

**INSTITUT SCIENTIFIQUE DE SANTE PUBLIQUE
QUALITE DES LABORATOIRES MEDICAUX**

**COMMISSION DE BIOLOGIE CLINIQUE
COMITE DES EXPERTS**

RAPPORT GLOBAL

**EVALUATION EXTERNE DE LA QUALITE
DES ANALYSES EN BIOLOGIE CLINIQUE**

MICRO/SERO/PARA

ENQUETE 2012/01

CE RAPPORT NE VOUS SERA PLUS ENVOYE PAR LA POSTE

Microbiologie

Staphylococcus aureus
Streptococcus pneumoniae
Escherichia coli
Salmonella typhimurium

Parasitologie

Plasmodium falciparum
Plasmodium ovale

Sérologie

Toxoplasma
Syphilis

Information concernant les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

ISP-12/01/Micro/Séro/Para/86

Service Qualité des laboratoires médicaux
Rue J. Wytsman, 14
1050 Bruxelles | Belgique

www.wiv-isp.be

COMITE DES EXPERTS EN MICRO/SERO/PARA

ISP (secrétariat)	:	02/642.55.21 – FAX : 02/642.56.45
(Dr. VERNELEN K.)	:	02/642.55.29 – FAX : 02/642.56.45
(Coordinateur)	:	e-mail : kris.vernelen@wiv-isp.be
Pharm. BOEL An	:	053/72.47.85 – FAX : 053/72.45.88
	:	e-mail : an.boel@olvz-aalst.be
Dr. CLAEYS Geert	:	09/332.36.45 – FAX : 09/332.49.85
	:	e-mail : geert.claeys@ugent.be
Dr. DE BEENHOUWER Hans	:	053/72.42.72 – FAX : 053/72.45.88
	:	e-mail : hans.de.beenhouwer@olvz-aalst.be
Dr. DE GHELDRE Yves	:	02/340.41.34 – FAX : 02/340.41.79
	:	e-mail : yves.degheldre@chirec.be
Dr. DEDISTE Anne	:	02/535.45.42
	:	e-mail : anne_dediste@stpierre-bru.be
Dr. DELFORGE Marie-Luce	:	02/555.34.53 – FAX : 02/555.64.59
	:	e-mail : mdelforg@ulb.ac.be
Dr. LAGROU Katrien	:	016/34.70.98 – FAX : 016/34.79.31
	:	e-mail : katrien.lagrou@uz.kuleuven.ac.be
Dr. MAGERMAN Koen	:	011/30.97.40 – FAX : 011/30.97.50
	:	e-mail : koen.magerman@jessazh.be
Dr. NAESSENS Anne	:	02/477.50.02 – FAX : 02/477.50.15
	:	e-mail : anne.naessens@uzbrussel.be
Dr. PADALKO Elizaveta	:	09/332.21.08 – FAX : 09/332.49.85
	:	e-mail : elizaveta.padalko@uzgent.be
Dr. REYNDERS Marijke	:	050/45.39.27 – FAX : 050/45.26.19
	:	e-mail : marijke.reynders@azsintjan.be
Dr. VAN ESBROECK Marjan	:	03/247.64.37 – FAX : 03/247.64.40
	:	e-mail : mvesbroeck@itq.be
Dr. VERROKEN Alexia	:	02/764.67.32 – FAX : 02/764.69.33
	:	e-mail : alexia.verroken@uclouvain.be
Dr. WOESTYN Sophie	:	056/85.58.85 – FAX : 056/85.58.86
	:	e-mail : sophie.woestyn@skynet.be

Tous les rapports sont également consultables sur notre site web:

http://www.wiv-isp.be/ClinBiol/bckb33/activities/external_quality/rapports/_fr/rapports_annee.htm

© Institut Scientifique de Santé Publique | Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid, Bruxelles 2010.

Ce rapport ne peut pas être reproduit, publié ou distribué sans l'accord de l'ISP.

I. Remarques générales

Pour la 1^e enquête du cycle 2012 (enquête 2012/1), le matériel suivant a été expédié le 16 janvier 2012.

1.1 Quatre échantillons lyophilisés pour identification.

Pour 3 échantillons, les tests de sensibilité ont été demandés

1.2 Deux frottis sanguins pour la recherche de parasites.

1.3 Quatre échantillons de plasma pour la sérologie de la **toxoplasmose** et de la **syphilis**.

NOMBRE DE PARTICIPANTS

Le nombre de formulaires de réponses évaluables est de:

1. Pour les identifications et antibiogrammes:	164
2. Pour la parasitologie:	172
3. Pour la sérologie	
Toxoplasmose:	157
Syphilis:	156

Tous les échantillons utilisés dans les EEQ sont approuvés préalablement par les membres des différents comités d'experts.

Nous remercions Marc Lontie pour la mise à disposition des photographies dans ce rapport global.

Vous pouvez retrouver tous les échantillons, envoyés dans les différentes enquêtes sur notre site web aux pages suivantes:

Pour la bactériologie :

http://www.wiv-isp.be/ClinBiol/bckb33/activities/external_quality/fr/microbiologie.htm

et puis cliquer sous « Codes » sur « Germes envoyés »

Pour la parasitologie :

http://www.wiv-isp.be/ClinBiol/bckb33/activities/external_quality/fr/parasitologie.htm

et puis cliquer sous « Codes » sur « Parasites déjà envoyés »

Pour la sérologie infectieuse :

http://www.wiv-isp.be/ClinBiol/bckb33/activities/external_quality/fr/inf_serologie.htm

et puis cliquer sur « Liste des paramètres évalués »

II. Identifications

2.1. Culture M/5647 *Staphylococcus aureus*

Nous référons aux rapports des enquêtes précédentes; les 3 dernières étaient: 2009/3 (M/7570), 2008/3 (M/4008), 2007/3 (M/7758).

2.2. Culture M/11283 *S pneumoniae*

L'identification de cette souche n'a pas posé de problème étant donné que 98.8% des 164 laboratoires ont mentionné un résultat correct.

La résistance aux macrolides a également été retrouvée par la grande majorité des laboratoires. Pour la tétracycline ou la doxycycline, auxquelles la souche était bien résistante, respectivement 9 et 18 laboratoires ont mentionné « intermédiaire sensible » et « sensible ». La sensibilité aux fluoroquinolones (lévofloxacine ou moxifloxacine) a également été rapportée correctement par la majorité des laboratoires.

Tableau 1 : Résultats des laboratoires pour les antibiogrammes pour l'échantillon M/11283 (*Streptococcus pneumoniae*). (tableau 4.2.1 du rapport de l'ISP)

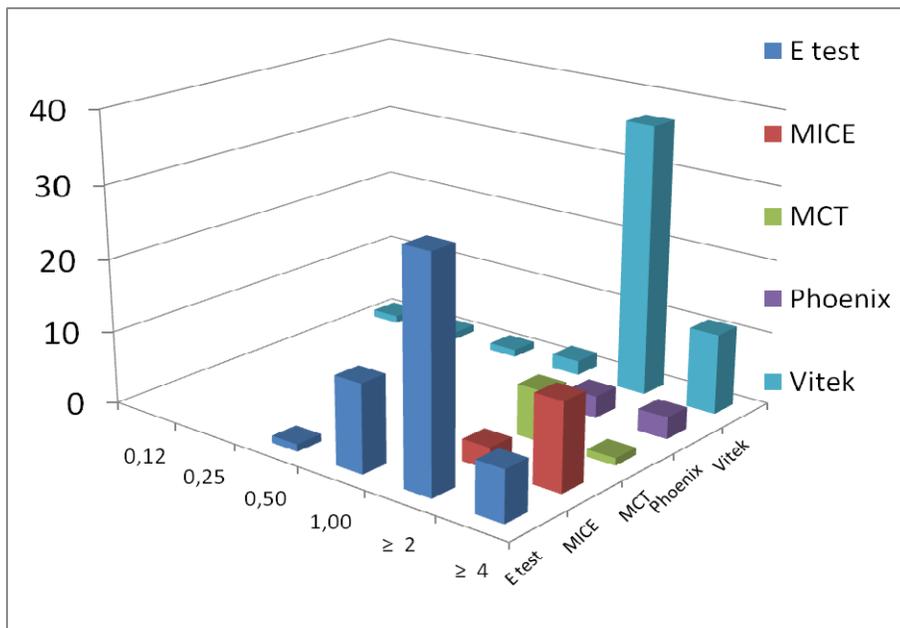
Antibiotique	Résultat attendu	Total	S	S/I	S/R	I	I/R	R	*
Pénicilline	S	162	26 ¹	2 ²	3 ³	33 ⁴	1 ⁵	89 ⁶	8 ⁷
Azithromycine ⁸	R	1	-	-	-	-	-	1	-
Clarithromycine ⁹	R	2	-	-	-	-	-	2	-
Erythromycine	R	160	-	-	-	-	-	160	-
Doxycycline ¹⁰		11	5	-	-	4	-	2	-
Tétracycline	R	131	13	-	-	5	-	112	1 ¹¹
Lévofloxacine	S	114	112 ¹²	-	-	1	-	1	-
Moxifloxacine	S	125	124	-	-	-	-	1	-

- ¹ Trois laboratoires ont accompagné cette réponse d'une remarque:
- remarque pour le clinicien: en cas de pneumonie cette souche peut encore être considérée comme sensible pour une dose de pénicilline de 6 x 2.4 g/j
 - les breakpoints de la pénicilline (E-test) dépendent du dosage : nous avons utilisé le breakpoint pour un dosage de 2,4g x 4 ou 1,2 x6
 - interprétation pour la pénicilline parentérale
- ² Ces deux laboratoires ont accompagné cette réponse d'une remarque:
- en cas d'utilisation de pénicilline à une dose de 2.4gx6: isolat avec CMI ≤2 µg/ml = sensible
 - I si traitement orale, S si traitement parentérale
- ³ Ces trois laboratoires ont accompagné cette réponse d'une remarque:
- deux laboratoires: R si traitement orale, S si traitement parentérale
 - un laboratoire: R si méningite, S si non-méningite
- ⁴ Deux laboratoires ont accompagné cette réponse d'une remarque:
- en cas de pneumonie une CMI ≤2 peut être considéré comme sensible pour un dosage de 2.4g x 6
 - Souche sensible à la pénicilline à haute dose en cas de pneumonie
- ⁵ Ce laboratoire a accompagné cette réponse de la remarque: R si traitement orale, I si traitement parentérale
- ⁶ Trois laboratoires ont accompagné cette réponse d'une remarque:
- E-test nécessaire (le labo n'a effectué que la diffusion en disque)
 - résistant à hautes doses de pénicilline (CMI pénicilline = 2 mg/l; CMI céfotaxime = 0.75 mg/l) si méningite: associer à la céfotaxime (300 mg/kg/jour) ou à la ceftriaxone (100 mg/kg/jour) la vancomycine (60 mg/kg/jour)
 - nous avons pris les breakpoints de la pénicilline V orale vu les informations cliniques
- ⁷ Quatre laboratoires, qui n'effectuent que la diffusion en disque, ont mentionné que la détermination d'une CMI est nécessaire. Quatre autres laboratoires ont donné une remarque:
- CMI pénicilline = 2 mg/L. Si la pénicilline est administrée en parentérale la souche est sensible; si la pénicilline est administrée par voie orale la souche est résistante
 - Pour une pneumonie CMI ≤2 mg/L = S si on utilise la pénicilline à haute dose. Pour une méningite CMI 0,06 = R
 - En fonction de la dose = pneumonie 2,7gx 4 ou1, 2 x 6 isolats avec CMI ≤1 : S
 - oxa 1 R →CMI amoxicilline 4 µg/ml→ souche à sensibilité diminuée : traiter à haute dose
- ⁸ Un laboratoire a déterminé la sensibilité à l'azithromycine au lieu qu'à l'érythromycine.
- ⁹ Deux laboratoires ont déterminé la sensibilité à la clarithromycine au lieu qu'à l'érythromycine.
- ¹⁰ Onze laboratoires ont déterminé la sensibilité à la doxycycline au lieu qu'à la tétracycline
- ¹¹ Un laboratoire a donné la réponse: « Discordance pour la tétracycline entre Vitek2 (« R ») et diffusion en disque (« S »): envoyer au laboratoire de référence si nécessaire ».

¹² Un laboratoire a indiqué la remarque: « Rosco recommande d'émettre une réserve "souche avec risque de mutation et de résistance aux FQ" pour les souches S ($\varnothing \geq 18$ mm) mais dont le \varnothing est < 20 mm.). »

L'évaluation de résultats de la benzylpénicilline est cependant plus complexe. Le graphique 1 ci-dessous présente un aperçu des valeurs CMI par rapport à la méthode utilisée. Les valeurs de CMI mesurées sont relativement bonnes, mais l'interprétation de ces résultats (tableau 1) est beaucoup moins concordante, ce qui est sans doute dû au paradoxe (connu depuis des années) (1) entre les valeurs de CMI mesurées pour les pneumocoques, basées sur les distributions des CMI, et les résultats cliniques obtenus lors du traitement aux infections par pneumocoques. Ceci a mené aux soi-disant breakpoints PK/PD, qui sont utilisés durant les dernières années de plus en plus aussi bien dans les normes de la CLSI que dans celles de l'EUCAST (tableau 2). Les anciens breakpoints ont une bonne corrélation avec le résultat en cas de méningites mais sont trop sévères pour les infections des voies respiratoires. Le fait que la majorité des utilisateurs du plus grand groupe d'utilisateurs (le Vitek2 avec l'ancienne carte AST GP68) ne peut pas mesurer des valeurs ≥ 2 mg/L (cfr. infra) mène à ce graphique bizarre (≥ 2 mg/L et ≥ 4 mg/L). D'un autre côté nous constatons que la valeur de CMI la plus mentionnée est 2 mg/L (46 x, voir les commentaires pour le graphique 1). Pour l'E-test (n=51) 31 laboratoires (62 %) ont obtenu une valeur de CMI de 1.5 ou 2 mg/L. On trouve des valeurs CMI un peu plus élevées (principalement 4 mg/L ou une dilution plus élevée) avec la méthode MICE (3 x 2mg/L, 9 x 4mg/L et 2 x 8 mg/L), avec le Phoenix (3 x 2mg/L et 3 x 4mg/L) et également avec le Vitek2 avec la nouvelle carte AST-ST01 (1 x 2 mg/L en 9 x 4mg/L). Nous pouvons donc assumer que la valeur de CMI la plus probable est 2 à 4 mg/L. Les résultats obtenus par les différentes méthodes semblent se disperser sur trois dilutions à savoir 1 mg/L (14x), 2 mg/L (46x) et 4 mg/L (27x), ce qui est acceptable et cohérent avec les expériences antérieures (4, 5). Aucune des méthodes utilisées est considérée comme une méthode de référence et la plupart des méthodes extrapolent ou calculent la valeur de CMI mais ne la mesurent pas en tant que telle (cfr. infra p.ex. pour le Vitek2).

Graphique 1: Distribution des CMI pour la benzylpénicilline (pénicilline-G)



Commentaires concernant le graphique 1

≥ 2 mg/L étant 35 x ≥ 2 mg/L (sur le Vitek2 suite au range limité de la carte AST-GP68) et 46 x 2 mg/L (arrondi à la puissance du nombre 2); total 81.

≥ 4 étant 2 x ≥ 4 mg/L (1 MICE et 1 Vitek2), 27 x 4mg/L, 2 x 8mg/L, 1 x 16mg/L en 2 x ≥ 30 mg/L; total 34.

Cette souche a été isolée de l'expectoration d'un patient souffrant de BPCO. Il faut donc utiliser les critères « non-méningite » dans l'interprétation des valeurs de CMI obtenues. Le tableau 2 ci-dessous reprend les directives de 2012 de la CLSI (2) et de l'EUCAST (3). Les concentrations de breakpoints pour les « méningites » n'ont pas changé. Il semble utile de reprendre les commentaires, mentionnés par la CLSI ou l'EUCAST, à côté du résultat.

Tableau 2 : Breakpoints pour la pénicilline G (mg/L)

Norme		S	I	R	Commentaires
CLSI 2012	méningite	≤ 0.06		≥ 0.12	A
	non méningite	≤ 2	4	≥ 8	B
EUCAST 2012	orale (pénicilline V)	≤ 0.06	0.12 - 1	≥ 2	
	méningite	≤ 0.06		≥ 0.12	
	non méningite	≤ 0.06	0.12 - 2	≥ 4	C

Commentaires concernant le tableau 2

- Au moins 3 million unités internationales toutes les quatre heures pour un adulte avec une fonction rénale normale (2).
- Au moins 2 million unités internationales toutes les quatre heures pour un adulte avec une fonction rénale normale (12 million UI par 24 h) pour les souches avec une CMI ≤ 2 mg/L. Pour les souches avec une CMI de 4 mg/L 18 à 24 million UI par 24 h) (2).
- En cas de pneumonie les souches avec une CMI ≤ 0.5 mg/L nécessitent 1.2 g x 4 pénicilline-G. En cas de pneumonie les souches avec une CMI ≤ 1 mg/L nécessitent 2.4 g x 4 ou 1.2 g x 6 pénicilline-G.
En cas de pneumonie les souches avec une CMI ≤ 2 mg/L nécessitent 2.4 g x 6 g pénicilline-G.

La carte AST GP68 du Vitek2 a été développée spécifiquement pour la détermination de la sensibilité de *Streptococcus pneumoniae* et elle utilise quatre concentrations de pénicilline G (0.03, 0.06, 0.25 et 0.5 mg/L) avec lesquelles sont calculés les valeurs CMI dérivées avec comme limite supérieure ≥ 2 mg/L. Ceci signifie que cette carte ne peut être utilisée que pour les méningites et pour la forme orale de la pénicilline (la pénicilline V) avec la méthode actuelle de la CLSI (tableau 2) ; pour la norme actuelle de l'EUCAST elle ne peut être utilisée que pour les méningites et pour les non-méningites uniquement pour une CMI jusque 1 mg/L étant donné que pour une valeur de CMI de 2 mg/L un domaine de mesure jusque 4 mg/L est requis. 35 des 53 utilisateurs du Vitek2 ont rapporté pour la pénicilline une valeur de CMI ≥ 2 mg/L, ce qui, selon la norme actuelle de la CLSI, peut signifier pour les souches « non-méningite » aussi bien sensible (≤ 2 mg/L), intermédiaire (4 mg/L) que résistante (≥ 8 mg/L) en cas d'administration parentérale (dépendant de la CMI réelle et de la dose utilisée) et qui signifie résistante pour la pénicilline orale (pénicilline V). La nouvelle carte AST-ST01 du Vitek2 pour les streptocoques (domaine de mesure jusque ≥ 8 mg/L) peut cependant être utilisée pour les deux normes.

Les utilisateurs de l'E-Test, qui eux peuvent bien faire la distinction entre une souche avec une CMI de 2 et des souches avec des valeurs de CMI plus élevées, ont souvent commis des erreurs dans l'interprétation des breakpoints cliniques. Neuf (29%) des 31 laboratoires qui ont obtenu un résultat de 1.5 of 2 mg/L avec l'E-Test ont répondu la souche comme étant résistante, ce qui est en contradiction aussi bien avec la CLSI (à l'exception de la pénicilline-V orale) qu'avec l'EUCAST pour les souches non-méningites. Aussi bien selon l'EUCAST que selon la CLSI (voir tableau 2) les patients qui souffrent

d'infections invasives par pneumocoques mais pas de méningite, peuvent être traités par la pénicilline tant que la valeur de la CMI reste ≤ 2 mg/L. Un certain nombre d'interprétations non-pertinentes comme I/S (2x) ou S/R (2x) ou l'absence d'interprétation (3x) témoignent également que les concentrations de breakpoints cliniques sont moins connues par un certain nombre de laboratoires.

Les modifications de la norme de la CLSI pour l'interprétation des valeurs de CMI pour la benzylpénicilline créent également beaucoup de problèmes dans le suivi de l' « Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe » par l' « European Centre for Disease Prevention and Control » (ECDC). Dans les rapports pour les années 2009 et 2010 (6) la Belgique appartient tout d'un coup aux rares pays avec une prévalence de résistance à la pénicilline de $<1\%$. Une note en bas de page mentionne cependant: 'The proportion of *Streptococcus pneumoniae* non-susceptible to penicillin reported by Belgium dropped from 8% in 2008 to $<1\%$ in 2009. This is largely due to the fact that the clinical breakpoints (CLSI) used to determine SIR have changed. The laboratory that performs all the susceptibility tests started using the new CLSI clinical breakpoints in the beginning of 2009. During the entire EARS-Net surveillance, the same method of susceptibility testing has been used, only clinical breakpoints have changed.'

Etant donné que les nouvelles directives de la CLSI ne sont pas appliquées de façon uniforme par tous les laboratoires de référence, la comparaison des pourcentages de résistance entre les états membres devient donc moins pertinente.

Le tableau 3 présente l'évolution de la proportion des pneumocoques invasifs avec sensibilité diminuée à la pénicilline pour l'utilisation de différentes concentrations de breakpoint. La forte réduction dans le rapportage EARS-Net 2008-2009 (8.5% à 0.5%) n'est en fait une réduction de 2%, les 6% supplémentaires sont dus à la modification de la concentration de breakpoint. Depuis, la sensibilité diminuée à la pénicilline augmente à nouveau dans les années 2010 et 2011 si nous utilisons la concentration de breakpoint de l'EUCAST pour la dose 1.2 g x4.

Tableau 3: Evolution de la proportion (%) des pneumocoques invasifs avec sensibilité diminuée à la pénicilline en fonction des concentrations de breakpoint cliniques utilisées (Belgique, 2003-2011)

Proportion (%) non sensible à la pénicilline

Année/ nombre	Tous les isolats				Sang				Liquide céphalo-rachidien		
	Ears-net	CLSI		EUCAST	Ears-net	CLSI		EUCAST	Ears-net	CLSI	EUCAST
		Ancien	Nouveau	1.2gx4		Ancien	Nouveau	1.2gx4			
2003/1917	11.7	11.7	0.4	5.5	12	12	0.1	5.4	6.3	6.3	6.3
2004/1744	9.5	9.5	0.5	3.3	9.5	9.5	0.1	3.0	10.0	10.0	10.0
2005/1737	11.9	11.9	1.0	7.1	11.8	11.8	0.5	6.8	13.4	13.4	13.4
2006/1609	9.6	9.6	1.1	6.9	9.4	9.4	0.4	6.6	13.0	13.0	13.0
2007/1726	9.4	9.4	0.7	6.4	9.3	9.3	0.1	6.2	11.3	11.3	11.3
2008/1870	8.5	8.5	0.4	4.3	8.5	8.5	0.0	4.1	9.2	9.2	9.2
2009/2044	0.5	6.5	0.5	3.7	0.1	6.3	0.1	3.4	11.9	11.9	11.9
2010/1992	0.6	8.7	0.6	4.7	0.0	8.4	0.0	4.2	15.9	15.9	15.9
2011/1998	NA	11.8	0.1	6.4	NA	10.3	0.05	6.0	NA	20	20

J. Verhaegen (UZ Gasthuisberg, Leuven), K. Vernelen (WIV-ISP, Brussel-Bruxelles), M. Lontie (MCH, Leuven)

Références

1. Bishai W. 2002. The in *vivo-in vitro* paradox in pneumococcal respiratory tract infections. JAC 49:433-436.
2. CLSI. 2012. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-Second Informational Supplement. M 100-S22. Vol.32, No. 3.
3. EUCAST. http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
4. Lagrou K., De Beenhouwer H., Verhaegen J., Lontie M. 2004. Comparison of antimicrobial susceptibility testing of *Streptococcus pneumoniae* with the Phoenix, the Vitek-2, and E-test. 44rd ICAAC, Poster D-1911.
5. Mittman S.A., Huard R.C., Della-Latta P., Whittier S. 2004. Comparison of BD Phoenix to Vitek 2, MicroScan MICroSTREP, and Etest for Antimicrobial Susceptibility Testing of *Streptococcus pneumoniae*, J Clin Microb 47:3557-3561.
6. www.ecdc.europa.eu

2.3. Culture M/11407 *Escherichia coli* Fosfomycine

Cette souche a été envoyée dans le cadre de la détermination de la résistance à la fosfomycine.

Les taux de résistance à la fosfomycine obtenus pour la souche d'*Escherichia coli* M/11407 sont relativement uniformes (93,3% R et 4,2 % I). La crainte des experts que la sensibilité à la fosfomycine ne soit plus testée est donc non fondée puisque 120 (73,6%) des 163 laboratoires ont effectué cette mesure. Les CMI les plus fréquemment mentionnées pour la fosfomycine sont élevées: > 64 mg/L pour le Phoenix et \geq 256 mg/L pour le Vitek2. Ceci démontre une résistance prononcée à la fosfomycine.

Définition

La fosfomycine est un antibiotique découvert chez *Streptomyces* spp. La fosfomycine interfère avec la synthèse de la paroi bactérienne. La fosfomycine a un mécanisme d'action très spécifique et de ce fait il n'y a pas de réaction croisée avec d'autres antibiotiques. (6, 9, 11). Il existe relativement peu de données concernant l'utilisation de la fosfomycine en clinique (3, 7, 9, 13). Les données *in vitro* elles sont relativement limitées étant donné que beaucoup de laboratoires ne testent pas la fosfomycine (7).

Les indications de la fosfomycine

Grâce à son spectre large avec une activité aussi bien vis-à-vis des bactéries à Gram positif et à Gram négatif (5, 8, 11) (à l'exception de la plupart des *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus saprophyticus*) (8) la fosfomycine est conseillée comme alternative aux nitrofuranes dans le traitement des cystites non compliquées ou les syndromes de pyurie dysurie chez la femme non-enceinte [cf recommandations en Belgique (12), aux Pays-Bas (9) et aux Etats-Unis (7)]. L'émergence de résistance par sélection de mutants apparaît rapidement après utilisation de fosfomycine ce qui limite son indication aux infections urinaires primaires non compliquées (7, 11, 12). Par ailleurs, elle garde une excellente activité sur les souches multirésistantes de bacilles à Gram négatifs qui apparaissent depuis quelques années (BLSE, KPC, CPE).

Une étude récente de la littérature utilisant surtout des rapports de la France et de l'Espagne a également montré une bonne activité de la fosfomycine dans la prophylaxie et comme agent thérapeutique en cas d'infections (autres que les infections urinaires et gastro-intestinales), souvent en combinaison avec d'autres antibiotiques (4).

Le Monuril® contient le sel de fosfomycine trométamol, qui est bien absorbé après ingestion orale (34 – 41 % selon la notice). En cas d'infection urinaire non compliquée on conseille 3 grammes de fosfomycine (5,631 g fosfomycine trométamol) en une fois. La fosfomycine peut également être administré par voie parentérale, mais cette forme n'est pas disponible dans notre pays (4, 11). Les effets secondaires les plus importants sont des nausées, de la diarrhée et une éruption (4,11, 12).

Les déterminations de la sensibilité à la fosfomycine

Il existe relativement peu de données dans la littérature concernant l'activité de la fosfomycine étant donné qu'il n'est pas facile de la tester (1, 2, 3,11).

La norme américaine CLSI (tableau 1) contient uniquement des critères pour la fosfomycine vis-à-vis d'*Escherichia coli* et d'*Enterococcus faecalis* et uniquement dans le cadre d'infections urinaires. On utilise des disques qui contiennent 200 µg de fosfomycine et 50 µg de glucose-6-phosphate. La méthode de dilution conseillée est la diffusion en agar, la dilution en bouillon étant déconseillée. Cet agar doit être enrichi de 25 µg de glucose-6-phosphate par ml.

La norme française CA-SFM (tableau 1) permet de tester les entérobactéries (aussi valable pour la fosfomycine-trométamol), le *Pseudomonas aeruginosa*, les staphylocoques et le *Streptococcus pneumoniae* (2). Les disques conseillés contiennent 50 µg de fosfomycine et 50 µg de glucose-6-phosphate. Il ne faut pas tenir compte de croissance dans la zone d'inhibition.

La norme européenne EUCAST (tableau 1) mentionne uniquement des breakpoints pour les méthodes de dilution pour les entérobactéries et ce aussi bien pour la fosfomycine-trométamol que pour la fosfomycine i.v. et pour les staphylocoques seulement pour la fosfomycine i.v. (3).

Avec le Vitek2, le Phoenix, l'E-test et les disques ROSCO, la fosfomycine est testée en présence de glucose-6-phosphate. Comme c'est toujours le cas quand un deuxième composant (le glucose-6-phosphate) est ajouté pour tester la sensibilité (plus ou moins comparable avec la problématique de tester la co-amoxiclav, la co-trimoxazole et la pip-tazo) on peut se poser la question dans quelle mesure ces situations *in vitro* (concentrations, rapports entre les concentrations, évolution de ces concentrations dans le temps, PK/PD, ...) correspondent aux situations *in vivo*.

Tableau 1 : Critères pour tester la fosfomycine

Norme	Charge du disque	Diamètre de la zone (mm)			Breakpoint de la CMI (mg/L)		
		S	I	R	S	I	R
CLSI 2012	200 µg *	≥ 16	13 – 15	≤ 12	≤ 64	128	≥ 256
SFM 2011	50 µg *	≥ 14		< 14	≤ 32		> 32
EUCAST					≤ 32		> 32

* + 50 µg glucose-6-phosphate

Une publication américaine (5) a mis en évidence une bonne activité de la fosfomycine sur l'*E. coli* et l'*E. faecalis*. Une étude internationale (8) sur la sensibilité des uropathogènes en Europe et au Canada a démontré une très bonne activité de la fosfomycine sur la plupart des entérobactéries, dont *E. coli* (0,7 % de résistance). Par contre, *Klebsiella pneumoniae* (56,7 % de résistance) et *S. saprophyticus* (100 % de résistance) étaient les espèces les moins sensibles dans cette étude (8).

Résumé

La résistance à la fosfomycine a été retrouvée dans la majorité (93,3% R et 4,2 % I) des laboratoires (n = 120).

La fosfomycine possède une bonne activité vis-à-vis des agents les plus fréquemment isolés des infections des voies urinaires inférieures (*E. coli*). Elle peut être une option utile pour le traitement d'infections à entérobactéries multirésistantes (6, 9, 13).

L'évidence disponible concernant l'utilisation de la fosfomycine et les tests de la sensibilité à la fosfomycine est limitée (3, 6, 7, 9, 13).

M. Lontie, MCH, Leuven, K. Vernelen, ISP, Bruxelles

Références

7. CLSI. 2012. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-Second Informational Supplement. M 100-S22. Vol.32, No. 3.
8. Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie. Communiqué 2011.
9. EUCAST. http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
10. Falagas M. *et al.* 2008. Fosfomycin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *CID*, 46:1069-1077.
11. Fuchs P.C. *et al.* 1999. Fosfomycin tromethamine susceptibility of outpatient urine isolates of *Escherichia coli* and *Enterococcus faecalis* from ten North American medical centres by three methods. *JAC*, 43:137-140.
12. Garau J. 2008. Other antimicrobials of interest in the era of extended-spectrum β -lactamases: fosfomycin, nitrofurantoin and tigecycline. *CMI*, 14 (Suppl. 1), 198-202.
13. IDSA. <http://cid.oxfordjournals.org/content/52/5/e103.full.pdf+html>
14. Kahlmeter. 2003. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO-SENS project. *JAC*, 5:69-76.
15. Knottnerus B. *et al.* 2008. Fosfomycine as second agent for the treatment of acute, uncomplicated urinary tract infections in adult female patients in The Netherlands. *JAC*, 62:356-359.
16. Nilsson A.I. *et al.* 2003. Biological costs and mechanisms of fosfomycin resistance in *Escherichia coli*. *AAC*, 47:2850-2858.
17. Reeves DS. 1994. Fosfomycin trometanol. *JAC*, 34:853-858.
18. Sanford J. *et al.* 2010. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2010-2011 (Belgian/Luxembourg Edition). Antimicrobial Therapy Inc. Sperryville VA.
19. Schultsz C., Geerlings S. 2012. Plasmid-mediated resistance in *Enterobacteriaceae*: changing landscape and implications for therapy. *Drugs*, 72:1-16.

2.4. Culture M/11433 *Salmonella typhimurium*

Nous référons aux rapports des enquêtes précédentes; la dernière était: 2010/3 (M/10452).

III. Résultats des identifications

166 laboratoires ont renvoyé leur formulaire de réponse: 164 laboratoires belges ou luxembourgeois et 2 laboratoires d'autres pays étrangers. Ces 2 derniers n'ont pas été pris en compte dans l'analyse des résultats. Un laboratoire envoie les analyses de certains types de prélèvement à un autre site du même hôpital; ce laboratoire n'a donc renvoyé les résultats que pour les échantillons M/5467 et M/11283.

Les identifications correctes ou acceptables sont soulignées.

3.1. Culture M/5467 *Staphylococcus aureus* (hémocultures) (N = 164)

L'échantillon était accompagné des informations cliniques suivantes: « Un homme de 66 ans est admis à l'hôpital avec une fièvre élevée. Après un jour, 6 flacons d'hémocultures sont positifs. Une identification jusqu'au niveau de l'espèce est souhaitée.»

<u><i>Staphylococcus aureus</i></u>	163	99.4%
<u>Staphylococcus à coagulase positif</u>	1	0.6%

Résumé des réponses à la question de savoir si cet échantillon était envoyé en routine:

Réponse	N labos
Dans un but épidémiologique	4
Confirmation de l'identification et/ou l'antibiogramme ¹	3
N'est pas envoyé	156
Pas de réponse à la question	1
Total	164

¹ Deux laboratoires ont mentionné qu'il ne s'agit que de la confirmation de l'antibiogramme.

3.2. Culture M/11283 *Streptococcus pneumoniae* (expectoration) (N = 164)

L'échantillon était accompagné des informations cliniques suivantes: Patient d'origine indienne souffrant de BPCO, qui travaille dans l'import-export de médicaments. Il fait venir ses propres médicaments d'Inde. Il le mentionne à son (ses) médecin(s) mais n'en discute pas, sauf après les faits! Une identification jusqu'au niveau de l'espèce est souhaitée. »

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	162	98.8%
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Raoultella planticola</i>	1	
<i>Streptococcus oralis</i>	1	

Résumé des réponses à la question de savoir si cet échantillon était envoyé en routine:

Réponse	N labos
Dans un but épidémiologique	21
Confirmation de l'identification et/ou l'antibiogramme ¹	18
Dans un but épidémiologique + confirmation de l'identification et/ou l'antibiogramme ²	12
Sérotypage	1
Autre raison sans mentionner laquelle	1
La raison de l'envoi n'est pas mentionnée	1
N'est pas envoyé	106
Pas de réponse à la question	4
Total	164

¹ Sept laboratoires ont mentionné qu'il ne s'agit que de la confirmation de l'antibiogramme (un laboratoire a explicitement déclaré qu'il s'agit de la détermination de la CMI des β -lactamines).

² Un laboratoire a mentionné qu'il ne s'agit que de la confirmation de l'antibiogramme.

3.3. Culture M/11407 *Escherichia coli* (urine) (N = 163)

L'échantillon était accompagné des informations cliniques suivantes: « Une femme âgée est admise à l'hôpital suite à une chute. On effectue un sondage urinaire unique avec pour résultats: GB: 686/μL, GR: 180/μL. Une identification jusqu'au niveau de l'espèce est souhaitée. »

Escherichia coli

163 100%

Résumé des réponses à la question de savoir si cet échantillon était envoyé en routine:

Réponse	N labos
Confirmation de l'antibiogramme	1
N'est pas envoyé	157
Pas de réponse à la question	5
Total	163

3.4. Culture M/11433 *Salmonella typhimurium* (selles) (N = 163)

L'échantillon était accompagné des informations cliniques suivantes: « Un homme de 23 ans se présente avec une diarrhée sanguinolente, des crampes et de la fièvre quelques jours après avoir participé à un barbecue. Une identification jusqu'au niveau du genre est suffisante. »

<u><i>Salmonella species</i></u>	146	89.6%
<u><i>Salmonella groep B</i></u>	8	4.9%
<u><i>Salmonella typhimurium</i></u>	5	3.1%
<u><i>Salmonella non-typhi</i></u>	1	0.6%
<i>Salmonella enterica</i>	1	
<i>Salmonella enterica diarizonae</i>	1	
<i>Salmonella typhi</i>	1	

Résumé des réponses à la question de savoir si cet échantillon était envoyé en routine:

Réponse	N labos
Dans un but épidémiologique	59
Confirmation de l'identification et/ou l'antibiogramme ¹	25
Dans un but épidémiologique + confirmation de l'identification et/ou l'antibiogramme ²	68
Dans un but épidémiologique + autre raison sans mentionner laquelle	1
Autre raison sans mentionner laquelle	2
La raison de l'envoi n'est pas mentionnée	2
N'est pas envoyé	4
Pas de réponse à la question	2
Total	163

¹ Huit laboratoires ont mentionné qu'il ne s'agit que de la confirmation de l'identification, et plus particulièrement la détermination de l'espèce.

² Vingt laboratoires ont mentionné qu'il ne s'agit que de la confirmation de l'identification, et plus particulièrement la détermination de l'espèce.

IV. Antibiogramme

Un aperçu général des résultats est présenté au début de la discussion. Dans le traitement ultérieur les résultats sont analysés selon les méthodes utilisées.

L'antibiogramme type a été réalisé sur base des résultats des différents experts.

Pour l'échantillon M/11283, *S. pneumoniae*, nous avons également demandé l'avis du centre de référence.

Nombre de participants = 164 pour les échantillons M/5467 et M/11283 et 163 pour l'échantillon M/11407 (cfr. Remarque sous "III. Identifications").

4.1. M/5467 *Staphylococcus aureus*

Tous les laboratoires n'ont pas déterminé la sensibilité à tous les antibiotiques. Certains laboratoires ont déterminé la sensibilité à plusieurs fluoroquinolones.

Certains laboratoires ont utilisé plus d'une technique pour quelques antibiotiques ; dans la plupart des cas ils ont obtenu les mêmes résultats pour les mêmes antibiotiques avec différentes méthodes ; dans les situations où ceci n'était pas le cas, nous avons choisi de présenter le résultat le plus résistant dans le tableau suivant.

Un certain nombre de laboratoires ont accompagné leur réponse d'une remarque:

- 35 laboratoires ont mentionné la présence d'une résistance MLS_B inducible
- 1 laboratoire ayant répondu la clindamycine comme « R », a fourni la remarque que cet antibiotique peut encore être efficace chez certains patients
- 15 laboratoires ont mentionné que la β-lactamase est négative

Tableau 4.1.1. Résultats des antibiogrammes effectués pour l'échantillon M/5467 (*Staphylococcus aureus*)

<i>Antibiotique</i>	<i>Résultat attendu</i>	<i>Total</i>	<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>	<i>*</i>
Pénicilline	S	154	140 ¹	-	13	1 ²
Oxacilline	S	145	145	-	-	-
Céfoxitine	S	119	119	-	-	-
Clindamycine	R	162	15 ³	6 ⁴	141	-
Clarithromycine ⁵	R	2	-	-	2	-
Erythromycine	R	162	1	-	161	-
Vancomycine	S	155	146	1	2 ⁶	5 ⁷
Quinolone						
Ciprofloxacine	S	51	51	-	-	-
Lévofloxacine	S	77	77	-	-	-
Moxifloxacine	S	37	37	-	-	-
Norfloxacine	S	4	4	-	-	-
Ofloxacine	S	10	10	-	-	-
Quinolone ⁸	S	3	3	-	-	-

¹ Un laboratoire a fourni la remarque: « EUCAST serait plus vite à répondre Péni G S en cas de doute. Vu la gravité du cas, on ne conseillerait pas l'utilisation de la péni G »

² Un laboratoire a bien répondu le résultat quantitatif (MIC ≤ 0.06 mg/L, obtenu avec l'appareil Phoenix) et le résultat brut (« S ») mais a laissé ouvert le résultat final.

³ Trois laboratoires ont accompagné cette réponse de la remarque qu'il existe une résistance MLS_B inducible.

⁴ Un laboratoire a accompagné cette réponse de la remarque qu'il existe une résistance MLS_B inducible et que le traitement est déconseillé pour les infections sévères.

⁵ Deux laboratoires ont déterminé la sensibilité à la clarithromycine au lieu qu'à l'érythromycine.

⁶ Un de ces deux laboratoires a obtenu ce résultat avec la diffusion en disque et a mentionné qu'une confirmation par CMI est nécessaire.

⁷ Cinq laboratoires qui n'ont effectué que la diffusion en disque, ont mentionné que la détermination de la CMI est nécessaire.

⁸ Un certain nombre de laboratoires n'ont pas mentionné le nom de la quinolone utilisée.

Nous voulons insister pour que vous mentionniez le nom de la quinolone utilisée: ceci sera utile pour l'évaluation des résultats.

Les résultats repris dans les tableaux 4.1.2. à 4.1.9. sont les résultats finaux (après modification éventuelle sur base des règles d'expertise).

Lorsque la méthode complète était reprise, nous avons déterminé le diamètre médian, minimum et maximum pour les méthodes de diffusion sur disque avec les disques en papier ou les disques Neosensitabs.

Certains laboratoires n'utilisent pas la charge appropriée ou ne mentionnent pas la charge des disques utilisés ; ces laboratoires ne sont pas pris en compte pour le calcul des médianes, minima et maxima.

Les résultats des laboratoires ayant utilisé l'appareil Osiris pour l'interprétation des diamètres des disques en papier sont repris dans le tableau 4.1.8.

Tableau 4.1.2. Diamètres obtenus avec les disques en papier selon CLSI pour l'échantillon M/5467 (*Staphylococcus aureus*)

Antibiotique	Nombre d'utilisateurs qui ont mentionné la charge (Nombre total)	Charge (µg/disque)	Diamètre médian	Valeurs extrêmes	Résultat (Nombre total)			
					S	I	R	*
Pénicilline	17 (17)	6 ¹	39	30 – 50	17	-	-	-
Oxacilline	12 (12)	1	25	21 – 32	12	-	-	-
Céfoxitine	26 (27) ²	30	30	23 – 33	27	-	-	-
Clindamycine	18 (20)	2	25	17 – 32	3	1	16	-
Clarithromycine	2 (2)	15	6	6 – 6	-	-	2	-
Erythromycine	17 (17)	15	6	6 – 9	-	-	17	-
Vancomycine	10 (10)	30	17	7 – 21	6	1	-	3 ³
Quinolone								
Ciprofloxacine	9 (9)	5	26	22 – 28	9	-	-	-
Lévofloxacine	4 (4)	5	29	26 – 30	4	-	-	-
Moxifloxacine	3 (3)	5	27	27 – 34	3	-	-	-
Norfloxacine	1 (1)	10	23	-	1	-	-	-
Ofloxacine	3 (3)	5	29	26 – 29	3	-	-	-

¹ 6 µg = 10 u

² En plus un labo a mentionné un diamètre > 22 mm.

³ Trois laboratoires qui n'ont effectué que la diffusion en disque, ont mentionné que la détermination de la CMI est nécessaire.

Comme lors des rapports précédents, nous mentionnons pour les disques Neosensitabs les disques avec charges classiques Neosensitabs (“old”) et avec les nouvelles charges (« new ») séparément. Vous trouvez ces résultats dans les tableaux 4.1.3. a en b. Les résultats des laboratoires ayant utilisé l’appareil Sirscan pour l’interprétation des diamètres de ces disques sont repris dans les tableaux 4.1.9 a et b.

Tableau 4.1.3.a. Diamètres obtenus avec les disques Neosensitabs (charge classiques Neosensitabs) pour l’échantillon M/5467 (*Staphylococcus aureus*)

Antibiotique	Nombre d'utilisateurs qui ont mentionné la charge (Nombre total)	Charge (µg/disque)	Diamètre médian	Valeurs extrêmes	Résultat (Nombre total)			
					S	I	R	*
Pénicilline	12 (13)	5	36	30 – 43	13 ¹	-	-	-
Oxacilline	11 (12)	1	27	23 – 28	12	-	-	-
Céfoxitine	8 (10)	60	35	33 – 42	10	-	-	-
Clindamycine	10 (12)	25	35	26 – 40	2	1	9	-
Erythromycine	12 (14) ²	78	10	9 – 12	-	-	14	-
Vancomycine	10 (11)	5	17	12 – 24	9	-	2 ³	-
Quinolone								
Ciprofloxacine	5 (6)	10	28	24 – 30	6	-	-	-
Lévofloxacine	2 (2)	5	28	28 – 28	2	-	-	-
Norfloxacine	1 (1)	10	25	-	1	-	-	-
Ofloxacine	1 (1)	10	28	-	1	-	-	-

¹ Un laboratoire a fourni la remarque: « EUCAST serait plus vite à répondre Pén G S en cas de doute. Vu la gravité du cas, on ne conseillerait pas l'utilisation de la pén G »

² En plus un laboratoire a mentionné un diamètre <9 mm.

³ Un de ces deux laboratoires a mentionné qu’une confirmation par CMI est nécessaire.

Tableau 4.1.3.b. Diamètres obtenus avec les disques Neosensitabs (charges nouvelles) pour l’échantillon M/5467 (*Staphylococcus aureus*)

Antibiotique	Nombre d'utilisateurs qui ont mentionné la charge (Nombre total)	Charge (µg/disque)	Diamètre médian	Valeurs extrêmes	Résultat (Nombre total)			
					S	I	R	*
Pénicilline	5 (5)	10	36	30 – 40	5	-	-	-
Oxacilline	6 (6)	1	25	23 – 30	6	-	-	-
Céfoxitine	9 (11)	30	28	26 – 30	11	-	-	-
Clindamycine	6 (8)	2	25	21 – 29	2	-	8	-
Erythromycine	7 (10)	15	9	9 – 10	-	-	10	-
Vancomycine	3 (6)	30	17	16 – 17	5	-	-	1 ¹
Quinolone								
Ciprofloxacine	4 (5)	5	24	21 – 26	5	-	-	-
Lévofloxacine	2 (2)	5	27.5	27 – 28	2	-	-	-
Moxifloxacine	1 (1)	5	30	-	1	-	-	-
Ofloxacine	2 (2)	5	24	23 – 25	2	-	-	-

¹ Un laboratoire qui n’a effectué que la diffusion en disque, a mentionné que la détermination de la CMI est nécessaire.

Les résultats obtenus avec l'E test sont repris dans le tableau 4.1.4.

Tableau 4.1.4. Résultats obtenus avec l'E test pour l'échantillon M/5467 (*Staphylococcus aureus*)

Antibiotique	Nombre de laboratoires	Résultat	Valeur CMI (mg/L)
Pénicilline	3	3 x S	0.047 mg/L; 0.064 mg/L; 0.125 mg/L
Oxacilline	1	1 x S	0.094 mg/L
Céfoxitine	1	1 x S	4 mg/L
Clindamycine	1	1 x R	0.032 mg/L
Erythromycine	1	1 x R	>256 mg/L
Vancomycine	8	8 x S	2 x 0.75 mg/L; 4 x 1.0 mg/L; 2 x 1.5 mg/L
Quinolone Ciprofloxacine	2	2 x S	0.094 mg/L; 0.38 mg/L

Trois laboratoires ont utilisé le test MICE. Deux ont obtenu un résultat « S » (avec respectivement des CMI de 1 mg/L et 2 mg/L) et un labo le résultat « I » (CMI 4 mg/L).

Deux laboratoires ont utilisé le MIC Test Strip et ont obtenu un résultat « S » (avec respectivement des CMI 0.5 mg/L et 0.75 mg/L).

Les résultats obtenus avec Vitek sont repris dans le tableau 4.1.5.

Tableau 4.1.5. Résultats obtenus avec Vitek pour l'échantillon M/5467 (*Staphylococcus aureus*)

Antibiotique	Vitek 2					Vitek 2 compact				
	Résultat final			Valeur CMI mentionnée le plus fréquemment (mg/L)	Nombre de labos ayant mentionnés cette valeur CMI (Nombre total d'utilisateurs)	Résultat final			Valeur CMI mentionnée le plus fréquemment (mg/L)	Nombre de labos ayant mentionnés cette valeur CMI (Nombre total d'utilisateurs)
	S	I	R			S	I	R		
Pénicilline	53	-	4	0.12	33 (57)	31	-	4	0.12	21 (35)
Oxacilline	60	-	-	≤0.25	46 (60)	34	-	-	≤0.25	23 (34)
Céfoxitine	30	-	-	Screen	30 (30)	15	-	-	Screen	15 (15)
Clindamycine	3 ¹	3	54	≤0.25	58 (60)	1	-	34	≤0.25	33 (35)
Erythromycine	1	-	59	≥8	58 (60)	-	-	35	≥8	33 (35)
Vancomycine	61	-	-	1	32 (61)	35	-	-	≤0.5	18 (35)
Quinolone Ciprofloxacine	2	-	-	≤0.5	2 (2)	2	-	-	≤0.5 et ≤4	1 et 1 (2)
Lévofloxacine	39	-	-	≤0.25	36 (39)	27	-	-	0.25	24 (27)
Moxifloxacine	26	-	-	≤0.25	25 (26)	6	-	-	≤0.25	5 (6)
Norfloxacine	-	-	-	-	-	1	-	-	≤0.5	1 (1)
Quinolone	1	-	-	0.25	1 (1)	2	-	-	≤0.12 et 0.25	1 et 1 (2)

¹ Un laboratoire a accompagné cette réponse de la remarque qu'il existe une résistance MLS_B inducible.

Dans la plupart des cas la « valeur CMI mentionnée le plus fréquemment » est la seule reprise par les participants. Il est à noter qu'un certain nombre de laboratoires ne mentionnent toutefois pas cette valeur CMI. Dans quelques cas, une valeur différente a été trouvée :

- pour la pénicilline 22 laboratoires ont trouvé une CMI de 0.06 mg/L et un laboratoire une CMI ≤ 0.03 mg/L pour le Vitek 2; pour le Vitek 2 compact 10 laboratoires ont trouvé une CMI de 0.06 mg/L et 2 laboratoires ont trouvé une CMI ≤ 0.03 mg/L
- pour oxacilline 13 laboratoires ont trouvé une CMI de 0.5 mg/L pour le Vitek 2; pour le Vitek 2 compact 9 laboratoires ont trouvé une CMI de 0.5 mg/L
- pour la vancomycine 26 laboratoires ont trouvé une CMI ≤ 0.5 mg/L et un laboratoire une CMI de 2 mg/L pour le Vitek 2; pour le Vitek 2 compact 13 laboratoires ont trouvé une CMI de 1 mg/L et 2 laboratoires ont trouvé une CMI de 2 mg/L
- pour la lévofloxacine 2 laboratoires ont trouvé une CMI ≤ 0.12 mg/L pour le Vitek 2; pour le Vitek 2 compact un laboratoire a trouvé une CMI ≤ 0.12 mg/L
- pour la moxifloxacine un laboratoire a trouvé une CMI ≤ 0.8 mg/L pour le Vitek 2

Les résultats obtenus avec la méthode ATB sont repris dans le tableau 4.1.6.

Tableau 4.1.6. Résultats obtenus avec la méthode ATB pour l'échantillon M/5467 (*Staphylococcus aureus*).

<i>Antibiotique</i>	<i>Résultat</i>		
	<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>
Pénicilline	3	-	-
Oxacilline	3	-	-
Céfoxitine	2	-	-
Clindamycine	-	-	3
Erythromycine	-	-	3
Vancomycine	3	-	-
Quinolone			
Lévofoxacine	2	-	-
Norfloxacine	1	-	-
Ofloxacine	1	-	-

Les résultats obtenus avec l'appareil Phoenix sont repris dans le tableau 4.1.7.

Tableau 4.1.7. Résultats obtenus avec l'appareil Phoenix pour l'échantillon M/5467 (*Staphylococcus aureus*).

<i>Antibiotique</i>	<i>Résultat</i>				<i>Valeur CMI mentionnée le plus fréquemment (mg/L)</i>	<i>Nombre de labos ayant mentionnés cette valeur CMI (Nombre total d'utilisateurs)</i>
	<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>	<i>*</i>		
Pénicilline	10	-	3	1 ¹	≤0.06	13 (14)
Oxacilline	15	-	-	-	≤0.5	15 (15)
Céfoxitine	15	-	-	-	≤2	15 (15)
Clindamycine	2 ²	-	13	-	≤0.25	15 (15)
Erythromycine	-	-	15	-	>2	15 (15)
Vancomycine	15	-	-	-	1	11 (15)
Quinolone						
Ciprofloxacine	14	-	-	-	0.25 et 0.5	7 et 7 (14)
Lévofoxacine	1	-	-	-	0.5	1 (1)
Moxifloxacine	1	-	-	-	≤0.25	1 (1)

¹ Un laboratoire a bien répondu le résultat quantitatif (MIC ≤ 0.06 mg/L) et le résultat brut (« S ») obtenu avec l'appareil Phoenix mais a laissé ouvert le résultat final.

² Les 2 laboratoires ont accompagné cette réponse de la remarque qu'il existe une résistance MLS_B inductible.

Dans la plupart des cas la « valeur CMI mentionnée le plus fréquemment » est la seule reprise par les participants. Il est à noter qu'un certain nombre de laboratoires ne mentionnent toutefois pas cette valeur CMI. Dans quelques cas, une valeur différente a été trouvée :

- pour la pénicilline 1 laboratoire a trouvé une CMI de 0.125 mg/L
- pour la vancomycine 4 laboratoires ont trouvé une CMI ≤0.5 mg/L

Les résultats obtenus avec les appareils Osiris et Sirscan sont repris dans les tableaux 4.1.8. et 4.1.9 a et b.

Etant donné le nombre limité de participants utilisant ces méthodes pour ce germe, les médianes, minima et maxima n'ont pas été calculés.

Tableau 4.1.8. Résultats obtenus avec l'appareil Osiris pour l'échantillon M/5467 (*Staphylococcus aureus*)

Antibiotique	Nombre d'utilisateurs	Résultat		
		S	I	R
Pénicilline	4	4	-	-
Oxacilline	4	4	-	-
Céfoxitine	5	5	-	-
Clindamycine	5	-	-	5
Erythromycine	5	-	-	5
Vancomycine	4	3	1	-
Quinolone				
Ciprofloxacine	2	2	-	-
Lévofloxacine	1	1	-	-
Moxifloxacine	2	2	-	-
Ofloxacine	1	1	-	-

Tableau 4.1.9.a Résultats obtenus avec l'appareil Sirscan avec les disques Neosensitabs (charges classiques Neosensitabs) pour l'échantillon M/5467 (*Staphylococcus aureus*).

Antibiotique	Nombre d'utilisateurs	Résultat			
		S	I	R	*
Pénicilline	3	3	-	-	-
Oxacilline	3	3	-	-	-
Céfoxitine	2	2	-	-	-
Clindamycine	3	-	-	3	-
Erythromycine	3	-	-	3	-
Vancomycine	1	-	-	-	1 ¹
Quinolone					
Ciprofloxacine	2	2	-	-	-
Norfloxacine	1	1	-	-	-

¹ Ce laboratoire qui n'a effectué que la diffusion en disque a mentionné qu'une confirmation par CMI est nécessaire.

Tableau 4.1.9.b Résultats obtenus avec l'appareil Sirscan avec les disques Neosensitabs (charges nouvelles) pour l'échantillon M/5467 (*Staphylococcus aureus*).

<i>Antibiotique</i>	<i>Nombre d'utilisateurs</i>	<i>Résultat</i>		
		<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>
Pénicilline	6	5	-	1
Oxacilline	2	2	-	-
Céfoxitine	6	6	-	-
Clindamycine	6	2	-	4
Erythromycine	6	-	-	6
Vancomycine	4	4	-	-
Quinolone				
Ciprofloxacine	5	5	-	-
Lévofloxacine	1	1	-	-

Il reste à mentionner que:

- deux laboratoires ont utilisé le Microscan pour tester la sensibilité; l'un pour la pénicilline (« R »), l'oxacilline (« S »), la céfoxitine (« S »), la clindamycine (« R »), l'érythromycine (« R »), la vancomycine (« S ») et la lévofloxacine (« S »); l'autre labo pour la pénicilline (« S »), l'oxacilline (« S »), la clindamycine (« I ») avec la remarque qu'il existe une résistance MLS_B inductible et que le traitement est déconseillé pour les infections sévères), érythromycine (« R »), la vancomycine (« S ») et la ciprofloxacine (« S »)
- deux laboratoires ont utilisé le Sirscan pour lire le diamètre des disques en papier; l'un pour la pénicilline (« S »), la céfoxitine (« S »), la clindamycine (« I »), l'érythromycine (« R »), la vancomycine (« S ») et la ciprofloxacine (« S »); l'autre labo pour la pénicilline (« S »), la céfoxitine (« S »), la clindamycine (« R »), l'érythromycine (« R ») et la lévofloxacine (« S »)
- deux laboratoires ont utilisé l'Adagio pour lire le diamètre des disques en papier; l'un pour la pénicilline (« S »), la céfoxitine (« S »), la clindamycine (« R »), l'érythromycine (« R »), et l'ofloxacine (« S »); l'autre labo pour la céfoxitine (« S »), la clindamycine (« R »), l'érythromycine (« R ») et la moxifloxacine (« S »)
- deux laboratoires ont utilisé le milieu vancoscreen; un labo réfère à la détermination de la CMI pour le résultat final; l'autre considère la vancomycine comme sensible (seule méthode utilisée)
- deux laboratoires ont considéré l'oxacilline comme « S » sur base de l'extrapolation du résultat de la céfoxitine et trois laboratoires ont considéré la ciprofloxacine comme « S » sur base de l'extrapolation du résultat d'autres quinolones

Comme on pouvait l'attendre, plusieurs laboratoires ont changé le résultat brut pour la réponse du résultat final pour la clindamycine à cause de la résistance MLS_B inductible. Pour certains autres antibiotiques, quelques laboratoires ont également changé ce résultat brut, sur base ou non de règles d'expertise:

- La pénicilline:
 - o S→R
 - Vitek 2: 4 labos
 - Vitek 2 compact: 3 labos
 - Phoenix: 2 labos
 - Sirscan, charge nouvelle: 1 labo
 - Microscan: 1 labo
 - o I→R
 - Phoenix: 1 labo
- La clindamycine:
 - o S→R
 - Disques en papier: 13 labos (dont 4 également sur base d'autres techniques)
 - Rosco, charge classique: 9 labos (dont 2 également sur base d'autres techniques)
 - Rosco, charge nouvelle: 6 labos (dont 4 également sur base d'autres techniques)
 - E-test: 1 labo (également sur base d'autres techniques)
 - Vitek 2: 47 labos (dont 9 également sur base d'autres techniques)
 - Vitek 2 compact: 29 labos (dont 3 également sur base d'autres techniques)
 - ATB: 2 labos
 - Phoenix: 13 labos (dont 1 également sur base d'autres techniques)
 - Osiris: 5 labos (dont 1 également sur base d'autres techniques)
 - Adagio: 2 labos
 - Sirscan, charge nouvelle: 1 labo (également sur base d'autres techniques)
 - Sirscan, disques en papier: 1 labo
 - Microscan: 1 labo
 - o S→I
 - Disques en papier: 1 labo
 - Rosco, charge classique: 1 labo (également sur base d'autres techniques)
 - Vitek 2: 3 labos
 - Sirscan, disques en papier: 1 labo
 - o I→R
 - Disques en papier: 2 labos
 - Rosco, charge nouvelle: 1 labo
 - Sirscan, charge nouvelle: 1 labo
- L'érythromycine
 - o S→R
 - Vitek 2 compact: 1 labo
- La vancomycine
 - o S→I
 - Osiris: 1 labo (également sur base d'autres techniques)

4.2. M/11283 *Streptococcus pneumoniae*

Certains laboratoires ont utilisé plus d'une technique pour quelques antibiotiques ; dans la plupart des cas ils ont obtenu les mêmes résultats pour les mêmes antibiotiques avec différentes méthodes ; dans les situations où ceci n'était pas le cas, nous avons choisi de présenter le résultat de la CMI dans le tableau suivant.

Tableau 4.2.1. Résultats des antibiogrammes effectués pour l'échantillon M/11283 (*Streptococcus pneumoniae*)

Antibiotique	Résultat attendu	Total	S	S/I	S/R	I	I/R	R	*
Pénicilline	S	162	26 ¹	2 ²	3 ³	33 ⁴	1 ⁵	89 ⁶	8 ⁷
Azithromycine ⁸	R	1	-	-	-	-	-	1	-
Clarithromycine ⁹	R	2	-	-	-	-	-	2	-
Erythromycine	R	160	-	-	-	-	-	160	-
Doxycycline ¹⁰		11	5	-	-	4	-	2	-
Tétracycline	R	131	13	-	-	5	-	112	1 ¹¹
Lévofloxacine	S	114	112 ¹²	-	-	1	-	1	-
Moxifloxacine	S	125	124	-	-	-	-	1	-

¹ Trois laboratoires ont accompagné cette réponse d'une remarque:

- remarque pour le clinicien: en cas de pneumonie cette souche peut encore être considérée comme sensible pour une dose de pénicilline de 6 x 2.4 g/j
- les breakpoints de la pénicilline (E-test) dépendent du dosage : nous avons utilisé le breakpoint pour un dosage de 2,4g x 4 ou 1,2 x6
- interprétation pour la pénicilline parentérale

² Ces deux laboratoires ont accompagné cette réponse d'une remarque:

- en cas d'utilisation de pénicilline à une dose de 2.4gx6: isolat avec CMI ≤2 µg/ml = sensible
- I si traitement orale, S si traitement parentérale

³ Ces trois laboratoires ont accompagné cette réponse d'une remarque:

- deux laboratoires: R si traitement orale, S si traitement parentérale
- un laboratoire: R si méningite, S si non-méningite

⁴ Deux laboratoires ont accompagné cette réponse d'une remarque:

- en cas de pneumonie une CMI ≤2 peut être considéré comme sensible pour un dosage de 2.4g x 6
- Souche sensible à la pénicilline à haute dose en cas de pneumonie

⁵ Ce laboratoire a accompagné cette réponse de la remarque: R si traitement orale, I si traitement parentérale

⁶ Trois laboratoires ont accompagné cette réponse d'une remarque:

- E-test nécessaire (le labo n'a effectué que la diffusion en disque)
- résistant à hautes doses de pénicilline (CMI pénicilline = 2 mg/l; CMI céfotaxime = 0.75 mg/l) si méningite: associer à la céfotaxime (300 mg/kg/jour) ou à la ceftriaxone (100 mg/kg/jour) la vancomycine (60 mg/kg/jour)
- nous avons pris les breakpoints de la pénicilline V orale vu les informations cliniques

⁷ Quatre laboratoires, qui n'effectuent que la diffusion en disque, ont mentionné que la détermination d'une CMI est nécessaire. Quatre autres laboratoires ont donné une remarque:

- CMI pénicilline = 2 mg/L. Si la pénicilline est administrée en parentérale la souche est sensible; si la pénicilline est administrée par voie orale la souche est résistante
- Pour une pneumonie CMI ≤2 mg/L = S si on utilise la pénicilline à haute dose. Pour une méningite CMI 0,06 = R
- En fonction de la dose = pneumonie 2,7gx 4 ou 1, 2 x 6 isolats avec CMI ≤1 : S
- oxa 1 R →CMI amoxicilline 4 µg/ml→ souche à sensibilité diminuée : traiter à haute dose

⁸ Un laboratoire a déterminé la sensibilité à l'azithromycine au lieu qu'à l'érythromycine.

⁹ Deux laboratoires ont déterminé la sensibilité à la clarithromycine au lieu qu'à l'érythromycine.

¹⁰ Onze laboratoires ont déterminé la sensibilité à la doxycycline au lieu qu'à la tétracycline

¹¹ Un laboratoire a donné la réponse: « Discordance pour la tétracycline entre Vitek2 (« R ») et diffusion en disque (« S »): envoyer au laboratoire de référence si nécessaire ».

¹² Un laboratoire a indiqué la remarque: « Rosco recommande d'émettre une réserve "souche avec risque de mutation et de résistance aux FQ" pour les souches S (Ø ≥ 18 mm) mais dont le Ø est < 20 mm.) »

Les résultats repris dans les tableaux 4.2.2. à 4.2.9. sont les résultats finaux (après modification éventuelle sur base des règles d'expertise).

Lorsque la méthode complète était reprise, nous avons déterminé le diamètre médian, minimum et maximum pour les méthodes de diffusion sur disque avec les disques en papier ou les disques Neosensitabs.

Certains laboratoires n'utilisent pas la charge appropriée ou ne mentionnent pas la charge des disques utilisés ; ces laboratoires ne sont pas pris en compte pour le calcul des médianes, minima et maxima.

Les résultats des laboratoires ayant utilisé l'appareil Osiris pour l'interprétation des diamètres des disques en papier sont repris dans le tableau 4.2.8.

Tableau 4.2.2. Diamètres obtenus avec les disques en papier selon CLSI pour l'échantillon M/11283 (*Streptococcus pneumoniae*)

Antibiotique	Nombre d'utilisateurs qui ont mentionné la charge (Nombre total)	Charge (µg/disque)	Diamètre médian	Valeurs extrêmes	Résultat (Nombre total)			
					S	I	R	*
Pénicilline	8 (17)	Oxa1 ¹	6	6 – 7	1	1	8	7 ²
Clarithromycine	2 (2)	15	6	6 – 6	-	-	2	-
Erythromycine	29 (31)	15	6	5 – 10	-	-	30	1 ³
Doxycycline	4 (5)	30	18	17 – 20	2	2	1	-
Tétracycline	23 (23)	30	15	6 – 20	-	2	20	1 ⁴
Lévofoxacine	10 (11)	5	26	22 – 30	11	-	-	-
Moxifloxacine	20 (20)	5	28	21 – 33	18	-	1	1 ⁵

¹ La sensibilité pour la pénicilline est déterminée à l'aide du disque oxacilline 1 µg

² Trois laboratoires ont référé au résultat de la détermination de la CMI qu'ils ont effectuée (tous les 3 « S »). Deux laboratoires, qui n'effectuent que la diffusion en disque, ont mentionné que la détermination d'une CMI est nécessaire. Deux autres laboratoires ont donné une remarque:

- Pour une pneumonie CMI ≤2 mg/L = S si on utilise la pénicilline à haute dose. Pour une méningite CMI 0,06 = R
- oxa 1 R → CMI amoxicilline 4 µg/ml → souche à sensibilité diminuée : traiter à haute dose

³ Un laboratoire a référé au résultat de la détermination de la CMI qu'il a effectuée (« R »)

⁴ Un laboratoire a référé au résultat de la détermination de la CMI qu'il a effectuée (« R »)

⁵ Un laboratoire a référé au résultat de la détermination de la CMI qu'il a effectuée (« S »)

Comme lors des rapports précédents, nous mentionnons pour les disques Neosensitabs les disques avec charges classiques Neosensitabs ("old") et avec les nouvelles charges CLSI (« new ») séparément. Vous trouvez ces résultats dans les tableaux 4.2.3. a en b. Les résultats des laboratoires ayant utilisé l'appareil Sirscan pour l'interprétation des diamètres de ces disques sont repris dans les tableaux 4.2.9 a et b.

Tableau 4.2.3.a. Diamètres obtenus avec les disques Neosensitabs (charge classiques Neosensitabs) pour l'échantillon M/11283 (*Streptococcus pneumoniae*).

Antibiotique	Nombre d'utilisateurs qui ont mentionné la charge (Nombre total)	Charge (µg/disque)	Diamètre médian	Valeurs extrêmes	Résultat (Nombre total)			
					S	I	R	*
Pénicilline	9 (18)	Oxa1 ¹	10	9 – 10	1	2 ²	13	2 ³
Azithromycine	- (1)	-	-	-	-	-	1	-
Erythromycine	15 (19) ⁴	78	10	9 – 10	-	-	19	-
Doxycycline	1 (1)	80	26	-	-	1	-	-
Tétracycline	12 (14)	80	26.5	24 – 31	10	1	3	-
Lévofloxacine	11 (11)	5	25	22 – 27	11	-	-	-
Moxifloxacine	10 (12)	5	29.5	19 – 33	12	-	-	-

¹ La sensibilité pour la pénicilline est déterminée à l'aide du disque oxacilline 1 µg

² Un de ces 2 laboratoires a mentionné que pour le résultat final, il a retenu le résultat de la détermination de la CMI (« S »).

³ Un laboratoire a référé au résultat de la détermination de la CMI qu'il a effectuée (« I »). Un autre laboratoire a indiqué une remarque: CMI pénicilline = 2 mg/L. Si la pénicilline est administrée en parentérale la souche est sensible; si la pénicilline est administrée par voie orale la souche est résistante

⁴ En plus un laboratoire a mentionné un diamètre <9 mm et un laboratoire un diamètre de « 0 ».

Tableau 4.2.3.b. Diamètres obtenus avec les disques Neosensitabs (charges nouvelles) pour l'échantillon M/11283 (*Streptococcus pneumoniae*)

Antibiotique	Nombre d'utilisateurs qui ont mentionné la charge (Nombre total)	Charge (µg/disque)	Diamètre médian	Valeurs extrêmes	Résultat (Nombre total)			
					S	I	R	*
Pénicilline	11 (13)	Oxa1 ¹	9	9 – 10	2	-	8 ²	2 ³
Erythromycine	12 (17) ⁴	15	9	9 – 10	-	-	17	-
Doxycycline	2 (3)	30	24	20 – 28	2	1	-	-
Tétracycline	10 (12)	30	21.5	10 – 26	5 ⁵	3	4	-
Lévofloxacine	3 (5)	5	25	24 – 25	5	-	-	-
Moxifloxacine	10 (12)	5	28	22 – 30	12	-	-	-

¹ La sensibilité pour la pénicilline est déterminée à l'aide du disque oxacilline 1 µg

² Un laboratoire a accompagné cette réponse de la remarque: E-test nécessaire (le labo n'a effectué que la diffusion en disque).

³ Deux laboratoires ont référé au résultat de la détermination de la CMI qu'ils ont effectuée: l'un a obtenu un résultat: « S »; l'autre un résultat « I » avec la remarque « Souche sensible à la pénicilline à haute dose en cas de pneumonie »

⁴ En plus un laboratoire a mentionné un diamètre de « 0 ».

⁵ Un laboratoire a donné la réponse: « Discordance pour la tétracycline entre Vitek2 (« R ») et diffusion en disque (« S »): envoyer au laboratoire de référence si nécessaire ».

Les résultats obtenus avec l'E test sont repris dans le tableau 4.2.4.

Tableau 4.2.4. Résultats obtenus avec l'E test pour l'échantillon M/11283 (*Streptococcus pneumoniae*)

Antibiotique	Nombre de laboratoires	Résultat	Valeur CMI (mg/L)
Pénicilline	51	14 x S ¹ 2 x S/I ² 2 x S/R ³ 16 x I ⁴ 14 x R ⁵ 3 x * ⁶	2 x 1 mg/L; 9 x 1.5 mg/L; 3 x 2 mg/L 1;5 mg/L; 2 mg/L 2 x 2 mg/L 1 x 0.5 mg/L; 3 x 0.75 mg/L; 5 x 1 mg/L; 4 x 1.5 mg/L; 2 x 2 mg/L; 1 x 4 mg/L 1 x 1 mg/L; 1 x 1.5 mg/L; 6 x 2 mg/L; 1 x 3 mg/L; 3 x 4 mg/L; 1 x 16 mg/L; 1 x ≥30 mg/L 1 x 1mg/L; 2 x 2 mg/L
Erythromycine	4	4 x R	≥256 mg/L
Tétracycline	1	1 x R	8 mg/L
Lévofloxacine	3	3 x S	2 x 0.5 mg/L; 1 x 0.75 mg/L
Moxifloxacine	3	3 x S	0.064 mg/L; 0.09 mg/L; 0.19 mg/L

¹ Trois laboratoires ont accompagné cette réponse d'une remarque:

- remarque pour le clinicien: en cas de pneumonie cette souche peut encore être considérée comme sensible pour une dose de pénicilline de 6 x 2.4 g/j
- les breakpoints de la pénicilline (E-test) dépendent du dosage : nous avons utilisé le breakpoint pour un dosage de 2,4g x 4 of 1,2 x6
- interprétation pour la pénicilline parentérale

² Ces deux laboratoires ont accompagné cette réponse d'une remarque:

- en cas d'utilisation de pénicilline à une dose de 2.4gx6: isolat avec CMI ≤2 µg/ml = sensible
- I si traitement orale, S si traitement parentérale

³ Ces deux laboratoires ont accompagné cette réponse de la remarque: R si traitement orale, S si traitement parentérale

⁴ Deux laboratoires ont accompagné cette réponse d'une remarque:

- en cas de pneumonie une CMI ≤2 peut être considéré comme sensible pour un dosage de 2.4g x 6
- Souche sensible à la pénicilline à haute dose en cas de pneumonie

⁵ Un laboratoire a accompagné cette réponse de la remarque: résistant à hautes doses de pénicilline (CMI pénicilline = 2 mg/l; CMI céfotaxime = 0.75 mg/l) si méningite: associer à la céfotaxime (300 mg/kg/jour) ou à la ceftriaxone (100 mg/kg/jour) la vancomycine (60 mg/kg/jour)

⁶ Trois laboratoires ont donné une remarque:

- CMI pénicilline = 2 mg/L. Si la pénicilline est administrée en parentérale la souche est sensible; si la pénicilline est administrée par voie orale la souche est résistante
- Pour une pneumonie CMI ≤2 mg/L = S si on utilise la pénicilline à haute dose. Pour une méningite CMI 0,06 = R
- En fonction de la dose = pneumonie 2,7gx 4 ou1, 2 x 6 isolats avec CMI ≤1 : S

Quinze laboratoires ont utilisé le test MICE pour la détermination de la sensibilité à la pénicilline. Les résultats peuvent être résumés comme suit:

- 1 x S (CMI: 2 mg/L)
- 6 x I (CMI: 1 x 2 mg/L; 5 x 4 mg/L)
- 8 x R (CMI: 1 x 2 mg/L; 4 x 4 mg/L; 2 x 8 mg/L; 1 x >4 mg/L)

Neuf laboratoires ont utilisé le CMI Test Strip pour la détermination de la sensibilité à la pénicilline. Les résultats peuvent être résumés comme suit

- 3 x S (CMI: 1 x 1.5 mg/L; 2 x 2 mg/L)
- 2 x I (CMI: 2 x 1.5 mg/L)
- 2x R (CMI: 1 x 2 mg/L; 1 x 3 mg/L)
 - Un de ces labos a fourni la remarque: « nous avons pris les breakpoints de la pénicilline V orale vu les informations cliniques »
- 1 x S/R (CMI: 2 mg/L)
 - Ce labo a fourni la remarque: "R si méningite, S si non- méningite "

Les résultats obtenus avec Vitek sont repris dans le tableau 4.2.5.

Tableau 4.2.5. Résultats obtenus avec Vitek pour l'échantillon M/11283 (*Streptococcus pneumoniae*)

Antibiotique	Vitek 2						Vitek compact				
	Résultat final				Valeur CMI mentionnée le plus fréquemment (mg/L)	Nombre de labos ayant mentionnés cette valeur CMI (Nombre total d'utilisateurs)	Résultat final			Valeur CMI mentionnée le plus fréquemment (mg/L)	Nombre de labos ayant mentionnés cette valeur CMI (Nombre total d'utilisateurs)
	S	I	I/R	R			S	I	R		
Pénicilline	4	2	1 ¹	27 ²	≥2	21 (34)	1	2	18	≥2	14 (21)
Erythromycine	-	-	-	42	≥1	34 (42)	-	-	23	≥1	19 (23)
Tétracycline	-	-	-	13 ³	≥16	43 (43)	-	-	23	≥16	21 (23)
Lévoﬂoxacine	42	-	-	1	≤0.5	23 (43)	23	-	-	≤0.5	15 (23)
Moxiﬂoxacine	39	-	-	-	≤0.25	38 (39)	20	-	-	≤0.25	19 (20)

¹ Ce laboratoire a accompagné cette réponse de la remarque: R si traitement orale, I si traitement parentérale

² Ce laboratoire a accompagné cette réponse de la remarque: nous avons pris les breakpoints de la pénicilline V orale vu les informations cliniques.

³ Un laboratoire a donné la réponse: « Discordance pour la tétracycline entre Vitek2 (« R ») et diffusion en disque (« S »): envoyer au laboratoire de référence si nécessaire ».

Dans la plupart des cas la « valeur CMI mentionnée le plus fréquemment » est la seule reprise par les participants. Il est à noter qu'un certain nombre de laboratoires ne mentionnent toutefois pas cette valeur CMI. Dans quelques cas, une valeur différente a été trouvée :

- pour la pénicilline un laboratoire a trouvé une CMI de 0.12 mg/L, un laboratoire une CMI de 0.25 mg/L, un laboratoire une CMI de 0.5 mg/L, un laboratoire une CMI de 1 mg/L, un laboratoire une CMI de 2 mg/L, 7 laboratoires une CMI de 4 mg/L et un laboratoire une CMI ≥30 mg/L pour le Vitek 2; pour le Vitek 2 compact un laboratoire a trouvé une CMI de 1 mg/L, un laboratoire une CMI de 1.5 mg/L en 3 laboratoires une CMI ≥4 mg/L
- pour l'érythromycine 8 laboratoires ont trouvé une CMI ≥8 mg/L pour le Vitek 2 et 2 laboratoires ont trouvé une CMI ≥8 mg/L pour le Vitek 2 compact
- pour la lévoﬂoxacine 20 laboratoires ont trouvé une CMI de 1 mg/L pour le Vitek 2; pour le Vitek 2 compact un laboratoire a trouvé une CMI ≤0.25 mg/L et 5 laboratoires une CMI de 1 mg/L
- pour la moxiﬂoxacine un laboratoire a trouvé une CMI <0.5 mg/L pour le Vitek 2

Les résultats obtenus avec la méthode ATB sont repris dans le tableau 4.2.6.

Tableau 4.2.6. Résultats obtenus avec la méthode ATB pour l'échantillon M/11283 (*Streptococcus pneumoniae*)

<i>Antibiotique</i>	<i>Résultat</i>		
	<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>
Pénicilline	-	2	1
Erythromycine	-	-	5
Tétracycline	-	-	5
Lévofoxacine	5	-	-
Moxifloxacine	4	-	-

Les résultats obtenus avec l'appareil Phoenix sont repris dans le tableau 4.2.7.

Tableau 4.2.7. Résultats obtenus avec l'appareil Phoenix pour l'échantillon M/11283 (*Streptococcus pneumoniae*)

<i>Antibiotique</i>	<i>Résultat</i>			<i>Valeur CMI mentionnée le plus fréquemment (mg/L)</i>	<i>Nombre de labos ayant mentionnés cette valeur CMI (Nombre total d'utilisateurs)</i>
	<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>		
Pénicilline	2	1	3	4	3 (6)
Erythromycine	-	-	8	>0.5 et >4	4 et 4 (8)
Tétracycline	-	-	8	>4 et >8	4 et 4 (8)
Lévofoxacine	7	-	-	≤0.5	3 (7)
Moxifloxacine	8	-	-	≤0.25	4 (8)

Dans la plupart des cas la « valeur CMI mentionnée le plus fréquemment » est la seule reprise par les participants. Il est à noter qu'un certain nombre de laboratoires ne mentionnent toutefois pas cette valeur CMI. Dans quelques cas, une valeur différente a été trouvée :

- pour la pénicilline un laboratoire a trouvé une CMI de 1.5 mg/L et 2 laboratoires une CMI de 2 mg/L
- pour la lévofoxacine un laboratoire a trouvé une CMI ≤0.25 mg/L, 2 laboratoires une CMI de 1 mg/L et un laboratoire une CMI de 2 mg/L
- pour la moxifloxacine un laboratoire a trouvé une CMI ≤0.06 mg/L, 2 laboratoires une CMI de 0.125 mg/L et un laboratoire une CMI de 0.5 mg/L

Les résultats obtenus avec les appareils Osiris et Sirscan sont repris dans les tableaux 4.2.8. et 4.2.9 a et b.

Etant donné le nombre limité de participants utilisant ces méthodes pour ce germe, les médianes, minima et maxima n'ont pas été calculés.

Tableau 4.2.8. Résultats obtenus avec l'appareil Osiris pour l'échantillon M/11283 (*Streptococcus pneumoniae*)

Antibiotique	Nombre d'utilisateurs	Résultat		
		S	I	R
Pénicilline	2	-	-	2
Erythromycine	5	-	-	5
Tétracycline	2	-	1	1
Moxifloxacine	5	5	-	-

Tableau 4.2.9.a Résultats obtenus avec l'appareil Sirscan avec les disques Neosensitabs (charges classiques Neosensitabs) pour l'échantillon M/11283 (*Streptococcus pneumoniae*).

Antibiotique	Nombre d'utilisateurs	Résultat		
		S	I	R
Erythromycine	3	-	-	3
Tétracycline	1	-	-	1
Lévofloxacine	2	2 ¹	-	-
Moxifloxacine	1	1	-	-

¹ Un laboratoire a donné la remarque: « Rosco recommande d'émettre une réserve "souche avec risque de mutation et de résistance aux FQ" pour les souches S ($\phi \geq 18$ mm) mais dont le ϕ est < 20 mm.). »

Tableau 4.2.9.b Résultats obtenus avec l'appareil Sirscan avec les disques Neosensitabs (charges nouvelles) pour l'échantillon M/11283 (*Streptococcus pneumoniae*).

Antibiotique	Nombre d'utilisateurs	Résultat			
		S	I	R	*
Pénicilline	5	-	1	3	1 ¹
Erythromycine	6	-	-	6	-
Doxycycline	2	1	1	-	-
Tétracycline	2	-	-	2	-
Lévofloxacine	2	2	-	-	-
Moxifloxacine	2	2	-	-	-

¹ Ce laboratoire, qui n'effectue que la diffusion en disque, a mentionné que la détermination d'une CMI est nécessaire.

Il reste à mentionner que:

- deux laboratoires ont utilisé le Microscan pour tester la sensibilité; l'un pour la pénicilline (« I »), l'érythromycine (« R »), la tétracycline (« R ») et la lévofloxacine (« I »); l'autre labo pour l'érythromycine (« R »), la tétracycline (« R ») et la lévofloxacine (« S »)
- trois laboratoires ont utilisé le Sirscan pour lire le diamètre des disques en papier; le 1^e labo pour la pénicilline (« R » avec la remarque « résistant à hautes doses de pénicilline (CMI pénicilline = 2 mg/l; CMI céfotaxime = 0.75 mg/l) si méningite: associer à la céfotaxime (300 mg/kg/jour) ou à la ceftriaxone (100 mg/kg/jour) la vancomycine (60 mg/kg/jour) », l'érythromycine (« R »), la tétracycline (« S »), la lévofloxacine (« S ») et la moxifloxacine (« S »); le 2^e labo pour l'érythromycine (« R »), la tétracycline (« R »), la lévofloxacine (« S ») et la moxifloxacine (« S »); le 3^e labo pour l'érythromycine et la tétracycline (les 2 « R »)
- trois laboratoires ont utilisé l'Adagio pour lire le diamètre des disques en papier; le 1^e labo pour l'érythromycine et la tétracycline (les 2 « R »); le 2^e labo pour l'érythromycine et la tétracycline (les 2 « R »); le 3^e labo pour l'érythromycine (« R ») et moxifloxacine (« S »)
- un laboratoire a considéré la lévofloxacine comme « S » et 2 laboratoires ont considéré la moxifloxacine comme « S » sur base de l'extrapolation du résultat d'autres quinolones

Un certain nombre de laboratoires ont changé le résultat brut pour la réponse du résultat final pour la pénicilline et ce sur base de règles d'expertise et/ou d'une combinaison de techniques:

- S→R
 - Disques en papier: 1 labo
- I→R
 - Disques en papier: 1 labo
- R→I
 - Disques en papier: 1 labo (également sur base d'autres techniques)
- I→S
 - E-test: 1 labo
 - Phoenix: 1 labo
- R→S
 - Rosco, charge classique: 1 labo (également sur base d'autres techniques)
 - Rosco, charge nouvelle: 1 labo (également sur base d'autres techniques)
 - Vitek 2: 1 labo (également sur base d'autres techniques)
 - Phoenix: 1 labo (également sur base d'autres techniques)

4.3. M/11407 *Escherichia coli*

Tous les laboratoires n'ont pas déterminé la sensibilité à tous les antibiotiques. Certains laboratoires ont déterminé la sensibilité à plusieurs fluoroquinolones.

Certains laboratoires ont utilisé plus d'une technique pour quelques antibiotiques ; dans la plupart des cas ils ont obtenu les mêmes résultats pour les mêmes antibiotiques avec différentes méthodes ; dans les situations où ceci n'était pas le cas, nous avons choisi de présenter le résultat le plus résistant dans le tableau suivant.

Quelques labos ont remarqué la présence d'une double population, mais à une exception près, les interprétations finales étaient les mêmes pour les 2 populations.

Tableau 4.3.1. Résultats des antibiogrammes effectués pour l'échantillon M/11407 (*Escherichia coli*)

<i>Antibiotique</i>	<i>Résultat attendu</i>	<i>Total</i>	<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>	<i>*</i>
Amoxicilline ¹	S	2	2	-	-	-
Ampicilline	S	160	152	4	3 ²	1 ³
Amoxicilline-acide clavulanique	S	163	161	-	1	1 ⁴
Céfuroxime	S	158	146 ⁵	6	5	1 ⁶
Fosfomycine	R	120	3 ⁷	5	112 ⁸	-
Quinolone						
Ciprofloxacine	S	122	113 ⁹	9 ¹⁰	-	-
Lévofloxacine	S	12	12	-	-	-
Acide nalidixique	S	7	7	-	-	-
Norfloxacine		41	17	2	22	-
Ofloxacine	S	2	1	-	1	-
Quinolone ¹¹	S	3	2	-	1	-

¹ Deux laboratoires ont déterminé la sensibilité à l'amoxicilline au lieu qu'à l'ampicilline

² Un laboratoire a donné la remarque: « étant donné que l'ampicilline est S et l'amoxicilline-acide clavulanique et la céfuroxime sont R nous répondrions en clinique R »

³ Un laboratoire a bien répondu le résultat quantitatif (≤ 2 mg/L, Vitek 2) mais pas son interprétation.

⁴ Un laboratoire a bien répondu le résultat quantitatif (4 mg/L, Vitek 2) mais pas son interprétation.

⁵ Deux laboratoires ont donné la remarque que cette interprétation est valide en cas d'un dosage de 3 x 1.5 mg.

⁶ Un laboratoire a bien répondu le résultat quantitatif (4 mg/L, Vitek 2) mais pas son interprétation.

⁷ Un laboratoire a donné la remarque: « présence de colonies dans la zone d'inhibition: ne doit pas être prise en compte selon la SFM »

⁸ Un laboratoire a donné la remarque: « expertisé R car présence de mutants résistants »

⁹ Un laboratoire a donné la remarque: « Souche de sensibilité diminuée à la ciprofloxacine »

¹⁰ Un laboratoire a donné la remarque: « S→I sur base de la résistance à la norfloxacine »

¹¹ Un certain nombre de laboratoires n'ont pas mentionné le nom de la quinolone utilisée.

Nous voulons insister pour que vous mentionniez le nom de la quinolone utilisée: ceci sera favorable pour l'évaluation des résultats.

Les résultats repris dans les tableaux 4.3.2. à 4.3.9. sont les résultats finaux (après modification éventuelle sur base des règles d'expertise).

Lorsque la méthode complète était reprise, nous avons déterminé le diamètre médian, minimum et maximum pour les méthodes de diffusion sur disque avec les disques en papier ou les disques Neosensitabs.

Certains laboratoires n'utilisent pas la charge appropriée ou ne mentionnent pas la charge des disques utilisés ; ces laboratoires ne sont pas pris en compte pour le calcul des médianes, minima et maxima.

Les résultats des laboratoires ayant utilisé l'appareil Osiris pour l'interprétation des diamètres des disques en papier sont repris dans le tableau 4.3.8.

Tableau 4.3.2. Diamètres obtenus avec les disques en papier selon CLSI pour l'échantillon M/11407 (*Escherichia coli*).

Antibiotique	Nombre d'utilisateurs qui ont mentionné la charge (Nombre total)	Charge (µg/disque)	Diamètre médian	Valeurs extrêmes	Résultat (Nombre total)			
					S	I	R	*
Ampicilline	19 (21)	10	19	10 – 24	16	3	1	1 ¹
Amoxicilline-acide clavulanique	18 (19)	20 + 10	23	19 – 26	18	-	-	1 ²
Céfuroxime	18 (19)	30	22	15 – 34	16	2	-	1 ³
Fosfomycine	13 (19)	200	11	6 – 18	-	1	18 ⁴	-
Quinolone								
Ciprofloxacine	11 (11)	5	22	20 – 29	10	1	-	-
Lévofloxacine	2 (2)	5	24.5	20 – 29	2	-	-	-
Acide nalidixique	1 (1)	30	6	-	-	-	1	-
Norfloxacine	4 (5)	10	24	20 – 27	5	-	-	-
Quinolone	1 (1)	10	25	-	1	-	-	-

¹ Ce laboratoire réfère au résultat de la détermination de la CMI (« R »)

² Ce laboratoire réfère au résultat de la détermination de la CMI (« R »)

³ Ce laboratoire réfère au résultat de la détermination de la CMI (« R »)

⁴ Un laboratoire a donné la remarque: « expertisé R car présence de mutants résistants »

Comme lors des rapports précédents, nous mentionnons pour les disques Neosensitabs les disques avec charges classiques Neosensitabs ("old") et avec les nouvelles charges CLSI (« new ») séparément. Vous trouvez ces résultats dans les tableaux 4.3.3. a en b. Les résultats des laboratoires ayant utilisé l'appareil Sirscan pour l'interprétation des diamètres de ces disques sont repris dans les tableaux 4.3.9 a et b.

Tableau 4.3.3.a. Diamètres obtenus avec les disques Neosensitabs (charge classiques Neosensitabs) pour l'échantillon M/11407 (*Escherichia coli*).

Antibiotique	Nombre d'utilisateurs qui ont mentionné la charge (Nombre total)	Charge (µg/disque)	Diamètre médian	Valeurs extrêmes	Résultat (Nombre total)		
					S	I	R
Amoxicilline	1 (1)	30	24	-	1	-	-
Ampicilline	10 (11)	33	27	22 – 30	11	-	-
Amoxicilline-acide clavulanique	12 (13)	30 + 15	25	22 – 30	13	-	-
Céfuroxime	11 (13)	60	27	25 – 30	12	1	-
Fosfomycine	12 (17)	70	12.5	9 – 22	1	4	12
Quinolone							
Ciprofloxacine	6 (6)	10	23	18 – 32	6	-	-
Lévofloxacine	1 (1)	5	26	-	1	-	-
Acide nalidixique	1 (1)	130	10	-	-	-	1
Norfloxacine	4 (4)	10	20	19 – 25	4	-	-
Quinolone	1 (1)	10	27	-	-	-	1

Tableau 4.3.3.b. Diamètres obtenus avec les disques Neosensitabs (charges nouvelles) pour l'échantillon M/11407 (*Escherichia coli*).

Antibiotique	Nombre d'utilisateurs qui ont mentionné la charge (Nombre total)	Charge (µg/disque)	Diamètre médian	Valeurs extrêmes	Résultat (Nombre total)		
					S	I	R
Amoxicilline	- (1)	-	-	-	1	-	-
Ampicilline	6 (7)	10	19	18 – 21	7	-	-
Amoxicilline-acide clavulanique	8 (10)	20 + 10	21	20 – 22	10	-	-
Céfuroxime	7 (9)	30	22	19 – 23	9	-	-
Fosfomycine	6 (7)	200	10	9 – 12	-	-	7
Quinolone							
Ciprofloxacine	4 (6)	5	22	21 – 23	6	-	-
Lévofloxacine	1 (1)	5	20	-	1	-	-
Norfloxacine	2 (2)	10	21.5	19 – 24	2	-	-
Ofloxacine	1 (1)	5	23	-	1	-	-

Les résultats obtenus avec l'E test sont repris dans le tableau 4.3.4.

Tableau 4.3.4. Résultats obtenus avec l'E test pour l'échantillon M/11407 (*Escherichia coli*).

<i>Antibiotique</i>	<i>Nombre de laboratoires</i>	<i>Résultat</i>	<i>Valeur CMI (mg/L)</i>
Ampicilline	4	4 x S	1 x 2 mg/L; 2 x 3 mg/L; 1 x 6 mg/L
Amoxicilline-acide clavulanique	3	3 x S	3 mg/L; 4 mg/L; 6 mg/L
Céfuroxime	2	2 x S	4 mg/L; 6 mg/L
Quinolone			
Ciprofloxacine	2	2 x S	2 x 0.38 mg/L
Lévofloxacine	1	1 x S	0.5 mg/L

Un laboratoire a utilisé le MIC Test Strip pour la détermination de la sensibilité à l'ampicilline: CMI = 64 mg/L, interprétation: R

Les résultats obtenus avec Vitek sont repris dans le tableau 4.3.5.

Tableau 4.3.5. Résultats obtenus avec Vitek pour l'échantillon M/11407 (*Escherichia coli*).

<i>Antibiotique</i>	<i>Vitek 2</i>						<i>Vitek compact</i>				
	<i>Résultat final</i>				<i>Valeur CMI mentionnée le plus fréquemment (mg/L)</i>	<i>Nombre de labos ayant mentionné cette valeur CMI (Nombre total d'utilisateurs)</i>	<i>Résultat final</i>			<i>Valeur CMI mentionnée le plus fréquemment (mg/L)</i>	<i>Nombre de labos ayant mentionné cette valeur CMI (Nombre total d'utilisateurs)</i>
	<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>	<i>*</i>			<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>		
Ampicilline	59	-	-	1 ¹	4	30 (60)	35	-	-	≤2	20 (35)
Amoxicilline-acide clavulanique	59	-	-	1 ²	≤2	38 (60)	35	-	-	≤2	22 (35)
Céfuroxime	58 ³	1	-	1 ⁴	4	52 (60)	35	-	-	4	32 (35)
Fosfomycine	-	-	29	-	≥256	29 (29)	1	-	16	≥256	15 (17)
Quinolone											
Ciprofloxacine	44 ⁵	4	-	-	0.5	27 (48)	27	2	-	0.5	19 (29)
Lévofloxacine	5	-	-	-	1	4 (5)	1	-	-	1	1 (1)
Acide nalidixique	-	-	4	-	≥32	4 (4)	-	-	-	-	-
Norfloxacine	4	1	14	-	2	19 (19)	1	-	6	2	6 (7)
Quinolone	-	-	-	-	-	-	1	-	-	0.5	1 (1)

¹ Un laboratoire a bien répondu le résultat quantitatif (≤2 mg/L, Vitek 2) mais pas son interprétation.

² Un laboratoire a bien répondu le résultat quantitatif (4 mg/L, Vitek 2) mais pas son interprétation.

³ Un laboratoire a donné la remarque que cette interprétation est valide en cas d'un dosage de 3 x 1.5 mg.

⁴ Un laboratoire a bien répondu le résultat quantitatif (4 mg/L, Vitek 2) mais pas son interprétation.

⁵ Un laboratoire a donné la remarque: « Souche de sensibilité diminuée à la ciprofloxacine »

Dans la plupart des cas la « valeur CMI mentionnée le plus fréquemment » est la seule reprise par les participants. Il est à noter qu'un certain nombre de laboratoires ne mentionnent toutefois pas cette valeur CMI. Dans quelques cas, une valeur différente a été trouvée :

- pour l'ampicilline 27 laboratoires ont trouvé une CMI ≤ 2 mg/L et 2 laboratoires une CMI de 8 mg/L pour le Vitek 2; pour le Vitek 2 compact 13 laboratoires ont trouvé une CMI de 4 mg/L
- pour l'amoxicilline-acide clavulanique 20 laboratoires ont trouvé une CMI de 4 mg/L et un laboratoire une CMI de 8mg/L pour le Vitek 2; pour le Vitek 2 compact 11 laboratoires ont trouvé une CMI de 4 mg/L
- pour la céfuroxime 7 laboratoires ont trouvé une CMI de 8 mg/L pour le Vitek 2 et un laboratoire une CMI de 8 mg/L pour le Vitek 2 compact
- pour la fosfomycine un laboratoire a trouvé une CMI ≤ 16 mg/L pour le Vitek 2 compact
- pour la ciprofloxacine 9 laboratoires ont trouvé une CMI ≤ 0.25 mg/L et 10 laboratoires ont trouvé une CMI de 1 mg/L pour le Vitek 2; pour le Vitek 2 compact 5 laboratoires ont trouvé une CMI ≤ 0.25 mg/L et 4 laboratoires ont trouvé une CMI de 1 mg/L

Les résultats obtenus avec la méthode ATB sont repris dans le tableau 4.3.6.

Tableau 4.3.6. Résultats obtenus avec la méthode ATB pour l'échantillon M/11407 (*Escherichia coli*).

Antibiotique	Résultat		
	S	I	R
Ampicilline	3	-	-
Amoxicilline-acide clavulanique	3	-	-
Céfuroxime	1	-	-
Fosfomycine	-	-	4
Quinolone			
Ciprofloxacine	2	-	-
Norfloxacine	-	-	1

Les résultats obtenus avec l'appareil Phoenix sont repris dans le tableau 4.3.7.

Tableau 4.3.7. Résultats obtenus avec l'appareil Phoenix pour l'échantillon M/11407 (*Escherichia coli*)

Antibiotique	Résultat			Valeur CMI mentionnée le plus fréquemment (mg/L)	Nombre de labos ayant mentionnés cette valeur CMI (Nombre total d'utilisateurs)
	S	I	R		
Ampicilline	13	-	1 ¹	≤ 2	14 (14)
Amoxicilline-acide clavulanique	14	-	1	8/2	8 (15)
Céfuroxime	10 ²	-	5	≥ 8	9 (15)
Fosfomycine	-	-	14	>64	13 (14)
Quinolone					
Ciprofloxacine	11	1 ³	-	0.5	7 (12)
Lévofloxacine	1	-	-	0.5	1 (1)
Norfloxacine	1	1	1	≤ 0.5 ; 1; 2	(3)

¹ Un laboratoire a indiqué la remarque: « étant donné que l'ampicilline est S et l'amoxicilline-acide clavulanique et la céfuroxime sont R nous répondrions en clinique R »

² Un laboratoire a donné la remarque que cette interprétation est valide en cas d'un dosage de 3 x 1.5 mg.

³ Un laboratoire a donné la remarque: "S→I sur base de la résistance à la norfloxacine"

Dans la plupart des cas la « valeur CMI mentionnée le plus fréquemment » est la seule reprise par les participants. Il est à noter qu'un certain nombre de laboratoires ne mentionnent toutefois pas cette valeur CMI. Dans quelques cas, une valeur différente a été trouvée :

- pour l'amoxicilline-acide clavulanique 6 laboratoires ont trouvé une CMI de 4/2 mg/L et 1 laboratoire une CMI >8 mg/L
- pour la Céfuroxime 6 laboratoires ont trouvé une CMI de 4 mg/L
- pour la fosfomycine un laboratoire a trouvé une CMI >24 mg/L
- pour la ciprofloxacine un laboratoire a trouvé une CMI ≤0.125 mg/L et 3 laboratoires ont trouvé une CMI de 0.25 mg/L

Les résultats obtenus avec les appareils Osiris et Sirscan sont repris dans les tableaux 4.3.8. et 4.3.9 a et b.

Etant donné le nombre limité de participants utilisant ces méthodes pour ce germe, les médianes, minima et maxima n'ont pas été calculés.

Tableau 4.3.8. Résultats obtenus avec l'appareil Osiris pour l'échantillon M/11407 (*Escherichia coli*).

Antibiotique	Nombre d'utilisateurs	Résultat		
		S	I	R
Ampicilline	5	4	-	1
Amoxicilline-acide clavulanique	5	5	-	-
Céfuroxime	4	3	1	-
Fosfomycine	5	1 ¹	-	4
Quinolone				
Ciprofloxacine	3	3	-	-
Lévofloxacine	1	1	-	-
Norfloxacine	1	1	-	-

¹ Un laboratoire a indiqué la remarque: « présence de colonies dans la zone d'inhibition: ne doit pas être prise en compte selon la SFM »

Tableau 4.3.9.a Résultats obtenus avec l'appareil Sirscan avec les disques Neosensitabs (charges classiques Neosensitabs) pour l'échantillon M/11407 (*Escherichia coli*).

Antibiotique	Nombre d'utilisateurs	Résultat		
		S	I	R
Ampicilline	2	2	-	-
Amoxicilline-acide clavulanique	2	2	-	-
Céfuroxime	2	2	-	-
Fosfomycine	2	-	-	2
Quinolone				
Ciprofloxacine	2	2	-	-

Tableau 4.3.9.b Résultats obtenus avec l'appareil Sirscan avec les disques Neosensitabs (charges nouvelles) pour l'échantillon M/11407 (*Escherichia coli*).

Antibiotique	Nombre d'utilisateurs	Résultat		
		S	I	R
Ampicilline	6	5	1	-
Amoxicilline-acide clavulanique	6	6	-	-
Céfuroxime	6	5	1	-
Fosfomycine	4	-	-	4
Quinolone				
Ciprofloxacine	5	5	-	-
Lévofloxacine	1	1	-	-

Il reste à mentionner que:

- deux laboratoires ont utilisé le Microscan pour tester la sensibilité; l'un pour l'ampicilline, l'amoxicilline-acide clavulanique, la céfuroxime, la lévofloxacine (tous « S ») et la fosfomycine (« R »); l'autre labo pour l'ampicilline, l'amoxicilline-acide clavulanique, la céfuroxime, la ciprofloxacine (tous « S ») et la fosfomycine (« R »)
- deux laboratoires ont utilisé le Sirscan pour lire le diamètre des disques en papier; le 1^e labo pour l'ampicilline, l'amoxicilline-acide clavulanique, la céfuroxime, la ciprofloxacine, la norfloxacine, l'acide nalidixique (tous « S ») et la fosfomycine (« R »); l'autre labo pour l'ampicilline, l'amoxicilline-acide clavulanique, la céfuroxime, ciprofloxacine, (tous « S ») et la fosfomycine (« R »)
- deux laboratoires ont utilisé l'Adagio pour lire le diamètre des disques en papier; le 1^e labo pour l'ampicilline, l'amoxicilline-acide clavulanique, la céfuroxime, (tous « S »), la fosfomycine et l'ofloxacine (les 2 « R »); l'autre labo pour l'ampicilline, l'amoxicilline-acide clavulanique, la céfuroxime (tous « S ») et l'ofloxacine (« I »)

La plupart des laboratoires n'ont pas changé le résultat brut pour la réponse du résultat final. Toutefois quelques laboratoires ont changé ce résultat brut, sur base ou non de règles d'expertise:

- L'ampicilline:
 - S→I
 - Sirscan, charge nouvelle: 1 labo
 - S→R
 - Phoenix: 1 labo (également sur base d'autres techniques)
- La fosfomycine
 - S→R
 - Disques en papier: 2 labos
 - Rosco, charge classique: 1 labo
- La ciprofloxacine
 - S→I
 - Vitek 2: 2 labos
 - Phoenix: 1 labo

- La norfloxacin
- S→R
 - Vitek 2: 10 labos (dont 1 également sur base d'autres techniques)
 - Vitek 2 compact: 3 labos
- Les quinolones
- S→R
 - Rosco, charge classique: 1 labo

5.1. Les échantillons

A l'occasion de cette enquête 2 frottis de sang ont été envoyés.

Cependant les laboratoires avec numéro d'agrément pair et impair ont reçu un échantillon différent sous le même numéro (P/11464).

172 laboratoires ont participé à l'enquête.

Le pourcentage d'utilisateurs du toolkit était de 76.6%. Nous conseillons d'utiliser le plus possible cette manière de répondre. Outre un traitement plus rapide, le toolkit offre l'avantage d'éviter certaines erreurs comme les fautes de frappe, l'utilisation d'anciens codes, les erreurs d'encodage,...

Les échantillons étaient accompagnés des informations cliniques suivantes :

P/9684

Un Togolais de 12 ans arrive en Belgique dans le cadre d'une réunion de famille. Deux semaines auparavant, il a été traité au Togo pour "malaria" (on ne sait pas quels médicaments il a reçus). A son arrivée en Belgique, il a de la fièvre; l'échantillon actuel a été prélevé 3 jours après cette arrivée.

P/11464

Un homme de 33 ans a effectué un voyage en Afrique (de la côte est à la côte ouest). Il n'est pas clair s'il a suivi sa prophylaxie pendant tout ce temps. Peu après son retour en Belgique il se présente chez son médecin avec de la fièvre.

L'échantillon P/9684 contenait des gamétocytes de *Plasmodium falciparum*.

L'échantillon P/ 11464 (laboratoires pairs) contenait des trophozoïtes de *Plasmodium ovale*. Cet échantillon avait déjà été envoyé lors de l'EEQ 2007/3 sous le numéro P/7870.

L'échantillon P/ 11464 (laboratoires impairs) contenait des trophozoïtes de *Plasmodium ovale*. Cet échantillon avait déjà été envoyé lors de l'EEQ 2010/2 sous le numéro P/9405.

Les 2 résultats ont été confirmés par PCR.

Les frottis étaient relativement anciens, ce qui peut expliquer pourquoi un certain nombre de laboratoires ont eu des difficultés à obtenir une coloration optimale.

Nous voudrions répéter que, en cas de doute ou d'endommagement d'un échantillon, il vous est toujours possible de demander au cours de l'enquête un 2^e échantillon.

5.2 Les résultats pour l'échantillon P/9684

Les 172 laboratoires ont fourni 175 réponses. 169 laboratoires ont répondu la présence d'un parasite et 3 laboratoires ont répondu la présence de 2 parasites.

Les réponses sont reprises dans le tableau suivant :

Tableau 5.2.1. Résultats pour l'échantillon P/9684

Résultat	Nombre
<i>Plasmodium falciparum</i>	170
<i>Plasmodium species</i>	2
<i>Plasmodium non-falciparum</i>	2
<i>Plasmodium ovale</i>	1
Total	175

Un laboratoire a mentionné la possibilité d'une infection mixte de *P. falciparum* et un autre *Plasmodium species* sans pour autant préciser un 2^e parasite.

Un laboratoire qui a répondu *Plasmodium species* a mentionné qu'il s'agit de *P. falciparum* ou *P. malariae* et qu'en routine l'échantillon serait envoyé au centre de référence pour identification de l'espèce.

Les deux réponses *P. non-falciparum* et la réponse *P. ovale* ont été répondues en combinaison avec *P. falciparum*. Il n'y a, en d'autres mots, aucun laboratoire qui ait répondu la présence d'un *Plasmodium non-falciparum* seul.

Les stades d'évolution répondues par les laboratoires pour *Plasmodium falciparum* sont repris dans le tableau 5.2.2. 118 laboratoires ont répondu un stade d'évolution, 45 laboratoires ont répondu 2 stades d'évolution et 7 ont répondu 3 stades d'évolution.

Tableau 5.2.2. Stades d'évolution de *Plasmodium falciparum* pour l'échantillon P/9684

Stade d'évolution	Nombre de laboratoires
Gamétocyte	168
Trophozoïte	26
Schizonte	24
Schizonte âgé ou mûr	8
Schizonte jeune	3
Total	229

Les combinaisons de stades d'évolution de *Plasmodium falciparum*, répondues par les laboratoires, sont reprises dans le tableau 5.2.3.

Tableau 5.2.3. Combinaisons de 3 parasites répondus pour l'échantillon P/9684

Nombre de stades d'évolution	Stade d'évolution	Nombre de laboratoires
1 stade d'évolution	Gamétocyte	116
	Trophozoïte	1
	Schizonte	1
2 stades d'évolution	Gamétocyte + trophozoïte	19
	Gamétocyte + schizonte	17
	Gamétocyte + schizonte âgé	7
	Gamétocyte + schizonte jeune	2
3 stades d'évolution	Gamétocyte + trophozoïte + schizonte	6
	Gamétocyte + schizonte jeune + schizonte âgé	1
Total		136

Pour *Plasmodium falciparum* nous présentons pour les gamétocytes le nombre de parasites, rapportés par les laboratoires, dans le tableau suivant.

Tableau 5.2.4. Médiane, minimum et maximum pour les gamétocytes de *Plasmodium falciparum* pour l'échantillon P/9684 (exprimés en ‰).

Nombre de labos	Médiane	Minimum	Maximum
82	1	1	50

En outre 56 laboratoires ont répondu <1, 17 ont répondu 1 à 2, 3 ont répondu 3 à 4 et 2 ont répondu 5 à 10. Un laboratoire a mentionné que s'il n'y a que des gamétocytes présents, il ne détermine pas la parasitémie. En outre 7 labos ont exprimé le nombre de gamétocytes par lame: 1 à 2, 5 à 10, 12, 20, 25, 50 et 100.

Pour les trophozoïtes, 15 laboratoires ont répondu <1‰, cinq ont répondu 1‰, un laboratoire a répondu 4‰, un laboratoire 10‰, un laboratoire 15‰ et deux laboratoires 1 à 2‰. Un laboratoire a exprimé le nombre de trophozoïtes par lame (2 à 3).

Pour les schizontes, 16 laboratoires ont répondu <1‰, quatre ont répondu 1‰ et deux laboratoires 1 à 2‰. Deux laboratoires ont exprimé le nombre de schizontes par lame (1 à 2 et 5 à 10).

Pour les schizontes mûrs, 6 laboratoires ont répondu <1‰, un laboratoire a répondu 1‰ et un laboratoire 5‰.

Pour les schizontes jeunes, 1 laboratoire a répondu <1‰, un laboratoire 1‰ et un laboratoire a répondu 2‰.

Un grand nombre laboratoires enverraient l'échantillon en routine à un centre de référence pour (confirmation de) l'identification. Quelques laboratoires effectueraient une détermination de l'antigène.

5.3 Les résultats pour l'échantillon P/11464

5.3.1 Laboratoires pairs

Les 101 laboratoires ont fourni 102 réponses. Huit laboratoires ont répondu « absence de parasites », 92 ont répondu la présence d'un parasite et un laboratoire a répondu la présence de 2 parasites.

Les réponses sont reprises dans le tableau suivant :

Tableau 5.3.1. Résultats pour l'échantillon P/11464 (laboratoires pairs)

Résultat	Nombre
<i>Plasmodium ovale</i>	18
<i>Plasmodium non-falciparum</i>	16
<i>Plasmodium malariae</i>	10
<i>Plasmodium vivax</i>	1
<i>Plasmodium species</i>	28
<i>Plasmodium falciparum</i>	20
<i>Babesia species</i>	1
Absence de parasites	8
Total	102

Le laboratoire qui a mentionné la combinaison de 2 parasites, a répondu « *P. falciparum* + *P. malariae* ».

Les stades d'évolution répondus par les laboratoires pour *Plasmodium ovale* sont repris dans le tableau 5.3.2. 13 laboratoires ont répondu un stade d'évolution et 5 laboratoires ont répondu 2 stades d'évolution.

Tableau 5.3.2. Stades d'évolution de *Plasmodium ovale* pour l'échantillon P/11464 (laboratoires pairs)

Combinaisons de parasites	Nombre
Trophozoïte	18
Schizonte	3
Schizonte âgé ou mûr	1
Schizonte jeune	1
Total	23

Les combinaisons de stades d'évolution de *Plasmodium ovale*, répondues par les laboratoires, sont reprises dans le tableau 5.3.3.

Tableau 5.3.3. Combinaisons des stades d'évolution pour Plasmodium ovale pour l'échantillon P/11464 (laboratoires pairs).

Nombre de stades d'évolution	Stade d'évolution	Nombre de laboratoires
1 stade d'évolution	Trophozoïte	13
2 stades d'évolution	Trophozoïte + schizonte	3
	Trophozoïte + schizonte jeune	1
	Trophozoïte + schizonte âgé	1
Total		136

Pour les trophozoïtes, 7 laboratoires ont répondu <1‰, six ont répondu 1‰, un laboratoire a répondu 2‰, deux ont répondu 1 à 2‰ et un laboratoire 2 à 3‰. Un laboratoire a exprimé le nombre de trophozoïtes par lame (5).

Les stades d'évolution répondus par les laboratoires pour *Plasmodium non-falciparum* sont repris dans le tableau 5.3.4. 11 laboratoires ont répondu un stade d'évolution et 5 laboratoires ont répondu 2 stades d'évolution.

Tableau 5.3.4. Stades d'évolution de Plasmodium non-falciparum pour l'échantillon P/11464 (laboratoires pairs)

Stade d'évolution	Nombre de laboratoires
Trophozoïte	16
Schizonte	4
Gamétocyte	1
Total	21

Les combinaisons de stades d'évolution de *Plasmodium non-falciparum*, répondues par les laboratoires, sont reprises dans le tableau 5.3.5.

Tableau 5.3.5. Combinaisons des stades d'évolution pour Plasmodium non-falciparum pour l'échantillon P/11464 (laboratoires pairs)

Nombre de stades d'évolution	Stade d'évolution	Nombre de laboratoires
1 stade d'évolution	Trophozoïte	11
2 stades d'évolution	Trophozoïte + schizonte	4
	Trophozoïte + gamétocyte	1
Total		16

Pour les trophozoïtes, 7 laboratoires ont répondu <1‰, cinq ont répondu 1‰, un laboratoire a répondu 1 à 2‰ et 2 laboratoires 2 à 3‰. Un laboratoire a exprimé le nombre de trophozoïtes par lame (9).

Les stades d'évolution répondus par les laboratoires pour *Plasmodium* species sont repris dans le tableau 5.3.6. 27 laboratoires ont répondu un stade d'évolution et 1 laboratoire a répondu 3 stades d'évolution.

Tableau 5.3.6. Stades d'évolution de *Plasmodium* species pour l'échantillon P/11464 (laboratoires pairs)

Stade d'évolution	Nombre de laboratoires
Trophozoïte	26
Schizonte	2
Schizonte âgé ou mûr	1
Gamétocyte	1
Total	30

Les combinaisons de stades d'évolution de *Plasmodium* species, répondus par les laboratoires, sont reprises dans le tableau 5.3.7.

Tableau 5.3.7. Combinaisons des stades d'évolution pour *Plasmodium* species pour l'échantillon P/11464 (laboratoires pairs).

Nombre de stades d'évolution	Stade d'évolution	Nombre de laboratoires
1 stade d'évolution	Trophozoïte Schizonte	25 2
3 stades d'évolution	Trophozoïte + gamétocyte + schizonte âgé	1
Total		28

Pour les trophozoïtes, 19 laboratoires ont répondu <1‰, quatre ont répondu 1‰, un laboratoire a répondu 3‰ et 2 laboratoires 5‰.

Un grand nombre laboratoires enverraient l'échantillon en routine à un centre de référence pour (confirmation de) l'identification. Quelques laboratoires effectueraient une détermination de l'antigène.

5.3.2 Laboratoires impairs

Les 71 laboratoires ont fourni 73 réponses. Quatre laboratoires ont répondu « absence de parasites », 65 ont répondu la présence d'un parasite et 2 laboratoires ont répondu la présence de 2 parasites.

Les réponses sont reprises dans le tableau suivant :

Tableau 5.3.8. Résultats pour l'échantillon P/11464 (laboratoires impairs)

Résultat	Nombre
<i>Plasmodium ovale</i>	29
<i>Plasmodium non-falciparum</i>	18
<i>Plasmodium malariae</i>	4
<i>Plasmodium vivax</i>	2
<i>Plasmodium species</i>	13
<i>Plasmodium falciparum</i>	3
Absence de parasites	4
Total	73

Les laboratoires qui ont mentionné la combinaison de 2 parasites, ont répondu respectivement « *P. ovale* + *P. falciparum* » et « *P. ovale* + *P. non-falciparum* ».

Les stades d'évolution répondus par les laboratoires pour *Plasmodium ovale* sont repris dans le tableau 5.3.9. Neuf laboratoires ont répondu un stade d'évolution, 14 laboratoires ont répondu 2 stades d'évolution et 6 ont répondu 3 stades d'évolution.

Tableau 5.3.9. Stades d'évolution de *Plasmodium ovale* pour l'échantillon P/11464 (laboratoires impairs)

Stade d'évolution	Nombre
Trophozoïte	26
Schizonte	15
Schizonte âgé ou mûr	7
Schizonte jeune	6
Total	55

Les combinaisons de stades d'évolution de *Plasmodium ovale*, répondues par les laboratoires, sont reprises dans le tableau 5.3.10.

Tableau 5.3.10. Combinaisons des stades d'évolution pour *Plasmodium ovale* pour l'échantillon P/11464 (laboratoires impairs).

Nombre de stades d'évolution	Stade d'évolution	Nombre de laboratoires
1 stade d'évolution	Trophozoïte	6
	Schizonte	2
	Schizonte âgé	1
2 stades d'évolution	Trophozoïte + schizonte	8
	Trophozoïte + schizonte âgé	3
	Trophozoïte + gamétocyte	2
	Trophozoïte + schizonte jeune	1
3 stades d'évolution	Trophozoïte + gamétocyte + schizonte	4
	Trophozoïte + gamétocyte + schizonte âgé	1
	Trophozoïte + schizonte + schizonte âgé	1
Total		29

Pour les trophozoïtes, 14 laboratoires ont répondu <1‰, trois ont répondu 1‰, deux ont répondu 2‰, deux ont répondu 3‰, un laboratoire a répondu 4‰, un laboratoire 10‰, 2 laboratoires 1 à 2‰ et 1 laboratoire 2 à 3‰.

Pour les schizontes, 11 ont répondu <1‰, deux ont répondu 1‰ et un laboratoire 5‰. Un laboratoire a exprimé le nombre de schizontes par lame (<1).

Pour les gamétocytes, 1 laboratoire a répondu <1‰, trois ont répondu 1‰ et 1 laboratoire 1 à 2‰. Deux laboratoires ont exprimé le nombre de gamétocytes par lame (<1 et 1).

Pour les schizontes mûrs, 2 laboratoires ont répondu <1‰ et trois ont répondu 1 à 2‰. Un laboratoire a exprimé le nombre de schizontes mûrs par lame (5 à 10).

Les stades d'évolution répondus par les laboratoires pour *Plasmodium non-falciparum* sont repris dans le tableau 5.3.11. Six laboratoires ont répondu un stade d'évolution, 11 laboratoires ont répondu 2 stades d'évolution et 1 laboratoire a répondu 3 stades d'évolution.

Tableau 5.3.11. Stades d'évolution de *Plasmodium non-falciparum* pour l'échantillon P/11464 (laboratoires impairs)

Stade d'évolution	Nombre de laboratoires
Trophozoïte	15
Schizonte	12
Gamétocyte	3
Schizonte jeune	1
Total	31

Les combinaisons de stades d'évolution de *Plasmodium* non-falciparum, répondues par les laboratoires, sont reprises dans le tableau 5.3.12.

Tableau 5.3.12. Combinaisons des stades d'évolution pour *Plasmodium* non-falciparum pour l'échantillon P/11464 (laboratoires impairs).

Nombre de stades d'évolution	Stade d'évolution	Nombre de laboratoires
1 stade d'évolution	Trophozoïte	3
	Schizonte	2
	Gamétocyte	1
2 stades d'évolution	Trophozoïte + schizonte	9
	Trophozoïte + gamétocyte	1
	Trophozoïte + schizonte jeune	1
3 stades d'évolution	Trophozoïte + gamétocyte + schizonte	1
Total		18

Pour les trophozoïtes, 10 laboratoires ont répondu <1‰, trois ont répondu 1‰ et un laboratoire a répondu 1 à 2‰. Un laboratoire a exprimé le nombre de trophozoïtes par lame (1).

Pour les schizontes, 8 laboratoires ont répondu <1‰, un laboratoire a répondu 1‰, un a répondu 5‰ et un laboratoire a répondu 2 à 3‰. Un laboratoire a exprimé le nombre de schizontes par lame (1 à 2).

Les stades d'évolution répondus par les laboratoires pour *Plasmodium* species sont repris dans le tableau 5.3.13. Neuf laboratoires ont répondu un stade d'évolution et quatre laboratoires ont répondu 2 stades d'évolution.

Tableau 5.3.13. Stades d'évolution de *Plasmodium* species pour l'échantillon P/11464 (laboratoires impairs)

Stade d'évolution	Nombre de laboratoires
Trophozoïte	12
Schizonte	5
Total	17

Les combinaisons de stades d'évolution de *Plasmodium* species, répondues par les laboratoires, sont reprises dans le tableau 5.3.14.

Tableau 5.3.14. Combinaisons des stades d'évolution pour *Plasmodium* species pour l'échantillon P/11464 (laboratoires impairs).

Nombre de stades d'évolution	Stade d'évolution	Nombre de laboratoires
1 stade d'évolution	Trophozoïte Schizonte	8 1
2 stades d'évolution	Trophozoïte + schizonte	4
Total		13

Pour les trophozoïtes, 8 laboratoires ont répondu <1‰, un laboratoire a répondu 7‰, un laboratoire 25‰, un laboratoire 1 à 2‰ et un laboratoire a répondu 2 à 3‰.

Pour les schizontes, les 5 laboratoires ont répondu <1‰.

Un grand nombre laboratoires enverraient l'échantillon en routine à un centre de référence pour (confirmation de) l'identification.

5.4. Commentaire concernant l'enquête

Les « erreurs majeures » sont i) de ne pas trouver un *P. falciparum* ou de le répondre erronément et ii) de répondre un *Plasmodium* species sans s'être exprimé sur la présence ou absence d'un *P. falciparum*. La raison pour laquelle cette dernière réponse est considérée comme erreur grave est que le traitement d'une infection par *P. falciparum* est différent de celui d'une infection à *P. non-falciparum*.

Un grand nombre de laboratoires enverraient l'échantillon en routine au centre de référence de l'IMT pour (la confirmation de) l'identification. Nous encourageons les laboratoires à le faire. En plus d'une goutte épaisse et d'un frottis de bonne qualité, réalisé avec du sang frais et de préférence non-coloré, le centre de référence demande également 1 ml de sang EDTA afin de pouvoir effectuer des tests d'antigènes et une PCR. Les résultats de l'examen microscopique des échantillons qui arrivent au laboratoire avant 16h15, sont transmis le jour même au laboratoire qui a envoyé les échantillons.

Malgré la remarque selon laquelle l'échantillon serait envoyé en routine au laboratoire de référence pour l'identification jusqu'au niveau de l'espèce, la réponse 'Plasmodium species' n'est pas considérée comme correcte. La raison en est que la confirmation des échantillons qui n'arrivent pas à temps au laboratoire de référence, pourrait encourir un délai avec des conséquences cliniques importantes. Nous encourageons les laboratoires à compléter le diagnostic microscopique du paludisme par une méthode de détection d'antigène pour augmenter la possibilité d'une différenciation correcte entre *P. falciparum* et les autres espèces dans l'attente d'une identification définitive ou d'une confirmation de l'identification par le laboratoire de référence.

P. falciparum (P/9684)

175 réponses ont été fournies par 172 laboratoires. Le tableau 1 présente le résumé des réponses.

Groupe	Réponse	Commentaire	Score (n, %)
Groupe I	<i>P. falciparum</i>	Correct	168 (97.6%)
Groupe II	<i>P. falciparum</i> + <i>P. non-falciparum</i> <i>P. falciparum</i> + <i>P. ovale</i> <i>Plasmodium species (P. falciparum of P. malariae)*</i>	Erreur mineure Acceptable	2 (1.2%) 1 (0.6%) 1 (0.6%)

Tableau 1

*L'échantillon serait envoyé en routine au laboratoire de référence pour identification de l'espèce.

L'échantillon contenait des gamétocytes de *Plasmodium falciparum*. Ce stade d'évolution a été répondu par 168 laboratoires (éventuellement en combinaison avec d'autres stades).

P. ovale (P/11464) - laboratoires pairs

L'échantillon P/ 11464 contenait des trophozoïtes de *Plasmodium ovale*. 102 réponses ont été fournies par 101 laboratoires. Huit laboratoires (8%) ont mentionné l'absence de parasites. Le tableau 2 présente le résumé des réponses des laboratoires qui ont répondu la présence de parasites et il compare les scores actuels avec les scores de l'enquête 2007/3 (numéro d'échantillon P/7870) dans laquelle le même échantillon a été envoyé.

Groupe	Réponse	Commentaire	Score (n, %)	Score 2007/3 (n,%)
Groupe I	<i>P. ovale</i>	Correct	18 (17.8%)	35 (19.4%)
Groupe II	<i>P. non-falciparum</i> <i>P. malariae</i> <i>P. vivax</i>	Erreur mineure Acceptable	26 (25.7%)	52 (28.8%)
Groupe III	<i>Plasmodium species</i>	Erreur majeure	28 (27,7%)	38 (21,1%)
Groupe IV	<i>P. falciparum</i> <i>P. falciparum</i> + <i>P. malariae</i> <i>Babesia sp.</i>	Erreur majeure	21 (20.8%)	55 (30.5%)

Tableau 2

L'échantillon P/ 11464 contenait des trophozoïtes de *Plasmodium ovale*. 73 réponses ont été fournies par 71 laboratoires. Quatre laboratoires (5.7%) ont mentionné l'absence de parasites. Le tableau 3 présente le résumé des réponses des laboratoires qui ont répondu la présence de parasites et il compare les scores actuels avec les scores de l'enquête 2010/2 (numéro d'échantillon P/9405) dans laquelle le même échantillon a été envoyé.

Groupe	Réponse	Commentaire	Score (n, %)	Score 2007/3 (n,%)
Groupe I	<i>P. ovale</i>	Correct	27 (38%)	70 (39.8%)
Groupe II	<i>P. ovale</i> + <i>P. non-falciparum</i> <i>P. non-falciparum</i> <i>P. malariae</i> <i>P. vivax</i>	Erreur mineure Acceptable	24 (33.8%)	74 (42.0%)
Groupe III	<i>Plasmodium species</i>	Erreur majeure	12 (18.3%)	19 (10.8%)
Groupe IV	<i>P. falciparum</i> <i>P. ovale</i> + <i>P. falciparum</i>	Erreur majeure	3 (4.2%)	13 (7.4%)

Tableau 3

La grande différence dans le pourcentage des réponses correctes entre les laboratoires pairs et impairs (le nombre d'erreurs majeures est plus du double chez les laboratoires pairs) est probablement liée à la différence de qualité entre les lames qui ont été envoyées.

Marjan Van Esbroeck, ITG, Antwerpen

6.1. Syphilis

6.1.1. Les échantillons

Il y avait 2 échantillons lyophilisés, IS/7730 et S/8685, pour effectuer la détermination des anticorps anti-syphilis.

Les échantillons étaient accompagnés des informations cliniques suivantes :

Echantillons IS/7730 et S/8685

Un médecin travaillant dans un centre de référence pour MST reçoit en consultation consécutivement 2 hommes, qui mentionnent tous les 2 avoir des contacts sexuels libres. Le premier patient (échantillon S/8685) consulte pour une éruption cutanée généralisée et mentionne avoir eu un ulcère génital trois semaines auparavant. L'ulcère a guéri spontanément. Le deuxième patient (échantillon IS/7730) vient pour un check-up et n'a pas de plainte.

Les interprétations attendues étaient:

IS/7730: Interprétation: Absence d'anticorps (code 1).

S/8685: Interprétation: Présence d'anticorps suggestifs d'une infection active (code 2)

A l'occasion de cette enquête il existait pour la 1^e fois la possibilité de répondre par Toolkit: 87.2% des laboratoires ont répondu de cette manière.

6.1.2. Les participants

158 laboratoires ont renvoyé leur formulaire de réponse: 156 laboratoires belges et luxembourgeois, 1 laboratoire de firme et 1 laboratoire étranger. Ces 2 derniers ne sont pas repris dans le traitement de l'enquête. Le laboratoire de firme a utilisé les techniques suivantes: RecomWell Treponema IgG et RecomWell Treponema IgM pour l'échantillon IS/7730 et ces deux mêmes trousse et la trousse Recomline Treponema IgG pour l'échantillon S/8685 (toutes les trousse: Mikrogen (distributeur Euribel)). Le laboratoire étranger a utilisé la trousse TPHA Olympus 2000 (BioRad) pour l'échantillon IS/7730 et les trousse TPHA Olympus 2000 (BioRad), Bioelisa Syphilis (Biokit) et Inno-Lia Syphilis Score (Innogenetics) pour l'échantillon S/8685

Tous les résultats de ces 2 labos étaient corrects.

Sur l'échantillon IS/7730 les 156 laboratoires ont effectué 306 tests, à savoir 183 tests tréponémiques et 123 tests non-tréponémiques.

30 laboratoires ont effectué 1 test, 105 laboratoires ont effectué 2 tests, 18 laboratoires ont effectué 3 tests et 3 laboratoires ont effectué 4 tests.

Sur l'échantillon S/8685 ils ont effectué 354 tests, à savoir 213 tests tréponémiques et 141 tests non-tréponémiques.

12 laboratoires ont effectué 1 test, 104 laboratoires ont effectué 2 tests, 28 laboratoires ont effectué 3 tests, 10 laboratoires ont effectué 4 tests et 2 laboratoires ont effectué 5 tests.:

Les tableaux suivants donnent un aperçu des types de tests qui ont été utilisés:

Tableau 6.1.1. Aperçu global des types et des combinaisons des tests utilisés (nombre de laboratoires).

<i>Nombre de tests</i>	<i>Type de tests</i>	<i>IS/7730</i>	<i>S/8685</i>
1 test exécuté	1 x tréponémique 1 x non- tréponémique	27 3	9 3
2 tests exécutés	1 x tréponémique + 1 x non- tréponémique 2 x tréponémique	99 6	99 5
3 tests exécutés	2 x tréponémique + 1 x non- tréponémique	18	28
4 tests exécutés	3 x tréponémique + 1 x non- tréponémique 4 x tréponémique	3 -	9 1
5 tests exécutés	4 x tréponémique + 1 x non- tréponémique	-	2
Total		156	156

Tableau 6.1.2. Résumé des types et des combinaisons des tests utilisés (nombre de laboratoires).

<i>Type test</i>	<i>IS/7730</i>	<i>S/8685</i>
Un test: tréponémique	27	9
Un test: non-tréponémique	3	3
Combinaison de méthodes tréponémiques + non-tréponémiques	120	138
Combinaison de méthodes tréponémiques seulement	6	6
Total	156	156

6.1.3. Réactifs utilisés

Le tableau suivant reprend le nombre d'utilisateurs des trousse de réactifs:

Tableau 6.1.3. Reagentia gebruikt in de Syphilis-serologie 2012/1.

<i>Fabrikant</i>	<i>Kit</i>	<i>IS/7730</i>	<i>S/8685</i>
Abbott	Architect Syphilis TP	35	35
Alldiag	TPHA Check	-	1
	VDRL Check/RPR	-	1
Axis Shield (distributeur Lucron)	Microsyph TPHA	5	4
Becton Dickinson	Macro-Vue RPR Card Test	9	12
Biokit	RPR-Reditest	12	13
	Syphagen TPHA	3	3
bioMérieux	RPR-nosticon II	24	28
	Trepo-Spot IF	5	10
BioRad	TPHA 200	2	2
	RPR100	2	2
Biosystems (distributeur Medigal)	RPR Carbon	6	6
	TPHA	-	1
Diagast	SypalCB	1	1
Diamed	ID-Pagia Syphilis Antibody Test	3	3
DiaSorin	Liaison Treponema Screen	31	30
	Murex Syfacard-R (RPR)	24	28
	Murex ICE Syphilis	1	1
Diesse (distributeur International Medical)	Chorus Syphilis screening recombinant	9	9
	Chorus Treponema IgG	1	2
	Chorus Treponema IgM	1	2
	Enzywell syphilis screen recombinant	1	1
Euroimmun (distributeur Biognost)	Treponema pallidum ELISA IgG	2	2
	Treponema pallidum ELISA IgM	-	1
	Euroline WB Treponema pallidum (+cardiolipin) IgG	1	2
	Euroline WB Treponema pallidum (+cardiolipin) IgM	-	1
	anti Treponema pallidum screen ELISA (IgG/M)	1	1
Fujirebio (distributeur Lameris)	Serodia TPPA	60	69
Innogenetics Lab21 Healthcare	Inno-Lia Syphilis Score	-	4
	TPHA	2	2
	EIA II	1	1
Mikrogen (Euribel)	RecomBlot Treponema IgG	-	1
	RecomBlot Treponema IgM	-	1
Omega Diagnostics (distributeur)	Immutrep RPR	6	7

International Medical)	Immutrep Carbon antigen	1	1
Ortho Clinical Diagnostics	Vitros Syphilis TPA	1	1
Oxoïd	TPHA test	1	1
	VDRL test kit	1	1
	VDRL Carbon antigen	1	1
Plasmatec (distributeur Forlab)	RPR Test kit	6	7
	TPHA Test kit	3	3
	VDRL Carbon antigen	2	2
Randox	RPR Card Test	1	1
Servibio (distributeur Biognost)	Servitex TPHA	2	2
Siemens	Immulite 2000 Syphilis screen	9	9
	Cellognost Syphilis H Combipack	3	6
	VDRL Cardiolipin Ag	3	2
Spinreact	RPR Carbon	23	27
	TPHA	1	1
Viramed	Virablot Treponema IgG	-	1
	Virablot Treponema IgM	-	1
Total		306	354

6.1.4. Résultats

6.1.4.1. L'échantillon IS/7730

Tests non-tréponémiques

Tous les laboratoires ont obtenu un résultat négatif.

Tests tréponémiques

Tous les laboratoires ont obtenu un résultat négatif, indépendant de la « nature » (Ac. totaux, IgG, IgM) de la trousse. Les laboratoires qui ont utilisé plus d'une trousse ont obtenu des résultats négatifs pour toutes ces trouses.

Interprétations cliniques

Tous les laboratoires ont choisi l'interprétation « Absence d'anticorps (code 1) ».

Exécution en routine

Un certain nombre de laboratoires ont mentionné de ne pas effectuer certains tests en routine (dans la liste reprise ci-dessous TT = Test Tréponémique ; TNT = Test Non-Tréponémique):

- 2 TT + 1 TNT (mais bien 1 TT): 2 labos
- 2 TT (mais bien 1 TT + 1 TNT): 1 labo
- 1 TT + 1 TNT (mais bien 1 TT): 6 labos
- 1 TT + 1 TNT (seul test effectué): 3 labos
- 1 TT (mais bien 1 TT + 1 TNT): 8 labos
- 1 TNT (mais bien 2 TT): 1 labo
- 1 TT (mais bien 1 TNT): 2 labos
- 1 TNT (mais bien 1 TT): 6 labos
- 1 TNT (seul test effectué): 1 labo

6.1.4.2. Echantillon S/8685

Tests non-tréponémiques

Un aperçu des résultats par laboratoire est présenté dans le tableau 6.1.4..

Tableau 6.1.4. Résultats pour les tests non-tréponémiques pour l'échantillon S/8685.

Résultat	N labos
Positif	138
Borderline	2
Négatif	1
Total	141

Un résultat borderline et le résultat négatif ont été obtenu avec la trousse Immutrep RPR (Omega Diagnostics) et l'autre résultat borderline avec la trousse RPR nosticon II (bioMérieux). Tous les autres utilisateurs de ces trousse ont obtenu des résultats positifs.

Pour les trousse avec un nombre suffisant d'utilisateurs nous avons calculé la médiane et indiqué le minimum et le maximum (quand les laboratoires avaient mentionné le résultat quantitatif avec une unité identique). Ils sont repris dans le tableau 6.1.5.

Tableau 6.1.5. La médiane, le minimum et le maximum obtenus pour les tests non- tréponémiques pour l'échantillon S/8685 pour les trousse les plus utilisées.

Trousse (unité)	N labos	Médiane	Minimum	Maximum	Cut-off pour positivité
Macro-Vue RPR Card Test (titre)	11	1/16	1/8	1/32	Résultat positif dans la « cupule test »
RPR Reditest (titre)	13	1/8	1/4	1/32	Résultat positif dans la « cupule test »
RPR-nosticon II (titre) ¹	27	1/8	1/4	1/16	Résultat positif dans la « cupule test »
RPR-Carbon Biosystems (titre)	5	1/16	1/8	1/128	Résultat positif dans la « cupule test »
Murex Syfacard-R (titre)	27	1/16	1/4	1/32	Résultat positif dans la « cupule test »
Immutrep RPR (titre) ²	7	1/8	1/1	1/80	Résultat positif dans la « cupule test »
RPR Test kit (titre)	6	1/16	1/8	1/16	Résultat positif dans la « cupule test »
RPR carbon Spinreact (titre)	24	1/8	1/2	1/32	Résultat positif dans la « cupule test »

¹ Le laboratoire avec l'interprétation « borderline » a obtenu un titre de 1/4.

² Le laboratoire avec l'interprétation « borderline » a obtenu un titre de 1/80; le laboratoire avec l'interprétation « négatif » un titre de 1/1.

Tests tréponémiques

a) Les résultats des tests qui déterminent les anticorps « totaux »

Tous les laboratoires ont obtenu un résultat positif. Les laboratoires qui ont utilisé plus d'une trousse ont obtenu des résultats positifs pour toutes ces trouses.

Pour les trouses avec un nombre suffisant d'utilisateurs nous avons calculé la médiane et indiqué le minimum et le maximum (quand les laboratoires avaient mentionné le résultat quantitatif avec une unité identique). Ils sont repris dans le tableau 6.1.6.

Tableau 6.1.6. La médiane, le minimum et le maximum obtenus pour les tests tréponémiques pour l'échantillon S/8685 pour les trouses les plus utilisées.

Trousse (unité)	N labos	Médiane	Minimum	Maximum	Cut-off pour positivité
Architect Syphilis TP (index)	34	32.74	26.06	39.82	1.00
Trepo-Spot IF (titre) ¹	7	1/1280	1/100	1/6400	Sera diluted 1/5 should be confirmed by a quantitative test. Sera diluted 1/50 correspond to the pathological cut-off generally accepted
Liaison Treponema Screen (index) ²	26	58.0	40.9	70.0	1.1 (0.9 – 1.1 = borderline)
Chorus Syphilis recombinant (index) ³	6	8.5	4.6	20.4	1.2
Serodia-TPPA (titre) ⁴	15	1/5120	1/2560	1/20480	Résultat positif dans la « cupule test »
Cellognost Syphilis H Combipack (titre)	6	1/20480 – 1/40690	1/2560	1/163840	Résultat positif dans la « cupule test »
Immulite 2000 Syphilis screen (index)	9	15.0	11.6	17.4	1.1 (0.9 – 1.1 = indeterminate)

¹ En outre un labo a répondu: >1/1600

² En outre trois labos ont répondu: >70

³ En outre un labo a répondu >6.0, un labo >10 et un labo 66

⁴ En outre un labo a répondu >1/160, deux labos >1/640, trois labos >1/1280, un labo >1/5120, un labo >1/5180, 15 labos >1/10240, un labo >1/20000, 23 labos >1/20480, 6 labos >1/40960 et un labo >1/163840

b) Les résultats des tests qui déterminent les IgG.

Tous les laboratoires ont obtenu un résultat positif.

c) Les résultats des tests qui déterminent les IgM.

Quatre laboratoires ont obtenu un résultat négatif, deux laboratoires un résultat borderline (tous les 2 avec la trousse Chorus Treponema IgM) et un laboratoire un résultat positif (Treponema pallidum ELISA IgM).

Interpretations cliniques

La plupart des laboratoires ont choisi l'interprétation « Présence d'anticorps suggestifs d'une infection active (code 2) ». Un certain nombre de laboratoires ont choisi une autre interprétation. Les interprétations cliniques sont reprises dans le tableau 6.1.7:

Tableau 6.1.7. Interprétations cliniques pour l'échantillon S/8685.

<i>Interpretation</i>	<i>Nombre</i>
Présence d'anticorps suggestifs d'une infection active (code 2)	147
Présence d'anticorps suggestifs d'une infection non-active (code 3) ¹	1
Présence d'anticorps. Infection active probable, vu l'historique du patient. Tests supplémentaires nécessaires (TPHA, VDRL, FTA) ²	1
Effectuer un test FTA pour confirmation: éventuellement également sur le liquide céphalo-rachidien. La présence des anticorps est suggestive pour une infection active. En fonction de la détermination précédente du RPR, oui ou non sous traitement ³	1
Présence d'anticorps spécifiques anti-syphilis. Ils peuvent indiquer une infection récente ou ancienne. ⁴	1
Présence d'anticorps (infection active ou non active) : tests complémentaires à réaliser (VDRL, TPHA, FTA IgG IgM) ⁵	1
Présence d'anticorps TPHA, tests supplémentaires sont nécessaires pour le diagnostic. (les échantillons des donneurs sont envoyés à l'IMT) ⁶	1
En routine nous enverrions cet échantillon à un labo de référence pour effectuer des tests supplémentaires càd VDRL, TPHA, FTA pour pouvoir donner une interprétation correcte. ⁷	1
La seule présence d'Ac TPHA, sans autres tests de laboratoire, ne permet pas de définir si l'infection est active ou non. ⁸	1
Présence d'anticorps anti-syphilis ⁹	1
Totaal	156

¹ Résultats: 3 tests tréponémiques positifs, un test non-tréponémique positif

² Résultats: un test tréponémique positif, pas de test non-tréponémique effectué.

³ Résultats: un test tréponémique positif, un test non-tréponémique: positif.

⁴ Résultats: un test tréponémique positif, pas de test non-tréponémique effectué.

⁵ Résultats: un test tréponémique positif, pas de test non-tréponémique effectué.

⁶ Résultats: un test tréponémique positif, pas de test non-tréponémique effectué

⁷ Résultats: un test tréponémique positif, pas de test non-tréponémique effectué

⁸ Résultats: 2 tests tréponémiques positifs, un test non-tréponémique positif

⁹ Résultats: 2 tests tréponémiques positifs, un test non-tréponémique positif

Les 3 laboratoires qui ont obtenu un résultat borderline ou négatif pour le test non-tréponémique, ont tous obtenu un résultat positif pour le test tréponémique et ont donné l'interprétation « Présence d'anticorps suggestifs d'une infection active (code 2) ».

Exécution en routine

Un certain nombre de laboratoires ont mentionné de ne pas effectuer certains tests en routine (dans la liste reprise ci-dessous TT = Test Tréponémique ; TNT = Test Non-Tréponémique):

- 1 TT (mais bien 2 TT + 1 TNT): 1 labo
- 1 TT (mais bien 1 TT + 1 TNT): 2 labos
- 1 TT (mais bien 1 TT): 1 labo
- 1 TNT (mais bien 1 TT): 2 labos
- 1 TNT (seul test effectué): 1 labo

6.1.5 Discussion des résultats de l'enquête

Introduction

Les échantillons avaient été prélevés chez 2 patients qui ont consulté la clinique des MST: le premier patient avait un rash généralisé lors de l'examen physique, et dans l'anamnèse, il a mentionné la présence d'un ulcère génital, avec une guérison spontanée trois semaines avant la consultation ; le deuxième patient était asymptomatique (échantillon IS/7730). Les deux patients avaient un comportement à risque pour les MST. Pour le premier patient il faut certainement retenir la possibilité d'une syphilis secondaire dans le diagnostic différentiel : dans ce cas on s'attend à un test tréponémique positif, associé à un test non-tréponémique positif (échantillon S/8685).

Echantillon IS/7730

Ce premier échantillon n'a donné aucun problème: tous les résultats de tous les participants étaient négatifs, aussi bien pour les tests tréponémiques que pour les tests non-tréponémiques : toutes les trousse ont donc fourni des résultats uniformes. Il n'y avait donc aucun résultat aspécifique/faux positif, ce qui est un point positif.

Même dans l'interprétation il y avait une uniformité générale.

La seule remarque qu'on peut faire est concernant l'utilisation des tests pour la sérologie de la syphilis dans le cadre d'un dépistage. Un nombre limité de laboratoires utilisent comme premier et/ou seul test, un test non-tréponémique. Ces tests deviennent en effet assez vite positifs après la contraction de l'infection (sensitivité élevée relative), donnent dans différentes conditions physiologiques (grossesse, hépatites, infections virales aiguës, maladies auto-immunitaires et maladies du tissu conjonctif,...) des réactions faussement positives (spécificité limitée) mais seront négatifs dans la majorité des cas de syphilis tardive (tertiaire) ou latente. De plus, la sensibilité est moins élevée pour une syphilis primaire précoce que celle des nouveaux tests de dépistage tréponémique. Dans le cadre d'un dépistage ou d'une mise au point générale chez un patient avec de vagues plaintes, il est donc plus fiable d'effectuer un test tréponémique (6,7).

Les nouveaux tests de dépistage, qui détectent les anticorps IgM et IgG antitreponémiques de manière sensible et spécifique, utilisent des antigènes *T. pallidum* wild-type ou recombinante. Malgré leur haute performance, ils ont un nombre de limitations caractéristiques pour les tests tréponémiques: ces tests ne permettent pas de faire la différence entre les infections récentes ou traitées et les infections non-traitées. L'utilité d'un test semi-quantitatif non-tréponémique après avoir obtenu un résultat positif d'un test de dépistage, est (1) de bien estimer le statut exact de la maladie et l'historique du traitement, et (2) de soutenir les résultats du test de dépistage. Malgré le fait que les tests non-tréponémiques ont montré depuis des dizaines d'années une performance fiable, les limitations mentionnées antérieurement sont significatives et suffisantes pour ne pas utiliser ces tests comme uniques tests de dépistage.

Avec l'implémentation croissante dans les laboratoires cliniques des EIA ou CLIA tréponémiques-spécifiques comme tests de dépistage de première ligne pour la syphilis, les professionnels de la santé seront confrontés inévitablement avec des patients qui ont un résultat positif pour le dépistage tréponémique-spécifique, mais un résultat négatif pour le test non-tréponémique. Une telle discordance peut survenir fréquemment et peut être une source de confusion pour les professionnels de la santé et les patients. Cette combinaison peut correspondre à un dépistage faux-positif, mais peut évidemment également être trouvée chez des patients avec une syphilis passée ou récemment traitée et chez des patients avec une maladie très précoce ou tardive et/ou latente.

Dans le cas présent, il s'agit cependant d'un cas clinique de MST, et dans cette situation où on revoit les patients sur une base régulière, on connaît les valeurs de la sérologie dès le début du

suivi et on peut donc se permettre de n'effectuer uniquement qu'un test non-tréponémique dans le cadre d'un suivi strict d'un patient connu pour avoir une syphilis.

EchantillonS/8685

Pour le deuxième échantillon, 3/141 résultats des tests non-tréponémiques n'ont pas été répondu comme positif. Mais si on examine de plus près les titres, on remarque qu'il s'agit plutôt d'une interprétation incorrecte des résultats obtenus. Un titre de 1/1 a été répondu comme « négatif », tandis que les valeurs de 1/1 et 1/2 doivent être interprétés comme borderline ou zone grise. Les deux réponses "borderline" ont été fournis pour des titres de 1/4 et 1/80 (!), tandis qu'une valeur de 1/4 doit être considérée comme un (premier) titre significatif et pour un résultat de 1/80 il n'existe plus aucun doute concernant la positivité. Probablement cette dernière interprétation est due à une négligence au moment de remplir le formulaire de réponse (associé ou non à la nouvelle application pour répondre), étant donné que ce labo a détecté un test tréponémique clairement positif, et que son interprétation clinique était "Présence d'anticorps suggestifs d'une infection active".

Les résultats des tests tréponémiques qui détectent les anticorps "totaux" ou les IgG étaient corrects: tous les résultats étaient nettement au-dessus du cut-off de la positivité, et ont été interprétés correctement comme positifs. Le phénomène de pro-zone, auquel les laboratoires peuvent être confrontés lors de l'utilisation des analyses d'agglutination/absorption semi-quantitatifs ou qualitatifs (d'habitude chez les patients avec une syphilis secondaire ou une infection de VIH concomitante), n'a pas été rencontré. Ce phénomène de pro-zone est exclu si on utilise un EIA. Nous avons par ailleurs remarqué qu'un certain nombre de laboratoires effectuent des dilutions très importantes. L'utilité clinique de ces titres élevés est sujet à discussion, mais semble plutôt limitée. Il est possible que ces dilutions ont été effectuées parce qu'il s'agit d'une EEQ.

En ce qui concerne la détermination des IgM, on voit plus de discordances entre les résultats, mais en général les résultats obtenus avec les 4 tests blot étaient négatifs, et ceux obtenus avec les tests ELISA borderline à positifs. En général les tests d'immunoblot sont d'un côté un peu plus spécifiques, et de l'autre côté un peu moins sensibles. Il faut mentionner que l'utilité d'une détermination des IgM se situe plutôt dans un autre contexte. Chez ce patient, un test d'IgM n'était pas vraiment cliniquement indiqué.

En général on peut considérer que pour la sérologie syphilitique les anticorps tréponémiques de 2 classes d'immunoglobuline sont importants: les anticorps 19S-IgM avec un poids moléculaire de 900000 D et une demi-vie de 5 à 6 jours, et les anticorps 7S-IgG avec un poids moléculaire de 150000 D et une demi-vie de 20 jours. On peut retrouver au plus tôt 2 semaines après le début de l'infection des anticorps antitréponémiques du type 19S-IgM dans le sang, et au cours de l'évolution de la maladie ils sont remplacés de plus en plus par les anticorps antitréponémiques 7S-IgG. Dans certains cas, il existe une grande discussion concernant la persistance ou non des anticorps antitréponémiques 19S-IgM jusqu'au niveau de la syphilis organique latente et tardive. Suite à un traitement antitréponémique efficace, administré au stade primaire ou secondaire, le titre des 7S-IgG diminuera nettement. Cette diminution en titre ne se fera pas ou sera en tout cas beaucoup plus lente si le traitement est effectué à un stade plus tardif. Le titre des 19S-IgM antitréponémiques diminuera ou disparaîtra lors d'un traitement efficace, mais réapparaîtra lors d'une réinfection, mais à un niveau plus bas.

Les tests tréponémiques combinés actuels pour la détection des anticorps totaux donnent, vis-à-vis à la détermination séparée des IgM, un avantage comparable concernant le temps d'incubation plus court et donc une détection plus rapide des anticorps après le début de l'infection.

La signification de la détection des anticorps IgM anti-tréponémiques spécifiques dans le diagnostic de la syphilis repose sur les observations suivantes:

- 1) Les anticorps IgM ne sont pas capables de franchir une barrière placentaire intacte. Le diagnostic des IgM est donc d'une très grande importance dans la détection d'une syphilis congénitale chez les nouveau-nés.
- 2) Les anticorps anti-tréponémiques IgM sont les premiers qui peuvent être détectés après une infection et après traitement ils disparaissent plus vite que d'autres anticorps d'importance diagnostique. Les anticorps IgM peuvent réapparaître lors d'une réinfection. En théorie la détection de ces anticorps IgM peut être utilisée lors de la suspicion d'une réinfection, mais dans la pratique les anticorps IgM ne semblent pas disparaître complètement après traitement/guérison, et cette indication n'est donc pas valable.

Eventuellement ce test peut être effectué en cas d'une sérorésistance élevée (le test VDRL reste continuellement positif avec un titre $> 1/8$ après traitement d'une syphilis précoce), dans le but de contrôler s'il existe encore une maladie active qui nécessite un traitement. A part ceci, la seule autre indication pour la détermination des IgM est la suspicion d'une syphilis congénitale.

Interprétations pour le S/8586:

147/156 laboratoires ont répondu le code 2 ("Présence d'anticorps suggestifs d'une infection active"), ce qui est complètement correct. Le commentaire: "Présence d'anticorps antisyphilitiques spécifiques" est également correct, et il est normal que si on n'effectue qu'un test tréponémique dans la routine quotidienne, on réfère à l'importance des antécédents, à la possibilité d'une infection active vis-à-vis une infection non-active, et également à la nécessité de tests supplémentaires pour une interprétation complète et correcte du statut sérologique de l'infection (6/156 laboratoires). Les 2 autres laboratoires ont donné une interprétation incorrecte pour cet échantillon:

- Un labo qui a effectué 3 tests tréponémiques et 1 test non-tréponémique, et les a trouvés positifs, a répondu "Présence d'anticorps suggestifs d'une infection non-active (code 3)".
- Un labo qui a effectué 2 tests tréponémiques et 1 test non-tréponémique, et les a trouvés positifs, a répondu: " La seule présence d'Ac TPHA, sans autres tests de laboratoire, ne permet pas de définir si l'infection est active ou non ".

Probablement il s'agit d'une confusion lors du choix ou de l'indication des interprétations, étant donné que tous les résultats étaient corrects.

Il reste un labo supplémentaire qui après avoir obtenu un résultat tréponémique positif et un résultat non-tréponémique positif, a mentionné qu'il faut effectuer un FTA pour confirmation, éventuellement également sur le LCR. Selon nous le FTA est une analyse très utile et valable, mais qui implique un volume de travail intense et qui exige une certaine expérience. Le test peut certainement être utilisé comme test de confirmation précoce pour une syphilis récente (positif dans les 2 à 3 semaines) ou pour des sérums négatifs en VDRL/RPR mais positifs/douteux en test tréponémique, où il faut exclure un dépistage tréponémique faux-positif. Si le FTA s'avère négatif, on ne doit pas inutilement effectuer un traitement. Mais un test FTA-absorption est effectué en routine dans moins en moins de laboratoires, et avec le développement et l'utilisation des immuno-essais qui sont plus objectifs, reproductibles, sensitifs et polyvalents pour la détection des anticorps anti-*T.pallidum* spécifiques, la nécessité absolue et le seuil des tests d'absorption et d'agglutination est mise en question. Le conseil d'effectuer une ponction lombaire n'avait pas de sens dans le contexte clinique de l'échantillon.

Indications pour effectuer une ponction lombaire (CDC-2010 STD Treatment Guidelines):

- Symptômes neurologiques ou oculaires/auditifs
- Echec du traitement
- Syphilis tardive latente et titre non-tréponémique sérique $\geq 1/32$,
- Autre évidence de syphilis active (aortite, gommés, iritis)
- Pas de possibilité de traiter à la pénicilline
- Test HIV positif et titre non-tréponémique $\geq 1/32$, indépendant du stade de la maladie, et certainement obligatoire si comptage CD4 $< 350/\mu\text{L}$
- Syphilis congénitale

Reynders Marijke, AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV

Références

1. Novel *Treponema pallidum* Serologic Tests: A Paradigm Shift in Syphilis Screening for the 21st Century. Seña AC et al. Clinical Infectious Diseases 2010; 51(6):700–708
2. CDC-Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. Morbidity and Mortality Weekly Report, Recommendations and Reports, December 17, 2010; 59(No.RR-12)
3. Comparative *evaluation* of 15 serological assays for the detection of syphilis infection. Cole MJ et al. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2007;26(10):705-13
4. Syphilis. Matthyssen P et al. Tijdschr. Voor Geneeskunde 2006;62(5):339-347
5. Dutch guidelines for diagnosis of syphilis. Protocol Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding 2005
6. Which algorithm *should* be used to screen for syphilis ? Binnicker MJ. Curr Opin Infect Dis 2012; 25(1):79-85.
7. The laboratory *impact* of changing syphilis screening from the rapid-plasma reagin to a treponemal enzyme immunoassay: a case-study from the Greater Toronto Area. Mishra S et al. Sex Transm Dis. 2011;38(3):190-6.
8. Evaluation of an *IgM/IgG* sensitive enzyme immunoassay and the utility of index values for the screening of syphilis infection in a high-risk population. Wong EH et al. Sex Transm Dis. 2011;38(6):528-32.

6.2. Toxoplasme

6.2.1. Information concernant l'échantillon envoyé

2 échantillons ont été envoyés pour effectuer la sérologie de la toxoplasmose.

Les échantillons étaient accompagnés des informations cliniques suivantes:

S/6630: « Prélèvement pendant le premier trimestre d'une grossesse »

IS/10550: « Prélèvement pendant le premier trimestre d'une grossesse »

Les résultats attendus étaient :

S/6630: IgG positif

IgM négatif

Interprétation: Présence d'anticorps suggestive d'un contact ancien (anticorps protecteurs) (code 02)

IS/10550: IgG négatif

IgM négatif

Interprétation: Absence d'anticorps spécifiques (code 01)

Les laboratoires avec un numéro d'agrément pair et impair ont reçu un échantillon différent mais avec les mêmes caractéristiques: on ne s'attendait pas à une approche ou un résultat différents entre les 2 groupes

A l'occasion de cette enquête il existait pour la 1^e fois la possibilité de répondre par Toolkit: 86% des laboratoires ont répondu de cette manière.

6.2.2. Les participants

157 laboratoires ont renvoyé le formulaire de réponse. Ils ont effectué 345 tests sur l'échantillon S/6630 et 324 tests sur l'échantillon IS/10550.

En plus un laboratoire d'une firme a effectué ces tests. Il a utilisé les trousse recomWell Toxoplasma IgG (positif), recomWell Toxoplasma IgM (négatif), recomLine Toxoplasma IgA (négatif) en recomLine Toxoplasma IgG avidity (résultat: élevé) pour l'échantillon S/6630. Pour l'échantillon IS/10550 ce laboratoire a utilisé les trousse Toxoplasma IgG et recomWell Toxoplasma IgM (les 2 étaient négatifs). Toutes ces trousse sont produites par la firme Mikrogen.

Pour l'échantillon S/6630, 132 laboratoires ont effectué 2 tests, 20 laboratoires ont effectué 3 tests, 4 laboratoires ont effectué 4 tests et un laboratoire 5 tests.

- 154 labos ont effectué une détermination des IgG et 3 laboratoires ont effectué 2 déterminations; au total 160 déterminations des IgG ont donc été effectuées.
- 152 labos ont effectué une détermination des IgM et 5 laboratoires ont effectué 2 déterminations; au total 162 déterminations des IgM ont donc été effectuées.
- 2 laboratoires ont effectué une détermination des IgA.
- un laboratoire a effectué une détermination des anticorps totaux
- 20 laboratoires ont déterminé l'avidité des IgG.

Pour l'échantillon IS/10550, 149 laboratoires ont effectué 2 tests, 6 laboratoires ont effectué 3 tests et 2 laboratoires ont effectué 4 tests.

- 154 labos ont effectué une détermination des IgG et 3 laboratoires ont effectué 2 déterminations; au total 160 déterminations des IgG ont donc été effectuées.
- 152 labos ont effectué une détermination des IgM et 5 laboratoires ont effectué 2 déterminations; au total 162 déterminations des IgM ont donc été effectuées.
- un laboratoire a effectué une détermination des IgA.
- un laboratoire a effectué une détermination des anticorps totaux

Tableau 6.2.1. Nombre de participants répartis par paramètre

<i>Nombre de tests</i>	<i>Type de tests</i>	<i>S/6630</i>	<i>IS/10550</i>
2 tests	IgG + IgM	132	149
3 tests	IgG + IgM + IgA	1	1
	IgG + IgM + Ac totaux	1	1
	IgG + IgG + IgM	1	1
	IgG + IgM + IgM	1	3
	IgG + IgM + avidité	16	-
4 tests	IgG + IgG + IgM + IgM	1	2
	IgA + IgG + IgM + avidité	1	-
	IgG + IgM + IgM + avidité	2	-
5 tests	IgG + IgG + IgM + IgM + avidité	1	-
Total		157	157

6.2.3. Réactifs utilisés

6.2.3.1. Pour la détermination des IgG

Tableau 6.2.2.: Réactifs utilisés pour la détermination des IgG anti-Toxoplasme

<i>Fabricant</i>	<i>Trousse</i>	<i>S/6630</i>	<i>IS/10550</i>
Abbott	Architect Toxo IgG	41	42
	AxSYM Toxo IgG	13	13
Beckman (distributeur Analis)	Unicel DxI Toxo IgG	12	12
	Access Toxo IgG	7	7
bioMérieux	VIDAS Toxo IgG II	15	15
	Toxoscreen-DA	1	1
DiaSorin	Liaison Toxo IgG II	24	24
In house	Sabin-Feldman test	1	1
Ortho Diagnostics	Vitros Immunodiagnostic Products Toxoplasma IgG	6	5
Roche	Cobas Toxo IgG	15	15
	Modular Toxo IgG	7	7
	Elecsys Toxo IgG	1	1
Siemens	Immulite Toxoplasma IgG	9	9
	Advia Centaur Toxo IgG	7	7
	Enzygnost Toxoplasmosis IgG	1	1
Total		160	160

6.2.3.2. Pour la détermination des IgM

Tableau 6.2.3.: Réactifs utilisés pour la détermination des IgM anti-Toxoplasme

<i>Fabricant</i>	<i>Trousse</i>	<i>S/6630</i>	<i>IS/10550</i>
Abbott	Architect Toxo IgM	40	41
	AxSYM Toxo IgM	13	13
Beckman (distributeur Analis)	Unicel DxI Toxo IgM	12	12
	Access Toxo IgM II	7	7
bioMérieux	VIDAS Toxo IgM	18	18
	Toxo-ISAGA M	1	1
DiaSorin	Liaison Toxo IgM	24	24
Ortho Diagnostics	Vitros Immunodiagnostic Products Toxoplasma IgM	6	5
Roche	Cobas Toxo IgM	15	15
	Modular Toxo IgM	7	7
	Elecsys Toxo IgM	1	1
Siemens	Immulite Toxoplasma IgM	10	10
	Advia Centaur Toxo IgM	7	7
	Enzygnost Toxoplasmosis IgM	1	1
<i>Total</i>		162	162

6.2.3.3. Pour les anticorps totaux

Le laboratoire qui a déterminé les anticorps totaux, a utilisé la trousse VIDAS Toxo Competition.

6.2.3.4. Pour la détermination des IgA

Tableau 6.2.4.: Réactifs utilisés pour la détermination des anticorps IgA anti-C. Toxoplasme

<i>Fabricant</i>	<i>Trousse</i>	<i>S/6630</i>	<i>IS/10550</i>
BioRad	Platelia Toxo IgA	1	1
DiaSorin	ETI-TOXOK-A reverse Plus	1	-
<i>Total</i>		2	1

6.2.3.4. Pour l'avidité

Tableau 6.2.5.: Réactifs utilisés pour la détermination de l'avidité des IgG anti-Toxoplasme

<i>Fabricant</i>	<i>Trousse</i>	<i>S/6630</i>
Abbott	Architect Toxo IgG Avidity	4
bioMérieux	VIDAS Toxo IgG Avidity	11
DiaSorin	Liaison Toxo IgG avidity II	4
Diesse (distributeur International Medical)	Chorus Toxo IgG avidity	1
<i>Total</i>		<i>20</i>

6.2.4. Résultats

6.2.4.1. Echantillon S/6630

IgG

156 laboratoires ont obtenu un résultat positif (les laboratoires ayant effectué cette détermination avec 2 techniques différentes ont obtenu des résultats positifs avec ces 2 techniques).

Un laboratoire a obtenu un résultat négatif (étant donné que ce labo a fourni une réponse positive pour les IgG de l'échantillon IS/10550, il est probable qu'il a interverti les 2 échantillons).

Pour les trousse avec un nombre suffisant d'utilisateurs nous avons calculé la médiane et représenté le minimum et le maximum (quand les laboratoires avaient mentionné le résultat quantitatif avec une unité identique). Ils sont repris dans le tableau 6.2.6.

Pour le Cobas Toxo IgG 12 laboratoires ont répondu une valeur ≥ 650 IU/mL et un labo une valeur de 1602, un labo une valeur de 2355 et un labo une valeur de 2875 IU/mL.

Pour le Modular Toxo IgG 7 laboratoires ont répondu une valeur ≥ 650 IU/mL.

Pour l'Immulate Toxoplasma IgG 9 laboratoires ont répondu une valeur > 250 IU/mL.

Tableau 6.2.6.: La médiane, le minimum et le maximum obtenus pour les anticorps anti-Toxoplasme IgG pour l'échantillon S/6630 pour les trousse les plus utilisées

<i>Trousse (unité)</i>	<i>N labos</i>	<i>Médiane</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>Cut-off</i>
Architect Toxo IgG (IU/mL)	41	63.3	56.8	74.7	3.0
AxSYM Toxo IgG (IU/mL)	12	76.7	59.2	101.5	3.0
Access Toxo IgG (IU/mL)	7	318.0	281.1	354.3	6.0
Unicel DxI Toxo IgG (IU/mL)	12	276.1	246.0	318.4	6.0
VIDAS Toxo IgG II (IU/mL) ¹	6	262	215	315	8
Liaison Toxo IgG II (IU/mL)	24	213	143	320	8.8
Vitros Immunodiagnosics Products Toxoplasma IgG (IU/mL)	6	346	278	368	8
Advia Centaur Toxo IgG (IU/mL)	7	537	470	547	10.0

¹ En outre 9 laboratoires ont répondu une valeur > 300 IU/mL.

IgM

Tous les laboratoires ont obtenu un résultat négatif (les laboratoires ayant effectué cette détermination avec 2 techniques différentes ont obtenu des résultats négatifs avec ces 2 techniques).

Anticorps totaux

Le laboratoire a obtenu un résultat positif.

IgA

Les 2 laboratoires ont obtenu un résultat négatif.

Avidité

18 laboratoires ont obtenu une avidité élevée, deux laboratoires ont fourni la réponse « basse » ; étant donné que ces laboratoires ont répondu des valeurs respectives de 52.5 et 80%, il s'agit peut-être d'un mauvais choix dans le toolkit.

Pour la trousse avec le plus grand nombre d'utilisateurs (VIDAS Toxo IgG Avidity) nous avons calculé la médiane, le minimum et le maximum (tous les résultats ont été recalculés en pourcentage): 11 participants, médiane: 56.2 %, minimum: 52%, maximum: 80% (les 2 laboratoires avec la réponse « basse » sont inclus dans cette analyse).

Interprétation

La plupart des laboratoires ont choisi l'interprétation « Présence d'anticorps suggestive d'un contact ancien (anticorps protecteurs) » (code 02). Quelques laboratoires ont préféré une autre option.

Un aperçu des interprétations est présenté dans le tableau 6.2.7.

Tableau 6.2.6. Interprétations pour l'échantillon S/6630

<i>Interprétation</i>	<i>Nombre de laboratoires</i>
Présence d'anticorps suggestive d'un contact ancien (anticorps protecteurs) (code 02)	150
La sérologie ne permet pas d'exclure ni de confirmer une infection; à confirmer par un échantillon de suivi (code 04) ¹	2
Sérologie suggestive d'une infection récente (code 03) ¹	2
Tester l'avidité et rechercher l'échantillon précédent pour comparer le titre; essayer de rechercher s'il y a eu une séroconversion. ¹	1
Une infection active ne peut être exclue sur un seul prélèvement. Un second échantillon prélevé dans 2 semaines permettra de conclure. ¹	1
Absence d'anticorps spécifiques (code 01) ²	1
Total	157

¹ Tous ces laboratoires ont obtenu un résultat positif pour les IgG et un résultat négatif pour les IgM.

² Il s'agit du laboratoire qui a probablement interverti les 2 échantillons.

Un certain nombre de laboratoires ont mentionné de ne pas effectuer certains tests en routine (dans la liste reprise ci-dessous, il s'agit d'un labo sauf si mentionné différemment):

- IgG, IgM et avidité (mais bien IgG et IgM avec une 2^e méthode)
- IgG et IgM (mais bien IgG et IgM avec une 2^e méthode)
- IgG et IgM (seuls tests effectués)
- IgG (mais bien IgG avec une 2^e méthode et IgM)
- IgM et avidité (mais bien IgM avec une 2^e méthode et IgG)
- IgM (mais bien IgG): 2 laboratoires
- IgM (mais bien IgM avec une 2^e méthode et IgG et avidité): 2 laboratoires
- Avidité et IgA (mais bien IgG et IgM)
- Avidité (mais bien IgG et IgM): 8 laboratoires
- IgA (mais bien IgG et IgM)

6.2.4.2. Echantillon IS/10550

IgG

154 laboratoires ont obtenu un résultat négatif (les laboratoires ayant effectué cette détermination avec 2 techniques différentes ont obtenu des résultats négatifs avec ces 2 techniques). Deux laboratoires ont obtenu un résultat positif (un des 2 laboratoires est le laboratoire déjà mentionné plus haut, qui a probablement interverti les 2 échantillons. L'autre est un laboratoire impair). Un laboratoire (pair) a obtenu un résultat borderline.

IgM

Tous les laboratoires ont obtenu un résultat négatif (les laboratoires ayant effectué cette détermination avec 2 techniques différentes ont obtenu des résultats négatifs avec ces 2 techniques).

Anticorps totaux

Le laboratoire a obtenu un résultat négatif.

IgA

Le laboratoire a obtenu un résultat négatif.

Un laboratoire a mentionné que les IgA et que l'avidité sont inutiles dans ce contexte. Un certain nombre d'autres laboratoires ont également mentionné que l'avidité n'est pas déterminée en cas d'IgG et/ou IgM négatives.

Interprétation

La plupart des laboratoires ont choisi l'interprétation « Absence d'anticorps spécifiques » (code 01). Quelques laboratoires ont préféré une autre option.

Un aperçu des interprétations est présenté dans le tableau 6.2.8.

Tableau 6.2.8. Interprétations pour l'échantillon IS/10550

<i>Interprétation</i>	<i>Nombre de laboratoires</i>
Absence d'anticorps spécifiques (code 01)	151
Absence d'anticorps spécifiques. Il est conseillé d'effectuer le suivi de la sérologie au cours d'une grossesse.	1
Absence d'anticorps spécifiques. En cas de suspicion d'une infection aigue, un prélèvement de contrôle est recommandé dans 2 semaines.	1
La sérologie ne permet pas d'exclure ni de confirmer une infection; à confirmer par un échantillon de suivi (code 04) ¹	1
Probablement une réaction aspécifique. A compléter éventuellement par la détermination des IgA anti-Toxoplasma et un échantillon de suivi après 2 à 3 semaines. ²	1
Présence d'anticorps suggestive d'un contact ancien (anticorps protecteurs) (code 2) ³	2
Total	157

¹ Ce laboratoire a obtenu des résultats négatifs pour les IgG et IgM.

² Ce laboratoire a obtenu un résultat borderline pour les IgG et un résultat négatif pour les IgM.

³ Cette interprétation a été fournie par les laboratoires ayant obtenu un résultat positif pour les IgG et un résultat négatif pour les IgM.

Un certain nombre de laboratoires ont mentionné de ne pas effectuer certains tests en routine (dans la liste reprise ci-dessous, il s'agit d'un labo sauf si mentionné différemment):

- IgG et IgM (mais bien IgG et IgM avec une 2^e méthode): 2 laboratoires
- IgG et IgM (mais bien les anticorps totaux)
- IgG et IgM (seuls tests effectués)
- IgG (mais bien IgG avec une 2^e méthode et IgM)
- IgM (mais bien IgG): 3 laboratoires
- IgM (mais bien IgM avec une 2^e méthode et IgG): 2 laboratoires
- IgA (mais bien IgG et IgM)

6.2.5. Discussion des résultats de l'enquête

Introduction

Les échantillons ont été envoyés avec les informations cliniques suivantes: « Prélèvement pendant le premier trimestre d'une grossesse ».

Les échantillons étaient donc prélevés chez des patientes asymptomatiques. Le but était donc de contrôler si le patient a des titres protecteurs d'anticorps et si nous pouvions exclure une infection récente. Nous attendions donc que les laboratoires déterminent les IgG et IgM.

Tous les laboratoires ont déterminé aussi bien les IgG que les IgM.

Echantillon S/6630

156 laboratoires ont trouvé un résultat positif pour les IgG et un résultat négatif pour les IgM. Un labo a trouvé un résultat négatif (nous supposons une erreur au moment de l'introduction des résultats).

La réponse correcte était donc « Présence d'anticorps spécifiques (code 02) », qui a été donnée par la plupart des labos. Un tel profil sérologique ne demande généralement pas de suivi ultérieur, mais un certain nombre de labos ont mentionné qu'ils aimeraient quand-même recevoir un échantillon de suivi. Bien qu'il existe des rares cas d'infections récentes dans lesquels on ne détecte pas d'IgM, la demande d'un échantillon de suivi chez les patients avec un tel profil sérologique pour exclure une augmentation du titre des IgG, est une forme extrême de prudence qui n'est pas nécessaire.

En principe il ne faut pas non plus effectuer d'autres tests de confirmation, mais quelques laboratoires ont choisi d'effectuer tous les tests disponibles pour la sérologie de *T. gondii* sur cet échantillon. Ceci probablement pour satisfaire aux règles sévères d'accréditation.

Nous attendions donc des IgA négatives. Pour l'avidité des IgG nous nous attendions également à une valeur élevée, même si une avidité non-élevée peut être retrouvée chez des patients qui ont vécu des infections primaires plus d'un an auparavant. Tous les labos ont trouvé une avidité élevée. Cependant 2 laboratoires ont mal interprété ou communiqué leur résultat comme faible. Ces laboratoires doivent contrôler leur résultat pour voir s'il s'agit d'une faute d'interprétation ou de recopiage.

La réponse « Sérologie suggestive d'une infection récente (code 03) » doit être considérée comme inexacte.

Il est à noter qu'il existe une grande variation entre les titres des IgG des différents producteurs et même entre les utilisateurs de la même trousse. Cette constatation nous force à mentionner que nous ne pouvons comparer les titres d'échantillons consécutifs d'un même patient que s'ils sont testés dans un même « run ».

Echantillon S/10550

La plupart des laboratoires (154) ont trouvé un résultat négatif pour les IgG; 2 laboratoires ont trouvé un résultat positif et un laboratoire un résultat borderline.

Tous les tests des IgM étaient négatifs

La réponse attendue était donc: « Absence d'anticorps spécifiques » (code 01). 151 laboratoires ont donné cette réponse

Quelques autres interprétations fournies pour cet échantillon (p.ex. « Absence d'anticorps spécifiques. En cas de suspicion d'une infection aiguë, un prélèvement de contrôle est recommandé dans 2 semaines. ») ne peuvent pas être considérées comme fautives.

La réponse suivante ne peut pas être considérée comme complètement correcte: « Probablement une réaction aspécifique. A compléter éventuellement par la détermination des IgA anti-Toxoplasma et un échantillon de suivi après 2 à 3 semaines ». Cette réponse a été donnée par le labo qui a retrouvé des IgG borderline positives. Une détermination des IgA n'ajoutera rien dans le cas présent étant donné que les IgA apparaissent généralement après les IgM et que les IgM étaient négatives. Il est également un peu précoce de mentionner la présence d'une réaction aspécifique: on pourrait conseiller d'effectuer des déterminations supplémentaires des IgG avec d'autres techniques, éventuellement combinés avec un échantillon de suivi.

La réponse suivante est inexacte: « Présence d'anticorps suggestive d'un contact ancien (anticorps protecteurs) » (code 02)

Conclusion

Ces deux échantillons ont donné peu de problèmes dans l'interprétation des IgG et IgM. Nous remarquons à nouveau quelques négligences dans les réponses. Ce qui peut possiblement être expliqué par le mauvais usage de la nouvelle application pour encoder les réponses.

Anne Naessens, UZ VUB, Brussel

V. Information concernant les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

Le service de Biologie clinique de l'Institut Scientifique de Santé Publique est, depuis 2001, l'Autorité Compétente pour les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DIV).

L'un des objectifs de la cellule DIV est d'informer les utilisateurs et les fabricants de DIV. Dans ce cadre une session d'information concernant ces dispositifs ainsi que la vigilance du marché a été réalisé en mai 2006 pour les coordinateurs qualité des laboratoires cliniques.

Par le biais de cet annexe nous tenons à vous informer de l'interaction nécessaire en cas d'incidents impliquant des diagnostics in vitro, et ce entre vous en tant qu'utilisateur, la cellule DIV comme autorité compétente belge et ces collègues autorités compétentes dans l'UEE.

Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro

Le cadre juridique des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DIV) est donné par l'Arrêté Royal du 14/11/2001 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro au niveau belge (1). Cet Arrêté est la transposition de la directive européenne 98/79/CE (2).

Un "dispositif médical de diagnostic in vitro" consiste en un réactif, un produit réactif, un matériau d'étalonnage, un matériau de contrôle, une trousse, un instrument, un appareil, un équipement ou un système, utilisé seul ou en combinaison, destiné par le fabricant à être utilisé in vitro dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons de sang et de tissus, uniquement ou principalement dans le but de fournir une information:

- concernant un état physiologique ou pathologique ou
- concernant une anomalie congénitale ou
- permettant de déterminer la sécurité et la compatibilité avec des receveurs potentiels ou
- permettant de contrôler des mesures thérapeutiques.

Les récipients pour échantillons, tel que les pots d'urine ou les tubes de prélèvement sanguins, sont également considérés comme des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

Les produits de laboratoire à usages généraux en ne sont pas des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

Exigences à respecter

Le diagnostic in vitro doit satisfaire aux exigences essentielles figurant dans l'annexe I de la Directive 98/79/CE et l'AR concerné. Ces exigences essentielles concernent la sécurité des produits de diagnostic in vitro à la fois pour l'état clinique des patients et pour la sécurité des patients, utilisateurs ou tiers. Elles visent également la qualité des produits et exigent que les performances analytiques et diagnostiques indiquées par le fabricant soient démontrées, tel que la sensibilité, la spécificité, la précision, la répétabilité, la reproductibilité, les interférences et les seuils de détection. La documentation technique du fabricant doit démontrer que le DIV satisfait à toutes les exigences (essentielles) applicables.

Les exigences essentielles ne sont pas suffisamment détaillées pour pouvoir imposer des exigences techniques au fabricant. Les normes harmonisées (EN) traduisent les exigences

essentielles en spécifications techniques. Par ce fait, les DIV ayant été fabriqués selon les normes harmonisées applicables, sont présumés conformes aux exigences essentielles correspondantes. Le fabricant est cependant libre d'utiliser ou non les normes harmonisées, afin de respecter les exigences essentielles.

Contrôle du marché: la surveillance des produits, des incidents et actions correctives

Le fabricant doit mettre en œuvre une procédure systématique pour le suivi des produits mis sur le marché, pour le traitement et l'évaluation de plaintes et de rapports d'incidents des utilisateurs et pour la mise en œuvre de mesures correctives et préventives.

Un «incident» est défini comme (AR du 14/11/2001):

a) tout dysfonctionnement, défaillance ou altération des caractéristiques et/ou des performances d'un dispositif, ainsi que toute inadéquation dans l'étiquetage ou les instructions d'utilisation *susceptibles d'entraîner ou d'avoir entraîné, directement ou indirectement, la mort ou la dégradation grave de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou d'autres personnes;*

ou

b) toute raison d'ordre technique ou médical liée aux caractéristiques ou aux performances d'un dispositif et ayant entraîné, pour les raisons visées au point a), le rappel systématique par le fabricant des dispositifs du même type.

Un DIV ne causera que très rarement un dommage direct, tels qu'une infection, une brûlure ou coupure, à un patient, un utilisateur ou un tiers. Les incidents sont généralement caractérisés par des dommages indirects pour le patient, suite à une information erronée fourni par le DIV défaillant.

À l'appui des dispositions légales concernant les incidents, les obligations du fabricant et des Autorités Compétentes, les échanges d'informations entre les parties concernées et la mise en œuvre d'actions correctives ont été incorporés dans un guide pratique (MEDDEV), développés au niveau européen (3).

Fait important, repris par ce MEDDEV, est que les dommages indirects survenus en raison d'une décision médicale ou d'une action prise *sur base* des informations obtenues avec une DIV défaillant sont également considérés comme 'grave détérioration de l'état de santé d'un patient' si conduisant à:

- un diagnostic erroné
- un diagnostic retardé
- un traitement inadéquat ou retardé
- une charge supplémentaire d'analyses pour le patient
- une transfusion/transplantation de matériel inadéquat

Il convient également de noter qu'un incident ne doit pas avoir effectivement entraîné la mort ou une dégradation grave de l'état de santé d'un patient, utilisateur ou tiers. Si, par hasard, le technicien ou le clinicien est en mesure de prévenir que de tels dommages ont eu lieu, il s'agit également d'un incident. En effet, dans un autre laboratoire, ou dans d'autres circonstances, le même dysfonctionnement, la même défaillance ou altération des caractéristiques et/ou des performances d'un DIV pourrait provoquer la mort ou une dégradation grave de l'état de santé d'un patient, utilisateur ou tiers.

En cas d'incident avec un DIV, il est de la responsabilité du fabricant d'en établir les causes ainsi que les risques encourus et d'entreprendre les actions correctives nécessaires.

Notification d'incidents

Les fabricants de diagnostics in vitro ont l'obligation de notifier immédiatement la cellule DIV de tout incident impliquant leurs DIV.

Les fabricants utilisent à cet effet un formulaire qui a été développé au niveau européen. Ce formulaire est soutenu par XML, et peut donc être intégré dans le logiciel de réseau du fabricant. Cette information est consultable sous la rubrique 2.12 Market surveillance de la page web: http://ec.europa.eu/health/medical-devices/documents/guidelines/index_en.htm

Les laboratoires de biologie clinique, les centres de transfusion et les personnes responsables pour l'acceptation et/ou la délivrance des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro sont tenus de signaler chaque incident à l'Autorité belge compétente pour les DIV (AR 14/11/2001, chap. V, article 7, § 3).

La cellule DIV a développé un formulaire spécifique, en Word, pour les notifications d'incidents par les utilisateurs.

https://www.wiv-isp.be/ClinBiol/bckb33/activities/competent_authority/_down/Formulaire-notification-incidents-utilisateurs.doc

Nous demandons aux laboratoires de biologie clinique et aux personnes mentionnées ci-dessus d'inclure ce formulaire dans leur système qualité.

Ce formulaire comprend un certain nombre de champs à compléter, nécessaire pour pouvoir évaluer le problème. Il est crucial que toutes les informations pertinentes, telles que l'identification du DIV, les numéros de lot/de série, les circonstances de l'incident, si d'application les actions correctives déjà entreprises par l'utilisateur, etc. soient communiquées de manière claire à la cellule DIV. Au plus l'information est complète, plus efficace sera le processus ultérieur. Il est également important de nous indiquer si l'utilisateur a déjà eu contact avec le fabricant et si celui-ci a déjà proposé des mesures correctives. Avec cette information complémentaire les collaborateurs de la cellule DIV pourront contacter de façon appropriée le fabricant pour s'assurer du bon suivi de son investigation.

Le rôle de l'Autorité compétente DIV en cas d'incident

Après la signalisation d'un incident par le fabricant, la cellule DIV analyse l'évaluation des risques effectuée par le fabricant, et vérifie les mesures correctives proposées par le fabricant. Si nécessaire, la cellule DIV peut demander l'intervention d'une commission d'évaluation.

Après réception d'une notification d'incident par un utilisateur (laboratoires de biologie clinique, centres de transfusion, ou autres personnes), une personne responsable pour l'acceptation et/ou la délivrance du DIV, par le distributeur ou l'importateur, la cellule DIV en informe fabricant du DIV concerné, puis suit la même procédure que décrite ci-dessus.

Si des mesures correctives doivent avoir lieu, il est important que tout utilisateur du DIV concerné soit informé.

Pour les actions correctives qui ont lieu au niveau belge, la cellule DIV demande également une copie de la lettre 'Field Safety Notice' qui est envoyée aux utilisateurs concernés. La cellule DIV demande également une liste des utilisateurs belges concernés. Cela se fait aussi bien pour les fabricants de produits DIV établis en Belgique, que pour les fabricants établis hors Belgique.

Ceci démontre l'importance d'un niveau de communication efficace au niveau européen: un échange international d'informations concernant les mesures correctives est d'une importance primordiale. Plusieurs procédures de coopération internationale entre les autorités compétentes existent. La cellule DIV informe ses collègues de l'UEE des incidents et/ou des mesures correctives prises à la suite d'incidents en Belgique et/ou prises par les fabricants belges. Elle est à son tour informée des actions correctives réalisées en raison de l'incident dans le reste de l'UEE ou même dans le monde entier si elles concernent des DIV mis sur le marché dans l'UEE.

En conclusion

La Directive DIV vise la sécurité des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ainsi que des produits qualitatifs aux performances analytiques et diagnostiques de qualité supérieure.

Le fabricant est incité à évaluer activement les nouveaux développements, les nouvelles connaissances (scientifiques), les changements dans l'état de l'art, et -en particulier- les incidents et de traduire cette information en une amélioration des produits, en actions préventives et/ou correctives éventuelles. La gestion des risques, et la considération des risques associés à l'utilisation du DIV vis-à-vis du bénéfice pour le patient sont essentielles.

Il est donc impératif que les incidents soient signalés et analysés, afin que par le biais de mesures correctives efficaces ils puissent être évités.

Les laboratoires belges de biologie clinique constituent un maillon important dans ce processus. C'est pour cela que la cellule DIV vous demande d'inclure dans le système qualité de votre laboratoire le formulaire pour les notifications d'incidents par les utilisateurs.

La cellule DIV compte sur votre coopération et vous remercie d'avance.

Pour de plus amples informations:

http://www.wiv-isp.be/ClinBiol/bckb33/activities/competent_authority/_fr/competent_authority.htm

ABRÉVIATIONS

UE / CE	Communauté européenne
UEE	Communauté économique européenne
DIV	dispositifs médicaux pour diagnostic in vitro
AR	Arrêté Royal

Van Nerom Anne, DVM, PhD
Coordinateur
Autorité Compétente pour les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro
Service de Biologie Clinique
Institut Scientifique de Santé Publique
Rue Juliette Wytzman 14 - 1050 Bruxelles – Belgique
T +32 (0) 2 642 50 40 - F +32 (0) 2 642 56 45
www.wiv-isp.be

Références

- 1 Arrêté Royal relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro du 14/11/2001, Moniteur belge du 12/12/2001
- 2 Directive 98/79/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.
Texte consolidé:
eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1998L0079:20090807:en:PDF
- 3 MEDDEV 2.12/1 rev.6 Medical devices vigilance system