

Annales du Contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie Médicale

Ac anti-VIH et VHC (dépistage),
Ac anti-CMV (IgG et IgM)
Sérologie anti-EBV : Ac hétérophiles, Ac anti-VCA, Ac
anti-EA, Ac-anti-EBNA.

Isabelle HELIAS (Afssaps)

Michèle MANIEZ-MONTREUIL (Lille) et Jean-Marie SEIGNEURIN (Grenoble)

Expédition : 26 mars 2003

Clôture : 21 avril 2003

Edition des compte-rendus individuels : 18 juillet 2003

Paramètres contrôlés : **03VA1** Ac anti-VIH et Ac anti-VHC (dépistage) Ac anti-CMV (IgG ou totaux et IgM)

03VA2 et 03VA3 Ac hétérophiles, Ac anti-VCA (IgG ou totaux et IgM) ; Ac anti-EA

(IgG.ou totaux et IgM), Ac anti-EBNA(IgG ou totaux) ; Ac anti-EBV (IgG ou totaux et IgM)

Nombre de laboratoires concernés* : 3943

Nombre de laboratoires participants** : 3675

* 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 portait sur les analyses suivantes : Ac anti-VIH et Ac anti-VHC (dépistage) Ac anti-CMV (IgG ou totaux) et IgM, et sérologie de la mononucléose avec les Ac hétérophiles, Ac anti-VCA (IgG ou totaux et IgM), Ac anti-EA (IgG ou totaux et IgM), Ac anti-EBNA (IgG ou totaux), Ac anti-EBV (IgG ou totaux et IgM).

Par ailleurs, un questionnaire était présenté avec 3 profils sérologiques pouvant être rencontrés dans une infection par le virus Epstein-Barr (EBV), et appelait des interprétations biologiques de la part des biologistes.

Les résultats concernant l'échantillon 03VA1 (Ac anti-VIH et Ac anti-VHC (dépistage) Ac anti-CMV (IgG ou totaux et IgM) sont satisfaisants avec des % de bonnes réponses de plus de 99% pour les Ac anti-VIH, VHC et CMV de type IgG, un peu moindre pour les Ac anti-CMV IgM (98%) cela peut s'expliquer par un taux faible en anticorps de l'échantillon proche du seuil de détection de certaines techniques.

Concernant les échantillons 03VA2 et 03VA3, les résultats sont satisfaisants (% de bonnes réponses allant de 95,5 à 97,5% pour les paramètres suivants : Ac hétérophiles, Ac anti-VCA (IgG ou totaux), Ac anti-EBNA (IgG ou totaux), Ac anti-EBV IgG ou totaux. Cependant, les % de bonnes réponses ne sont que de 82,4% et 75,8% pour la recherche des Ac anti-VCA et EBV de type IgM et des Ac anti-EA-IgG ou totaux.

Enfin, les résultats des Ac anti-EA de type IgM sont inexploitable, le taux d'Ac étant trop près du seuil des techniques utilisées.

Echantillon 03VA1

Ac anti-VIH et Ac anti-VHC (dépistage), Ac anti-CMV IgG ou totaux et IgM

Définition de l'échantillon

L'échantillon 03VA1 a été préparé à partir d'un pool de plasma défibriné d'origine humaine. Il a été envoyé sous forme liquide.

Ont participé à l'évaluation des échantillons les experts suivants : Madame Maniez-Montreuil (EFS Lille) et Madame Syria Laperche (INTS PARIS) - (Tableau I)

tableau I - résultats des experts

Paramètre	Ac anti-VIH (Dépistage)	Ac anti-VHC (Dépistage)	Ac anti-CMV IgG ou totaux	Ac anti-CMV IgM
Réactif	ORTHO HIV ½ Ab Capture Elisa	ABBOTT Axsym HCV 3.0	DADE BEHRING Enzygnost anti-CMV G+M	
Résultat	<u>Présence d'Ac anti-VIH</u>	<u>Absence d'Ac anti-VHC</u>	<u>Présence d'Ac totaux anti-CMV</u>	
Ratio	16,57	0,35	5,5	
Réactif	BIORAD Genscreen HIV Plus Ag/Ab	ORTHO HCV 3.0 Elisa Test System Enhanced SAve	DADE BEHRING Enzygnost anti-CMV G	BIOMEDICAL Diag CMV-IgM-ELA PKS MEDAC
Résultat	<u>Présence d'Ac anti-VIH</u>	<u>Absence d'Ac anti-VHC</u>	<u>Présence d'Ac anti-CMV IgG</u>	<u>Présence d'Ac anti-CMV IgM</u>
Ratio	22,33	0,02	3,46	4,93
Réactif	DADE BEHRING	BIORAD Monolisa anti-HCV Plus version 2	ABBOTT CMV IgG	
Résultat	<u>Présence d'Ac anti-VIH</u>	<u>Absence d'Ac anti-VHC</u>	<u>Présence d'Ac anti-CMV IgG</u>	
Ratio	6,1	0,06	5,95	

Résultats des participants

Tableau II - Récapitulatif des résultats par paramètre

03VA1	Définition de l'échantillon	% de bonnes réponses	Nombre de réponses
Ac anti-VIH (dépistage)	Présence	99,6	5799
Ac anti-VHC (dépistage)	Absence	99,3	1866
Ac anti-CMV IgG ou totaux	Présence	99,2	1691
Ac anti-CMV IgM	Présence à taux faible	98,0	1667

1 – Anticorps anti-VIH (Dépistage) : Présence d'anticorps

L'ensemble des participants a conclu à la positivité en anticorps anti-VIH (cf tableau II)

Parmi les 5799 réponses, 5780 sont correctes (dépistage positif ou douteux), soit 99,7% (tableau III).

On compte 19 réponses négatives. 9 laboratoires ont trouvé un résultat négatif et un résultat positif et 5 laboratoires ont trouvé 2 résultats négatifs.

Parmi ces 5 laboratoires, 4 ont effectué la sérologie du VIH sur les échantillons 03VA2 ou 03VA3 qui étaient destinés à la sérologie EBV et qui étaient négatifs en anticorps anti-VIH. Ce qui représente 8 mauvaises réponses liées à une erreur d'échantillon. Le 5^{ème} laboratoire avait bien reçu l'échantillon 03VA1.

Dans les 11 mauvaises réponses restantes, 5 sont associées à l'utilisation de techniques unitaires rapides (les laboratoires concernés avaient utilisé une technique ELISA mixte en parallèle). On note aussi 11 réponses douteuses pour ces mêmes techniques.

Tableau III - Anticorps anti-VIH Détail des réponses des participants selon le réactif utilisé

Réactifs	Dépistage négatif	Dépistage douteux	Dépistage positif
Techniques Elisa mixtes automatisables			
ABBOTT Prism HIV O plus			4
ABBOTT IMx HIV1/2 III plus			106
ABBOTT HIV1/2 gO EIA	1		82
ABBOTT Axsym HIV1/2 gO	1		1052
ABBOTT Axsym HIV Combo	1		278
ABBOTT/DIASORIN Murex HIV 1.2.O			22
ABBOTT/DIASORIN Murex HIV Ag/Ab combination			110
AKZO Vironostika HIV Uniform II plus O (3.3)			8
AKZO/ORTHO Vironostika HIV Uniform II Ag/Ab			40
BIOMERIEUX Vidas HIV DUO	2		1585
BIORAD Genscreen HIV1/2			16
BIORAD Genscreen HIV1/2 version 2			89
BIORAD Access HIV 1/2 New	2		174
BIORAD Genscreen Plus HIV Ag-Ac			69
BIOTEST/DIASORIN anti-HIV 1/2 recombinant			3
BIOTEST/DIASORIN anti-HIV Tetra ELISA			21
DADE BEHRING Enzygnost anti-HIV1/2 plus			3
DADE BEHRING Enzygnost HIV Integral			33
ORTHO HIV1/2 Ab Capture Elisa			56
ORTHO Vitros anti-VIH1+2			119
ROCHE Cobas Core anti-HIV 1+2+O EIA			129
ROCHE Enzymun test HIV Combi			3
<i>Sous-total</i>	7	0	4002
Techniques d'agglutination			
BIORAD SFD HIV 1/2 PA ⁽¹⁾			334
<i>Sous-total</i>	0	0	334
Techniques unitaires rapides			
ABBOTT Determine HIV 1-2 ⁽¹⁾	5		1002
PBS-Organics Immunocomb II Bispot HIV1+2 ⁽¹⁾	5	9	121
PBS-Organics Double Check II HIV1/2 ⁽¹⁾	2	2	246
<i>Sous-total</i>	12	11	1369
Code réactif autre, non précisé ou erroné			64
Total	19	11	5769

(1) Ces trousse peuvent être utilisées pour le dépistage des anticorps anti-VIH uniquement en association avec une trousse utilisant une technique Elisa mixte (Arrêté du 28 avril 2003).

2 – Anticorps anti-VHC (Dépistage)

Les participants ont conclu à la négativité de cet échantillon pour l'anticorps anti-VHC (tableau IV).

Parmi les 1866 réponses, 1859 soit 99,6% sont négatives donc correctes (les mauvaises réponses sont une réponse douteuse et 6 positives) (tableau IV).

Parmi les 6 réponses positives, 2 auraient du être rendues négatives car les ratios étaient de 0,02 et 0,49, les 4 autres ayant des signaux au-dessus du seuil de positivité.

La réponse douteuse a un ratio de 1.

Tableau IV : Anticorps anti-VHC - Détail des réponses des participants selon le réactif utilisé

Réactifs	Dépistage négatif	Dépistage douteux	Dépistage positif
ABBOTT Architect HCV	7		
ABBOTT AxSYM HCV 3.0	875		2
ABBOTT HCV EIA 3.0	73		
ABBOTT IMx HCV 3.0	270	1	2
ABBOTT Prism HCV	2		
BIORAD Access HCV Ab Plus	133		
BIORAD Monolisa anti-HCV Plus version 2	158		
INGEN Innotest HCV Ab IV	12		
ORTHO HCV 3.0 Elisa Test System Enhanced SAve	146		1
ORTHO Vitros anti-VHC	100		
ROCHE Cobas Core HCV II	38		1
Réactif autre, non précisé ou code réactif erroné	45		
Total	1859	1	6

3 – Anticorps anti-CMV (IgG ou totaux)

La majorité des participants a conclu à la présence d'anticorps anti-CMV IgG ou totaux (tableau V). Parmi les 1691 réponses, 1683 sont exploitables et 1679 (99,3%) sont exactes (tableau V).

Tableau V - Anticorps anti-CMV (IgG ou totaux) - Détail des réponses des participants selon le réactif utilisé

Réactifs	Dépistage négatif	Dépistage douteux	Dépistage positif
ABBOTT Imx CMV IgG			5
ABBOTT AxSYM CMV IgG	3		383
AKZO Vironostika anti-CMV III			1
BIOMEDICAL DIAGNOSTIC CMV-IgG-ELA PKS			1
BIOMERIEUX Vidas CMV IgG			1126
BIORAD Platelia CMV IgG			1
BIOTEST anti-HCMV Recombinant IgG Elisa			1
DADE BEHRING Enzygnost anti-CMV G+M			10
DADE BEHRING Enzygnost anti-CMV G			25
DIAMED CMV IgG			1
DIASORIN Eti-cytok CMV G plus			24
DIASORIN Liaison CMV IgG			8
ORTHO CMV IgG Elisa			3
PBS-ORGENICS Immunocomb II CMV IgG	1		13
ROCHE Cobas Core CMV IgG EIA Recomb			61
SFRI CMV IgG Alpha 4			2
Réactif autre, non précisé ou code réactif erroné			14
Total	4	0	1679

4 – Anticorps anti-CMV IgM

Parmi les 1667 réponses, 1660 sont exploitables et 1634 soit 98.0% sont exactes (tableau VI). On note un pourcentage de résultats douteux important (13,5%) imputable au taux d'anticorps proche du seuil de détection de certaines techniques. D'ailleurs les réponses négatives ont des ratios proches de 1 : 9/17 sont très proches du seuil pour Biomérieux Vidas CMV IgM et 2/5 pour Abbott AxSYM CMV IgM.

Tableau VI : Anticorps anti-CMV IgM - Détail des réponses des participants selon le réactif utilisé

Réactifs	Dépistage négatif	Dépistage douteux	Dépistage positif
ABBOTT Imx CMV IgM		1	10
ABBOTT AxSYM CMV IgM	5	3	350
BIODIS Captia CMV M			1
BIOMEDICAL DIAGNOSTIC CMV-IgM-ELA PKS			15
BIOMERIEUX Vidas CMV IgM	17	212	883
BIORAD Platelia CMV IgM		2	1
BIOTEST anti-HCMV Recombinant IgM Elisa		1	
DADE BEHRING Enzygnost anti-CMV G+M		1	
DADE BEHRING Enzygnost anti-CMV M	1		11
DIASORIN CMV Eti-cytok M reverse plus		1	28
DIASORIN Liaison CMV IgM			9
ORTHO CMV IgM Elisa		1	2
PBS-ORGENICS Immunocomb CMV IgM			11
ROCHE Cobas Core CMV IgM II EIA			8
ROCHE Cobas Core CMV IgM EIA Recomb	1		51
Réactif autre, non précisé ou code réactif erroné	2	3	29
Total	26	225	1409

Echantillons 03VA2 et 03VA3 :

Sérologie à virus Epstein-Barr (EBV) : [Ac hétérophiles, Ac anti-VCA (IgG ou totaux et IgM), Ac anti-EA (IgG ou totaux et IgM), Ac anti-EBNA (IgG ou totaux) , Ac anti-EBV (IgG ou totaux et IgM)]

Définition de l'échantillon

Les échantillons 03VA2 et 03VA3 ont la même origine. Ils ont été préparés à partir d'un plasma positif en anticorps de type IgM du virus Epstein-Barr défibriné d'origine humaine et envoyés sous forme liquide. Ces deux échantillons devaient évoquer un profil sérologique de primo-infection à EBV.

Ont participé à l'évaluation des échantillons les experts suivants : Mr le Pr J.M. Seigneurin en collaboration avec Madame Baccard du CHRU de Grenoble (Tableau VII).

Tableau VII - Résultats des experts - Echantillon 03VA2 ou 03VA3

Paramètre	Ac hétérophiles	Ac anti-VCA		Ac anti-EA		Ac anti-EBNA	Ac anti-EBV	
		IgG ou tot.	IgM	IgG ou tot.	IgM	IgG ou tot.	IgG	IgM
Réactif	<i>MERIDIAN</i>			DIASORIN		BMD Immunowell	Dade-Behring	Dade-Behring
Résultat	Monospot <u>Dépistage positif faible</u>			EA Liaison <u>Dépistage positif faible</u>		EBV EBNA IgG <u>Dépistage négatif</u>	Enzygnost IgG <u>Dépistage positif</u>	Enzygnost IgM <u>Dépistage positif</u>
Ratio				40.1 UA/ml 1,0		230-210-160 UA/ml 0,23 - 0,21 - 0,16	120 - 120 - 150 UA/ml 4,8 - 4,8 - 6	DO : 0.442 – 0.461 – 0.478 2,21 - 2,31 - 2,39
Réactif	<i>BMD</i>	<i>BMD</i>	<i>BMD</i>	<i>BIOTEST anti-EBV</i>	<i>BIOTEST anti-EBV</i>	<i>BMD</i>		
Résultat	Immunodot mono M <u>Dépistage positif</u>	Immunodot mono G <u>Dépistage positif</u>	Immunodot mono M <u>Dépistage positif</u>	TMB EA IgG Elisa <u>Dépistage positif</u> (faible)	TMB EA IgM Elisa <u>Dépistage positif</u> (faible)	Immunodot mono G <u>Dépistage négatif</u>		
Ratio				1,52	1,27			
Réactif		Immunofluorescence	Immunofluorescence	Immunofluorescence		Immunofluorescence		
Résultat		<u>Dépistage positif</u>	<u>Dépistage positif</u>	<u>Dépistage positif</u> (faible)		<u>Dépistage négatif</u>		
Titre		320	160	20		<5		

Résultats des participants

Les échantillons destinés à la réalisation du diagnostic de la mononucléose infectieuse à EBV ont été envoyés aux 3152 laboratoires ayant déclaré réaliser la recherche d'Ac hétérophiles et/ou la sérologie spécifique EBV : 1903 ont reçu 03VA2 et 1249 ont reçu 03VA3.

03VA2 (0,4 ml) a été envoyé aux laboratoires ne faisant que la recherche d'Ac hétérophiles et 03VA3 (0,8 ml) a été envoyé aux laboratoires recherchant les Ac spécifiques de l'EBV et éventuellement les Ac hétérophiles.

Au total, 2602 laboratoires ont analysé au moins un paramètre du diagnostic de la mononucléose infectieuse à EBV (recherche d'Ac hétérophiles et/ou sérologie spécifiques EBV), soit 82,6% des laboratoires à qui ont été envoyés les échantillons 03VA2 ou 03VA3 :

→ 2349 laboratoires ont effectué la recherche d'Ac hétérophiles ; parmi eux, 1461 n'ont recherché que ces anticorps,

→ 1141 laboratoires ont analysé au moins un paramètre de la sérologie spécifique EBV ; les trois anticorps le plus souvent recherchés sont les VCA IgM, les EBNA IgG et les VCA IgG (Figure 1)

Figure 1 – Nombre de laboratoires effectuant la recherche de chaque type d'Ac anti-EBV

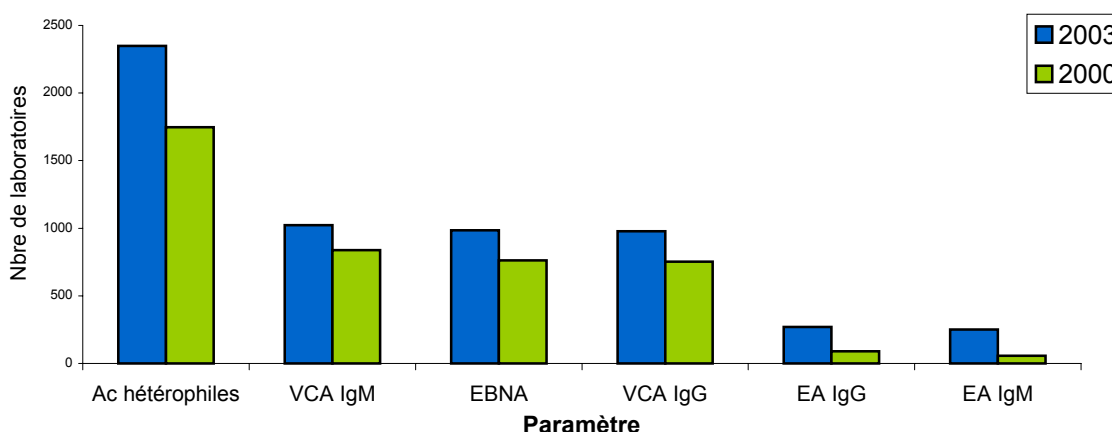


Tableau VIII - Récapitulatif des résultats par paramètre

03VA2 et 03VA3	Définition de l'échantillon	% de bonnes réponses	Nombre de laboratoires
Ac hétérophiles	Présence	96,3	2349
Ac anti-VCA IgG ou totaux	Présence	97,4	978
Ac anti-VCA IgM	Présence	82,4	1022
Ac anti-EA IgG ou totaux	Présence à taux faible	75,8	269
Ac anti-EA IgM	Présence à taux faible	Non exploitable	252
Ac anti-EBNA IgG ou totaux	Absence	96,2	985
Ac anti-EBV IgG ou totaux	Présence	95,4	216
Ac anti-EBV IgM	Présence	65,9	229

1 – Anticorps hétérophiles

Ces échantillons contenaient des anticorps hétérophiles à taux franc, (voir tableau VII)

Les résultats des participants sont regroupés dans le tableau IX.

Tableau IX - Anticorps hétérophiles : détail des réponses des participants selon le réactif utilisé

Réactifs	Dépistage négatif	Dépistage douteux	Dépistage positif
ALL DIAG MNI top	1		60
BIOMEDICAL DIAG. Immunodot EBV Mono IgM	2		79
BIOMERIEUX Mononucleose kit	10	5	142
BIOMERIEUX Monoslide test	13	4	144
BIOMERIEUX Monosticon DRI-DOT			36
BIOMERIEUX Paul Bunnell Davidson test	1		
BIORAD Paul Bunnell Davidson test	5	2	14
DADE BEHRING Cellognost Mononucléose	2		12
DAKO KIT MNI		1	6
DIAGNOSPHERE Visualine mono			17
DIAGNOSPHERE Visualine mono-color	1		57
FUMOUCHE MNI TEST	28	13	799
FUMOUCHE MONO-DIFF	10	7	255
INSTRUMENTATION LABORATORY Monolater (Biokit)	2		186
INTERNATIONAL MICROBIO Rapid MNI	1		7
J2L ELITECH Monodex MNI	8		16
MERIDIAN Immunocard Stat mono			2
MERIDIAN DIAGNOSTICS Monospot			11
OXOID Coffret mononucleose infectieuse	1		65
OXOID IM DRYSPOT			19
OXOID CLEARVIEW IM			6
PBS-ORGENICS MNI SLIDE	1	1	49
SERVIBIO SERVITEX MNI			27
SERVIBIO SERVITEX MNI LATEX			8
SERVIBIO SERVITEX MNI COLOR SLIDE	3	1	190
ULTIMED Infectious mononucleosis IgM			1
Code réactif autre, non précisé ou erroné			17
Total	89	34	2259

On voit que 96,3% des laboratoires (soit 2293/2382) ont obtenu un résultat positif.

Les résultats négatifs ne sont pas liés à un réactif en particulier.

On note que 1461 laboratoires n'ont effectué que la recherche des Ac hétérophiles et sur les 89 ayant trouvé un dépistage négatif, 58 n'avaient fait que ce test.

2 – Anticorps anti-VCA IgG ou totaux

Parmi les laboratoires participants, 978 ont effectué la recherche d'anticorps anti-VCA IgG ou totaux.

Les techniques immunoenzymatiques sur membrane (immunoblot/dot-blot) sont les plus employées par les laboratoires (figure 2).

Figure 2 - Anticorps anti-VCA IgG ou totaux : Répartition des techniques

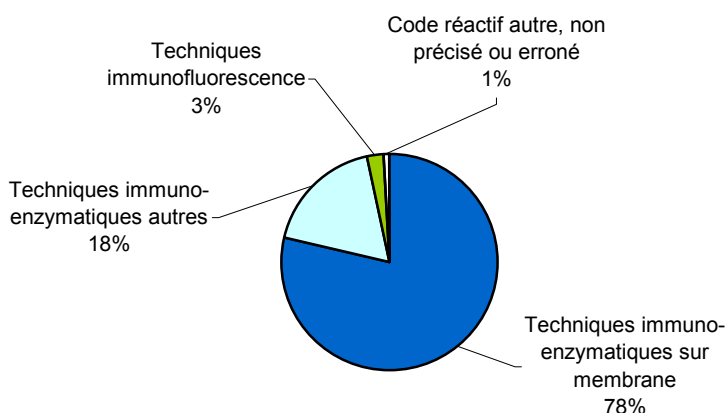


Tableau X - Anticorps anti-VCA IgG ou totaux : Récapitulatif du % de bonnes réponses par technique

Techniques	Nombre d'utilisateurs	% de bonnes réponses*
Toutes techniques	978	97,4
Techniques Immuno-enzymatiques sur membrane	770	97,4
Techniques immuno-enzymatiques autres	175	97,7
Techniques d'immunofluorescence	25	96,0

* : Bonnes réponses = réponses positives ou douteuses pour l'échantillon contenant des anticorps anti-VCA IgG ou totaux.

Tableau XI – Anticorps anti-VCA IgG ou totaux : détail des réponses des participants selon le réactif utilisé

Réactifs	Dépistage négatif	Dépistage douteux	Dépistage positif
Techniques immuno-enzymatiques sur membrane			
ALL DIAG EBV Check IgG	1		248
BIOMEDICAL DIAG. Immunodot EBV Mono IgG	19	11	490
BIOMEDICAL DIAG. Immunodot EBV VCA IgG			1
<i>Sous-total</i>	20	11	739
Techniques immuno-enzymatiques autres			
AKZO ORGANON TEK. Vironostika EBV VCA IgG			2
BIOMEDICAL DIAG. Immunowell EBV VCA IgG			41
BIORAD EBV VCA IgG Elisa			6
BIOTEST anti-EBV VCA IgG Elisa			13
DIASORIN ETI VCA-G			59
DIASORIN Liaison VCA IgG			9
EMERGO EBV VCA IgG Elisa kit			1
FUMOUCZE EBV VCA IgG			4
J2L ELITECH Serion Elisa classic EBV VCA IgG			2
MERIDIAN DIAG. EBV IgG Elisa	4		31
MERIDIAN Premier EBV-VCA IgG Elisa test system			2
SERVIBIO (PAN BIO) VCA Test Elisa IgG			1
<i>Sous-total</i>	4		171
Techniques d'immunofluorescence			
BIOMEDICAL DIAG. Détection Ac anti-EBV VCA IgG	1		15
EUROBIO TROUSSE EBV-VCA IgG IFI			2
MERIDIAN DIAG. EBV IgG IFA/IFT TEST			7
<i>Sous-total</i>	1		24
Code réactif autre, non précisé ou erroné			8
Total	25	11	942

Le taux en anticorps anti-VCA IgG de ces échantillons était assez élevé (titre à 320 en immunofluorescence).

Le pourcentage de bonnes réponses, toutes techniques confondues, est élevé (tableau X). Cette constatation se retrouve au niveau de tous les réactifs (résultats détaillés dans le tableau XI).

3 – Anticorps anti-VCA IgM

On compte 1022 laboratoires ayant effectué la recherche des Ac anti-VCA IgM, soit 39% des laboratoires ayant réalisé au moins un paramètre du diagnostic de la mononucléose infectieuse à EBV. Ces anticorps font partie de ceux qui sont les plus recherchés parmi les Ac spécifiques EBV (Fig 1 page 8).

Le taux en Ac anti-VCA IgM des échantillons était assez élevé (titre à 160 en immunofluorescence).

On observe que 82,4% des laboratoires ont donné un résultat correct (positif ou douteux) (tableau XII).

177 des 180 résultats négatifs sont liés à l'utilisation des techniques immuno-enzymatiques sur membrane (immunoblot/dot-blot) principalement la technique All Diag EBV Check IgM (168 résultats négatifs). (tableau XIII)

Tableau XII - Anticorps anti-VCA IgM - Récapitulatif du % de bonnes réponses par technique

	Nombre d'utilisateurs	% de bonnes réponses*
Toutes techniques	1022	82,4
Techniques Immuno-enzymatiques sur membrane	798	77,8
Techniques immuno-enzymatiques autres	172	98,3
Techniques d'immunofluorescence	39	100,0

*: Bonnes réponses = réponses positives ou douteuses pour l'échantillon contenant des Ac anti-VCA IgM.

Figure 3 : - Anticorps anti-VCA IgM - Répartition des techniques

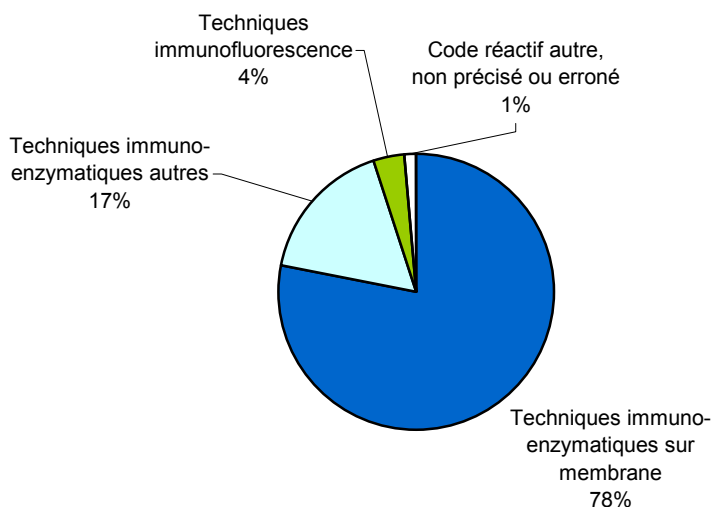


Tableau XIII – Anticorps anti-VCA IgM : détail des réponses des participants selon le réactif utilisé

Réactifs	Dépistage négatif	Dépistage douteux	Dépistage positif
Techniques immuno-enzymatiques sur membrane			
ALL DIAG EBV Check IgM	168	32	49
BIOMEDICAL DIAG. Immunodot EBV Mono IgM	9	6	534
<i>Sous-total</i>	177	38	583
Techniques immuno-enzymatiques autres			
AKZO ORGANON TEK. Vironostika EBV VCA IgM			2
BIOMEDICAL DIAG.S Immunowell EBV VCA IgM			43
BIORAD EBV VCA IgM ELISA			5
BIOTEST anti-EBV VCA IgM Elisa			13
CAPBIO TEST ELISA EBV-VCA IgM			1
DADE BEHRING Enzygnost anti-EBV-IgM			1
SORIN EBV VCA Elisa IgM			7
DIASORIN ETI EBV-M REVERSE		1	47
DIASORIN Liaison VCA IgM			4
FUMOZUE Enzywell VCA IgM			2
J2L ELITECH Serion Elisa classic EBV VCA IgM	1		1
MERIDIAN DIAG. EBV IgM Elisa	1		30
MERIDIAN Premier EBV-VCA IgM Elisa test system			13
<i>Sous-total</i>	2	1	169
Techniques d'immunofluorescence			
BIOMEDICAL DIAG. Détection Ac anti-EBV VCA IgM			19
EUROBIO TROUSSE EBV-VCA IgM IFI			5
EUROBIO RVCA IgM IFI TROUSSE			1
EUROBIO EBV-M IFA (IgM)			2
MERIDIAN DIAG. EBV IgM IFA/IFT TEST			12
<i>Sous-total</i>			39
Code réactif autre, non précisé ou erroné	1		12
Total	180	39	803

4 – Anticorps anti-EA IgG ou totaux

Seuls 269 laboratoires ont effectué la recherche des Ac anti-EA IgG ou totaux, soit 10% des laboratoires ayant réalisé au moins un paramètre du diagnostic de la mononucléose infectieuse à EBV. Les experts ont conclu à une faible positivité des Ac anti-EA de type IgG.

Tableau XIV - Anticorps anti-EA IgG ou totaux : récapitulatif du % de bonnes réponses par technique

	Nombre d'utilisateurs	% de bonnes réponses
Toutes techniques	269	75,8
Techniques Immuno-enzymatiques sur membrane	243	76,1
Techniques immuno-enzymatiques autres	14	85,7
Techniques d'immunofluorescence	8	75,0

* : Bonnes réponses = réponses positives ou douteuses pour l'échantillon contenant des Ac anti-EA IgG totaux

On note que 75,8% des laboratoires ont fourni une bonne réponse (positif ou douteux). Les résultats négatifs se retrouvent quelle que soit la technique utilisée (Tableau XIV)

Le taux faible d'anticorps explique l'hétérogénéité des résultats obtenus par l'ensemble des participants (Tableau XV).

Tableau XV - Anticorps anti-EA IgG ou totaux : détail des réponses des participants selon le réactif utilisé

Réactifs	Dépistage négatif	Dépistage douteux	Dépistage positif
Techniques immuno-enzymatiques sur membrane			
ALL DIAG EBV Check IgG	58	35	150
<i>Sous-total</i>	58	35	150
Techniques immuno-enzymatiques autres			
BIOTEST anti-EBV TMB EA IgG Elisa	1	1	5
DIASORIN ETI EA-G			5
DIASORIN COPALIS Multiplex EBV antibody		1	
DIASORIN Liaison EA IgG	1		
<i>Sous-total</i>	2	2	10
Techniques d'immunofluorescence			
BIOMEDICAL DIAG. Détection Ac anti-EBV EA			1
CAPBIO EBV-EA IFI	2		
EUROBIO TROUSSE EBV-EARLY-IFI			1
MERIDIAN DIAG. EBV-EA TEST (IFA)		1	3
<i>Sous-total</i>	2	1	5
Code réactif autre, non précisé ou erroné	3		1
Total	65	38	166

5 – Anticorps anti-EA IgM

Cette recherche a été effectuée par 252 laboratoires. Les résultats sont peu exploitables car le taux en anticorps EA IgM est très faible (Tableau XVI).

Tableau XVI - Anticorps anti-EA IgM : détail des réponses des participants selon le réactif utilisé

Réactifs	Dépistage négatif	Dépistage douteux	Dépistage positif
Techniques immuno-enzymatiques sur membrane			
ALL DIAG EBV Check IgM	210	12	18
<i>Sous-total</i>	210	12	18
Techniques immuno-enzymatiques autres			
BIOTEST anti-EBV TMB EA IgM Elisa	1	2	4
DIASORIN COPALIS Multiplex EBV-M antibody	1		
<i>Sous-total</i>	2	2	4
Code réactif autre, non précisé ou erroné	2		2
Total	214	14	24

6 – Anticorps anti-EBNA IgG ou totaux

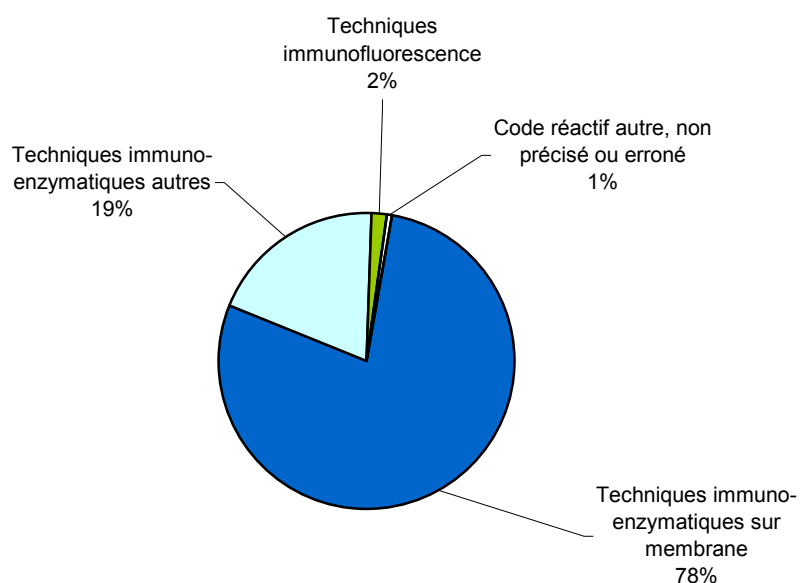
Les techniques immunoenzymatiques sur membrane sont très largement utilisées alors que l'immunofluorescence ne représente que 2% des techniques employées par les laboratoires au cours de ce contrôle (Tableau XVII et figure 4).

Tableau XVII - Anticorps anti-EBNA IgG ou totaux : récapitulatif du % de bonnes réponses par technique

	Nbre utilisateurs	% bonnes réponses*
Toutes techniques	985	96,2
Techniques Immuno-enzymatiques sur membrane	772	96,5
Techniques immuno-enzymatiques autres	190	95,8
Techniques d'immunofluorescence	17	100,0

*Bonnes réponses = réponses négatives

Figure 4 - Ac anti-EBNA IgG ou totaux : répartition des techniques



On voit que 96,2% des laboratoires ont conclu à l'absence d'Ac anti-EBNA (Tableau XVII et Tableau XVIII).

Tableau XVIII - Anticorps anti-EBNA IgG ou totaux : détail des réponses des participants selon le réactif utilisé

Réactifs	Dépistage négatif	Dépistage douteux	Dépistage positif
Techniques immuno-enzymatiques sur membrane			
ALL DIAG EBV Check IgG	244		5
BIOMEDICAL DIAG. Immunodot EBV Mono IgG	501	1	21
<i>Sous-total</i>	745	1	26
Techniques immuno-enzymatiques autres			
AKZO ORGANON TEK. Vironostika EBV EBNA IgG	3		
BIOMEDICAL DIAG. Immunowell EBV EBNA IgG	50		
BIORAD PLATELIA EBV-EBNA IgG	7		
BIOTEST anti-EBV TMB EBNA IgG Elisa	20		1
CAPBIO TEST ELISA EBNA	1		
DIASORIN ETI EBNA-G	53		
DIASORIN Liaison EBNA IgG	9	1	
FUMOUCHE EBNA IgG	2		
J2L ELITECH Serion Elisa classic EBV EBNA 1 IgG testkit	2		1
MERIDIAN DIAG. Premier EBV EBNA 1 IgG Elisa	27	1	1
MERIDIAN DIAG. Monolert 2	5		2
SERVIBIO EBNA test Elisa IgG	3		1
<i>Sous-total</i>	182	2	6
Techniques d'immunofluorescence			
BIOMEDICAL DIAG. détection EBV EBNA IgG (IFI)	10		
EUROBIO TROUSSE EBV-EBNA-IFI	2		
MERIDIAN EBV-NA test (ACIF)	1		
MERIDIAN Merifluor EBNA (ACIF)	4		
<i>Sous-total</i>	17		
Code réactif autre, non précisé ou erroné	4		2
Total	948	3	34

7 – Anticorps anti-EBV IgG ou totaux

Dans ce cadre de réponse, étaient attendus les résultats obtenus avec les réactifs utilisant un mélange d'antigènes, ne permettant pas de différencier les différentes spécificités des anticorps anti-EBV IgG.

Cependant certains laboratoires ont répondu à tort car leur réactif pouvait différencier la spécificité des anticorps anti-EBV . c'est le cas des réactifs All Diag EBV Check IgG et BMD Immunodot EBV Mono IgG (Tableau XIX).

Tableau XIX - Anticorps anti-EBV IgG ou totaux : détail des réponses des participants selon le réactif utilisé

Réactifs	Dépistage négatif	Dépistage douteux	Dépistage positif
Techniques immuno-enzymatiques sur membrane			
ALL DIAG EBV Check IgG	5	1	109
BIOMEDICAL DIAG. Immunodot EBV Mono IgG	4	3	78
<i>Sous-total</i>	9	4	187
Techniques immuno-enzymatiques autres			
DADE BEHRING Enzygnost anti-EBV-IgG Avidity			1
DADE BEHRING Enzygnost anti-EBV-IgG			13
DIASORIN COPALIS Multiplex EBV antibody			
EUROBIO Trousse EBV Virus (IgG)			1
MERIDIAN DIAG. Monolert 2	1		
<i>Sous-total</i>	1	0	15
Code réactif autre, non précisé ou erroné			
Total	10	4	202

8 – Anticorps anti-EBV IgM

On retrouve les mêmes constatations que pour les Ac anti-EBV IgG
Les résultats sont regroupés dans le tableau XX.

Tableau XX - Ac anti-EBV IgM : détail des réponses des participants selon le réactif utilisé

Réactifs	Dépistage négatif	Dépistage douteux	Dépistage positif
Techniques immuno-enzymatiques sur membrane			
ALL DIAG EBV Check IgM	78	16	25
BIOMEDICAL DIAG. Immunodot EBV Mono IgM			92
<i>Sous-total</i>	78	16	117
Techniques immuno-enzymatiques autres			
DADE BEHRING Enzygnost anti-EBV-IgM			14
MERIDIAN DIAG. Monolert 2			1
MERIDIAN DIAG. Merifluor EBV IgM			3
<i>Sous-total</i>			18
Code réactif autre, non précisé ou erroné			
Total	78	16	135

Questionnaire sur le sérodiagnostic de la mononucléose à virus Epstein-Barr (MNI)

Il a été demandé aux laboratoires d'interpréter trois profils sérologiques avec 5 réponses possibles : « Infection ancienne à EBV » (ANC), « à contrôler sur un nouveau sérum » (ACO), « Primo-infection à EBV » (PRI), « Profil ininterprétable » (INI), « Il faut faire les IgG anti-EA » (EAG).

Profils	Age	Ac Hétérophiles	Ac anti-VCA IgG	Ac anti-VCA IgM	Ac anti-EBNA IgG
Enfant 1	1 an	Négatif	Positif	Positif	Négatif
Enfant 2	2 ans	Non effectué	Positif	Négatif	Positif
Enfant 3	15 ans	Non effectué	Positif	Négatif	Négatif

Définition des profils

1 - Profil de l'enfant 1

Le profil sérologique [Ac anti-VCA IgG +, Ac anti-VCA IgM +, Ac anti-EBNA IgG -] est caractéristique d'une **primo-infection à EBV** et d'une MNI si l'enfant présente des signes cliniques (en sachant que les anticorps hétérophiles sont souvent négatifs chez le petit enfant).

2 - Profil de l'enfant 2

Le profil sérologique [Ac anti-VCA IgG +, Ac anti-VCA IgM -, Ac anti-EBNA IgG +] est caractéristique d'une **infection ancienne**.

3 - Profil de l'enfant 3

Un profil sérologique comportant la seule présence des Ac anti-VCA IgG existe dans une petite fraction de la population. Cela signifie que l'adolescent a été infecté par l'EBV. La réponse « **Infection ancienne à EBV (ANC)** » est acceptable, l'infection peut avoir été assez récente (mais >3 mois, avec Ac anti-VCA IgM disparues et Ac anti-EBNA IgG pas encore apparues). Mais il faut savoir que dans certains cas les Ac anti-EBNA IgG ne seront jamais détectées.

La réponse « **A contrôler sur un nouveau sérum (ACO)** » est acceptable car on peut penser que plusieurs semaines plus tard les Ac anti-EBNA IgG seront apparues, ce qui permettra de porter un diagnostic de primo-infection à EBV assez récente.

La réponse « **Profil ininterprétable (INI)** » est acceptable car un tel profil chez le petit enfant ne peut aider le clinicien à associer les signes cliniques actuels à l'EBV.

Résultats des participants

Tableau XXI : résultats des participants

Réponses	Enfant 1	Enfant 2	Enfant 3
Infection ancienne à EBV (ANC)	0	2196*	244*
A contrôler sur un nouveau sérum (ACO)	44	22	854*
Primo-infection à EBV (PRI)	2258*	0	10
Profil ininterprétable (INI)	8	6	508*
Il faut faire les IgG anti-EA (EAG)	29	107	710
Total des réponses	2339	2331	2326
Bonnes réponses	96,5%	94,2%	69,0%

*: réponses considérées comme acceptables

On constate que 64% des laboratoires ont donné une bonne réponse pour les 3 enfants.

Commentaires

1 - Profil de l'enfant 1

La MNI existe chez le petit enfant, même à l'âge d'un an.

Une analyse sur un nouveau sérum aurait confirmé les résultats ; mais il vaut mieux s'en abstenir chez le petit enfant à cause de la difficulté de prélèvement.

La recherche des IgG anti-EA peut être positive ou négative au cours d'une MNI en général ; elle n'apporte donc rien de plus au profil [VCA IgG +, VCA IgM +, EBNA IgG -].

2 - Profil de l'enfant 2

La recherche des Ac anti-EA de type IgG est inutile car même en cas de positivité de ces anticorps (très certainement faible), l'interprétation restera « infection ancienne ».

L'âge de 2 ans ne va pas à l'encontre d'une infection ancienne : dans ce cas l'enfant a probablement fait sa primo-infection entre 1 an et 1 an1/2.

3 - Profil de l'enfant 3

La recherche des IgG anti-EA, qui n'est pas recommandée dans ce cas-là par la Nomenclature, ne serait indiquée que chez un individu immunodéprimé ou surtout chez une personne atteinte d'un cancer pouvant être associé à l'EBV.

Conclusion

Les résultats des anticorps anti-VIH, VHC et CMV (IgG ou totaux) sont satisfaisants avec un % de bonnes réponses de plus de 99%, un peu moindre pour les Ac anti-CMV IgM (98%). Cela s'explique par un taux faible en anticorps de l'échantillon proche du seuil de certaines techniques.

En ce qui concerne les Ac anti-VCA de type IgM un pourcentage important de laboratoires ont eu un mauvais résultat. Suite à cette opération, le réactif EBV Check IgM de la société All Diag a fait l'objet d'une évaluation par l'unité réactovigilance de l'Afssaps, des modifications du protocole opératoire ont été apportées par la société All Diag sur le réactif (allongement du temps d'incubation du substrat et mécanisation de l'agitation).

Si on compare cette opération à la précédente organisée en 2000 (00VIR2) sur les mêmes paramètres, il apparaît que :

- le nombre de laboratoires effectuant la recherche des anticorps anti-EBV augmente. En effet en 2000, 1905 laboratoires avaient analysé au moins un paramètre de la sérologie EBV (Ac hétérophiles compris). Cette augmentation est imputable pour une grande part au questionnaire d'activité envoyé aux laboratoires en 2002 qui était plus précis que le précédent au niveau de l'item « Sérologie EBV ».
- pour les Ac hétérophiles, les résultats sont meilleurs en 2003 qu'en 2000 où le pourcentage de bonnes réponses était de 90.5% alors qu'il est de 96,3% en 2003.
Il faut rappeler l'importance de la place de la recherche des anticorps anti-EBV dans le diagnostic d'une primo-infection à virus Epstein-Barr en particulier dans un contexte d'hémopathie.
- Les résultats concernant les Ac anti-EBNA se sont améliorés. En particulier, le pourcentage de fausses réactions positives est faible alors qu'il était important en 2000.