

Annales du Contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie Médicale

TCA
Fibrinogène
Dosage des hémoglobines A2 et F
Frottis sanguin (leucémie aiguë myéloïde)

Anne GUYARD (Afssaps)
Nicole CASADEVALL et Christophe MARZAC (Hôpital Saint-Antoine - Paris)
Marie-Hélène HORELLOU (Hôtel Dieu - Paris)
Josiane BARDAKDJIAN-MICHAU (Hôpital Henri Mondor - Créteil)

Expédition : 17 novembre 2010
Clôture : 13 décembre 2010
Edition des compte-rendus individuels : 16 mars 2011
Paramètres contrôlés : **10B3 : TCA, fibrinogène**
10BH : Hémoglobine A2, hémoglobine F
10BF : Frottis

Nombre de laboratoires concernés* : 3851
Nombre de laboratoires participants** : 3699

* 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

L'opération 10HEM2 comportait un à trois échantillons selon l'activité déclarée par le laboratoire. La détermination du temps de céphaline + activateur (TCA) sur l'échantillon 10B3 a été réalisée par 2784 laboratoires. Les résultats sont satisfaisants avec des CV inférieurs à 10 % tant pour le TCA (TCA allongé : 68 s) que pour l'expression en ratio par rapport au témoin (2,2). Le dosage du fibrinogène (2622 participants) montre une moyenne générale à 2,82 g/l et un CV tous réactifs et automates confondus à 8,3 %.

La présence de caillot dans certains flacons de l'échantillon 10BH a contraint à annuler l'exploitation du dosage des hémoglobines A2 et F pour les 220 laboratoires participants. Cependant l'opération a permis de constater que l'utilisation de l'électrophorèse en gel poursuit sa décroissance en faveur des deux autres techniques, HPLC et électrophorèse capillaire.

Le frottis 10BF provenait d'un patient présentant une leucémie aiguë myéloïde. Cette hypothèse diagnostique ainsi que leucémie aiguë monocytaire ont été rendues par 92 % des 3003 laboratoires participants. Les deux éléments marquants de ce frottis étaient un nombre de blastes élevé (72 %) et la présence de corps d'Auer. Un score établi notamment sur la base de ces deux critères et sur le diagnostic rendu a montré que 91 % des laboratoires avaient rendu une réponse acceptable (note A ou B).

Méthode statistique et exploitation des résultats

Les paramètres statistiques : effectif, moyenne et écart-type sont calculés à partir des données fournies par les laboratoires.

L'élimination des valeurs extrêmes est réalisée par la méthode de Tukey, puis les paramètres statistiques sont déterminés après une troncature à 3 écart-types. Cette procédure a été appliquée au groupe toutes techniques et à chaque groupe technique.

Dans les tableaux de résultats figurent :

- les effectifs non tronqués (n) mais après élimination des valeurs aberrantes (Tukey)
- la moyenne tronquée (mTr), l'écart-type tronqué (sTr) et le coefficient de variation tronqué (CVTr) calculé par la formule $100 \times sTr / mTr$.

Echantillon 10B3 TCA

Définition de l'échantillon

L'échantillon 10B3 est un plasma lyophilisé d'origine humaine.

Les résultats des experts M-H. Horellou, Paris – M-F. Aillaud, Marseille – M. Alhenc-Gelas, Paris – JP. Cambus, Toulouse – D. Lasne, Paris – M. Wolf, Clamart sont présentés dans le tableau I.

tableau I – résultats des experts : TCA

Expert	Réactif	TCA témoin (s)	TCA (s) échantillon 10B3	Ratio 10B3
Expert 1	TCOAG Triniclot APTT automated	35	72,3	2,06
Expert 2	IL HemosIL APTT-SP (Liquid)	29	65,2	2,25
Expert 3	STAGO C.K. Prest / STA - C.K. Prest	29	70,5	2,43
Expert 4	STAGO C.K. Prest / STA - C.K. Prest	30	65,2	2,17
Expert 5	STAGO C.K. Prest / STA - C.K. Prest	30	66,0	2,20
Expert 6	STAGO STA APTT	35	78,3	2,24
Expert 6	STAGO C.K. Prest / STA - C.K. Prest	30	67,2	2,24

Résultats des participants

Le nombre de participants à l'analyse TCA (témoin ou échantillon 10B3 ou ratio) est de 2784. La précédente opération en 2008 (08HEM1) avait rassemblé 3410 laboratoires. Ces effectifs montrent une diminution du nombre de laboratoires pratiquant le TCA de 625 en 2 ans soit 18 %.

Les céphalines utilisées sont présentées dans le tableau II et les automates dans le tableau III.

Le tableau IV regroupe les résultats des participants : TCA du témoin, TCA 10B3, ratio rendu par les laboratoires. Sur 2784 laboratoires ayant rendu le résultat du TCA, seuls 2328 ont rendu le ratio. Pour permettre l'interprétation de l'ensemble des résultats, l'ensemble des ratios a été calculé et les statistiques figurent dans le tableau IV.

Quoique les plasmas témoins utilisés soient d'origine différente selon les laboratoires, les moyennes, écart-types et CV sont reportés dans le tableau IV à titre d'information, montrant une certaine homogénéité des résultats.

tableau II – céphalines utilisées

Céphalines	Nombre d'utilisateurs
IL HemosIL APTT Lyophilized silica	5
IL HemosIL APTT-SP (Liquid)	424
IL HemosIL SynthasIL APTT	194
MAXMAT ActiMax LS	7
SIEMENS Dade Actin	4
SIEMENS Dade Actin FS	81
SIEMENS Dade Actin FSL	10
SIEMENS Pathromtin SL	42
STAGO C.K. Prest / STA - C.K. Prest	333
STAGO PTT Automate / STA - PTTA	790
STAGO PTT LA	12
STAGO STA - Cephascreen	691
TCOAG Triniclot APTT automated	53
TCOAG Triniclot APTT HS	71
TCOAG Triniclot APTT S	34
réactif non précisé	20
code erroné	7
autres	6
<i>Total</i>	<i>2784</i>

tableau III - automates et techniques utilisés pour le TCA

Automates ou techniques	Effectif
HYCEL AC	5
IL ACL, Elite, Elite Pro (8000-9000)	523
IL ACL Futura	3
IL ACL TOP (500, CTS)	91
MAXMAT PL	14
ORTHO Electra / MLA	2
ORTHO Koagulab	1
SIEMENS Dade Behring BCT / BCS	32
SIEMENS Dade Behring CA	100
SIEMENS Dade Behring Fibrintimer	2
SIEMENS Sysmex CS-2100i	4
STAGO ST4, START	337
STAGO STA, STAR, STACompact, Satellite	1468
TRINITY BIOTECH Coag a mate MTX / MDA	2
TRINITY BIOTECH Coag a mate RA4, XC, XC+	1
TRINITY BIOTECH Option	95
TRINITY BIOTECH Thrombolyzer	39
TRINITY BIOTECH Amelung AMAX	8
TRINITY BIOTECH Amelung KC	23
Epsilon	2
Agitation manuelle	5
Bain électromagnétique	6
Coagulomètre	7
Non précisé ou code erroné	14
<i>Total</i>	2784

tableau IV – TCA – échantillon 10B3

Céphaline	Automate	TCA Témoin (s)				TCA 10B3 (s)				Ratio 10B3 / témoin rendu par les laboratoires				Ratio 10B3 / témoin recalculé			
		n	mTr	sTr	CVTr	n	mTr	sTr	CVTr	n	mTr	sTr	CVTr	n	mTr	sTr	CVTr
ENSEMBLE DES RESULTATS	Tous automates confondus	2770	30,36	2,29	7,5	2747	68,41	5,08	7,4	2315	2,26	0,23	10,3	2749	2,26	0,23	10,2
IL HemosIL APTT-SP (Liquid)	Tous automates confondus	424	29,02	1,15	4,0	414	64,39	3,24	5,0	315	2,22	0,14	6,2	419	2,22	0,14	6,5
	IL ACL TOP (500, CTS)	60	28,63	0,80	2,8	59	64,68	1,84	2,8	59	2,27	0,10	4,3	59	2,26	0,09	3,9
	IL ACL, Elite, Elite Pro (8000-9000)	348	29,04	1,15	4,0	343	64,32	3,36	5,2	243	2,21	0,13	6,1	344	2,21	0,14	6,5
IL HemosIL SynthasIL APTT	Tous automates confondus	192	28,93	1,47	5,1	193	64,18	3,29	5,1	141	2,23	0,14	6,5	191	2,22	0,14	6,5
	IL ACL TOP (500, CTS)	23	29,61	1,43	4,8	21	67,64	1,41	2,1	23	2,31	0,09	3,8	23	2,31	0,09	3,7
	IL ACL, Elite, Elite Pro (8000-9000)	163	28,83	1,46	5,1	163	63,64	2,79	4,4	114	2,21	0,14	6,5	162	2,20	0,14	6,2
Siemens Dade Actin FS	Tous automates confondus	81	26,95	2,05	7,6	81	73,90	12,89	17,4	58	2,74	0,55	20,0	81	2,76	0,52	18,9
	SIEMENS DADE BEHRING CA	64	26,33	1,44	5,5	65	72,56	12,16	16,8	44	2,73	0,55	20,2	65	2,76	0,52	18,9
Siemens Dade Actin FSL	Tous automates confondus	10	29,20	1,55	5,3	10	63,40	7,34	11,6	9	-	-	-	10	2,17	0,23	10,6
Siemens Pathromtin SL	Tous automates confondus	41	31,13	1,36	4,4	42	88,06	3,97	4,5	35	2,84	0,16	5,6	42	2,83	0,16	5,5
	SIEMENS DADE BEHRING BCT / BCS	14	30,84	1,39	4,5	14	87,04	2,88	3,3	12	2,78	0,22	8,0	14	2,79	0,20	7,4
	SIEMENS DADE BEHRING CA	23	31,52	1,16	3,7	24	88,78	4,45	5,0	20	2,86	0,17	6,0	24	2,84	0,17	6,0
Stago C.K. Prest / STA - C.K. Prest	Tous automates confondus	328	30,24	1,32	4,3	329	67,29	2,99	4,5	234	2,22	0,13	6,0	327	2,23	0,14	6,4
	STAGO ST4, START	193	30,33	1,16	3,8	193	67,45	2,72	4,0	133	2,22	0,13	5,9	193	2,23	0,14	6,3
	STAGO STA,STAR,STACompact,Satellite	91	30,03	1,41	4,7	87	66,62	2,36	3,5	77	2,22	0,15	6,9	89	2,22	0,15	6,9
	Trinity Biot. AMELUNG KC	14	29,14	1,51	5,2	14	68,24	5,10	7,5	8	-	-	-	13	2,29	0,15	6,6
	Trinity Biotech Option	12	29,60	1,47	5,0	11	65,45	2,94	4,5	7	-	-	-	12	2,19	0,14	6,2
Stago PTT Automate / STA - PTTA	Tous automates confondus	788	32,99	1,06	3,2	780	69,03	3,42	4,9	711	2,08	0,11	5,4	779	2,09	0,12	5,7
	STAGO ST4, START	61	32,54	1,36	4,2	59	71,93	4,05	5,6	36	2,18	0,12	5,6	61	2,20	0,15	6,9
	STAGO STA,STAR,STACompact,Satellite	707	33,07	1,00	3,0	702	68,77	3,23	4,7	662	2,08	0,11	5,3	698	2,08	0,11	5,3
Stago PTT LA	Tous automates confondus	12	32,79	1,24	3,8	12	67,69	3,50	5,2	12	2,07	0,14	6,6	12	2,07	0,13	6,5
	STAGO STA,STAR,STACompact,Satellite	11	32,77	1,30	4,0	11	67,90	3,59	5,3	11	2,08	0,14	6,7	11	2,07	0,14	6,7
Stago STA - Cephascreen	Tous automates confondus	686	28,75	1,18	4,1	685	70,85	4,32	6,1	635	2,46	0,19	7,6	683	2,46	0,19	7,6
	STAGO ST4, START	57	28,53	1,66	5,8	60	70,51	5,26	7,5	43	2,45	0,24	9,7	58	2,45	0,26	10,4
	STAGO STA,STAR,STACompact,Satellite	611	28,78	1,08	3,8	609	70,83	4,23	6,0	579	2,46	0,19	7,5	609	2,46	0,18	7,5

TCOAG Triniclot APTT automated	Tous automates confondus	53	32,50	1,86	5,7	53	71,69	5,45	7,6	48	2,20	0,15	7,0	52	2,21	0,16	7,1
	STAGO STA,STAR,STACompact,Satellite	28	33,70	1,42	4,2	27	72,29	3,43	4,7	26	2,13	0,09	4,0	26	2,13	0,08	4,0
TCOAG Triniclot APTT HS	Tous automates confondus	69	30,51	1,20	3,9	70	72,25	6,33	8,8	46	2,42	0,21	8,9	69	2,37	0,20	8,3
	Trinity Biotech Option	35	30,69	1,54	5,0	34	70,51	6,30	8,9	22	2,40	0,29	12,2	34	2,30	0,20	8,7
	Trinity Biotech Thrombolyzer	19	30,40	0,76	2,5	19	73,14	4,60	6,3	14	2,40	0,15	6,2	19	2,41	0,15	6,3
TCOAG Triniclot APTT S	Tous automates confondus	34	29,48	1,90	6,4	33	66,11	5,29	8,0	22	2,26	0,29	12,8	34	2,28	0,29	12,8
	Trinity Biotech Option	20	29,71	1,93	6,5	18	65,59	3,38	5,1	13	2,25	0,27	12,0	20	2,23	0,28	12,8

Commentaires

Le TCA du plasma 10B3 est allongé avec, selon les céphalines, des moyennes de 64,18 s (IL HemosIL SynthasIL APTT) à 88,06 s (Siemens Pathromtin SL), reflétant la différence de sensibilité de ces réactifs. Si l'on ne considère dans le tableau IV que les groupes comprenant céphaline et automate, les CV se répartissent entre 2,1 et 8,9 % (CV médian : 5 %) ; la céphaline Siemens Dade Actin FS présente néanmoins un CV franchement plus élevé (17,4 %), associé à une distribution des valeurs bimodale.

A la demande de l'Afssaps, des investigations ont été menées par Siemens afin d'expliquer ce phénomène. En l'état actuel des informations dont nous disposons, la variabilité des résultats avec les différents lots du réactif Siemens Dade Actin FS semble liée à la composition de l'échantillon de contrôle et limitée à des TCA élevés.

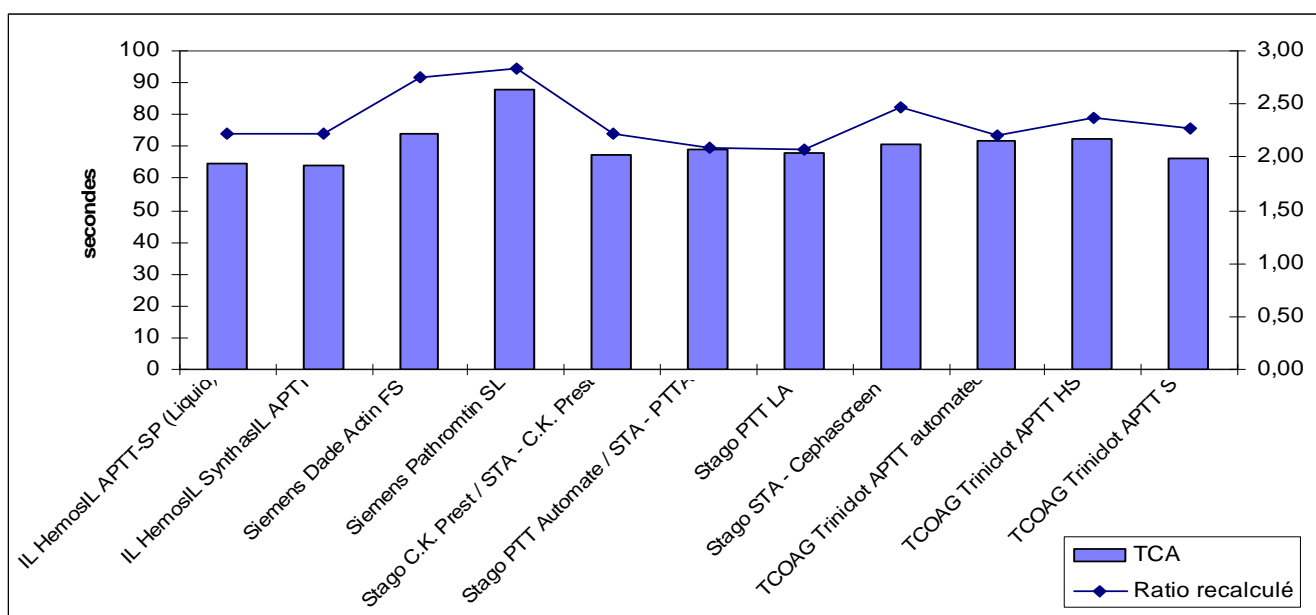
Quant aux témoins, les temps sont compris selon les céphalines entre 26,95 s (Siemens Dade Actin FS) et 32,99 s (Stago PTT Automate / STA – PTTA) ; il est à noter que moyennes, écart-types et CV (minimum : 3,2 % - maximum : 7,6 %) des temps témoins sont donnés à titre indicatif, les témoins pouvant être propres à chaque laboratoire.

Les ratios recalculés avec les données des laboratoires (TCA / temps témoin) sont superposables en termes de moyenne et de CV aux ratios rendus par les laboratoires. Le calcul a permis de disposer d'autant de résultats de ratios que de résultats de TCA. Les ratios recalculés vont de 2,07 (Stago PTT LA) à 2,84 (Siemens Pathromtin SL) et sont donc tous en faveur d'un allongement du TCA puisque supérieurs à 1,2 (figure 1).

Le CV toutes techniques du TCA est de 7,4 % et reflète, outre la dispersion globale des résultats, les différences de résultats entre les céphalines, inhérentes à la sensibilité spécifique de chaque réactif. En effet, les céphalines sont responsables d'un allongement du TCA spécifique de la cause de l'anomalie (déficit en facteur de coagulation, présence d'anticoagulant circulant ou d'héparine).

Cependant, on remarque que le CV de 7,4 % en 2010 est en diminution par comparaison à 9,8 % en 2008 (08HEM1) et 15,2 % en 1998 (98D), pour des moyennes correspondant à des TCA allongés, respectivement 68,4 s, 49,9 s et 57 s.

figure 1 – TCA de l'échantillon 10B3 et ratio recalculé



Evaluation des résultats individuels par des limites acceptables

Les limites acceptables appliquées lors de l'opération 10HEM2, déterminées en fonction des données des organismes d'évaluation externe de qualité (EEQ) étrangers, de la littérature et de l'état de l'art observé en France, figurent dans le tableau V.

tableau V – limites acceptables

Paramètre	Limites acceptables en %
TCA ratio recalculé	15 %

Echantillon 10B3 Dosage du fibrinogène

Définition de l'échantillon

L'échantillon 10B3 est un plasma lyophilisé d'origine humaine.

Les résultats des experts M-H. Horellou, Paris - M-F. Aillaud, Marseille - M. Alhenc-Gelas, Paris – J. P. Cambus, Toulouse - M. Wolf, Clamart – sont présentés dans le tableau VI.

tableau VI - résultats des experts

Expert	Réactif	Fibrinogène 10B3 (g/l)
Expert 1	Thrombine – Technique « maison »	3,08
Expert 2	SIEMENS Dade Thrombine	2,59
Expert 3	STAGO Fibriprest Automate/STA Fibrinogène/ STA FIB	3,00
Expert 4	SIEMENS Dade Thrombine	2,70
Expert 5	STAGO Fibriprest	2,79
Expert 6	SIEMENS Dade Thrombine	2,67
Moyenne		2,77

Résultats des participants

1 – Matériels et méthodes

Le nombre de participants est de 2622. La précédente opération (08HEM2) avait rassemblé 3107 laboratoires, on constate donc en 2 ans une diminution de 15,6 % de laboratoires pratiquant le dosage du fibrinogène.

Les 18 réactifs utilisés par les laboratoires figurent dans le tableau VII. La méthode de Clauss est la plus utilisée (79,9% des réactifs) devant la méthode « dérivé du TP » (18,6%). Les méthodes non fonctionnelles (immunologiques et par précipitation au sulfate d'ammonium) tendent à disparaître (respectivement 0,2% et 0,1% des réactifs). Les automates utilisés sont présentés dans le tableau VIII.

tableau VII - réactifs utilisés pour le dosage du fibrinogène

Réactifs	Effectif
Méthode de Clauss	2095 soit 79,9 %
IL HemosIL Fibrinogène C	108
IL QFA Thrombine (bovine)	2
MAXMAT FibriMax	6

SIEMENS Dade Thrombine	115
SIEMENS Multifibren U	36
SIEMENS Dade Fibrinogène Détermination	4
STAGO Fibriprest	166
STAGO Fibriprest Automate/STA Fibrinogène/ STA FIB	1553
TCOAG Triniclot Fibrinogène	104
TRINITY / BIOMERIEUX Fibriquick	1
Fibrinogène dérivé du TP	488 soit 18,6 %
IL HemosIL RecombiPlasTin 2 G	29
IL HemosIL TP FIB	14
IL HemosIL TP FIB HS	259
IL HemosIL TP FIB HS plus	186
Méthode immunologique	6 soit 0,2 %
SIEMENS N Antiserum Fg Neph. BN	1
SIEMENS Turbiquant Fibrinogène	5
Turbidimétrie par précipitation au sulfate d'ammonium	2 soit 0,1 %
BIODIRECT - Fibrinogène LDM (réf: RC 1232-01)	1
FUMOUCHE Turbox	1
Non précisé ou code erroné ou autres	31 soit 1,2 %
Total	2622

tableau VIII - automates et techniques utilisés pour le dosage du fibrinogène

Automates ou techniques	Effectif
FUMOUCHE Turbox /Turbox plus	1
IL ACL, Elite, Elite Pro (8000-9000)	510
IL ACL FUTURA	3
IL ACL TOP (500, CTS)	92
MAXMAT PL	11
SIEMENS / DADE BEHRING BCT / BCS	32
SIEMENS / DADE BEHRING CA	95
SIEMENS / DADE BEHRING Fibrintimer	4
SIEMENS / DADE BEHRING Turbitimer	3
SIEMENS Sysmex CS-2100i	4
STAGO ST4, ST888, START	282
STAGO STA,STAR,STACompact,Satellite	1419
TRINITY BIOTECH Coag a mate MTX / MDA	3
TRINITY BIOTECH Coag a mate RA4, XC, XC+	1
TRINITY BIOTECH Option	60
TRINITY BIOTECH Thrombolyzer	39
TRINITY BIOTECH AMELUNG AMAX	7
TRINITY BIOTECH AMELUNG KC	18
Epsilon	1
Agitation manuelle	6
Bain électromagnétique	7
Coagulomètre	5
Non précisé ou code erroné ou autres	19
Total	2622

2 – Résultats

Le taux de fibrinogène était situé dans la zone des valeurs physiologiques avec une moyenne générale à 2,82 g/l et un CV tous réactifs et automates confondus à 8,3 % (tableau IX). Les moyennes selon les groupes techniques (réactif / automate) vont de 2,531 à 3,018 g/l. La dispersion des résultats est variable d'un groupe technique à l'autre puisqu'on relève des CV allant de 5,2 % à 11,4 % (CV médian : 9,5 %).

tableau IX - Fibrinogène 10B3 : résultats

Réactifs	Automates	Fibrinogène 10B3 (g/l)			
		n	mTr	sTr	CVTr
Tous réactifs confondus	Tous automates confondus	2608	2,825	0,236	8,3
Méthode de Clauss					
IL HemosIL Fibrinogène C	Tous automates confondus	107	2,634	0,273	10,4
	IL ACL TOP (500, CTS)	53	2,577	0,267	10,4
	IL ACL, Elite, Elite Pro (8000-9000)	52	2,701	0,268	9,9
SIEMENS Dade Thrombine	Tous automates confondus	115	2,597	0,316	12,2
	SIEMENS DADE BEHRING CA	89	2,531	0,287	11,3
	STAGO STA,STAR,STACompact,Satellite	17	2,895	0,276	9,5
SIEMENS Multifibren U	Tous automates confondus	36	2,991	0,283	9,5
	SIEMENS DADE BEHRING BCT / BCS	30	2,983	0,292	9,8
STAGO Fibriprest	Tous automates confondus	165	2,861	0,353	12,4
	STAGO ST4, START	109	2,851	0,325	11,4
	STAGO STA,STAR,STACompact,Satellite	21	2,789	0,200	7,2
STAGO Fibriprest Automate/STA Fibrinogène/ STA FIB	Tous automates confondus	1546	2,807	0,173	6,1
	STAGO ST4, START	167	2,832	0,238	8,4
	STAGO STA,STAR,STACompact,Satellite	1361	2,806	0,168	6,0
TCOAG Triniclot fibrinogène	Tous automates confondus	104	2,767	0,272	9,8
	Trinity Biotech Option	48	2,801	0,288	10,3
	Trinity Biotech Thrombolyzer	38	2,758	0,247	9,0
Fibrinogène dérivé du TP					
IL HemosIL RecombiPlasTin 2 G	Tous automates confondus	29	2,967	0,215	7,2
	IL ACL TOP (500, CTS)	19	3,018	0,156	5,2
IL HemosIL TP FIB	Tous automates confondus	14	2,833	0,314	11,1
IL HemosIL TP FIB HS	Tous automates confondus	259	2,992	0,290	9,7
	IL ACL, Elite, Elite Pro (8000-9000)	254	2,989	0,287	9,6
IL HemosIL TP FIB HS plus	Tous automates confondus	185	2,949	0,266	9,0
	IL ACL, Elite, Elite Pro (8000-9000)	183	2,950	0,267	9,1

Commentaires

Les opérations sur le dosage du fibrinogène de ces dernières années (tableau X) montrent une tendance à l'amélioration de la dispersion toutes techniques. En effet, entre 2006 et 2010, pour un échantillon de l'ordre de 2,8 g/l de fibrinogène, le CV est passé de 10,1 % à 8,3 %.

tableau X - Résultats du fibrinogène en 2003, 2006, 2008 et 2010

Année	Opération - échantillon	Nb laboratoires	Moyenne (g/l)	CV (%)
2003	03HEM1 – 03A3	3540	5,69	12,6
2006	06HEM1 – 06A3	3292	2,85	10,1
2006	06HEM2 – 06B3	3060	0,70	12,2
2008	08HEM2 – 08B3	3106	3,34	9,0
2010	10HEM2 – 10B3	2622	2,83	8,3

Evaluation des résultats individuels par des limites acceptables

Les limites acceptables appliquées lors de l'opération 10HEM2, déterminées en fonction des données des organismes d'évaluation externe de qualité (EEQ) étrangers, de la littérature et de l'état de l'art observé en France, figurent dans le tableau XI.

tableau XI – limites acceptables

Paramètre	Limites acceptables en %
Fibrinogène	20 %

Echantillon 10BH Dosage des hémoglobines A2 et F

Définition des échantillons

L'échantillon provenait de sang frais natif d'un sujet atteint de thalassémie.

Les résultats des experts J. Bardakdjian-Michau, Créteil – C. Badens, Marseille - R. Couque, Paris – P. Maboudou, Lille – A.M. Soummer – Nice – sont présentés dans le tableau XXII.

tableau XXII – résultats des experts

Expert	Réactif	HbA2 (%)	HbF (%)
Expert 1	BIORAD Variant II beta thal Dual programm	5,9	21,5
Expert 2	BIORAD Variant II beta thal Dual programm	5,9	17,9
Expert 3	BIORAD Variant béta thalassemia short programm	5,7	16,9
	SEBIA Kit Capillarys Hémoglobine	5,7	16,8
Expert 4	BIORAD Variant II beta thal Dual programm	5,9	17,9
	BIORAD Variant béta thalassemia short programm	5,7	17,8
Expert 5	BIORAD Variant II beta thal Dual programm	6,4	17,2

Résultats des participants

Une vingtaine de laboratoires n'a pas pu pratiquer le dosage des hémoglobines car l'échantillon 10BH qu'ils ont reçu était coagulé. Ce phénomène ne s'est pas présenté sur l'ensemble du lot puisque 196 laboratoires ont toutefois renvoyé leurs résultats (HbA2 et /ou HbF). Une dizaine d'entre eux ont signalé la présence de micro-caillots et ont rendu des résultats néanmoins cohérents avec l'ensemble des résultats. Avec 220 laboratoires qui auraient pu pratiquer le dosage des hémoglobines, on note une baisse de 17 % de laboratoires effectuant ces analyses par rapport à 2008.

La date de l'analyse des échantillons a été recueillie : 54 % des dosages ont été effectués au cours des 3 jours suivant l'envoi des échantillons et 88 % dans les 9 jours.

1 – Réactifs

Les réactifs et techniques utilisés par les participants sont présentés dans le tableau XXIII.

tableau XXIII – réactifs utilisés pour le dosage de l'hémoglobine A2 et de l'hémoglobine F

Réactifs	HbA2	HbF
Electrophorèse en gel	65 (33,2 %)	65 (33,5 %)
BECKMAN COULTER Hb (Paragon) EP (ph alcalin)	1	1
ELITECH / HELENA Kit Titan Hb-alc	2	2
ELITECH / HELENA SAS-1 Hb alcaline	3	2
ELITECH / HELENA SAS-3 Hb alcaline	1	1
SEBIA Hydragel (7/15) Hb	44	45
SEBIA Hydragel Hémoglobine K20	14	14
Electrophorèse capillaire	59 (30,1 %)	58 (29,9 %)
SEBIA Kit Capillarys Hémoglobine	44	43
SEBIA Kit Minicap Hémoglobine	15	15
Chromatographie sur microcolonne	2 (1,0 %)	
ELITECH / HELENA Coffret béta-thal HbA2	2	
Chromatographie Liquide Haute Performance	68 (34,7 %)	68 (35,0 %)
BIORAD Variant béta thalassemia short programm	8	8
BIORAD Variant II beta thal Dual programm	26	26
BIORAD Variant II beta thal short programm	1	1
BIORAD D-10 HbA2/HbF/HbA1c Dual kit programm	26	26
MENARINI HA-8160 mode diabète et thalassémie	2	2
TOSOH BIOSCIENCES HLC 723 G7	3	3
TOSOH BIOSCIENCES HLC 723 G8	2	2
Résistance à la dénaturation alcaline		2 (1,0 %)
Technique de Betke		2
Non précisé	2	1
<i>Total</i>	196	194

2 – Résultats de l'hémoglobine A2

Les résultats des 196 participants sont présentés dans le tableau XXIV.

tableau XXIV – résultats du dosage de l'hémoglobine A2

Réactif HbA2	10BH			
	n	mTr (%)	sTr (%)	CVTr (%)
Ensemble des résultats	190	5,61	0,65	11,6
Electrophorèse en gel				
SEBIA Hydragel (7/15) Hb	44	5,39	0,81	15,0
SEBIA Hydragel Hémoglobine K20	13	5,35	1,28	23,9
Electrophorèse capillaire				
SEBIA Kit Capillarys Hémoglobine	43	5,55	0,31	5,5
SEBIA Kit Minicap Hémoglobine	14	5,72	0,34	5,9
Chromatographie Liquide Haute Performance				
BIORAD D-10 HbA2/HbF/HbA1c Dual kit programm	25	5,91	0,54	9,1
BIORAD Variant II beta thal Dual programm	25	5,78	0,35	6,0

3 – Résultats de l'hémoglobine F

Les résultats des 194 participants sont présentés dans le tableau XXV.

tableau XXV – résultats du dosage de l'hémoglobine F

Réactif HbF	10BH			
	n	mTr (%)	sTr (%)	CVTr (%)
Ensemble des résultats	189	17,62	1,59	9,0
Electrophorèse en gel				
SEBIA Hydragel (7/15) Hb	45	17,55	1,87	10,6
SEBIA Hydragel Hémoglobine K20	14	16,76	3,13	18,7
Electrophorèse capillaire				
SEBIA Kit Capillarys Hémoglobine	40	18,29	0,66	3,6
SEBIA Kit Minicap Hémoglobine	15	17,91	0,74	4,1
Chromatographie Liquide Haute Performance				
BIORAD D-10 HbA2/HbF/HbA1c Dual kit programm	25	16,49	1,12	6,8
BIORAD Variant II beta thal Dual programm	24	17,61	0,65	3,7

Commentaires

En ce qui concerne les techniques utilisées, on note une évolution nette depuis 2002 (figures 2 et 3). Parallèlement à la diminution du nombre de laboratoires pratiquant le dosage des hémoglobines A2 et F, on constate que les techniques se répartissent en 2010 en 3 groupes équivalents : électrophorèse en gel, chromatographie liquide haute performance (HPLC) et électrophorèse capillaire. La régression de l'utilisation de l'électrophorèse en gel est en accord avec recommandations SFBC (1).

figure 2 – évolution de l'utilisation des techniques de dosage de l'hémoglobine A2

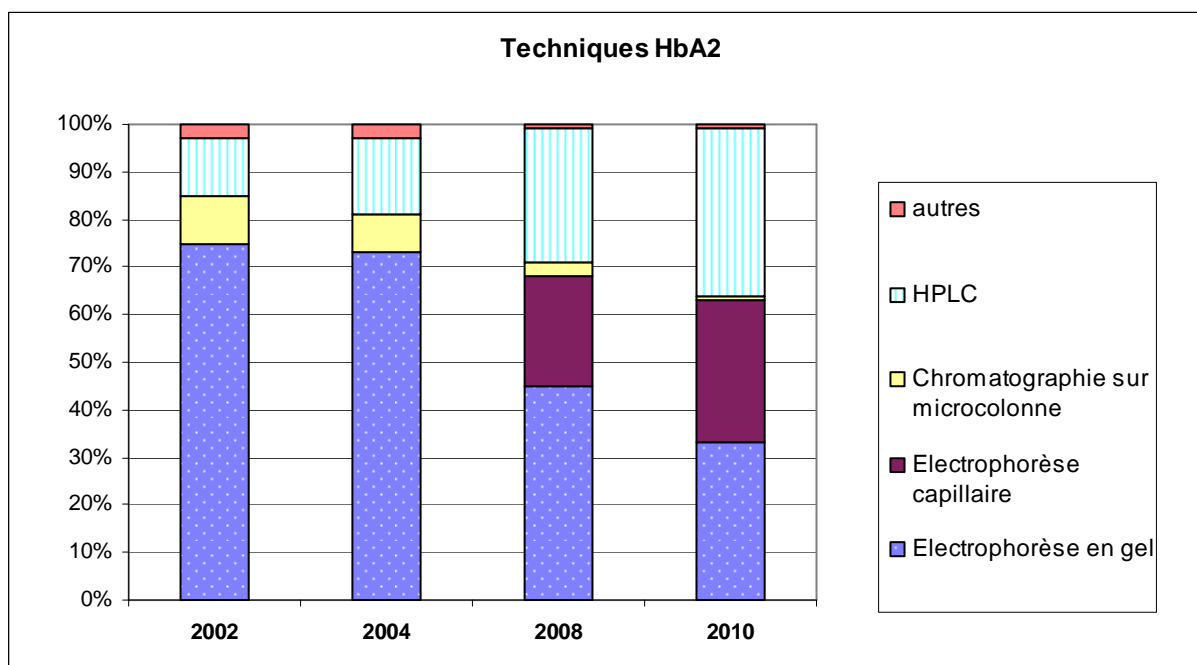
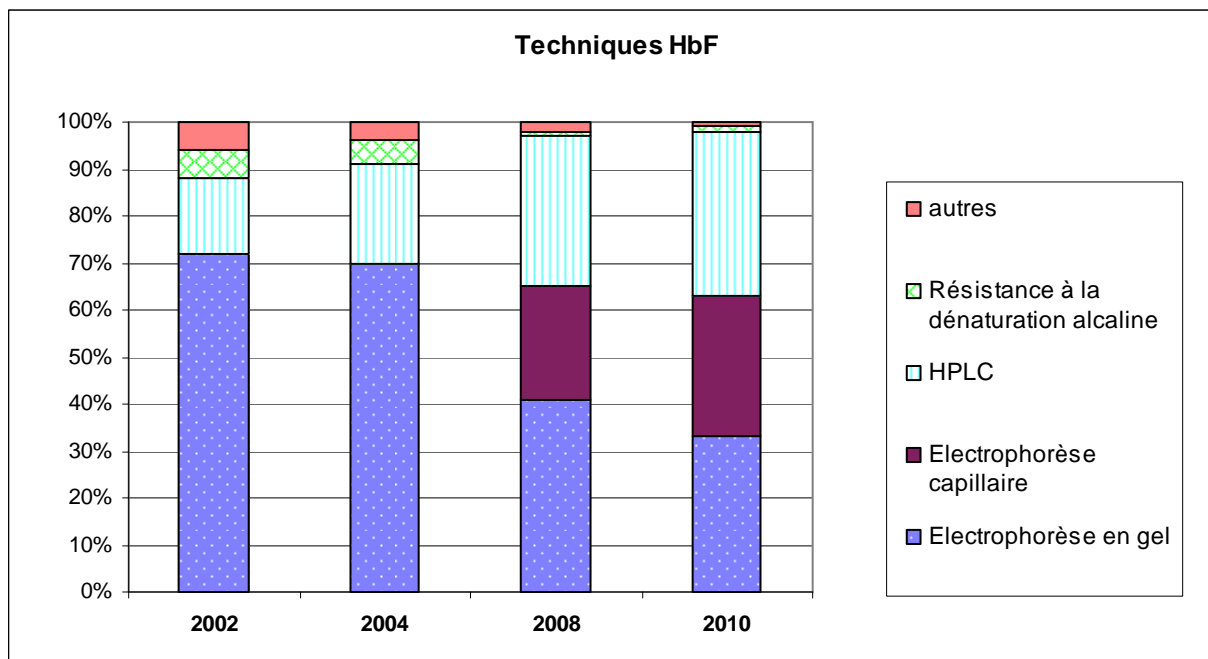


figure 3 – évolution de l'utilisation des techniques de dosage de l'hémoglobine F



Résultats

Malgré la vingtaine d'échantillons coagulés, les résultats rendus ont fait l'objet des calculs statistiques habituels. Les moyennes toutes techniques obtenues sont quasiment identiques à celle des experts. Comparés aux résultats de l'opération de 2008 qui comportait un échantillon de même niveau pour l'HbA2 (mTr=5,13 % et CVTr=11,8 %), les résultats de 2010 sont du même ordre de grandeur (mTr=5,61 % et CVTr=11,6 %).

La dispersion des différents réactifs est comparable à celle de 2008 : en HPLC les CV des techniques sont inférieurs à 10 %, en électrophorèse capillaire inférieurs à 6 %, alors qu'ils sont supérieurs ou égaux à 15 % en électrophorèse en gel.

Cependant ces résultats sont rendus sous réserve et les laboratoires ne sont pas évalués.

Hémoglobine A2 :

Pour l'échantillon 10BH, le taux d'HbA2 (moyenne = 5,61 %) correspond à un taux supérieur à la normale (valeur normale : 2,1 à 3,2 %). En HPLC les CV des techniques sont inférieurs à 10 %, voire inférieurs à 6 % en électrophorèse capillaire, alors qu'ils sont supérieurs ou égaux à 15 % en électrophorèse en gel.

Hémoglobine F :

Le taux d'HbF dans l'échantillon 10BH (moyenne = 17,62 %) correspond à une valeur élevée chez l'adulte. Là aussi, HPLC et électrophorèse capillaire montrent une dispersion plus faible (CV entre 3,6 et 6,8 %) que l'électrophorèse en gel avec laquelle les CV sont supérieurs à 10 %.

Les dosages de l'HbA₂ et de l'HbF par intégration à partir de l'électrophorèse en gel ne sont pas acceptables (1), la méthode n'étant pas suffisamment précise.

Les dosages sont réalisables par la chromatographie liquide haute performance ou l'électrophorèse capillaire, et pour l'HbA₂, en chromatographie sur microcolonne et pour l'HbF, avec la méthode de Betke.

Bibliographie

(1) Groupe de travail SFBC « recommandations dans le domaine des diagnostics des hémoglobinopathies » : J. Bardakdjian-Michau, J.L. Dhondt, R. Ducrocq, F. Galactéros, A. Guyard, F.X. Huchet, A. Lahary, D. Lena-Russo, P. Maboudou, M.L. North, C. Prehu, A.M. Soummer, M. Vershelde, H. Wajcman. « Bonnes pratiques de l'étude de l'hémoglobine ». Annales de Biologie Clinique, juillet-août 2003, vol. 61, n°4, p401-409.

Echantillon 10BF Frottis sanguin

Définition de l'échantillon

L'échantillon 10BF, frottis sanguin coloré au MGG, provenait d'un patient qui présentait une leucémie aiguë myéloïde (figure 4). Les résultats de la formule sanguine sont présentés dans le tableau XXVI.

Les laboratoires disposaient du cas clinique suivant :

Mr G. F., né en 1967, consulte son médecin traitant pour un purpura des membres inférieurs d'apparition récente. Une NFS est pratiquée et révèle une thrombopénie à 13 G/L avec hyperleucocytose à 40 G/L et anémie à 10,2 g/dl. Le patient reçoit une transfusion de concentré plaquettaire aux urgences.

A l'admission en hématologie, l'examen clinique note de petites adénopathies sous-maxillaires bilatérales et une hypertrophie gingivale. La NFS montre : Leucocytes : 35 G/L, Plaquettes (après transfusion) : 59 G/L, Hb : 9,9 g/dl, Hématies : 3,47 T/L, VGM : 93 fl, CCMH : 30,7 %, Réticulocytes : 40,4 G/L.

L'automate ne rend pas de formule. Les principales alarmes sont : blastes?, granuleux immatures, thrombopénie, anémie.

Les experts suivants ont examiné le frottis 10BF : N. Casadevall, Paris – Ch. Marzac, Paris – V. Baccini, Marseille – V. Bardet, Paris – J.X. Corberand, Toulouse – C. Mathiot, Paris – C. Settegrana, Paris.

tableau XXVI - résultats attendus

	Valeurs cibles (%)
Polynucléaires neutrophiles	11
Polynucléaires éosinophiles	1
Polynucléaires basophiles	0
Lymphocytes	13
Monocytes	2
Myélémie / précurseurs granuleux	1
Blastes	72
Erythroblastes	0

Commentaires attendus : corps d'Auer, neutrophiles hyposegmentés, neutrophiles hypogranuleux, cellules blastiques

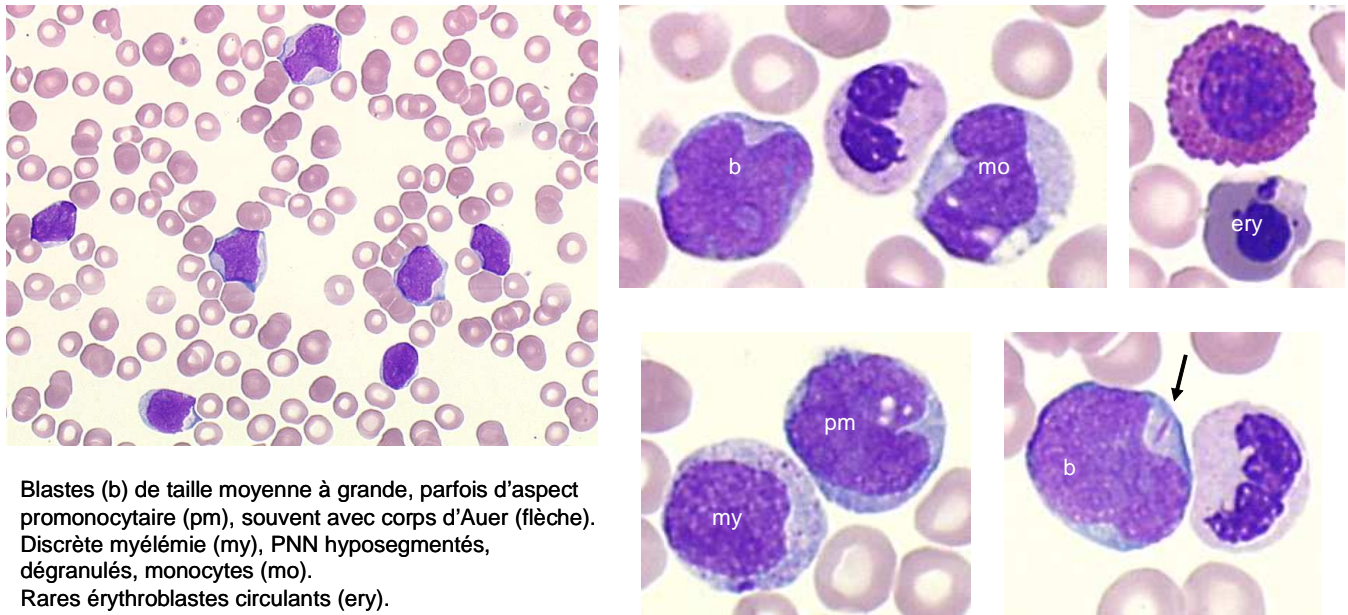
Réponse attendue : Leucémie aiguë myéloïde, Leucémie aiguë monocyttaire

Réponses acceptables : Leucémie aiguë autre (ni promyélocytaire, ni lymphoblastique)

Remarques : La présence de grands blastes non granuleux mais présentant un corps d'Auer unique dans 2 à 4 % des éléments permettait de porter sans ambiguïté le diagnostic de leucémie aiguë myéloïde. Cette population représentait environ 75% des éléments. Les autres éléments, minoritaires, étaient constitués de petits lymphocytes matures sans particularité et de polynucléaires présentant des signes de dysgranulopoïèse (hyposegmentation, dégranulation). Le contexte clinique (hypertrophie gingivale) faisait suspecter une différenciation monocyttaire peu évidente morphologiquement.

En présence de blastes une recherche minutieuse de corps d'Auer doit toujours être effectuée.

figure 4 – éléments caractéristiques du frottis 10BF



Blastes (b) de taille moyenne à grande, parfois d'aspect promonocytaire (pm), souvent avec corps d'Auer (flèche). Discrète myélémie (my), PNN hyposégmentés, dégranulés, monocytes (mo). Rares érythroblastes circulants (ery).

Résultats des participants

1 – Analyse des réponses

Le frottis 10BF a été analysé par 3003 laboratoires. Le bordereau-réponse permettait de rendre la formule sanguine, de donner 1 à 4 commentaires (à choisir dans une liste pré-établie) sur l'aspect des 3 lignées cellulaires, et de formuler 1 ou 2 hypothèses diagnostiques à choisir également dans une liste pré-établie. Les différents types de réponses sont détaillés dans le tableau XXVII.

tableau XXVII – types de réponses

Formule	Commentaires	Hypothèses diagnostiques	Nombre de laboratoires
X	X	X	2917
X		X	61
X	X		12
X			11
	X	X	2
		Total	3003

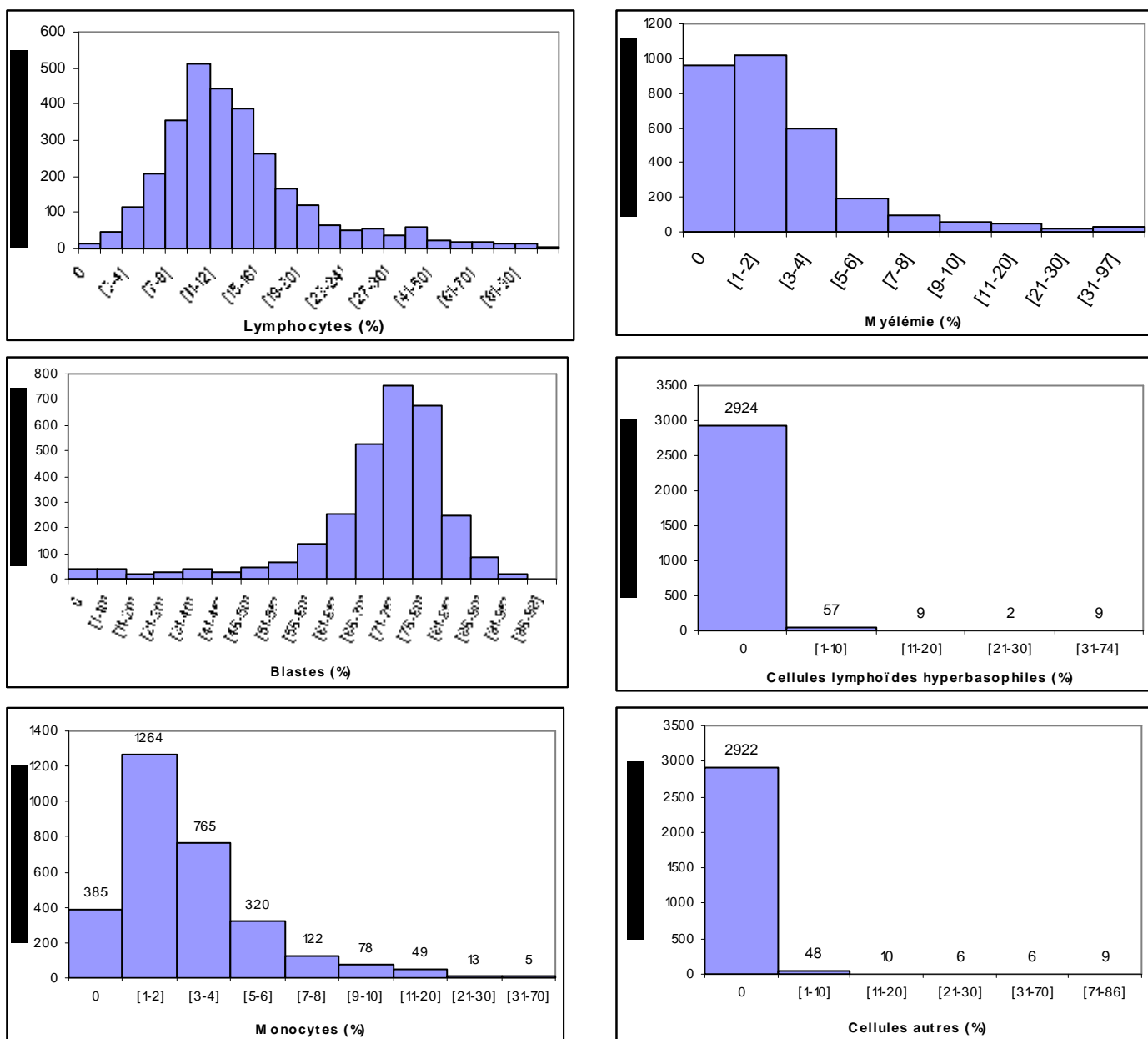
2 – Formule sanguine

Les résultats des participants figurent dans le tableau XXVIII. Les histogrammes de distribution des résultats des participants pour les lymphocytes, blastes, monocytes, myélémie, cellules lymphoïdes hyperbasophiles et cellules autres sont présentés sur la figure 5.

tableau XXVIII – résultats des participants

	n	Médiane (%)	Intervalle interquartile (%)	n	Moyenne (%)	CV (%)
Polynucléaires neutrophiles	2971	9	8 – 11	2961	9,4	30,7
Polynucléaires éosinophiles	2971	1	0 – 1			
Polynucléaires basophiles	2971	0	0 – 0			
Lymphocytes	2971	12	9 – 15	2843	11,9	44,5
Monocytes	2971	2	1 – 4			
Cellules lymphoïdes hyperbasophiles	2971	0	0 – 0			
Myélémie / précurseurs granuleux	2971	2	0 – 3			
Blastes	2971	73	66 – 78	2856	72,3	11,6
Autres	2971	0	0 – 0			
Erythroblastes	1836	1	0 - 2			

figure 5 : histogramme de distribution des lymphocytes, blastes, monocytes, myélie, cellules lymphoïdes hyperbasophiles et cellules autres



3 – Commentaires descriptifs

Le bordereau réponse offrait la possibilité de faire quatre commentaires descriptifs sur les trois lignées cellulaires. Le nombre de laboratoires ayant fait au moins un commentaire est de 2931 ; leur répartition figure dans le tableau XXIX.

Les tableaux XXX, XXXI et XXXII listent les commentaires cités par les laboratoires pour chacune des trois lignées cellulaires.

tableau XXIX - nombre de commentaires descriptifs du frottis 10BF

Nombre de commentaires	Nombre de laboratoires
1	365
2	828
3	762
4	976

tableau XXX - commentaires descriptifs du frottis 10BF : hématies

Commentaires : hématies	Nombre de laboratoires
Anisocytose	725
Poïkilocytose	365
Hypochromie	250
Erythroblastes circulants	231
Dacryocytes	201
Schizocytes	177
Hématies en rouleaux	110
Ponctuations basophiles	101
Anisochromasie	58
Corps de Jolly	26
Polychromatophilie	22
Hématies cibles	17
Ecchinocytes	9
Microcytose	6
Acanthocytes	6
Macrocytose	5
Ovalocytes	2
Corps de Heinz	2
Sphérocytes	1
Elliptocytes	1
Stomatocytes	1
Hématies falciformes	1
Anneaux de Cabot	1
Double population	1
Autres anomalies érythrocytaires	1
Parasite intraérythrocytaire	1

tableau XXXI - commentaires descriptifs du frottis 10BF : plaquettes

Commentaires : plaquettes	Nombre de laboratoires
Autres anomalies plaquettaires	25
Macroplaquettes	15
Mégacaryocyte circulant	3
Agrégats plaquettaires	2

tableau XXXII - commentaires descriptifs du frottis 10BF : leucocytes

Commentaires : leucocytes	Nombre de laboratoires
Corps d'Auer	2299 (76,6 %)
Cellules blastiques	1840 (61,3 %)
Myélémie/précurseurs granuleux	498 (16,6 %)
Neutrophiles hyposegmentés	308 (10,3 %)
Promonocytes ou monocytes immatures	262
Neutrophiles hypogranuleux	256
Corps d'Auer en fagots	74
Ombres de Gümprrecht	58
Cell.lymphoïdes encochées ou noyau irrégulier	54
Autres cellules lymphoïdes anormales	35
Cellules lymphoïdes hyperbasophiles	33
Prolymphocytes (nucléole unique évident)	29
Neutrophiles autres anomalies	24
Immunoblastes	19
Lymphocytes binucléés	11
Grands lymphocytes granuleux	9

Neutrophiles hypersegmentés	8
Anomalies des éosinophiles	7
Lymphocytes villeux	6
Neutrophiles vacuolisés	5
Cellules de Sézary	4
Cellules plasmocytaires normales ou anormales	3
Neutrophiles corps de Döhle	1
Neutrophiles hypergranuleux	1
Anomalies des basophiles	1

■ Commentaire attendu

4 – Hypothèses diagnostiques

Les laboratoires pouvaient émettre 2 hypothèses diagnostiques dans un ordre décroissant de probabilité : 2980 laboratoires ont posé au moins un diagnostic. Le nombre de participants ayant rendu une seule hypothèse est de 1362 et deux hypothèses de 1618.

Le tableau XXXIII présente par ordre de fréquence l'ensemble des hypothèses diagnostiques émises ainsi que les hypothèses considérées comme les plus probables par les laboratoires.

tableau XXXIII - hypothèses diagnostiques émises sur le frottis 10BF

Diagnostic	Ensemble des hypothèses diagnostiques	Hypothèse diagnostique la plus probable
Leucémie aiguë myéloïde	2507 (83,5 %)	2192
Leucémie aiguë monocyttaire	880 (29,3 %)	423
Leucémie aiguë autre (ni promyélocytaire ni lymphoblastique)	546 (18,2 %)	40
Leucémie aiguë promyélocytaire	316	122
Leucémie aiguë lymphoblastique	173	128
Leucémie lymphoïde chronique	29	23
Phase leucémique de lymphome (autre type)	19	5
Leucémie prolymphocytaire	18	7
Leucémie/lymphome de l'adulte (ATLL)	16	7
Leucémie lymphoïde chronique "mixte"	12	5
Lymphome à cellules du manteau	12	6
Leucémie myéloïde chronique (phase accélérée)	12	5
Syndrome myélodysplasique	10	1
Leucémie myélomonocytaire chronique	9	5
Syndrome myéloprolifératif (autre type)	7	2
Lymphome folliculaire	4	3
Anémie (autre type)	4	
Leucémie myéloïde chronique (phase chronique)	3	1
Anomalies prédominantes des cellules lymphoïdes	3	1
Myélémie	3	
Hémopathie lymphoïde chronique (autre type)	2	
Lymphome à grandes cellules	2	
Anémie microcytaire hypochrome	2	1
Lymphome splénique à lymphocytes villeux	1	
Lymphocytose non spécifique	1	
Syndrome mononucléosique	1	1
Lymphocytose à lymphocytes binucléés	1	
Thrombocytémie essentielle	1	
Monocytose	1	
Code erroné	3	2

■ Diagnostic attendu

■ Diagnostic acceptable

■ Diagnostic inapproprié

Diagnostic erroné : Toutes les hypothèses diagnostiques différentes des hypothèses attendues, acceptables ou inappropriées sont considérées comme erronées (à l'exception de « anémie » et « myélémie »).

5 – Bilan des réponses au frottis et score

Le premier élément marquant de ce frottis était la présence de blastes en grande quantité (moyenne de 72 % pour les experts et les laboratoires). De ce fait, les deux populations habituellement majoritaires, polynucléaires neutrophiles et lymphocytes, étaient proches de 10 %.

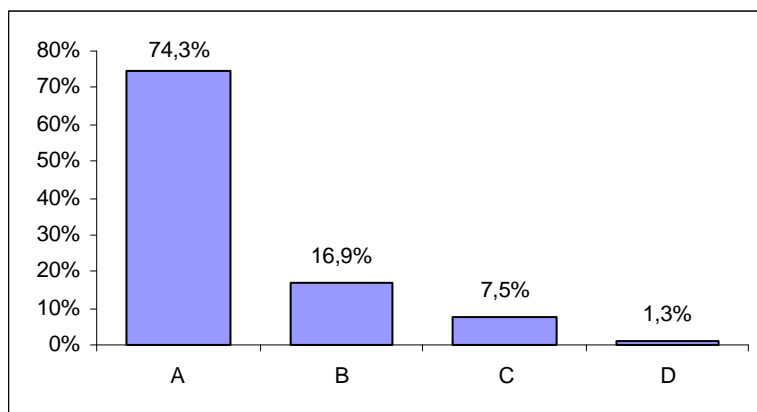
Le deuxième élément marquant, fondamental pour l'orientation diagnostique, était la présence de corps d'Auer dans les blastes. L'observation des corps d'Auer aurait dû permettre d'identifier sans faute les blastes en tant que tels et éviter de classer ces cellules comme lymphocytes, cellules lymphoïdes hyperbasophiles, « myélémie » ou cellules autres. Ainsi, 2299 laboratoires (76,6 %) ont cité le commentaire FD57 « Corps d'Auer » et 1840 (61,3 %) le commentaire FD55 « cellules blastiques », quoique redondant avec le résultat de la formule. Les signes de dysgranulopoïèse « neutrophiles hyposegmentés » ou « neutrophiles hypogranuleux » ont été mentionnés par 485 laboratoires.

Le diagnostic « Leucémie aiguë monocyttaire », compte tenu du contexte clinique (hypertrophie gingivale), a été considéré comme attendu à côté du diagnostic « Leucémie aiguë myéloïde ». Un au moins de ces deux diagnostics a été rendu par 2750 laboratoires soit 91,6 % des laboratoires participants.

Afin d'évaluer dans leur globalité, les résultats des frottis sanguins, il a été établi un score prenant en compte pour chaque laboratoire le pourcentage de blastes et de lymphocytes, les commentaires et les hypothèses diagnostiques. Les critères étaient un compte de blastes > 50 %, de lymphocytes < 25 %, la présence de corps d'Auer et, dans une moindre mesure, la présence de polynucléaires neutrophiles hyposegmentés ou hypogranuleux. Enfin, le score prenait en compte le meilleur des deux diagnostics rendus, les diagnostics étant cotés (de 5 à 1) dans l'ordre suivant « Leucémie aiguë myéloïde », « Leucémie aiguë monocyttaire », « Leucémie aiguë autre (ni promyélocytaire ni lymphoblastique) », « Leucémie aiguë promyélocytaire », « Leucémie aiguë lymphoblastique ». Les autres diagnostics rendus, trop éloignés de la pathologie considérée, n'ont pas été cotés.

L'application de ce score a permis d'évaluer les réponses des laboratoires en A (Bonne réponse), B (Réponse acceptable), C (Réponse à contrôler) et D (Réponse erronée). La répartition des évaluations attribuées à chaque laboratoire est présentée sur la figure 6. Une évaluation A ou B a été obtenue par 91,2 % des laboratoires. Les 40 laboratoires ayant obtenu D ont rendu moins de 50 % de blastes, plus de 25 % de lymphocytes, ni corps d'Auer ni signes de dysgranulopoïèse et aucun des cinq diagnostics de leucémie aiguë cités ci-dessus.

figure 6 : répartition des évaluations



Commentaires

Les leucémies aiguës sont des pathologies rarement rencontrées en ville car ces patients ne sont traités que dans des services hospitaliers. Cependant le diagnostic le plus précoce possible est indispensable pour optimiser la prise en charge de ces patients. Il est donc capital que les biologistes sachent identifier formellement des blastes et donner une première orientation sur leur origine cellulaire. Dans ce cas, les corps d'Auer sont faciles à trouver et doivent être mentionnés par le laboratoire. Ils signent des blastes myéloïdes.

Concernant les blastes, il existe deux risques d'erreur d'interprétation dans ce cas :

- évoquer une leucémie aiguë promyélocytaire hypogranulaire, mais les noyaux n'ont pas la forme caractéristique en « aile de papillon » et les corps d'Auer ne signent pas une LAM3 (leucémie promyélocytaire) ;
- évoquer une leucémie aiguë monoblastique devant le contexte d'hypertrophie gingivale et la présence de quelques blastes irréguliers et de grande taille.

Dans ces deux cas, il n'y aura pas de conséquence grave pour le patient orienté de toute façon en hématologie. Ce frottis présente également des signes de dysgranulopoïèse avec hyposegmentation nucléaire, hypercondensation de la chromatine et parfois dégranulation des polynucléaires neutrophiles. Ces anomalies sont nettes et il convient de les signaler dans le compte-rendu. Cependant, l'absence de mention de ces anomalies ne changera pas l'attitude face au patient qui consiste à l'adresser en urgence dans un service d'hématologie.

En résumé, il paraît indispensable que soient signalés les blastes avec corps d'Auer et d'évoquer une leucémie aiguë myéloïde non LAM3.

Conclusion

L'opération 10HEM2 qui comportait 4 échantillons a rassemblé au total 3699 participants.

Concernant le TCA (échantillon pathologique), les résultats sont satisfaisants avec des CV intra-techniques inférieurs à 10 % tant pour le TCA que pour l'expression en ratio par rapport au témoin.

Le dosage du fibrinogène montre, pour une moyenne générale à 2,82 g/l, un CV tous réactifs et automates confondus à 8,3 % et des CV intra-techniques de 5,2 % à 11,4 %.

Quoique les résultats des hémoglobines A2 et F aient été rendus sous réserve, la dispersion des différents réactifs est comparable à celle de 2008 : CV inférieurs à 10 % en HPLC et inférieurs à 6 % en électrophorèse capillaire, mais supérieurs ou égaux à 15 % en électrophorèse en gel. Cependant, l'électrophorèse en gel qui était utilisée par les trois-quarts des laboratoires en 2004 ne l'est plus que par un tiers en 2010.

Le frottis sanguin, dont la réponse attendue au diagnostic était Leucémie aiguë myéloïde ou Leucémie aiguë monocyttaire, était caractérisé par la présence d'une majorité de blastes ainsi que de quelques petits lymphocytes matures et quelques polynucléaires présentant des signes de dysgranulopoïèse. La présence de corps d'Auer dans les blastes était un élément fondamental à rechercher et signaler. L'évaluation des laboratoires, prenant en compte notamment ces critères, a montré 74 % de « bonne réponse » (évaluation A) et 17 % de « réponse acceptable » (évaluation B).