDL Cholesterol direct	51	1,7	41	0,72	4,4	
ORTHO-CD, Vitros 5,1 FS (méthode directe)	34	1,1	33	0,99	4,2	
RANDOX, Cholesterol-HDL direct	32	1,0	29	0,70	7,4	
SIEMENS, Advia séries	93	3,0	81	0,71	3,2	
DIRECTE : ENZYMES MODIFIÉES PAR LE PEG	818	26,5	721	0,66	5,5	
ROCHE, Hitachi/Modular HDL-C plus gen.3	202	6,5	179	0,65	5,2	
ROCHE, Integra/cobas [c] séries HDLC3	424	13,7	385	0,67	5,6	
THERMO Scientific, Konelab séries HDL-Cholesterol Plus	192	6,2	167	0,66	5,6	
DIRECTE : IMMUNO-INHIBITION	457	14,8	401	0,77	4,8	
DIASYS-POLES, HDL-C immuno FS	169	5,5	141	0,79	4,7	
ELITECH, Cholestérol HDL Direct SL	72	2,3	59	0,75	5,2	
MAXMAT SA, Maxmat PL HDL Cholestérol direct	19	0,6	17	0,78	5,3	
OLYMPUS, AU systems HDL-Cholesterol direct	184	6,0	160	0,77	3,2	
DIRECTE : POLYANIONS - DÉTERGENT	233	7,5	204	0,68	6,0	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC séries HDLD	230	7,4	202	0,68	6,1	
BIOGENE, HDL-Cholestérol direct	2	0,1	2	—	—	
						0,4 0,6 0,8 1 1,2 0,3 0,5 0,7 0,9 1,1

tableau VII: Cholestérol-HDL (mmol/l) – résultats (sérum B10)

Cholestérol-HDL (mmol/l)			B10			
Techniques ou appareils	n	%	nTr	mTr (mmol/l)	CVTr (%)	mTr +/- 2 sTr
						1 1,4 1,8 2,2 2,6 0,8 1,2 1,6 2 2,4
TOUTES TECHNIQUES	3088		2887	1,63	10,6	
APRÈS PRÉCIPITATION SÉLECTIVE : Dextran/photo.	14	0,5	14	1,49	12,1	
FUMOUCZE (REFERENCE), Magnetic HDL (réactif précipitant)	14	0,5	14	1,49	12,1	
APRÈS PRÉCIPITATION SÉLECTIVE : Phtung-Mg/photo.	103	3,3	87	1,42	9,7	
BIOCADE (BIOSYSTEMS), Cholestérol HDL (réactif précipitant)	2	0,1	1	—	—	
BIOLABO, Cholestérol HDL (PTA) (réactif précipitant)	6	0,2	6	—	—	
BIOMERIEUX, C-HDL Précipitant	60	1,9	56	1,40	7,2	
ELITECH, HDL-Cholestérol (réactif précipitant)	24	0,8	18	1,58	8,6	
RANDOX, Cholestérol HDL (réactif précipitant)	5	0,2	5	—	—	
APRÈS PRÉCIPITATION SÉLECTIVE : Phtung-Mg/réfecto.	384	12,4	343	1,77	3,3	
ORTHO-CD, Vitros séries (réactif précipitant)	384	12,4	343	1,77	3,3	
DIRECTE : ACCÉLÉRATEUR - DÉTERGENT SÉLECTIF	732	23,7	634	1,78	3,9	
ABBOTT, Architect [c] systems Ultra HDL	133	4,3	120	1,73	2,9	
BIOCADE (BIOSYSTEMS), Cholestérol HDL direct	1	0,0	1	—	—	
BIOLABO, Cholestérol HDL (méthode directe)	11	0,4	11	1,56	11,4	
BIOMERIEUX, C-HDL Ultra direct	210	6,8	176	1,78	5,0	
HORIBA ABX, Pentra/Mira HDL Direct CP	53	1,7	46	1,75	4,5	
SIEMENS, Dimension séries	320	10,4	285	1,80	3,0	
DIRECTE : ÉLIMINATION - CATALASE	340	11,0	294	1,72	5,3	
BIOCODE HYCEL, Lisa séries HDL-Cholestérol direct	53	1,7	48	1,71	7,9	
DIASYS-POLES (SENTINEL), Hitachi séries	9	0,3	8	—	—	
FUMOUCZE (HUMAN), HDL Cholesterol liquicolor (méthode directe)	67	2,2	59	1,70	7,5	
MENARINI, HDL Cholesterol direct	51	1,7	43	1,75	4,2	
ORTHO-CD, Vitros 5,1 FS (méthode directe)	34	1,1	31	1,79	2,9	
RANDOX, CholesteroHDL direct	32	1,0	28	1,69	5,7	
SIEMENS, Advia séries	93	3,0	83	1,68	2,7	
DIRECTE : ENZYMES MODIFIÉES PAR LE PEG	818	26,5	743	1,39	5,4	
ROCHE, Hitachi/Modular HDL-C plus gen.3	202	6,5	176	1,38	4,2	
ROCHE, Integra/cobas [c] séries HDLC3	424	13,7	389	1,41	5,6	
THERMO Scientific, Konelab séries HDL-Cholesterol Plus	192	6,2	164	1,37	4,9	
DIRECTE : IMMUNO-INHIBITION	457	14,8	390	1,64	4,3	
DIASYS-POLES, HDL-C immuno FS	169	5,5	141	1,65	4,5	
ELITECH, Cholestérol HDL Direct SL	72	2,3	59	1,57	4,6	
MAXMAT SA, Maxmat PL HDL Cholestérol direct	19	0,6	17	1,67	5,7	
OLYMPUS, AU systems HDL-Cholesterol direct	184	6,0	166	1,65	3,3	
DIRECTE : POLYANIONS - DÉTERGENT	233	7,5	196	1,66	4,0	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC séries HDLD	230	7,4	194	1,66	4,0	
BIOGENE, HDL-Cholestérol direct	2	0,1	2	—	—	
						1 1,4 1,8 2,2 2,6 0,8 1,2 1,6 2 2,4

4 – Cholestérol-LDL

Le cholestérol-LDL (C-LDL) a été déterminé par 2 766 laboratoires (83% des participants). Cette analyse est évaluée pour la première fois dans le cadre des opérations du Contrôle national de qualité. Elle ne faisait pas partie des paramètres évalués lors du premier CNQ de 1995 sur les lipides.

L'ensemble des résultats est présenté dans les tableaux VIII et IX. La détermination du cholestérol-LDL a été effectuée :

- soit indirectement, par calcul à partir des résultats de cholestérol total, de cholestérol-HDL et de triglycérides, par la formule de Friedewald :

$$\text{Cholestérol-LDL calculé (mmol/l)} = \text{cholestérol total (mmol/l)} - \text{cholestérol-HDL (mmol/l)} - \frac{\text{triglycérides (mmol/l)}}{2,2}$$

Cette formule n'est applicable que quand la concentration de triglycérides est inférieure à 3,75 mmol/l. Au-delà de cette valeur seuil, la formule de Friedewald est inexacte et n'est donc plus applicable, mais un dosage direct du cholestérol-LDL est possible.

Lors de cette opération, 87% des laboratoires ont déterminé le cholestérol-LDL par calcul.

- soit par une technique de dosage direct (cholestérol-LDL mesuré). Comme pour le C-HDL, il s'agit de techniques homogènes, entièrement automatisées qui permettent la détermination du C-LDL dans des volumes d'échantillons très faibles et sans aucun prétraitement. La répartition en fonction des deux principes méthodologiques est détaillée dans les tableaux VIII et IX. Ces techniques sont adaptables sur de nombreux analyseurs de biochimie usuelle.

Environ 13% des participants ont fait ce choix technique pour déterminer le C-LDL.

L'examen des résultats (tableau VIII et IX) a montré des différences notables entre les valeurs de C-LDL obtenues par calcul et celles mesurées.

- Pour le C-LDL calculé, les résultats sont dans l'ensemble satisfaisants, avec des moyennes par systèmes proches les unes des autres et concordantes entre elles. Elles se situent toutes dans l'intervalle $\pm 10\%$ de la moyenne générale, et pour la moitié des cas dans l'intervalle $\pm 5\%$ de la moyenne générale. Le CV pour ce groupe est inférieur à 8% et la précision de l'évaluation du C-LDL par calcul (formule de Friedewald) est dans l'ensemble bonne pour la majorité des systèmes (CV $\leq 5\%$ pour trois-quarts des C-LDL calculés). Les deux sérums ont fourni des résultats similaires.

- A l'inverse, pour le C-LDL mesuré, on peut remarquer une certaine hétérogénéité dans les résultats obtenus, avec des différences importantes entre les techniques. Le graphique des moyennes par technique montre que celles-ci vont de 1,61 à 2,29 mmol/l pour le sérum B9 et de 3,34 à 4,34 mmol/l pour le sérum B10. Les moyennes s'écartent pour la plupart de plus de 10% de la moyenne générale, plus rarement de $\pm 5\%$ de la moyenne générale. En revanche, la précision de ces techniques est très bonne (CV $\leq 5\%$ pour la majorité d'entre elles). Les deux sérums ont fourni des résultats similaires.

Ces disparités peuvent être gênantes pour l'interprétation clinique, si à cette erreur de justesse vient s'ajouter l'erreur de fidélité (dispersion des résultats), et ce, particulièrement dans la zone encadrant les valeurs décisionnelles.

La partie graphique des tableaux VIII et IX illustre ces constatations et montre la faible dispersion de la plupart des techniques évaluant ou mesurant le C-LDL, et met en évidence les erreurs de justesse.

Comme pour le C-HDL, il convient cependant de rester prudent avant de conclure que le biais serait aussi observé avec des spécimens frais, un effet matrice étant toujours possible lors de l'utilisation de matériel de contrôle lyophilisé.

On peut noter qu'environ 300 laboratoires, qui ont dosé CT, TG et C-HDL, auraient pu (ou dû) rendre le C-LDL au moins par calcul (comme le recommande l'acte EAL n°0996 de la NABM [2]).

tableau VIII : Cholestérol-LDL (mmol/l) – résultats (sérum B9)

Cholestérol-LDL (mmol/l)		B9				
Techniques ou appareils	n	%	nTr	mTr (mmol/l)	CVTr (%)	mTr +/- 2 sTr
						1.5 2.5 3.5 1 2 3
TOUTES TECHNIQUES	2766		<i>2399</i>	2,20	8,0	
CHOLESTÉROL-LDL calculé (formule de Friedewald)	2394	86,6	<i>2137</i>	2,22	7,7	
ABBOTT, Architect systems	101	3,7	<i>88</i>	2,22	2,5	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC séries	169	6,1	<i>144</i>	2,22	3,9	
BIOCODE HYCEL, Lisa séries	96	3,5	<i>84</i>	2,42	7,6	
ELITECH (VITAL Sci.), Selectra séries	99	3,6	<i>93</i>	2,34	9,1	
HORIBA ABX, Mira	37	1,3	<i>32</i>	2,40	5,9	
HORIBA ABX, Pentra	36	1,3	<i>33</i>	2,32	4,4	
MAXMAT SA, Maxmat PL	23	0,8	<i>22</i>	2,38	6,0	
MENARINI, Targa séries	128	4,6	<i>110</i>	2,41	7,0	
OLYMPUS, AU systems	131	4,7	<i>120</i>	2,34	4,5	
ORTHO-CD, Vitros séries	372	13,4	<i>321</i>	1,98	4,9	
ROCHE Integra, séries	194	7,0	<i>166</i>	2,24	3,4	
ROCHE, cobas 6000 [c501]	122	4,4	<i>113</i>	2,34	4,9	
ROCHE, Hitachi/Modular	287	10,4	<i>258</i>	2,31	5,1	
SIEMENS, Advia séries	76	2,7	<i>68</i>	2,28	3,0	
SIEMENS, Dimension séries	247	8,9	<i>226</i>	2,00	4,7	
THERMO Scientific, Konelab séries	207	7,5	<i>184</i>	2,25	4,6	
CHOLESTÉROL-LDL mesuré (méthode DIRECTE "avec détergents")	271	9,8	<i>256</i>	1,94	12,3	
ABBOTT, Architect [c] systems Multigent LDL Direct	24	0,9	<i>19</i>	1,63	2,3	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC séries	33	1,2	<i>30</i>	1,61	3,3	
BIOLABO, Cholestérol LDL (méthode directe)	1	0,0	<i>1</i>	—	—	
BIOMERIEUX, LDL Cholestérol Direct	14	0,5	<i>11</i>	1,64	8,8	
HORIBA ABX, Pentra/Mira LDL Direct CP	6	0,2	<i>6</i>	—	—	
ROCHE, Hitachi/Modular LDL-C plus gen.2	44	1,6	<i>37</i>	2,07	2,2	
ROCHE, Integra/cobas [c] séries LDL-C	78	2,8	<i>68</i>	2,17	4,6	
SIEMENS, Dimension séries LDL Direct	49	1,8	<i>42</i>	1,81	4,4	
THERMO Scientific, Konelab séries Cholesterol-LDL	21	0,8	<i>17</i>	2,18	3,6	
CHOLESTÉROL-LDL mesuré (méthode DIRECTE "élimination-catalase")	99	3,6	<i>94</i>	2,04	14,6	
DIASYS-POLES, C-LDL Select FS	24	0,9	<i>22</i>	2,00	7,7	
ELITECH, Cholestérol LDL Direct SL	4	0,1	<i>4</i>	—	—	
FUMOUCHE (HUMAN), LDL Cholesterol liquicolor	4	0,1	<i>3</i>	—	—	
MAXMAT SA, Maxmat PL LDL Cholestérol Direct	2	0,1	<i>2</i>	—	—	
MENARINI, Cholestérol LDL (LDL CHOL)	5	0,2	<i>5</i>	—	—	
OLYMPUS, AU systems LDL-Cholesterol	32	1,2	<i>29</i>	2,29	3,6	
ORTHO-CD, Vitros 5,1 FS dLDL	10	0,4	<i>9</i>	1,39	7,6	
RANDOX, Cholesterol-LDL Direct	4	0,1	<i>4</i>	—	—	
SIEMENS, Advia séries	14	0,5	<i>12</i>	1,70	5,6	
						1.5 2.5 3.5 1 2 3

tableau IX : Cholestérol-LDL (mmol/l) – résultats (sérum B10)

Cholestérol-LDL (mmol/l)			B10			
Techniques ou appareils	n	%	nTr	mTr (mmol/l)	CVTr (%)	mTr +/- 2 sTr
						2,5 3,5 4,5 5,5 6,5 2 3 4 5 6
TOUTES TECHNIQUES	2766		2416	4,24	6,9	
CHOLESTÉROL-LDL calculé (formule de Friedewald)	2394	86,6	2140	4,27	6,7	
ABBOTT, Architect systems	101	3,7	85	4,34	2,0	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC séries	169	6,1	146	4,10	4,1	
BIOCODE HYCEL, Lisa séries	96	3,5	86	4,49	7,7	
ELITECH (VITAL Sci.), Selectra séries	99	3,6	90	4,48	9,2	
HORIBA ABX, Mira	37	1,3	32	4,52	6,5	
HORIBA ABX, Pentra	36	1,3	31	4,41	3,8	
MAXMAT SA, Maxmat PL	23	0,8	21	4,64	5,5	
MENARINI, Targa séries	128	4,6	111	4,46	7,3	
OLYMPUS, AU systems	131	4,7	112	4,48	3,9	
ORTHO-CD, Vitros séries	372	13,4	326	4,01	4,4	
ROCHE Integra, séries	194	7,0	167	4,36	3,3	
ROCHE, cobas 6000 [c501]	122	4,4	111	4,52	4,6	
ROCHE, Hitachi/Modular	287	10,4	254	4,44	4,9	
SIEMENS, Advia séries	76	2,7	65	4,23	2,8	
SIEMENS, Dimension séries	247	8,9	221	3,92	3,7	
THERMO Scientific, Konelab séries	207	7,5	188	4,35	5,0	
CHOLESTÉROL-LDL mesuré (méthode DIRECTE "avec détergents")	271	9,8	255	3,84	9,5	
ABBOTT, Architect [c] systems Multigent LDL Direct	24	0,9	20	3,35	3,3	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC séries	33	1,2	30	3,34	3,2	
BIOLABO, Cholestérol LDL (méthode directe)	1	0,0	1	—	—	
BIOMERIEUX, LDL Cholestérol Direct	14	0,5	11	3,40	8,6	
HORIBA ABX, Pentra/Mira LDL Direct CP	6	0,2	6	—	—	
ROCHE, Hitachi/Modular LDL-C plus gen.2	44	1,6	40	4,04	2,6	
ROCHE, Integra/cobas [c] séries LDL-C	78	2,8	66	4,18	2,7	
SIEMENS, Dimension séries LDL Direct	49	1,8	42	3,66	3,9	
THERMO Scientific, Konelab séries Cholesterol-LDL	21	0,8	18	4,17	4,3	
CHOLESTÉROL-LDL mesuré (méthode DIRECTE "élimination-catalase")	99	3,6	93	4,01	9,8	
DIASYS-POLES, C-LDL Select FS	24	0,9	23	3,85	11,1	
ELITECH, Cholestérol LDL Direct SL	4	0,1	4	—	—	
FUMOUCHE (HUMAN), LDL Cholesterol liquicolor	4	0,1	4	—	—	
MAXMAT SA, Maxmat PL LDL Cholestérol Direct	2	0,1	2	—	—	
MENARINI, Cholestérol LDL (LDL CHOL)	5	0,2	5	—	—	
OLYMPUS, AU systems LDL-Cholesterol	32	1,2	31	4,34	4,4	
ORTHO-CD, Vitros 5,1 FS dLDL	10	0,4	9	3,46	6,1	
RANDOX, Cholesterol-LDL Direct	4	0,1	4	—	—	
SIEMENS, Advia séries	14	0,5	14	3,75	5,3	
						2,5 3,5 4,5 5,5 6,5 2 3 4 5 6

5 – Apolipoprotéine A1

Le dosage de l'apolipoprotéine A1 (Apo A1) a été effectué par 1 398 laboratoires, soit par 42% des participants. Cette analyse est évaluée pour la deuxième fois dans le cadre des opérations du Contrôle national de qualité. Comme pour le C-HDL, le premier CNQ sur l'exploration des lipides, comportant entre autres ce paramètre, remonte à 1995.

L'apolipoprotéine A1, présente dans les lipoprotéines de haute densité (HDL), reflète la concentration des lipoprotéines anti-athérogènes.

Les systèmes analytiques utilisés et les techniques employées sont indiqués dans les tableaux X et XI. Ces techniques font appel aux réactions d'immunoprécipitation en milieu liquide : immuno-turbidimétrie et immuno-néphélométrie. Elles sont en principe étalonnées grâce à des standards définis par l'Organisation Mondiale de la Santé [1], à la suite des travaux de standardisation menés sur le plan international par l'IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine).

Les techniques immuno-turbidimétriques sont les plus employées (91% d'utilisateurs contre 77% en 1995). Facilement automatisables, elles sont adaptées sur de nombreux analyseurs multiparamétriques de biochimie.

L'examen des tableaux X et XI montre une réelle hétérogénéité dans les résultats obtenus, avec un CV « toutes techniques » voisin de 8% sur les deux sérums, et des différences entre les techniques (les moyennes vont de 0,82 à 1,20 g/l sur le sérum B9 et de 1,70 à 2,66 g/l sur le sérum B10).

Sur le plan de la précision, les résultats obtenus montrent pour la plupart des techniques des CV inter-laboratoires supérieurs à 5%. Seules quelques techniques (moins de 50%) ont une précision satisfaisante ($CV \leq 5\%$). Les deux sérums ont fourni des résultats similaires. Toutefois, si l'on en juge par l'étude des CV, certaines techniques sont plus précises que d'autres :

- sur le sérum de concentration basse (sérum B9), les CV sont compris entre 3 et 16%, avec un CV médian à 6%. Trois-quarts des techniques ont un $CV \leq 7\%$;
- sur le sérum de concentration élevée (sérum B10), les CV sont compris entre 2,4 et 16%, avec un CV médian à 7%. Trois-quarts des techniques ont un $CV \leq 9\%$.

Les CV les moins bons ($> 10\%$) ont été plutôt constatés avec les techniques ayant un faible nombre d'utilisateurs.

Sur le plan de la justesse, les moyennes par technique se situent pour la majorité (~60%) dans l'intervalle $\pm 5\%$ de la moyenne générale, et pour la plupart (~80%) dans l'intervalle $\pm 10\%$ de la moyenne générale. Quelques moyennes s'écartaient de plus de 10% de la moyenne générale (cf. tableaux X et/ou XI), il s'agit de celles obtenues par le système Vitros (Ortho-CD), qui sont plus basses, et de celles obtenues par les systèmes Immage (Beckman), Synchron/DxC (Beckman) et Advia (Siemens) qui sont plus élevées. Les deux sérums ont fourni des résultats similaires.

La partie graphique des tableaux X et XI objective ces différentes constatations et montre les dispersions des techniques, les écarts de justesse, ainsi que la justesse très relative des techniques Dako, Elitech, Menarini et Randox ($CV > 10\%$).

Des améliorations sont donc à apporter en termes de justesse et de reproductibilité inter-laboratoires pour une proportion importante de ces techniques.

tableau X : Apolipoprotéine A1 (g/l) – résultats (sérum B9)

Apolipoprotéine A1 (g/l)			B9			
Techniques ou appareils	n	%	nTr	mTr (g/l)	CVTr (%)	mTr +/- 2 sTr
						0,6 1 1,4 0,4 0,8 1,2 1,6
TOUTES TECHNIQUES	1398		<i>1208</i>	0,94	8,1	
IMMUNO-NEPHELEMETRIE	126	9,0	<i>110</i>	0,92	8,3	
BECKMAN COULTER, Immage	36	2,6	35	1,06	6,4	
BINDING SITE, Minineph	5	0,4	5	—	—	
FUMOUCZE (ORION Diag.), Turbox	15	1,1	13	0,94	6,6	
SIEMENS, BN systems	70	5,0	63	0,87	3,6	
IMMUNO-TURBIDIMETRIE	1269	90,8	<i>1087</i>	0,94	7,9	
ABBOTT, Architect [c] systems	84	6,0	74	0,91	3,2	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC séries	90	6,4	78	1,19	5,2	
BIOCADE (BIOSYSTEMS), Apo A1	2	0,1	2	—	—	
BIOCODE HYCEL, Lisa séries	13	0,9	11	0,90	8,0	
BIOGENE, Apo. A1	4	0,3	4	—	—	
DAKO, Apo A1	15	1,1	15	0,97	15,9	
DIAGAM, Apo A1	16	1,1	14	0,91	4,7	
DIASYS-POLES, Apo A1 FS	70	5,0	65	0,94	6,4	
DIASYS-POLES, Hitachi séries	9	0,6	9	—	—	
ELITECH, Apo A1 IP	24	1,7	22	1,05	15,6	
FUMOUCZE (ORION Diag.), Apo A1 turbi.	43	3,1	38	0,94	6,5	
HORIBA ABX, Pentra/Mira	19	1,4	15	0,99	6,2	
MAXMAT SA, Maxmat PL	8	0,6	7	—	—	
MENARINI, Apo A1	21	1,5	21	0,86	13,1	
OLYMPUS, AU systems	107	7,7	96	0,98	3,0	
ORTHO-CD, Vitros 5,1 FS	43	3,1	37	0,82	3,0	
RANDOX, Apo A1	13	0,9	13	0,96	12,1	
ROCHE, Hitachi/Modular Tina-quant Apo A1 v2	137	9,8	127	0,89	5,7	
ROCHE, Integra/cobas [c]séries Apo A1	259	18,5	239	0,98	5,0	
SIEMENS, Advia séries	49	3,5	41	1,20	5,7	
SIEMENS, Dimension séries AAPO	64	4,6	57	0,89	4,9	
SIEMENS, Express	1	0,1	1	—	—	
SIEMENS, Turbitimer Turbiquant Apo A1	83	5,9	74	0,86	7,2	
THERMO Scientific, Konelab séries Apo A1	92	6,6	83	0,96	5,2	

| | | | | |
 0,6 1 1,4
 0,4 0,8 1,2 1,6

tableau XI : Apolipoprotéine A1 (g/l) – résultats (sérum B10)

Apolipoprotéine A1 (g/l)			B10			
Techniques ou appareils	n	%	nTr	mTr (g/l)	CVTr (%)	mTr +/- 2 sTr
						1,5 2,5 3,5
TOUTES TECHNIQUES	1398		1197	2,08	8,4	
IMMUNO-NEPHELEMETRIE	126	9,0	108	2,04	9,5	
BECKMAN COULTER, Immage	36	2,6	33	2,40	7,4	
BINDING SITE, Minineph	5	0,4	4	—	—	
FUMOUCZE (ORION Diag.), Turbox	15	1,1	12	2,08	9,1	
SIEMENS, BN systems	70	5,0	63	1,93	3,9	
IMMUNO-TURBIDIMETRIE	1269	90,8	1080	2,09	8,1	
ABBOTT, Architect [c] systems	84	6,0	74	1,98	2,4	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC séries	90	6,4	80	2,66	6,2	
BIOCADE (BIOSYSTEMS), Apo A1	2	0,1	2	—	—	
BIOCODE HYCEL, Lisa séries	13	0,9	12	2,01	9,1	
BIOGENE, Apo. A1	4	0,3	4	—	—	
DAKO, Apo A1	15	1,1	15	2,09	15,9	
DIAGAM, Apo A1	16	1,1	13	2,05	3,0	
DIASYS-POLES, Apo A1 FS	70	5,0	58	1,97	8,0	
DIASYS-POLES, Hitachi séries	9	0,6	9	—	—	
ELITECH, Apo A1 IP	24	1,7	18	2,19	8,3	
FUMOUCZE (ORION Diag.), Apo A1 turbi.	43	3,1	38	2,14	7,2	
HORIBA ABX, Pentra/Mira	19	1,4	16	2,10	7,0	
MAXMAT SA, Maxmat PL	8	0,6	7	—	—	
MENARINI, Apo A1	21	1,5	21	1,76	14,4	
OLYMPUS, AU systems	107	7,7	94	2,02	4,3	
ORTHO-CD, Vitros 5,1 FS	43	3,1	39	1,70	3,2	
RANDOX, Apo A1	13	0,9	12	2,06	11,9	
ROCHE, Hitachi/Modular Tina-quant Apo A1 v2	137	9,8	129	2,05	4,3	
ROCHE, Integra/cobas [c]séries Apo A1	259	18,5	237	2,16	4,1	
SIEMENS, Advia séries	49	3,5	45	2,45	6,1	
SIEMENS, Dimension séries AAPO	64	4,6	53	2,10	6,2	
SIEMENS, Express	1	0,1	1	—	—	
SIEMENS, Turbitimer Turbiquant Apo A1	83	5,9	74	1,99	9,6	
THERMO Scientific, Konelab séries Apo A1	92	6,6	81	2,26	5,8	
						1,5 2,5 3,5

6 – Apolipoprotéine B

Le dosage l'apolipoprotéine B (Apo B) a été réalisé par 1 329 laboratoires, soit par 40% des participants. Comme pour l'Apo A1, cette analyse est évaluée pour la deuxième fois dans le cadre des opérations du Contrôle national de qualité (CNQ).

L'Apo B, retrouvée dans les lipoprotéines de faible et très faible densité (LDL, VLDL), reflète la concentration des particules athérogènes.

Les systèmes analytiques utilisés et les techniques employées sont indiqués dans les tableaux XII et XIII. Comme pour l'Apo A1, ces techniques font appel aux réactions d'immunoprécipitation en milieu liquide (immuno-turbidimétrie et immuno-néphélémétrie). Elles sont en principe étalonnées grâce à des standards définis par l'Organisation Mondiale de la Santé [1], à la suite des travaux de standardisation conduits sur le plan international par l'IFCC.

Les techniques immuno-turbidimétriques sont les plus employées (90% d'utilisateurs contre 76% en 1995), et sont adaptées comme pour l'Apo A1 sur de nombreux analyseurs.

L'examen des tableaux XII et XIII montre une hétérogénéité dans les résultats obtenus, comme l'objective le CV « toutes techniques » supérieur à 10% sur les deux sérums, avec des différences entre les techniques (les moyennes vont de 0,61 à 0,82 g/l sur le sérum B9 et de 1,15 à 1,59 g/l sur le sérum B10).

En termes de précision des techniques :

- sur le sérum de concentration basse (sérum B9), les résultats obtenus ont montré, pour la plupart des techniques, des CV inter-laboratoires supérieurs à 5%. Seul un-tiers des techniques a montré une précision satisfaisante ($CV \leq 5\%$). Toutefois, si l'on en juge par l'étude des CV, compris entre 3,4 et 13,2%, certaines techniques sont plus homogènes que d'autres. Le CV médian est de 5,8% et trois-quarts des techniques ont un $CV \leq 9\%$.

- sur le sérum de concentration élevée (sérum B10), les résultats obtenus ont montré pour la moitié des techniques des CV supérieurs à 5%. Toutefois, si l'on en juge par l'étude des CV, compris entre 2,4 et 12,6%, certaines techniques sont plus précises que d'autres. Le CV médian est de 5,1%, et trois-quarts des techniques ont un $CV \leq 8\%$.

Les CV les moins bons ($> 10\%$) sont plutôt observés avec les techniques ayant un faible nombre d'utilisateurs.

Sur de la plan de la justesse, les moyennes par technique se situent pour la plupart (~70%) dans l'intervalle $\pm 10\%$ de la moyenne générale, plus rarement dans l'intervalle $\pm 5\%$ de la moyenne générale.

Quelques moyennes s'écartaient de $\pm 10\%$ de la moyenne générale (cf. tableaux XII et/ou XIII). Il s'agit de celles des groupes Roche et Siemens (Turbitimer) qui sont plus basses, et de celles de Diasys, Ortho (Vitros), Siemens (Advia) et Thermo (Konelab) qui sont plus élevées. Les deux sérums ont fourni des résultats similaires.

La partie graphique des tableaux XII et XIII illustre ces différentes constatations, et montre les dispersions inter-laboratoires et les erreurs de justesse, particulièrement élevées pour les techniques Elitech, Fumouze et Maxmat ($CV > 10\%$).

Des améliorations sont à apporter en termes de justesse et de reproductibilité inter-laboratoires des techniques, en particulier dans les basses concentrations.

tableau XII : Apolipoprotéine B (g/l) – résultats (sérum B9)

Apolipoprotéine B (g/l)			B9			
Techniques ou appareils	n	%	nTr	mTr (g/l)	CVTr (%)	mTr +/- 2 sTr
						0,4 0,6 0,8 1 0,3 0,5 0,7 0,9 1,1
TOUTES TECHNIQUES	1329		<i>1256</i>	0,70	12,1	
IMMUNO-NEPHELEMETRIE	127	9,6	<i>110</i>	0,66	6,3	
BECKMAN COULTER, Image	34	2,6	32	0,69	5,5	
BINDING SITE, Minineph	7	0,5	6	—	—	
FUMOUCHE (ORION Diag.), Turbox	21	1,6	19	0,71	11,4	
SIEMENS, BN systems	65	4,9	60	0,65	5,0	
IMMUNO-TURBIDIMETRIE	1199	90,2	<i>1144</i>	0,71	12,5	
ABBOTT, Architect [c] systems	89	6,7	76	0,76	3,4	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC séries	76	5,7	67	0,77	4,6	
BIOCADE (BIOSYSTEMS), Apo B	1	0,1	1	—	—	
BIOCODE HYCEL, Lisa séries	12	0,9	10	0,76	8,8	
BIOGENE, Apo B	2	0,2	2	—	—	
DAKO, Apo B	15	1,1	13	0,69	5,4	
DIAGAM, Apo B	14	1,1	14	0,76	10,2	
DIASYS-POLES, Apo B FS	64	4,8	50	0,82	3,6	
DIASYS-POLES, Hitachi séries	17	1,3	14	0,80	7,3	
ELITECH, Apo B IP	23	1,7	21	0,75	13,2	
FUMOUCHE (ORION Diag.), Apo B turbi.	32	2,4	30	0,77	12,0	
HORIBA ABX, Pentra/Mira	21	1,6	20	0,73	5,7	
MAXMAT SA, Maxmat PL	10	0,8	9	0,72	12,5	
MENARINI, Apo B	18	1,4	18	0,74	7,7	
OLYMPUS, AU systems	95	7,1	86	0,77	4,5	
ORTHO-CD, Vitros 5,1 FS	42	3,2	38	0,80	3,9	
RANDOX, Apo B	10	0,8	9	0,77	8,8	
ROCHE, Hitachi/Modular Tina-quant Apo B v2	122	9,2	113	0,61	5,9	
ROCHE, Integra/cobas [c] séries Apo B	243	18,3	221	0,61	5,5	
SIEMENS, Advia séries	46	3,5	40	0,81	5,1	
SIEMENS, Dimension séries BAPO	45	3,4	39	0,74	7,9	
SIEMENS, Express	1	0,1	1	—	—	
SIEMENS, Turbitimer Turbiquant Apo B	104	7,8	93	0,62	6,2	
THERMO Scientific, Konelab séries Apo B	92	6,9	82	0,78	3,8	
						0,4 0,6 0,8 1 0,3 0,5 0,7 0,9 1,1

tableau XIII : Apolipoprotéine B (g/l) – résultats (sérum B10)

Apolipoprotéine B (g/l)		B10				
Techniques ou appareils	n	%	nTr	mTr (g/l)	CVTr (%)	mTr +/- 2 sTr
						0,8 1,2 1,6 2 0,6 1 1,4 1,8 2,2
TOUTES TECHNIQUES	1329		<i>1244</i>	1,36	11,3	
IMMUNO-NEPHELEMETRIE	127	9,6	<i>110</i>	1,31	5,2	
BECKMAN COULTER, Image	34	2,6	31	1,32	4,2	
BINDING SITE, Minineph	7	0,5	7	—	—	
FUMOUCZE (ORION Diag.), Turbox	21	1,6	18	1,47	7,0	
SIEMENS, BN systems	65	4,9	58	1,28	3,9	
IMMUNO-TURBIDIMETRIE	1199	90,2	<i>1127</i>	1,36	11,8	
ABBOTT, Architect [c] systems	89	6,7	79	1,47	2,4	
BECKMAN COULTER, Synchron/DxC séries	76	5,7	66	1,49	3,7	
BIOCADE (BIOSYSTEMS), Apo B	1	0,1	1	—	—	
BIOCODE HYCEL, Lisa séries	12	0,9	12	1,45	9,6	
BIOGENE, Apo B	2	0,2	2	—	—	
DAKO, Apo B	15	1,1	14	1,28	11,0	
DIAGAM, Apo B	14	1,1	13	1,44	8,5	
DIASYS-POLES, Apo B FS	64	4,8	51	1,52	4,0	
DIASYS-POLES, Hitachi séries	17	1,3	14	1,50	7,0	
ELITECH, Apo B IP	23	1,7	20	1,47	11,6	
FUMOUCZE (ORION Diag.), Apo B turbi.	32	2,4	30	1,59	12,5	
HORIBA ABX, Pentra/Mira	21	1,6	18	1,38	3,4	
MAXMAT SA, Maxmat PL	10	0,8	9	1,46	12,6	
MENARINI, Apo B	18	1,4	16	1,37	5,7	
OLYMPUS, AU systems	95	7,1	87	1,45	5,1	
ORTHO-CD, Vitros 5,1 FS	42	3,2	39	1,56	3,8	
RANDOX, Apo B	10	0,8	8	1,43	4,0	
ROCHE, Hitachi/Modular Tina-quant Apo B v2	122	9,2	111	1,24	5,1	
ROCHE, Integra/cobas [c] séries Apo B	243	18,3	219	1,22	4,1	
SIEMENS, Advia séries	46	3,5	41	1,56	4,6	
SIEMENS, Dimension séries BAPO	45	3,4	39	1,28	6,5	
SIEMENS, Express	1	0,1	1	—	—	
SIEMENS, Turbitimer Turbiquant Apo B	104	7,8	93	1,15	7,1	
THERMO Scientific, Konelab séries Apo B	92	6,9	84	1,58	4,2	
						0,8 1,2 1,6 2 0,6 1 1,4 1,8 2,2

Commentaires

Selon la NABM [2], le bilan lipidique (exploration d'une anomalie lipidique ou EAL) comprend la détermination des paramètres suivants : cholestérol total, triglycérides et cholestérol-HDL par une méthode appropriée, afin de permettre le calcul du cholestérol-LDL par la formule de Friedewald (*à condition que les triglycérides soient inférieurs à 3,75 mmol/l*).

Ce bilan est complété si besoin, et après analyse de l'EAL, par les examens suivants : apolipoprotéine A1, apolipoprotéine B et/ou dosage direct du cholestérol-LDL.

La détermination du C-LDL par l'utilisation de la formule de Friedewald présente quelques contraintes :

- elle ne peut être appliquée lorsque la concentration des triglycérides est supérieure à 3,75 mmol/l ;
- elle cumule nécessairement l'imprécision analytique observée sur chacun des trois dosages (cholestérol total, triglycérides et C-HDL) qui servent à son calcul, d'où l'intérêt et la nécessité d'une mesure fiable de ces paramètres au laboratoire.

En 2005, l'Afssaps a élaboré des recommandations de bonne pratique concernant la « prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique » [3] qui précisent notamment :

- les modalités de réalisation du bilan lipidique ;
- les modalités d'évaluation du risque cardiovasculaire ;
- les objectifs thérapeutiques selon les valeurs de cholestérol-LDL et les facteurs de risque cardiovasculaire.

Ces recommandations indiquent clairement que l'hypercholestérolémie, et particulièrement l'augmentation de la fraction athérogène (cholestérol-LDL) représente un risque cardio-vasculaire bien établi. C'est pourquoi, elles placent la détermination du C-LDL au premier plan dans le dépistage et la prise en charge thérapeutique d'une dyslipidémie. Le cholestérol-HDL tient également une place importante en apportant par lui-même une information prédictive supplémentaire dans l'appréciation du risque global.

Ainsi, un dosage exact et précis de ces paramètres est nécessaire pour un dépistage approprié et une prise en charge thérapeutique optimale.

En 2007, a été publié par l'Afssaps le « rapport du contrôle de marché des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* de dosage du cholestérol-HDL » [4]. Pour l'ensemble des dispositifs de dosage du C-HDL par méthode directe, les résultats ont mis en évidence un défaut de performance qui, dans la plupart des cas, était dû à un défaut de justesse. En revanche, la précision de ces dispositifs a été jugée très bonne et conforme aux limites fixées dans le protocole. Le rapport complet est disponible sur le site internet de l'Afssaps.

En 2008, a été publié par la HAS le rapport d'évaluation technologique sur « la place des dosages des apolipoprotéines A1 et B dans le bilan lipidique » [5]. Les conclusions du rapport sont qu'il n'y a pas d'utilité clinique actuellement démontrée de ces dosages dans la prise en charge des dyslipidémies courantes. Ces dosages ne conservent d'utilité que dans des indications médicales très restreintes et dans des indications techniques précises, et après réalisation de l'EAL. Le rapport complet est disponible sur le site internet de la HAS.

Dans ce contexte, ce deuxième Contrôle national de qualité sur l'ensemble des paramètres du bilan lipidique a permis de faire un état des lieux précis des techniques de dosage employées, de leur fiabilité, et d'évaluer la qualité des résultats obtenus.

Lors de cette opération, le nombre de participants a été important pour l'ensemble des analyses : environ 3 100 pour cholestérol total, triglycérides et cholestérol-HDL, 2 800 pour cholestérol-LDL et près de 1 400 pour apolipoprotéines A1 et B.

Les faits marquants de cette opération ont été :

- Cholestérol total et triglycérides : les résultats sont de bonne qualité ; la plupart des techniques présentent de bonnes performances en termes de précision et de justesse.

- Cholestérol-HDL : la majorité des laboratoires (84% des participants) ont dosé le C-HDL par l'utilisation de techniques directes homogènes. En termes de performance, les résultats ont montré que la précision de ces techniques est généralement très bonne. En revanche, les erreurs de justesse représentent le défaut majeur de ces dispositifs. Les techniques par précipitation, peu utilisées, sont apparues peu fiables.

▪ Cholestérol-LDL : la détermination du C-LDL a été effectuée par calcul (formule de Friedewald) par la majorité des laboratoires (87% des participants). Les résultats ont montré une bonne homogénéité des moyennes par système avec une précision tout à fait satisfaisante. La mesure du C-LDL par les techniques directes a montré une certaine hétérogénéité entre les moyennes des résultats obtenus par ces techniques. En revanche, les performances de ces dispositifs en termes de précision étaient pour la plupart très bonnes.

▪ Apolipoprotéines A1 et B : le dosage de ces protéines fait appel aux techniques d'immunoprécipitation en milieu liquide (immuno-turbidimétrie et immuno-néphélométrie). Les techniques immuno-turbidimétriques ont été les plus employées, adaptées sur un grand nombre d'analyseurs multiparamétriques. Malgré les efforts de standardisation de ces dosages, les résultats obtenus ont montré que des améliorations sont à apporter en termes de justesse et de reproductibilité inter-laboratoires des techniques, en particulier dans les basses concentrations.

Dans l'ensemble, l'évaluation des analyses de l'EAL a fourni des résultats d'une qualité acceptable, qui semblent d'une fiabilité satisfaisante pour permettre un suivi correct des patients dyslipidémiques.

Néanmoins, des améliorations sont souhaitables d'une part en termes de justesse, grâce à un meilleur raccordement à la méthode de référence internationale, et à l'utilisation de matériaux de référence, d'autre part en termes de précision, avec une dispersion inter-laboratoires qui doit diminuer.

Compte tenu de la grande diversité des techniques utilisées, il peut arriver que l'on observe des comportements particuliers avec telle ou telle technique sur les spécimens de contrôles proposés. Il faut donc rester prudent dans l'interprétation des résultats (concernant en particulier le biais) et ne pas conclure trop rapidement à ce qu'on pourrait observer avec les spécimens de patients.

Le Contrôle national de qualité de ces analyses doit être poursuivi, en particulier dans une gamme de concentrations physiopathologiques encadrant les valeurs décisionnelles.

Bibliographie

- [1] World Health Organization (WHO). International biological reference preparations; 2006. (http://www.who.int/biologicals/reference_preparations/en/)
- [2] Arrêté du 20 septembre 2005 modifiant l'arrêté du 3 avril 1985 fixant la Nomenclature des actes de biologie médicale. Journal officiel de la république française du 11 octobre 2005.
- [3] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Recommandations ; 2005 (<http://www.afssaps.fr>)
- [4] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Rapport du contrôle de marché des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro de dosage du cholestérol-HDL ; 2007 (<http://www.afssaps.fr>)
- [5] Haute autorité de santé (HAS). Place des dosages des apolipoprotéines A1 et B dans le bilan lipidique. Rapport d'évaluation technologique ; 2008. (<http://www.has.fr>)