

**RISQUES BIOLOGIQUES POUR LA SANTE
QUALITE DES LABORATOIRES**

**COMMISSION DE BIOLOGIE CLINIQUE
COMITE DES EXPERTS**

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

RAPPORT GLOBAL DEFINITIF

MICRO/SERO/PARA

ENQUETE 2023/2

Microbiologie

Corynebacterium diphtheriae

Elizabethkingia anophelis

Pseudomonas aeruginosa

Streptococcus agalactiae

Parasitologie

Enterobius vermicularis

Taenia saginata

Sérologie

Sérologie de l'hépatite B

Sérologie de l'hépatite C

Ag de la légionelle

Sciensano/Micro/Séro/Para/137-FR

Risques biologiques pour la santé

Qualité des laboratoires

Rue J. Wytsman, 14

1050 Bruxelles | Belgique

COMITE DES EXPERTS

SCIENSANO					
Secrétariat		TEL:	02/642.55.21	FAX:	02/642.56.45
		e-mail	gl_secretariat@sciensano.be		
Dr. VERNELEN Kris	Coordinateur d'enquête	TEL:	02/642.55.29		
		e-mail:	kris.vernelen@sciensano.be		
Dr. CHINA Bernard	Coordinateur d'enquête remplaçant	TEL:	02/642.53.85		
		e-mail:	bernard.china@sciensano.be		
Experts	Institution				
Pharm. BOEL An	OLVZ Aalst				
Dr. BOELENS Jerina	UZ Gent				
Dr. BOERAS Anca	CLINIQUE ST JOSEPH Liège				
Dr. CAMPS Kim	ZNA Antwerpen				
Dr. DE BEENHOUWER Hans	OLVZ Aalst				
Dr. DE GHELDRE Yves	CHIREC Bruxelles				
Dr. DELFORGE Marie-Luce	ULB ERASME Bruxelles				
Dr. DEPYPARE Melissa	UZ Leuven				
Dr. HUANG Te-Din Daniel	UCL Mont Godinne				
Dr. MEEEX Cécile	CHU Liège				
Dr. MAGERMAN Koen	JESSA ZIEKENHUIS Hasselt				
Dr. PADALKO Elizaveta	UZ Gent				
Dr. REYNDERS Marijke	AZ SINT JAN Brugge				
Dr TRE HARDY Marie	HOPITAUX IRIS SUD Etterbeek				
Dr. VAN ACKER Jos	AZ ST LUCAS Gent				
Dr. VAN DEN BOSSCHE Dorien	ITG Antwerpen				
Dr. VAN GASSE Natasja	ZNA Antwerpen				
Dr. VERROKEN Alexia	UCL Bruxelles				
Pharm. VIJGEN Sara	JESSA ZIEKENHUIS Hasselt				

Parties de ce rapport ont été transmises par mail aux experts à partir du 23/06/2023.

Ce rapport a été discuté lors des réunions des comités d'experts de microbiologie et de sérologie infectieuse du 07/09/2023.

Ce rapport remplace la version provisoire du rapport global du 25/09/2024.

Autorisation du rapport : par Kris Vernelen, coordinateur d'enquête

Date de publication : 08/04/2024

Tous les rapports sont également consultables sur notre site web:

<https://www.sciensano.be/fr/qualite-des-laboratoires/eeq-microbiologie-parasitologie-et-serologie-infectieuse>

Tables des matières

I. REMARQUES GÉNÉRALES	5
II. IDENTIFICATION	6
2.1. Culture M/19772 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6
2.2. Culture M/19776 <i>Streptococcus agalactiae</i>	7
2.3. Culture M/19798 <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	8
2.4. Culture M/19801 <i>Elizabethkingia anophelis</i>	10
III. RÉSULTATS DES IDENTIFICATIONS	12
3.1. Culture M/19772 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (aspiration endotrachéale).....	12
3.2. Culture M/19776 <i>Streptococcus agalactiae</i> (hémoculture).....	13
3.3. Culture M/19798 <i>Corynebacterium diphtheriae</i> (écouvillon de gorge)	14
3.4. Culture M/19801 <i>Elizabethkingia anophelis</i> (hémoculture)	15
IV. ANTIBIOGRAMME	16
4.1. Culture M/19772 (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>).....	17
4.2. Culture M/19776 (<i>Streptococcus agalactiae</i>)	24
V. PARASITOLOGIE	28
5.1. Les échantillons	28
5.2. Les résultats pour l'échantillon P/19996.....	29
5.3. Les résultats pour l'échantillon P/19997.....	31
VI. SÉROLOGIE	33
6.1. Sérologie HBV et HCV	33
6.1.1. HBV	33
6.1.1.1. Les échantillons	33
6.1.1.2. Les participants	34
6.1.1.3. Réactifs utilisés	36
6.1.1.4. Résultats	39
6.1.1.4.1. Echantillon IS/16642	39
6.1.1.4.2. Echantillon IS/16686	42
6.1.2. HCV	45
6.1.2.1. Les échantillons	45
6.1.2.2. Les participants	45
6.1.2.3. Réactifs utilisés	46
6.1.2.4. Résultats	47
6.1.2.4.1. L'échantillon IS/16642.....	47
6.1.2.4.2. L'échantillon IS/16686.....	47
6.1.3. Interprétations pour les échantillons IS/16642 et IS/16686.....	48
6.1.3.1. L'échantillon S/16642.....	49
6.1.3.1.1. L'interprétation proprement dite	49
6.1.3.1.2. Les remarques pour les interprétations	49
6.1.3.2. L'échantillon IS/16686.....	51
6.1.3.2.1. L'interprétation proprement dite	51
6.1.3.2.2. Les remarques pour les interprétations	53
6.1.4. Commentaire sur l'enquête HBV et HCV	53
6.2. Antigène Legionella	56
6.2.1. Les échantillons	56
6.2.2. Les participants.....	56
6.2.3. Réactifs utilisés.....	57
6.2.4. Résultats.....	57
6.2.4.1. Echantillon Ag/19884	57
6.2.4.2. Echantillon Ag/19908	58
6.2.5. Commentaire	59

I. Remarques générales

Pour la 2^e enquête du cycle 2023 (enquête 2023/2), le matériel suivant a été expédié le 23 mai 2023.

1.1. 4 échantillons lyophilisés pour identification.

Pour 2 échantillons, les tests de sensibilité ont été demandés

1.2. Deux échantillons de selles pour la recherche de parasites.

1.3. Deux échantillons pour la sérologie des **hépatites B et C** et **2 échantillons d'urine** pour la détection de **l'antigène de la Légionelle**.

NOMBRE DE PARTICIPANTS

Le nombre de formulaires de réponses évaluables est de:

1.	Pour les identifications et antibiogrammes:	112
2.	Pour la parasitologie:	106
3.	Pour la sérologie	
	HBV:	135
	HCV:	135
	Legionella Ag:	108

Tous les échantillons utilisés dans les EEQ sont approuvés préalablement par les membres des différents comités d'experts, ce qui prouve également l'homogénéité. La stabilité suit des résultats des laboratoires.

Vous pouvez consulter les résumés de tous les échantillons envoyés dans les différentes enquêtes sur notre site web, sous la rubrique « Informations spécifiques par domaine » :

<https://www.sciensano.be/fr/qualite-des-laboratoires/eeq-microbiologie-parasitologie-et-serologie-infectieuse>

- Bactériologie : cliquez ensuite sur « Aperçu des germes envoyés ».
- Parasitologie : cliquez ensuite sur « Aperçu des parasites envoyés ».
- Sérologie infectieuse : cliquez ensuite sur « Liste des paramètres sérologie infectieuse évalués ».

II. Identification

2.1. Culture M/19772 *Pseudomonas aeruginosa*

Il s'agit de la même souche de *Pseudomonas aeruginosa* avec un profil de sensibilité sauvage (multisensible) envoyée lors du EEQ 2022/2 comme indicateur pour suivre le taux d'adoption de la nouvelle version (à partir de 2020) des recommandations EUCAST. Nous rappelons les résultats attendus (selon les recommandations d'EUCAST) de la souche comme sensible à haute dose (« I » en EUCAST v2023) pour pipéracilline-tazobactam, ceftazidime, céfépime, aztréonam, imipénème, ciprofloxacine/lévofloxacine; sensible à dose standard (« S » en EUCAST v2023) pour méropénème, ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam; sensible à dose standard en association avec d'autres antibiotiques (« (S) » en EUCAST v2023) pour amikacine, tobramycine et colistine.

Selon cette enquête, 97% des 111 laboratoires belges participants utilisent maintenant le référentiel EUCAST. Parmi ces 108 labos utilisant EUCAST, 92% des laboratoires déclarent utiliser les dernières versions (>2019) d'EUCAST. Cette proportion (en progression par rapport à 56% en avril 2022) est très appréciable et témoigne d'une excellente adhérence aux recommandations émises par le Comité National d'Antibiogramme (NAC). Nous observons également que parmi les utilisateurs d'EUCAST v>2019, une nette diminution de proportion de laboratoires (4% comparé au 25% en avril 2022) qui rapportent des réponses « S » pour les antibiotiques avec résultat attendu « I », ce qui démontre la bonne application des recommandations.

Par ailleurs, deux nouveaux antibiotiques actifs disponibles pour l'administration thérapeutique, ceftolozane/tazobactam et ceftazidime/avibactam, ont été proposés à tester dans ce EEQ et les résultats ont été rapportés par 16% et 30% des laboratoires, respectivement. Quasi tous les résultats (S attendus) sont répondus correctement par les laboratoires.

Nous rappelons aussi que pour le testing de la colistine, seule la méthode de microdilution en bouillon liquide est valable et recommandée (méthodes de diffusion proscrites), en sachant que des souches *P. aeruginosa* résistantes à la colistine sont extrêmement rares.

Dans le cadre de l'implémentation des dernières normes EUCAST, nous continuons à encourager les laboratoires d'inclure des commentaires supplémentaires pour l'interprétation des antibiogrammes (notamment sur le changement de définition de la catégorie I) sur les comptes-rendus de résultats, surtout si les nouvelles définitions génèrent encore des questions. Nous suggérons également de ne pas rapporter les résultats « S » d'antibiotiques beta-lactames à très large spectre (tels que méropénème, ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam), lorsque la souche est « I » aux beta-lactames à spectre plus restreint (ceftazidime, céfépime, pipéracilline-tazobactam) pour promouvoir un choix thérapeutique plus ciblé. Dans cette enquête, 72% et 83% des labos ne répondent pas systématiquement le résultat de ceftazidime/avibactam et ceftolozane/tazobactam qu'ils ont testés, respectivement. En revanche, nous observons que ¼ (26%, proportion stable) des laboratoires ont mentionné ne pas répondre le résultat du méropénème, or il est souhaitable de voir cette proportion augmenter en appliquant davantage une telle stratégie de rapportage en cascade (masquage).

Te-Din Daniel Huang

Références :

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Clinical breakpoints version 12.0. In European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. 2022; Available from: <https://www.eucast.org>

Communication du National Antibiogram Committee (BVIKM - Société Belge d'Infectiologie et de Microbiologie Clinique) <https://www.bvikm.org/national-antimicrobial-committee>

Kahlmeter G, Thilly N, Pulcini C. Selective reporting of antibiotic susceptibility testing results: less is more. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;27:503-505.

2.2. Culture M/19776 *Streptococcus agalactiae*

Ce contrôle de qualité contenait une souche de *Streptococcus agalactiae* ayant été identifiée sans difficulté par les laboratoires. La particularité de cette souche résidait dans son antibiogramme qui présentait, pour les macrolides et lincosamides, un profil de résistance de phénotype L, à savoir une sensibilité aux macrolides avec résistance isolée à la clindamycine. Deux mécanismes de résistance peuvent être à l'origine de ce phénotype : inactivation de la clindamycine par une nucléotidyl-transférase médiée par les gènes *Inu* (1,2) ou résistance combinée aux lincosamides, streptogramines A et pleuromutilines médiée par le transporteur ABC, via le gène *IsaC*, probablement par mécanisme d'efflux (3).

La souche de ce contrôle de qualité, caractérisée par le centre national de référence *Streptococcus agalactiae*, était porteuse du gène *IsaC*. Le phénotype de résistance L est assez rare. Selon les données du centre national de référence *Streptococcus agalactiae*, seules 2% des souches invasives isolées chez l'adulte présentaient un phénotype L en Belgique en 2018. (4)

La majorité des laboratoires ont correctement rapporté la résistance isolée à la clindamycine. Une attention particulière doit cependant être portée aux règles d'interprétation des systèmes experts, notamment du Vitek, qui pourraient être configurées pour corriger erronément l'érythromycine en « Résistant » en présence d'un phénotype L. La consigne face à ce résultat est de contrôler la sensibilité des 2 antibiotiques, érythromycine et clindamycine, par diffusion en disque permettant de visualiser et confirmer le phénotype L.

Le rapportage des cas invasifs de *Streptococcus agalactiae* n'est pas obligatoire, cependant le centre national de référence rappelle son intérêt à recevoir les souches invasives collectées dans les laboratoires, afin de maintenir à jour de manière représentative les données épidémiologiques pour la Belgique.

Cécile Meex

Centre National de Référence *Streptococcus agalactiae*

- (1) Achard A, Villers C, Pichereau V, Leclercq R. New *Inu*(C) gene conferring resistance to lincomycin by nucleotidylation in *Streptococcus agalactiae* UCN36. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Jul;49(7):2716-9. doi: 10.1128/AAC.49.7.2716-2719.2005. PMID: 15980341; PMCID: PMC1168647.
- (2) Bozdogan B, Berrezouga L, Kuo MS, Yurek DA, Farley KA, Stockman BJ, Leclercq R. A new resistance gene, *linB*, conferring resistance to lincosamides by nucleotidylation in *Enterococcus faecium* HM1025. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999 Apr;43(4):925-9. doi: 10.1128/AAC.43.4.925. PMID: 10103201; PMCID: PMC89227.
- (3) Malbruny B, Werno AM, Murdoch DR, Leclercq R, Cattoir V. Cross-resistance to lincosamides, streptogramins A, and pleuromutilins due to the *Isa*(C) gene in *Streptococcus agalactiae* UCN70. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Apr;55(4):1470-4. doi: 10.1128/AAC.01068-10. Epub 2011 Jan 18. Erratum in: *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Jun;55(6):3065. PMID: 21245447; PMCID: PMC3067124.
- (4) Rapport d'activités CNR – GBS 2018 – Dr. Sc. Rosalie Sacheli, Prof. P. Melin

2.3. Culture M/19798 *Corynebacterium diphtheriae*

Cet échantillon était accompagné de renseignements cliniques (« Ecouvillon de gorge chez un patient originaire d'Afghanistan pour mal de gorge intense, malaise général, faible augmentation de la température. ») qui doit faire suspecter que le patient souffrait d'une diphtérie pharyngée, surtout dans le contexte de l'épidémie actuelle en Europe chez des migrants originaires du Moyen-Orient, principalement de Syrie et d'Afghanistan.

Il s'agissait d'une culture pure et les résultats étaient excellents (90% corrects), probablement parce que le MALDI-TOF MS identifie cette bactérie sans problème. Ce qui est très inquiétant c'est que 12 laboratoires (10.7%) n'enverraient pas cet échantillon au CNR alors qu'il est indispensable d'effectuer une PCR pour le gène *tox*, suivie par un test biologique, le test d'Elek pour confirmer la production de la toxine diphtérique (quelques souches possèdent un gène *tox* muté et ne produisent pas de toxine). Pour la sensibilité aux antibiotiques, le CNR applique les nouvelles concentrations critiques de l'EUCAST publiées en janvier 2023 (version 13.0). C'est nécessaire car l'utilisation des concentrations très basses pour l'érythromycine a montré que 6% des souches de *C. diphtheriae* en Europe possèdent le gène *erm* et sont résistantes aux macrolides tandis que la résistance aux pénicillines reste exceptionnelle (un gène *bla_{OXA-2}* présent dans certaines souches ne confère pas de résistance phénotypique). La diphtérie est une maladie à déclaration obligatoire, dès la suspicion clinique, voir l'annexe ci-dessous.

Le genre *Corynebacterium* comporte plus de 100 espèces dont seulement trois, *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* et *C. pseudotuberculosis* peuvent héberger le bactériophage qui porte le gène *tox*. Les cultures pour les corynébactéries toxigènes peuvent être effectuées sur de frottis de la gorge, des amygdales, du naosopharynx et de lésions cutanées suspectes, de préférence avant l'instauration d'une antibiothérapie. Si c'est possible, un fragment d'une pseudomembrane ainsi qu'un frottis de la muqueuse sous-jacente seront également prélevés. Il est important d'informer le laboratoire de la suspicion de diphtérie, afin d'ensemencer des milieux sélectifs. L'échantillon sera cultivé sur un milieu non sélectif, en général en agar au sang de mouton, et sur un milieu sélectif pour inhiber la flore commensale souvent présente. S'il est disponible, on utilisera un milieu à base de tellurite tel que le CTBA (cysteine tellurite blood agar) ou le Tinsdale agar, mais in milieu CNA (colistine-nalidixinezuur agar) peut aussi suffire. On conseille d'incuber la culture en aérobiose, pas sous CO₂. Ces cultures seront manipulées de préférence dans une enceinte de sécurité microbiologique de classe I par un personnel qui respecte strictement les rappels de vaccination (au moins tous les 10 ans). *Corynebacterium diphtheriae* est un bacille à Gram positif non mobile avec un épaississement à une extrémité, lui donnant l'aspect d'une massue. L'identification est actuellement généralement effectuée par MALDI-TOF MS. Sur base de la morphologie des colonies, de l'hémolyse et des réactions biochimiques (souvent par API-Coryne) ou du séquençage de l'ARN 16S, quatre biovars peuvent être distingués : *gravis*, *mitis*, *intermedius* et *belfanti*. Cette distinction n'est pas utile pour la clinique et a perdu beaucoup de son utilité depuis que les souches sont typées à l'aide de techniques génétiques. *C. diphtheriae* biovar *belfanti*, qui n'est qu'exceptionnellement toxigène, est plus éloignée et il a été récemment proposé qu'il s'agit d'une espèce séparée. La souche de cet EQA appartient au biovar *belfanti*.

La diphtérie a presque disparu des pays à haut standards socio-économiques comme la Belgique, mais est encore présente dans les pays où la couverture vaccinale est faible. De 2012 à 2021, le CNR a confirmé en moyenne 3 souches toxigènes par an, principalement *C. ulcerans* acquis après contact étroit avec des animaux domestiques, souvent dans de mauvaises conditions d'hygiène. *C. pseudotuberculosis* n'a jamais été confirmé au cours de cette période par le CNR. Mais en 2022 l'Europe a été touchée par une épidémie d'infections) d'infections à *C. diphtheriae* chez des demandeurs d'asile, principalement sous la forme cutanée chez des jeunes hommes originaires d'Afghanistan ou de Syrie. En Belgique, 25 cas ont été confirmés qui appartenaient à 4 types MLST. En 2023, le nombre de cas semble diminuer, mais le CNR a déjà confirmé trois cas familiaux, y compris une petite fille d'origine afghane non vaccinée qui est décédée d'une diphtérie respiratoire.

Comme les autres corynébactéries, les souches non toxigènes de *C. diphtheriae* ont aussi été associées à des cas d'endocardite, d'infections liées à des objets étrangers, des pharyngites et des septicémies.

Annexe:

Bruxelles (Cocom): [Déclaration des maladies transmissibles | Commission communautaire commune \(ccc-ggc.brussels\)](#)

Wallonie (Aviq): [MATRA - Déclaration obligatoire des maladies transmissibles \(sciensano.be\)](#)

Flandre (Zorg & Gezondheid): [Een meldingsplichtige infectieziekte aangeven | Zorg en \(zorg-en-gezondheid.be\)](#)

2.4. Culture M/19801 *Elizabethkingia anophelis*

L'échantillon didactique était une *Elizabethkingia anophelis*.

La souche envoyée était originaire d'hémocultures (6/6 flacons positifs) prélevées chez un homme avec un DAI, admis aux Soins Intensifs pour choc cardiogène et septique.

Elizabethkingia anophelis est une bacille à Gram négatif aérobie, immobile qui appartient à la famille des Flavobacteriaceae. Au début (1959) le germe a été dénommé *Flavobacterium meningoseptica*, en 1994 il a été classifié dans le genre *Chryseobacterium* et en 2005 dans le nouveau genre *Elizabethkingia* sur base du séquençage 16S. Le genre *Elizabethkingia* est retrouvé mondialement dans l'environnement (comme la terre, les eaux, les insectes,...). Le genre comporte plusieurs espèces, dont *E. anophelis*, *E. meningoseptica* et *E. miricola* sont les espèces pathogènes humaines les plus importantes. La bactérie peut causer des infections graves surtout chez des patients avec une maladie sous-jacente comme les cancers, le diabète et le BPCO. *Elizabethkingia* a été décrite à plusieurs reprises comme agent causal d'infections nosocomiales, également suite à sa capacité à former des biofilms. *E. meningoseptica* a entre autres déjà été retrouvée comme agent causatif de bactériémie et méningite, surtout chez les nouveau-nés mais aussi dans des pneumonies liées aux ventilateurs et des infections liées aux cathéters d'hémodialyse. *E. anophelis* a également été décrite dans des infections semblables, comme les pneumonies et les infections liées aux cathéters.

E. anophelis est l'espèce qui est retrouvée le plus fréquemment dans les hémocultures, principalement chez les patients immunodéprimés, avec une mortalité élevée. *E. anophelis* est résistante à la plupart des bêta-lactamines, y compris aux carbapénèmes, notamment par la production de nombreuses bêta-lactamases (dont des carbapénémases) chromosomiques. Ils ont également une résistance intrinsèque aux polymyxines (colistine) et aux aminoglycosides. En fonction de la détermination de la sensibilité les fluoroquinolones, la pipéracilline/tazobactame et le triméthoprim/sulfaméthoxazole sont parfois encore des options thérapeutiques.

Les résultats de cette EEQ sont bons au niveau du genre, la plupart des laboratoires ont répondu *Elizabethkingia sp.*, probablement à cause du manque d'*E. anophelis* proposée dans le toolkit.

L'identification d'*E. anophelis* au niveau de l'espèce s'est beaucoup améliorée ces dernières années. Avant les différentes espèces du genre *Elizabethkingia* ne pouvaient pas ou peu être distinguées, et les bases de données initiales des appareils MALDI-TOF MS n'étaient pas assez développées pour différencier les espèces. L'avancement récent dans la description génétique par WGS et l'enrichissement des bases de données de MALDI-TOF MS ont permis de mieux faire une distinction entre les *E. anophelis* et *E. meningoseptica*. Un commentaire accompagne le résultat d'identification par MALDI-TOF et précise que les différentes espèces du genre *Elizabethkingia* présentent des profils très similaires. Par conséquent, distinguer leurs espèces est difficile par MALDI-TOF MS.

A Boel, OLVZ, Aalst

Références:

J.M. Janda, D.L. Lopez

Mini review: New pathogen profiles: *Elizabethkingia anophelis*

Diagn Microbiol Infect Dis, 88 (2) (2017), pp. 201-205

Y.-H. Cheng, C.-L. Perng, M.-J. Jian, Y.-H. Cheng, S.-Y. Lee, J.-R. Sun, et al.

Multicentre study evaluating matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for identification of clinically isolated *Elizabethkingia* species and analysis of antimicrobial susceptibility

Clin Microbiol Infect. 2019 Mar;25(3):340-345.

Elizabethkingia Infections in Humans: From Genomics to Clinics.

Lin JN, Lai CH, Yang CH, Huang YH.

Microorganisms. 2019 Aug 28;7(9):295.

Opota et al. International Journal of Antimicrobial Agents 49 (2017) 93–97.

Genome of the carbapenemase-producing clinical isolate *Elizabethkingia miricola* EM_CHUV and comparative genomics with *Elizabethkingia meningoseptica* and *Elizabethkingia anophelis*: evidence for intrinsic multidrug resistance trait of emerging pathogens.

III. Résultats des identifications

112 laboratoires (sur 113 laboratoires inscrits, soit 99.1%) ont introduit une réponse. Même si le Toolkit prévoit la possibilité de répondre « sous-traité », nous vous conseillons d'utiliser cette réponse surtout si vous êtes « bloqué » dans les identifications. **Si en routine vous ne traitez pas une certaine origine d'échantillon** (p.ex. les hémocultures), **nous vous conseillons quand-même d'ensemencer de tels échantillons et de les identifier** (et d'effectuer l'antibiogramme éventuel): **en effet dans beaucoup de cas il s'agit de germes qui peuvent être isolés dans d'autres prélèvements.**

Nous voulons également répéter que si, pour quelque raison que ce soit, vous rencontrez des problèmes avec un échantillon donné, il vous est toujours possible de demander un second envoi au cours de l'enquête (ou après clôture pour contrôler vos résultats).

Les identifications correctes ou acceptables sont soulignées.

3.1. Culture M/19772 *Peudomonas aeruginosa* (aspiration endotrachéale)

L'échantillon était accompagné des informations cliniques suivantes : « Aspiration endotrachéale avec de nombreux globules blancs à l'examen direct chez un patient de 60 ans intubé aux soins intensifs et qui développe une pneumopathie.

Nous vous demandons de traiter l'échantillon comme en routine : répondre l'identification jusqu'au niveau où vous répondez en routine et n'effectuez les tests de sensibilité antimicrobiens que si vous le feriez en routine. »

Peudomonas aeruginosa

112 100%

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

Réponse	N labos
Dans un but épidémiologique + confirmation de l'identification et/ou de l'antibiogramme	1
N'est pas envoyé	111
Total	112

A la question de savoir l'intérêt de la souche, 6 laboratoires ont répondu que la souche a aussi bien un intérêt épidémiologique qu'un intérêt d'un point de vue de l'hygiène hospitalière. 6 laboratoires ont répondu que la souche a un intérêt épidémiologique et 7 laboratoires que la souche a un intérêt d'un point de vue de l'hygiène hospitalière.

3.2. Culture M/19776 *Streptococcus agalactiae* (hémoculture)

L'échantillon était accompagné des informations cliniques suivantes: « Patient de 65 ans, diabétique, se présente aux urgences pour plaie au niveau de l'orteil du pied gauche et altération de l'état général. 2 paires d'hémoculture positives.

Nous vous demandons de traiter l'échantillon comme en routine : répondre l'identification jusqu'au niveau où vous répondez en routine et n'effectuer l'antibiogramme que si vous le feriez en routine. »

<i>Streptococcus agalactiae</i>	111	99.1%
<i>Streptococcus porcinus</i>	1	

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

Réponse	N labos
Dans un but épidémiologique + confirmation de l'identification et/ou de l'antibiogramme	4
Dans un but épidémiologique + autre raison non précisée	1
Dans un but épidémiologique	35
Confirmation de l'identification et/ou de l'antibiogramme	2
Sérotypage	2
A des fins didactiques	1
N'est pas envoyé	67
Total	112

A la question de savoir l'intérêt de la souche, 1 laboratoire a répondu que la souche a aussi bien un intérêt épidémiologique qu'un intérêt d'un point de vue de l'hygiène hospitalière. 25 laboratoires ont répondu que la souche a un intérêt épidémiologique et 1 laboratoire que la souche a un intérêt d'un point de vue de l'hygiène hospitalière.

3.3. Culture M/19798 *Corynebacterium diphtheriae* (écouvillon de gorge)

L'échantillon était accompagné des informations cliniques suivantes: « Ecouvillon de gorge chez un patient originaire d'Afghanistan pour mal de gorge intense, malaise général, faible augmentation de la température.

Nous vous demandons de traiter l'échantillon comme en routine : répondre l'identification jusqu'au niveau où vous répondriez en routine. »

Corynebacterium diphtheriae
Actinomyces odontolyticus

111 99.1%
1

4 laboratoires ont indiqué dans le texte libre qu'il s'agit d'une maladie à déclaration obligatoire.

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

Réponse	N labos
Dans un but épidémiologique + confirmation de l'identification et/ou de l'antibiogramme + détermination de la toxine	6
Dans un but épidémiologique + confirmation de l'identification et/ou de l'antibiogramme + autre raison non précisée	7
Dans un but épidémiologique + confirmation de l'identification et/ou de l'antibiogramme	33
Dans un but épidémiologique +détermination de la toxine	8
Dans un but épidémiologique + détermination de la toxine + typage	2
Dans un but épidémiologique + autre raison non précisée	5
Confirmation de l'identification et/ou de l'antibiogramme + détermination de la toxine + typage	1
Dans un but épidémiologique	25
Confirmation de l'identification et/ou de l'antibiogramme	8
Détermination de la toxine	4
Autre raison non précisée	1
N'est pas envoyé	12
Total	112

A la question de savoir l'intérêt de la souche, 63 laboratoires ont répondu que la souche a aussi bien un intérêt épidémiologique qu'un intérêt d'un point de vue de l'hygiène hospitalière. 30 laboratoires ont répondu que la souche a un intérêt épidémiologique et 2 laboratoires que la souche a un intérêt d'un point de vue de l'hygiène hospitalière.

3.4. Culture M/19801 *Elizabethkingia anophelis* (hémoculture)

L'échantillon était accompagné des informations cliniques suivantes: « Echantillons prélevé chez un patient avec un DAI (Défibrillateur automatique implantable). Admission aux Soins Intensifs pour choc cardiogène et septique. 6/6 flacons positifs. Ceci est un échantillon didactique.

Nous vous demandons de traiter l'échantillon comme en routine : répondre l'identification jusqu'au niveau où vous répondriez en routine. »

L'identification *Elizabethkingia anophelis* a été confirmé par séquençage 16S.

<i>Elizabethkingia anophelis</i>	19	16.9%
<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	15	13.4%
<i>Elizabethkingia species</i>	76	67.9%
<i>Elizabethkingia anophelis</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0.9%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	

L'espèce *Elizabethkingia anophelis* manquait dans la liste; ceci explique probablement pourquoi la majorité des laboratoires a répondu *Elizabethkingia species*. Un certain nombre de laboratoires ont cependant indiqué dans le texte libre qu'il s'agit d'une *Elizabethkingia anophelis*.

Trois laboratoires ont néanmoins mentionné que le Malditof ne peut pas faire la distinction entre *anophelis*, *meningoseptica* et *miricola*.

Le laboratoire qui a répondu la présence d'un *Pseudomonas aeruginosa*, a mentionné que ce germe a été mis en évidence dans l'enrichissement de l'échantillon.

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

Réponse	N labos
Dans un but épidémiologique + confirmation de l'identification et/ou de l'antibiogramme	12
Dans un but épidémiologique	3
Confirmation de l'identification et/ou l'antibiogramme	23
N'est pas envoyé	74
Total	112

A la question de savoir l'intérêt de la souche, 8 laboratoires ont répondu que la souche a aussi bien un intérêt épidémiologique qu'un intérêt d'un point de vue de l'hygiène hospitalière. 15 laboratoires ont répondu que la souche a un intérêt épidémiologique et 8 laboratoires que la souche a un intérêt d'un point de vue de l'hygiène hospitalière.

IV. Antibiogramme

Un aperçu général des résultats est présenté au début de la discussion. Dans le traitement approfondi les résultats sont analysés selon les méthodes utilisées. La dernière colonne du tableau 1 indique les laboratoires qui ont mentionné ne pas transférer le résultat de l'antibiotique concerné en routine au clinicien: il est en effet possible qu'un laboratoire teste certains antibiotiques mais qu'il ne transfère pas (systématiquement) le résultat au clinicien mais uniquement dans certaines circonstances (p.ex. en tenant compte des résultats d'autres antibiotiques, ou l'utilisation d'un antibiotique comme marqueur pour d'autres antibiotiques,...).

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

Pour l'échantillon M/19772, 1 laboratoire n'a pas effectué d'antibiogramme. Ce laboratoire a mentionné ne pas effectuer d'antibiogramme pour le *P. aeruginosa*.

Pour l'échantillon M/19776, 2 laboratoires n'ont pas effectué d'antibiogramme: un laboratoire n'a pas mentionné la raison pour laquelle ils n'ont pas effectué d'antibiogramme, le 2^e laboratoire a mentionné ne pas effectuer d'antibiogramme pour les streptocoques

4.1. Culture M/19772 (*Pseudomonas aeruginosa*)

Cet échantillon a été envoyé afin de déterminer la proportion de laboratoires qui appliquent les directives d'EUCAST (plus particulièrement une version de 2020 ou plus récente). Certains laboratoires ont mentionné dans le texte libre qu'ils n'ont pas encore effectué le changement, ou que justement ils ont déjà effectué le changement ou que pour certains antibiotiques on utilise toujours des hautes doses dans leur hôpital.

Les résultats attendus dans le tableau ci-dessous sont interprétés selon les directives EUCAST version 2023.

Un certain nombre de laboratoires ont mentionné dans le texte libre les remarques qui seraient ajoutées au rapport patient:

- La sensibilité à l'amikacine est rapportée sans commentaire supplémentaire. Cependant dans l'hôpital des contrôles d'aptitude sont introduits pour les prescriptions des antibiotiques, qui rendent impossibles la monothérapie avec les macrolides.
- *P. aeruginosa*: amikacine et colistine: breakpoints in brackets: For these agents, the tradition is to use them in combination with other effective measures, often another active agent, to compensate for the inherent inadequacy of the agent.
- Tobramycine, Amikacine, Colistine (breakpoint "in bracket") --> ajout d'un commentaire sur le compte-rendu: « - Le XXX (nom de l'antibiotique) doit être administré en association avec d'autres agents, soit pour soutenir l'activité de l'agent, soit pour élargir le spectre du traitement. Dans les infections systémiques, l'emploi de XXX doit être soutenu par un autre traitement actif. »
- Le traitement du *Pseudomonas* species avec la ciprofloxacine demande une dose élevée (2 x 750 mg/d PO). Si la ceftazidime, la céfépime ou la pipéracilline-tazobactame sont rapportées comme S le message suivant est ajouté: « Le traitement du *Pseudomonas* species avec la ceftazidime, la céfépime ou la pipéracilline-tazobactame nécessite une dose élevée »
- La sensibilité intermédiaire (I) pour la Ciprofloxacine / Lévofloxacine indique une sensibilité à condition qu'une concentration élevée de l'antibiotique peut être atteinte au niveau du site d'infection
- Pour la combinaison de ce micro-organisme et la pipéracilline-tazobactame il n'existe plus que le rapportage I ou R conforme aux directives EUCAST les plus récentes. DOSAGE (si I): 4 x 4 gram IV (chaque fois par une infusion prolongée de 3 heures). Pour la combinaison de ce micro-organisme et la ceftazidime il n'existe plus que le rapportage I ou R conforme aux directives EUCAST les plus récentes. DOSAGE (si I): 3 x 2 gram IV. Pour la combinaison de ce micro-organisme et la ciprofloxacine il n'existe plus que le rapportage I ou R conforme aux directives EUCAST les plus récentes. DOSAGE (si I): 3 x 400 mg IV of 2 x 750 mg PO.
- Le méropénem n'est rapporté pour le *Pseudomonas* en cas de multirésistance (rapportage sélectif)
- Méropénème répondu uniquement si pip-tazo et cefta R
- Ceftazidime/avibactam et meropénème : masqués, pas répondus en routine pour une souche "wild type"
- Pour *P. aeruginosa* l'aztréonam, la ceftazidime-avibactame et la ceftolozane-tazobactame ne sont rapportées qu'il s'agit d'un *P. aeruginosa* MDR.
- La détermination de la sensibilité à la ceftazidime-avibactame, la colistine, l'aztréonam n'est effectuée que pour les *P. aeruginosa* Multi-drug résistant. La sensibilité au méropénem n'est rapporté que si la pipéracilline-tazobactame est résistante. Un commentaire standard est associé à l'antibiogramme: I=SENSIBLE, en cas d'EXPOSITION ELEVEE. Ceci veut dire que le traitement avec cet antibiotique est possible à condition d'administrer une dose élevée. Voir <https://www.vitaz.be/antibiotica-doseringstabel>.
- Ceftazidime-avibactame : est testée uniquement en seconde intention dans des cas de multirésistance aux antibiotiques et après avis de l'infectiologue.
- I = sensible, exposition élevée. Ceci veut dire que le germe peut être traité avec des antibiotiques qui sont catégorisés comme I à condition d'administrer une dose élevée (voir tableau de dosage dans le guide des antibiotiques)

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. Quand ce n'était pas le cas, les résultats sont repris comme S/I ou I/R dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4.1.1. Résultats des antibiogrammes effectués pour l'échantillon M/19772 (*Pseudomonas aeruginosa*).

Antibiotique	Résultat attendu	Total	S	S/I	I	I/R	R	Pas en routine
Pipéracilline-tazobactame	I	109	8	2 ¹	99	-	-	4
Ceftazidime	I	112	7	1 ²	104	-	-	2
Ceftazidime-avibactame	S	32	31	-	1	-	-	23
Céfépime	I	105	6	-	98	-	1	18
Ceftolozane-tazobactame	S	18	18	-	-	-	-	15
Méropénem	S	110	107	-	2	-	1	29
Imipénem ³		2	-	-	2	-	-	1
Aztréonam	I	62	4	-	57	-	1	14
Ciprofloxacine	I	107	8	1 ⁴	97	-	1	3
Lévofloxacine	I	54	6	-	47	1 ⁵	-	14
Tobramycine	S	62	61	-	-	-	1	19
Amikacine	S	105	102	1 ⁶	1	-	1	6
Gentamicine ⁷		4	4	-	-	-	-	-
Colistine	S	49	49	-	-	-	-	30

¹ Un laboratoire a mentionné S pour les disques en papier et I pour le Vitek 2. Un laboratoire a mentionné S pour la microdilution et I pour les disques en papier.

² Un laboratoire a mentionné S pour les disques en papier et I pour le Vitek 2.

³ Deux laboratoires ont déterminé la sensibilité au méropénem et à l'imipénem

⁴ Un laboratoire a mentionné S pour les disques en papier et I pour le Vitek 2.

⁵ Un laboratoire a mentionné I pour les disques en papier et R pour le « gradient MIC ».

⁶ Un laboratoire a mentionné S pour les disques en papier et I pour le Vitek 2.

⁷ Deux laboratoires ont déterminé la sensibilité à l'amikacine, à la tobramycine et à la gentamicine. Deux laboratoires ont déterminé la sensibilité à l'amikacine et à la gentamicine.

Vous trouverez ci-dessous les directives utilisées pour les antibiotiques pour lesquels le changement a une influence sur le rapportage ; et ce en fonction du résultat obtenu.

Tableau 4.1.2. Directives utilisées en fonction du résultat obtenu pour l'échantillon M/19772 (*Pseudomonas aeruginosa*).

			Pipéracilline-tazobactame	Ceftazidime	Céfépime	Aztréonam	Ciprofloxacine	Lévofloxacine
Résultat I								
	EUCAST							
		2000	1	1	1	1	1	1
		2017	1	1	1	1	1	1
		2019	1	1	-1		1	
		2020	4	4	3	2	3	1
		2021	7	8	8	6	8	6
		2022	44	47	46	21	45	19
		2023	39	40	36	24	36	17
	SFM							
		2021	1	1	1	1	1	1
	CLSI							
		2022	1	1	1	1	1	1
Résultat I/S ¹								
	EUCAST							
		2021	1					
		2022	1	1			1	
Résultat S								
	CLSI							
		2018	1	1	1		1	
		2019	1	1		2	1	1
	EUCAST							
		2017	1	1	1		1	
		2019	1	1	1	1	1	
		2020	1	1	1		1	
		2021	2	2	2	1	2	2
		2022	1					3
		2023					1	
Résultat I/R								
	CLSI							
		2019						1
Résultat R								
	EUCAST							
		2020			1		1	
		2023				1		

¹ Voir explication sous le tableau 4.1.1.

Les résultats repris dans les tableaux 4.1.3. à 4.1.9. sont les résultats finaux par technique (après modification éventuelle sur base des règles d'expertise).

Les résultats et les diamètres obtenus par les laboratoires qui utilisent les disques en papier sont repris dans le tableau suivant.

Tableau 4.1.3. Diamètres obtenus avec les disques en papier pour l'échantillon M/19772 (*Pseudomonas aeruginosa*).

Antibiotique	Nombre d'utilisateurs qui ont mentionné la charge (Nombre total)	Charge (µg/disque)	Diamètre médian	Valeurs extrêmes	Résultat (Nombre total)		
					S	I	R
Pipéracilline-tazobactame	41 (42) ¹	30+6	25	20 – 28	3	39	-
Ceftazidime	42 (44) ²	10	23	20 - 27	3	41	-
Ceftazidime-avibactame	11 (11)	10+4	24	22 – 27	11	-	-
Céfépime	34 (34)	30	28	20 – 31	33	-	1
Ceftolozane-tazobactame	7 (7)	30+10	27	25 – 30	7	-	-
Méropénem	42 (42)	10	30	15 – 35	39	2	1
Imipénem	1 (1)	10	27	-	-	1	-
Aztréonam	34 (34)	30	27	23- 34	2	31	1 ³
Ciprofloxacine	42 (42)	5	33	21 – 37	3	38	1
Lévofloxacine	18 (18)	5	26	19 – 29	2	16	-
Tobramycine	26 (26)	10	23	17 – 25	25	-	1
Amikacine	39 (39)	30	24	15 – 28	37	1	1
Gentamicine	1(1)	10	21	-	1	-	-
Colistine	2 (2)	10	15	15 – 15	2	-	-

¹ En plus un laboratoire a mentionné une charge de 110 µg.

² En plus un laboratoire a mentionné une charge de 30 µg et un laboratoire a mentionné un diamètre de 2022 mm.

³ Ce laboratoire a mentionné diamètre de 30 mm.

Les résultats et les diamètres obtenus par les laboratoires qui utilisent les disques Neosensitabs sont repris dans le tableau suivant. Etant donné le nombre limité de cette méthode (<6) les analyses statistiques n'ont pas été effectuées.

Tableau 4.1.4. Diamètres obtenus avec les disques Neosensitabs pour l'échantillon M/19772 (*Pseudomonas aeruginosa*).

Antibiotique	N labos	S	I	R
Pipéracilline-tazobactame	5	-	5	-
Ceftazidime	3	-	3	-
Ceftazidime-avibactame	1	1	-	-
Céfépime	4	-	4	-
Méropénem	4	4	-	-
Aztréonam	1	-	1	-
Ciprofloxacine	4	-	4	-
Lévofloxacine	1	-	1	-
Tobramycine	1	1	-	-
Amikacine	4	3	1	-
Colistine	1	1	-	-

Les résultats obtenus avec les méthodes pour déterminer le « gradient MIC » (l'E test, le test MICE, le MIC test Strip) sont repris dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4.1.5. Résultats obtenus avec les méthodes pour le gradient MIC pour l'échantillon M/19772 (*Pseudomonas aeruginosa*).

Antibiotique	Nombre de laboratoires	Résultat	Valeur de CMI (mg/L)
Pipéracilline-tazobactame	1	1 x I	4 mg/L
Ceftazidime	2	2 x I	1.5 mg/L; 2 mg/L
Ceftazidime-avibactame	5	4 x S	0.75 mg/L; 1 mg/L; 1.5 mg/L; 2 mg/L
		1 x I	0.75 mg/L
Céfépime	2	2 x I	1.5 mg/L; 3 mg/L
Ceftolozane-tazobactame	1	1 x S	0.75 mg/L
Méropénem	2	2 x S	0.75 mg/L; 2 mg/L
Aztréonam	1	1 x I	4 mg/L
Ciprofloxacine	1	1 x I	0.125 mg/L
Lévofloxacine	2	1 x I	0.75 mg/L
		1 x R	32 mg/L
Amikacine	1	1 x S	6 mg/L

Les résultats obtenus avec les méthodes de microdilution sont repris dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4.1.6. Résultats obtenus avec les méthodes de microdilution pour l'échantillon M/19772 (*Pseudomonas aeruginosa*).

Antibiotique	Nombre de laboratoires	Résultat	Valeur de CMI (mg/L)
Pipéracilline-tazobactame	2	1 x I	4 mg/L
		1 x S	8 mg/L
Ceftazidime	2	2 x I	1 mg/L; 2 mg/L
Ceftazidime-avibactame	6	6 x S	1 mg/L; <2 mg/L; 2 x 2 mg/L; 4 mg/L; 8 mg/L
Ceftolozane-tazobactame	6	6 x S	2 x ≤0.5 mg/L; 3 x 1 mg/L; <1 mg/L
Méropénem	2	2 x S	0.12 mg/L; 1 mg/L
Imipénem	1	1 x I	1 mg/L
Aztréonam	3	3 x I	2 mg/L; 4 mg/L; 8 mg/L
Ciprofloxacine	2	2 x I	0.06 mg/L; 0.25 mg/L
Lévofloxacine	1	1 x I	0.5 mg/L
Tobramycine	3	3 x S	2 x ≤1 mg./L; <2 mg/L
Amikacine	2	2 x S	4 mg/L; 8 mg/L
Colistine	7	7 x S	3 x 1 mg/L; 4 x 2 mg/L

Les résultats obtenus avec le Vitek sont repris dans le tableau ci-dessous (les résultats du Vitek 2 et Vitek 2 compact ont été regroupés).

Tableau 4.1.7. Résultats obtenus avec le Vitek pour l'échantillon M/19772 (*Pseudomonas aeruginosa*).

Antibiotique	Résultat final			Valeur de CMI mentionnée le plus fréquemment (mg/L)	Nombre de labos ayant mentionné cette valeur de CMI (Nombre total d'utilisateurs)	Intervalle (mg/L)
	S	I	R			
Pipéracilline-tazobactame	6	45	-	8	49 (51)	≤4 – 8
Ceftazidime	5	47	-	2	51 (52)	≤0.12 ¹ - 2
Ceftazidime-avibactame	1	-	-	2	1 (1)	-
Céfépime	5	45	-	2	49 (50)	≤0.12 ¹ - 2
Ceftolozane-tazobactame	1	-	-	1	1 (1)	-
Méropénem	51	-	-	0.5	42 (51)	≤0.25 - 1
Aztréonam	2	14	-	4	14 (16)	4 – 8
Ciprofloxacine	6	43	-	≤0.25	47 (49)	≤0.2 - 0.5
Lévofloxacine	2	15	-	0.5 & 1	2 x 7 (17)	0.25 – 1
Tobramycine	18	-	-	≤1	18 (18)	-
Amikacine	49	-	-	≤2	49 (49)	-
Gentamicine	3	-	-	≤1	3 (3)	-
Colistine	34	-	-	≤0.5	16 (34)	≤0.5 - 2

¹ Le laboratoire qui a obtenu valeur de CMI ≤0.12 mg/L pour la ceftazidime et la céfépime a donné l'interprétation « I » pour ces deux antibiotiques.

Les résultats obtenus avec l'appareil Phoenix sont repris dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4.1.8. Résultats obtenus avec l'appareil Phoenix pour l'échantillon M/19772 (*Pseudomonas aeruginosa*).

Antibiotique	Résultat final			Valeur de CMI mentionnée le plus fréquemment (mg/L)	Nombre de labos ayant mentionné cette valeur de CMI (Nombre total d'utilisateurs)	Intervalle (mg/L)
	S	I	R			
Pipéracilline-tazobactame	1	15	-	4	14 (16)	4 – 8
Ceftazidime	1	15	-	2	9 (16)	2 – 4
Ceftazidime-avibactame	6	-	-	2	6 (6)	-
Céfépime	1	16	-	4	11 (17)	2 - 4
Ceftolozane-tazobactame	1	-	-	≤0.5	1 (1)	-
Méropénem	17	-	-	1	15 (17)	1 – 2
Aztréonam	-	6	-	8	6 (6)	-
Ciprofloxacine	1	16	-	≤0.25	10 (17)	≤0.125 – 4
Lévofloxacine	2	12	-	≤0.5	13 (14)	≤0.25 - ≤0.50
Tobramycine	13	-	-	≤1	13 (13)	-
Amikacine	17	-	-	≤4	17 (17)	-
Colistine	2	-	-	≤1	2 (2)	-

Cinq laboratoires ont utilisé l'appareil Microscan pour la détermination de la sensibilité. Les résultats sont repris dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4.1.9. Résultats obtenus avec l'appareil Microscan pour l'échantillon M/19772 (*Pseudomonas aeruginosa*).

Antibiotique	Résultat final			Valeur de CMI mentionnée le plus fréquemment (mg/l)	Nombre de labos ayant mentionné cette valeur de CMI (Nombre total d'utilisateurs)	Intervalle (mg/L)
	S	I	R			
Pipéracilline-tazobactame	-	5	-	≤8	4 (5)	≤4 - ≤8
Ceftazidime	-	5	-	≤1 & 2	2 x 2 (5)	≤1 - 4
Ceftazidime-avibactame	2	-	-	≤2	2 (2)	-
Céfépime	-	4	-	2	4 (4)	-
Ceftolozane-tazobactame	2	-	-	≤1	2 (2)	-
Méropénem	4	-	-	1	2 (4)	0.25 - 1
Aztréonam	-	4	-	4	4 (4)	-
Ciprofloxacine	-	4	-	0.25	3 (4)	≤0.12 - 0.25
Lévofloxacine	-	4	-	≤0.5	4 (4)	-
Tobramycine	4	-	-	≤2	4 (4)	-
Amikacine	4	-	-	≤8	3 (4)	≤4 - ≤8
Colistine	4	-	-	≤2	4 (4)	-

Un certain nombre de laboratoires ont changé le résultat brut lors de la réponse finale, en se basant sur des règles d'expertise ou non:

- La pipéracilline-tazobactame
 - o S→I
 - Phoenix: 8 labos
 - Microscan: 2 labos
- Ceftazidime
 - o S→I
 - Phoenix: 7 labos
 - Microscan: 2 labos
- Céfépime
 - o S→I
 - Phoenix: 8 labos
 - Microscan: 1 labo
- Aztréonam
 - o S→I
 - Phoenix: 2 labos
 - Microscan: 1 labo
- Ciprofloxacine
 - o S→I
 - Vitek 2: 3 labos
 - Phoenix: 8 labos
 - Microscan: 1 labo
- Lévofloxacine
 - o S→I
 - Phoenix: 4 labos
 - Microscan: 1 labo
- Amikacine
 - o S→R
 - Disques en papier: 1 labo

4.2. Culture M/19776 (*Streptococcus agalactiae*)

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. Quand ce n'était pas le cas, les résultats sont repris comme S/I ou S/R dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4.2.1. Résultats des antibiogrammes effectués pour l'échantillon M/19776 (*Streptococcus agalactiae*).

Antibiotique	Résultat attendu	Total	S	S/I	I	S/R	R	Pas en routine
Pénicilline	S	107	107	-	-	-	-	6
Ampicilline	S	46	46	-	-	-	-	3
Amoxicilline ¹		1	1	-	-	-	-	-
Clindamycine	R	98	2	-	-	-	96	1
Erythromycine	S	109	75	2 ²	7	1 ³	24	4
Clarithromycine ⁴		1	1	-	-	-	-	-
Moxifloxacine	S	90	90	-	-	-	-	27
Lévofloxacine ⁵		7	2	-	5	-	-	-
Norfloxacine ⁶		5	5	-	-	-	-	3
Tétracycline	R	87	1	-	-	-	86	20
Minocycline ⁷		2	-	-	-	-	2	-
Tigécycline ⁸		1	1	-	-	-	-	1
Vancomycine	S	85	85	-	-	-	-	25
Teicoplanine ⁹		1	1	-	-	-	-	1

¹ Un laboratoire a déterminé la sensibilité à la pénicilline et à l'amoxicilline

² Un laboratoire a mentionné S pour les disques en papier et I pour le Vitek 2. Un laboratoire a mentionné S pour les disques Neosensitab et I pour le Vitek 2.

³ Un laboratoire a mentionné S pour les disques Neosensitab et R pour le Vitek 2.

⁴ Un laboratoire a utilisé la détermination la sensibilité à l'érythromycine pour répondre la sensibilité à la clarithromycine.

⁵ Six laboratoires ont déterminé la sensibilité à la moxifloxacine et à la lévofloxacine. Un laboratoire a déterminé la sensibilité à la lévofloxacine au lieu de la moxifloxacine.

⁶ Deux laboratoires ont déterminé la sensibilité à la moxifloxacine et à la norfloxacine. Trois laboratoires ont déterminé la sensibilité à la norfloxacine au lieu de la moxifloxacine.

⁷ Un laboratoire a déterminé la sensibilité à la tétracycline et à la minocycline. Un laboratoire a déterminé la sensibilité à la minocycline au lieu de la tétracycline.

⁸ Un laboratoire a déterminé la sensibilité à la tétracycline et à la tigécycline.

⁹ Un laboratoire a déterminé la sensibilité à la vancomycine et à la teicoplanine

Les résultats repris dans les tableaux 4.2.2. à 4.2.7. sont les résultats finaux par technique (après modification éventuelle sur base des règles d'expertise).

Les résultats et les diamètres obtenus par les laboratoires qui utilisent les disques en papier sont repris dans le tableau suivant.

Tableau 4.2.2. Diamètres obtenus avec les disques en papier pour l'échantillon M/19776 (*Streptococcus agalactiae*).

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	42 (43) ¹	1	23	19 – 28	43	-	-
Ampicilline	6 (6)	2	23.5	23 – 25	6	-	-
Clindamycine	43 (44) ²	2	11	6 – 17	1	-	43
Erythromycine	45 (45)	15	24	15 – 32	40	-	5
Moxifloxacin	25 (25)	5	22	20 – 28	25	-	-
Lévofoxacin	4 (4)	5	19	19 – 20	2	2	-
Norfloxacine	5 (5)	10	15	13 – 16	5	-	-
Tétracycline	21 (21)	30	14	6 – 21	-	-	21
Minocycline	2 (2)	30	15	12 – 18	-	-	2
Vancomycine	(23) ³				23	-	-
	21	5	15	13 – 17	21	-	-
	2	30	18	18 – 18	2	-	-

¹ En plus 1 laboratoire a mentionné une charge de 6 µg.

² En plus 1 laboratoire a mentionné un diamètre de 0 mm.

³ Les laboratoires ont utilisé 2 charges différentes: les laboratoires qui utilisent la charge de 5 µg mentionnent suivre les directives EUCAST, les laboratoires qui utilisent la charge de 30 µg mentionnent suivre les directives EUCAST ou CLSI.

Les résultats et les diamètres obtenus par les laboratoires qui utilisent les disques Neosensitabs sont repris dans le tableau suivant.

Tableau 4.2.3. Résultats obtenus avec les disques Neosensitabs pour l'échantillon M/19776 (*Streptococcus agalactiae*).

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	6 (6)	1	22	20 – 26	6	-	-
Ampicilline	1 (1)	2	22	-	1	-	-
Clindamycine	7 (7)	2	11	9 – 15	-	-	7
Erythromycine	7 (7)	15	25	21 – 26	5	-	2
Moxifloxacin	2 (2)	5	21.5	20 – 23	2	-	-
Lévofoxacin	1 (1)	5	20	-	-	1	-
Tétracycline	4(4)	30	17	16 – 18	-	-	4
Vancomycine	1 (1)	5	15	-	1	-	-

Les résultats obtenus avec les méthodes pour déterminer le « gradient MIC » (l'E test, le test MICE, le MIC Test Strip) sont repris dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4.2.4. Résultats obtenus avec les méthodes pour le gradient MIC pour l'échantillon M/19776 (*Streptococcus agalactiae*).

Antibiotique	Nombre de laboratoires	Résultat	Valeur de CMI (mg/L)
Pénicilline	7	7 x S	0.016 mg/L; 0.047 mg/L; 2 x 0.064 mg/L; 0.084 mg/L; 2 x 0.094 mg/L
Ampicilline	1	1 x S	0.064 mg/L
Clindamycine	4	4 x R	2 mg/L; 2 x 4 mg/L; 8 mg/L
Erythromycine	3	2 x S	2 x 0.25mg/L
		1 x R	0.38 mg/L
Moxifloxacine	2	2 x S	0.25 mg/L; 0.38 mg/L
Tétracycline	1	1 x R	24 mg/L
Vancomycine	3	3 x S	2 x 0.38 mg/L; 0.5 mg/L

Les résultats obtenus avec le Vitek sont repris dans le tableau ci-dessous (les résultats du Vitek 2 et Vitek 2 compact ont été regroupés).

Tableau 4.2.5. Résultats obtenus avec le Vitek pour l'échantillon M//19776 (*Streptococcus agalactiae*).

Antibiotique	Résultat final			Valeur de CMI mentionnée le plus fréquemment (mg/L)	Nombre de labos ayant mentionné cette valeur de CMI (Nombre total d'utilisateurs)	Intervalle (mg/L)
	S	I	R			
Pénicilline	53	-	-	≤0.06	42 (53)	≤0.06 - ≤1
Ampicilline	33	-	-	≤0.25	32 (33)	≤0.25 - ≤1
Amoxicilline	1	-	-	≤0.06	1 (1)	-
Clindamycine	-	-	45	≥1	40 (45)	>0.25 - ≥1
Erythromycine	29	9	18	≤0.12	43 (56)	≤0.12 - ≤0.25
Moxifloxacine	52	-	-	≤0.25	30 (52)	≤0.12 - 0.50
Lévofloxacine	1	4	-	1	5 (5)	-
Tétracycline	-	-	55	≥16	49 (55)	>8 - ≥16
Tigécycline	1	-	-	≤0.06	1 (1)	-
Vancomycine	52	-	-	≤0.5	51 (52)	≤0.2 - ≤0.5
Teicoplanine	1	-	-	≤0.12	1 (1)	-

Les résultats obtenus avec l'appareil Phoenix sont repris dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4.2.6. Résultats obtenus avec l'appareil Phoenix pour l'échantillon M//19776 (*Streptococcus agalactiae*).

Antibiotique	Résultat final			Valeur de CMI mentionnée le plus fréquemment (mg/L)	Nombre de labos ayant mentionné cette valeur de CMI (Nombre total d'utilisateurs)	Intervalle (mg/L)
	S	I	R			
Pénicilline	12	-	-	≤0.03125	6 (12)	≤0.03 - ≤1
Ampicilline	2	-	-	≤0.25	2 (2)	-
Clindamycine	2	-	10	>0.5	10 (12)	0.5 ¹ - >0.5
Erythromycine	12	-	-	≤0.0625	9 (12)	≤0.06 – 0.125
Moxifloxacine	11	-	-	≤0.25	11 (11)	-
Tétracycline	1	-	10	>4	11 (11)	-
Vancomycine	11	-	-	≤0.5	11 (11)	-

¹ Les 2 laboratoires qui ont donné l'interprétation « S » ont mentionné une valeur CMI de 0.5 mg/L.

Trois laboratoires ont utilisé l'appareil Microscan pour la détermination de la sensibilité. Les résultats sont repris dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4.2.7. Résultats obtenus avec l'appareil Microscan pour l'échantillon M//19776 (*Streptococcus agalactiae*).

Antibiotique	Résultat final			Valeur de CMI mentionnée le plus fréquemment (mg/l)	Nombre de labos ayant mentionné cette valeur de CMI (Nombre total d'utilisateurs)	Intervalle (mg/L)
	S	I	R			
Pénicilline	3	-	-	≤0.06	3 (3)	-
Ampicilline	2	-	-	≤0.06 & 0.12	2 x 1 (2)	≤0.06 – 0.12
Clindamycine	-	-	2	>0.5	2 (2)	-
Erythromycine	3	-	-	≤0.06	2 (3)	≤0.06 - ≤0.25
Moxifloxacine	2	-	-	≤0.25	2 (2)	-
Tétracycline	-	-	2	>4	2 (2)	-
Vancomycine	2	-	-	0.5	2 (2)	-

Un certain nombre de laboratoires ont considéré certains antibiotiques comme sensibles sur base des résultats d'autres antibiotiques

- ampicilline: 3 laboratoires sur base du résultat de la pénicilline
- clarithromycine: 1 laboratoire sur base du résultat de l'érythromycine
- moxifloxacine: 2 laboratoires sur base du résultat de la norfloxacine

La plupart des laboratoires ont gardé le résultat brut pour répondre le résultat final. Un certain nombre de laboratoires ont cependant changé le résultat brut pour l'érythromycine, en se basant sur des règles d'expertise ou non:

- S→I
 - Vitek: 7 labos (dont 1 également sur base d'autres techniques)
- S→R
 - Disques en papier: 5 labos
 - Disques Neosensitabs: 2 labos (dont 1 également sur base d'autres techniques)
 - Vitek: 17 labos dont 2 également sur base d'autres techniques)

5.1. Les échantillons

A l'occasion de cette enquête 2 échantillons de selles ont été envoyés. 106 laboratoires (sur 107 laboratoires inscrits soit 99.1%) ont introduit leurs résultats.

Si vous souhaitez répondre plusieurs stades d'évolution d'un même parasite pour un échantillon, vous pouvez introduire ce même parasite 2 (ou 3) fois par échantillon avec chaque fois un stade d'évolution différent.

Les échantillons étaient accompagnés des informations cliniques suivantes :

P/19996

Le patient est un expatrié de 36 ans qui réside au Ghana. Il consulte son médecin à cause d'éléments blancs dans les selles.

P/19997

Une femme de 58 ans avec des antécédents d'ulcère d'estomac se présente 4 mois après son séjour en Angola avec un mal de ventre.

L'échantillon P/19996 contenait des œufs de *Taenia saginata*.

Cet échantillon a déjà été envoyé dans l'EEQ 2015/3 sous le numéro P/13695.

La preuve qu'il s'agit de *T. saginata* a été apportée en 2015 par la PCR; étant donné qu'il est impossible de faire la distinction entre *T. saginata* et *T. solium* sur base de la morphologie microscopique, la réponse *Taenia* species est considérée comme correcte (plusieurs laboratoires ont d'ailleurs fourni la remarque qu'il est impossible de faire la distinction sur la seule base de la morphologie des œufs). La réponse *T. saginata* ne peut par contre être considérée comme correcte si le laboratoire a effectué des tests complémentaires pour le confirmer.

L'échantillon contenait aussi en faible concentration des kystes de *Blastocystis hominis*. Ils ne pouvaient cependant pas être observés dans tous les échantillons.

L'échantillon P/19997 contenait des œufs d'*Enterobius vermicularis*.

Cet échantillon a déjà été envoyé dans l'EEQ 2016/2 sous le numéro P/13936.

Ces réponses comprennent les parasites que tous les laboratoires auraient dû retrouver. Il est cependant possible qu'un échantillon contienne encore d'autres parasites.

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

Nous voulons insister sur le fait que si vous n'avez pas retrouvé de parasites, il faut répondre « absence de parasites » dans le toolkit (et ne pas laisser la réponse ouverte).

5.2. Les résultats pour l'échantillon P/19996

Les 106 laboratoires ont introduit 125 résultats : 87 laboratoires ont répondu la présence d'un parasite et 19 laboratoires la présence de 2 parasites.
Les réponses sont reprises dans le tableau suivant :

Tableau 5.2.1. Résultats pour l'échantillon P/19996.

Résultat	N laboratoires
<i>Taenia species</i>	104
<i>Taenia saginata</i>	2
<i>Blastocystis hominis</i>	19
Total	125

18 laboratoires qui ont mentionné la présence de 2 parasites, ont répondu « *Taenia* sp. + *Blastocystis hominis* ». Un laboratoire a répondu « *Taenia saginata* + *Blastocystis hominis* ».

Les stades d'évolution pour *Taenia species* sont repris dans le tableau suivant.

Tableau 5.2.2. Stades d'évolution de *Taenia species* pour l'échantillon P/19996

Stade d'évolution	N laboratoires
Œuf	101
Kyste	2
Proglottis	1
Total	104

Pour *Taenia saginata* 1 laboratoire a répondu « œuf » comme stade d'évolution et l'autre laboratoire « œuf fécondé ».

Les stades d'évolution pour *Blastocystis hominis* sont repris dans le tableau suivant.

Tableau 5.2.3. Stades d'évolution de *Blastocystis hominis* pour l'échantillon P/19996

Stade d'évolution	N laboratoires
Kyste	13
Oocyste	2
Œuf	1
Forme adulte	1
Non précisé	2
Total	19

La comparaison entre les échantillons P/13695 (EKE 2016/2) et P/19996 (2023/2) est montrée dans le tableau suivant”.

Tableau 5.3.4. Comparaison entre les échantillons P/13695 (2016/2) et P/19996 (2023/2) (exprimé en % en fonction du nombre de laboratoires).

Résultat	P/13695 (2016/2) N = 147	P/19996 (2023/2) N = 106
<i>Taenia species</i>	86.4	98.1
<i>Taenia saginata</i>	6.8	1.9
<i>Taenia solium</i>	0.7	-
<i>Blastocystis hominis</i>	14.3	17.9

18 laboratoires enverraient en routine cet échantillon à un centre de référence : 12 laboratoires ont répondu « *Taenia sp.* » et 6 qui ont répondu « *Taenia sp.* + *Blastocystis hominis* ». Cinq laboratoires ont mentionné explicitement que c'est pour déterminer l'espèce de la *Taenia*.

5.3. Les résultats pour l'échantillon P/19997

105 laboratoires ont introduit 109 résultats : deux laboratoires ont répondu « absence de parasites », 99 laboratoires ont répondu la présence d'un parasite, et 4 laboratoires la présence de 2 parasites. Un laboratoire a laissé ouverte la réponse mais a donné la remarque : « Plusieurs structures « parasite like » ont été aperçu (« yeux de chat », 12,5 µm de diamètre), nous l'enverrions au centre de référence pour confirmer qu'il ne s'agit pas d'un parasite ». Les réponses sont reprises dans le tableau suivant :

Tableau 5.3.1. Résultats pour l'échantillon P/19997.

Résultat	N laboratoires
<i>Enterobius vermicularis</i>	100
<i>Ankylostomidés</i>	1
<i>Blastocystis hominis</i>	1
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	1
<i>Dientamoeba fragilis</i>	1
<i>Giardia lamblia</i>	1
<i>Sarcocystis hominis</i>	2
Absence de parasites	2
Pas de réponse	1
Total	110

Le tableau ci-dessous montre les combinaisons de parasites, répondues par les laboratoires.

Tableau 5.3.2. Combinaisons de parasites répondu pour P/19997.

N parasites	Identifications	N labos
1	<i>Enterobius vermicularis</i>	96
	<i>Ankylostomidés</i>	1
	<i>Cyclospora cayetanensis</i>	1
	<i>Giardia lamblia</i>	1
		4
2	<i>Enterobius vermicularis</i> + <i>Dientamoeba fragilis</i>	1
	<i>Enterobius vermicularis</i> + <i>Blastocystis hominis</i>	1
	<i>Enterobius vermicularis</i> + <i>Sarcocystis hominis</i>	2
Total		103

Les stades dévolution pour *Enterobius vermicularis* sont repris dans le tableau suivant.

Tableau 5.3.3. Stades d'évolution de *Enterobius vermicularis* pour l'échantillon P/19997.

Stade d'évolution	N laboratoires
Œuf	97
Œuf non-fécondé	2
Kyste	1
Total	100

Le tableau ci-dessous monte la comparaison des résultats pour les différentes enquêtes dont lesquelles cet échantillon a été envoyé.

Tableau 5.3.4. Comparaison entre les échantillons P/13936 (2016/2) et P/19997 (2023/2) (exprimé en % en fonction du nombre de laboratoires).

Résultat	P/13936 (2016/2) N = 144	P/19997 (2023/2) N = 106
<i>Enterobius vermicularis</i>	95.2	94.3

11 laboratoires enverraient en routine cet échantillon à un centre de référence:

- 6 laboratoires ont répondu *Enterobius vermicularis* (1 laboratoire a mentionné « pour confirmation de oocystes de *Cryptosporidium* » et 1 laboratoire « pour cause de présence de nombreux éléments type coccidie non identifié »)
- 1 laboratoire a répondu « *Enterobius vermicularis* + *Sarcocystis hominis* »
- 1 laboratoire a répondu « *Enterobius vermicularis* + *Dientamoeba fragilis* » (pour confirmer la présence de *Dientamoeba fragilis*)
- 1 laboratoire a répondu *Ankylostomidés*
- 1 laboratoire a répondu *Giardia lamblia*
- 1 laboratoire a donné la remarque « Plusieurs structures « parasite like » ont été aperçu (« yeux de chat », 12,5 µm de diamètre), nous l'enverrions au centre de référence pour confirmer qu'il ne s'agit pas d'un parasite ».

6.1. Sérologie HBV et HCV

Les sérologies des hépatites B et C devaient être effectuées sur les 2 échantillons. Nous demandions aux laboratoires d'interpréter ces 2 paramètres (HBV et HCV) ensemble.

Au total 136 laboratoires ont introduit une réponse pour au moins un des 2 paramètres. 134 laboratoires ont effectué les sérologies des hépatites B et C. Un laboratoire n'a effectué la sérologie que pour l'hépatite B et un laboratoire que pour l'hépatite C. en d'autres mots : 135 résultats (sur 136 inscrits, soit 99.3%) pour aussi bien l'HBV que l'HCV.

6.1.1. HBV

6.1.1.1. Les échantillons

Deux échantillons ont été envoyés : IS/16642 et IS/16686.

Les échantillons étaient accompagnés des informations cliniques suivantes :

IS/16642 Un patient de 40 ans est admis à l'hôpital avec des symptômes de jaunisse et des tests hépatiques perturbés. Il a des antécédents d'utilisation de stupéfiants depuis de longues années.

IS/16686 Un jeune homme va pour la première fois donner du plasma dans un centre de transfusion. Il ne mentionne rien de particulier en remplissant le questionnaire. Comme toujours son sang est testé pour les paramètres infectieux transmissibles par le sang.

Les résultats attendus pour l'hépatite B étaient:

IS/16642 :

HBV: Ag HBs positif
Ac HBs négatif
Ac HBc positif
Ag HBe négatif
Ac HBe positif

IS/16686:

HBV: Ag HBs négatif
Ac HBs négatif
Ac HBc négatif
(Ag HBe négatif)
(Ac HBe négatif)

6.1.1.2. Les participants

135 laboratoires de biologie clinique belges ou luxembourgeois ont réalisé la sérologie de l'hépatite B.

Pour l'échantillon IS/16642, les laboratoires ont effectué 596 tests, répartis comme suit:

- Ag HBs:	143 tests
- Ag HBs confirmation:	7 tests
- Ac anti-HBs:	136 tests
- Ac anti-HBc totaux:	137 tests
- IgM anti-HBc:	3 tests
- Ag HBe:	85 tests
- Ac anti-HBe:	85 tests

trois laboratoires ont effectué 2 tests, 43 laboratoires 3 tests, 4 laboratoires 4 tests, 76 laboratoires 5 tests, 3 laboratoires 6 tests, 3 laboratoires 7 tests, 2 laboratoires 8 tests et 1 laboratoire 10 tests.

Pour l'échantillon IS/16686, les laboratoires ont effectué 563 tests, répartis comme suit:

- Ag HBs:	138 tests
- Ac anti-HBs:	135 tests
- Ac anti-HBc totaux:	134 tests
- IgM anti-HBc:	2 tests
- Ag HBe:	77 tests
- Ac anti-HBe:	77 tests

Trois laboratoires ont effectué 2 tests, 54 laboratoires 3 tests, 2 laboratoires 4 tests, 73 laboratoires 5 tests, 2 laboratoires 6 tests et 1 laboratoire 10 tests.

Les combinaisons de tests réalisés sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau 6.1.1. Combinaison de tests pour la sérologie HBV.

	Paramètres effectués	IS/16642	IS/16686
2 tests			
	Ag HBs + Ac HBs	2	2
	Ag HBs + Ac HBc	1	1
3 tests			
	Ag HBs + Ac HBs + Ac HBc	42	53
	Ag HBs + Ac HBs + IgM HBc	1	1
4 tests			
	Ag HBs + Ag HBs conf + Ac HBs + Ac HBc	3	-
	Ag HBs + Ac HBs + Ag HBe + Ac HBe	1	1
	Ag HBs + Ac HBs + 2 Ac HBc	-	1
5 tests			
	Ag HBs + Ac HBs + Ac HBc + Ag HBe + Ac HBe	75	72
	2 x Ag HBs + Ac HBs + 2 x Ac HBc	1	1
6 tests			
	2 x Ag HBs + Ac HBs + Ac HBc + Ag HBe + Ac HBe	1	1
	2 x Ag HBs + Ag HBs conf + Ac HBs + 2 x Ac HBc	1	-
	Ag HBs + Ac HBs + 2 x Ac HBc + Ag HBe + Ac HBe	1	-
	Ag HBs + Ac HBs + Ac HBc+ IgM HBc + Ag HBe + Ac HBe	-	1
7 tests			
	Ag HBs + Ag HBs conf + Ac HBs + Ac HBc + IgM HBc + Ag HBe + Ac HBe	1	-
	2 x Ag HBs + Ag HBs conf + Ac HBs + Ac HBc + Ag HBe + Ac HBe	1	-
	2 x Ag HBs + Ac HBs + Ac HBc+ HBc IgM + Ag HBe + Ac HBe	1	-
8 tests			
	2 x Ag HBs + 2 x Ac HBs + 2 x Ac HBc + Ag HBe + Ac HBe	1	-
	2 x Ag HBs + Ag HBs conf + Ac HBs + 2 x Ac HBc + Ag HBe + Ac HBe	1	-
10 tests			
	2 x Ag HBs + 2 x Ac HBs + 2 x Ac HBc + 2 x Ag HBe + 2 x Ac HBe	1	1
Total		135	135

6.1.1.3. Réactifs utilisés

Les tableaux 6.1.2. à 6.1.8. illustrent le nombre d'utilisateurs des différentes trousse pour les différents paramètres. Tous les laboratoires n'ont pas analysé tous les paramètres.

Tableau 6.1.2. Réactifs utilisés pour la détermination de l'antigène HBs.

Fabricant	Réactif	IS/16642	IS/16686
Abbott	Architect HBsAg Qualitative II	15	15
	Alinity i HBs Ag Qualitative II	20	20
	Alinity i HBs Ag (quantitative)	2	2
	Alinity s HBs Ag Reagent Kit	1	1
Beckman (distributeur Analis)	Unicel DxI HBsAg V3	3	3
	Access HBsAg	1	1
bioMérieux	VIDAS HBs Ag Ultra	7	3
Diasorin	LIAISON XL HBsAg Quant	8	8
	LIAISON HBsAg	1	1
Ortho Diagnostics	Vitros Immunodiagnostic Products HBsAg	6	5
	Vitros Immunodiagnostic Products HBsAg ES	2	2
Roche	Cobas HBsAg II	29	29
	Cobas HBsAg	4	4
	Elecsys HBsAg II	23	22
	Elecsys HBsAg	2	3
	Modular HBsAg II	1	1
Siemens	ADVIA Centaur HBsAg II	2	2
	Atellica HBsAg II	16	16
Total		143	138

Tableau 6.1.3. Réactifs utilisés pour la détermination de la confirmation de l'antigène HBs.

Fabricant	Réactif	IS/16642
Abbott	Architect HBsAg Qualitative II Confirmatory	1
	Alinity s HBs Ag confirmatory Reagent Kit	1
bioMérieux	VIDAS HBs Ag Ultra confirmation	2
Diasorin	LIAISON HBsAg Confirmatory Test	1
Roche	Elecsys HBsAg Confirmatory	1
	Cobas HBsAg Confirmatory	1
Total		7

Tableau 6.1.4. Réactifs utilisés pour la détermination des anticorps anti-HBs.

Fabricant	Réactif	IS/16642	IS/16686
Abbott	Architect anti-HBs	16	16
	Alinity i Anti-HBs	22	22
Beckman (distributeur Analis)	Unicel Dxl HBsAb	3	3
	Access HBsAb	1	1
bioMérieux	VIDAS Anti-HBs Total II	2	2
Diasorin	LIAISON anti-HBs II	3	3
	LIAISON anti-HBs	2	2
	LIAISON anti-HBs PLUS	1	1
	Murex Anti-HBs	3	3
Ortho Diagnostics	Vitros Immunodiagnostic Products anti-HBs	7	6
Roche	Cobas anti-HBs	26	25
	Cobas anti-HBs II	1	1
	Elecsys anti-HBs II	32	32
Siemens	ADVIA Centaur anti-HBs 2	3	3
	Atellica anti-HBs 2	14	15
Total		136	135

Tableau 6.1.5. Réactifs utilisés pour la détermination des anticorps totaux anti-HBc.

Fabricant	Réactif	IS/16642	IS/16686
Abbott	Architect anti-HBc II	16	16
	Alinity i Anti-HBc II	20	20
	Alinity s anti-HBc Reagent Kit	1	1
Beckman (distributeur Analis)	Unicel Dxl HBcAb	3	3
	Access HBcAb	1	1
bioMérieux	VIDAS anti-HBc Total II	5	3
Diasorin	LIAISON anti-HBc	8	8
Ortho Diagnostics	Vitros Immunodiagnostic Products anti-HBc	8	7
Roche	Cobas anti-HBc	24	22
	Cobas anti-HBc II	4	6
	Elecsys anti-HBc II	21	21
	Elecsys anti-HBc	6	6
	Modular anti-HBc	2	2
Siemens	ADVIA Centaur HBc Total	3	3
	Atellica HBc Total	15	15
Total		137	134

Tableau 6.1.6. Réactifs utilisés pour la détermination des IgM anti-HBc.

Fabricant	Réactif	IS/16642	IS/16686
Abbott	Alinity i Anti-HBc-IgM	1	-
bioMérieux	VIDAS HBc IgM II	1	1
Roche	Cobas anti-HBc IgM	1	1
Total		3	2

Tableau 6.1.7. Réactifs utilisés pour la détermination de l'antigène HBe.

Fabricant	Réactif	IS/16642	IS/16686
Abbott	Architect HBeAg	8	7
	Alinity i HBe Ag	8	8
	Alinity i HBe Ag (quant)	1	1
bioMérieux	VIDAS HBe/Anti HBe	27	20
Diasorin	LIAISON HBeAg	7	7
Ortho Diagnostics	Vitros Immunodiagnostic Products HBeAg	1	1
Roche	Cobas HBeAg	14	14
	Elecsys HBeAg	9	9
Siemens	Atellica HBe Ag	10	10
Total		85	77

Tableau 6.1.8. Réactifs utilisés pour la détermination des anticorps anti-HBe.

Fabricant	Réactif	IS/16642	IS/16686
Abbott	Architect anti-HBe	8	7
	Alinity i Anti-HBe	8	9
bioMérieux	VIDAS HBe/Anti HBe	27	20
Diasorin	LIAISON anti-HBe	7	7
Ortho Diagnostics	Vitros Immunodiagnostic Products anti-HBe	1	1
Roche	Cobas anti-HBe	14	14
	Elecsys anti-HBe	9	9
Siemens	ADVIA Centaur anti-HBe	1	-
	Atellica anti-HBe	10	10
Total		85	77

6.1.1.4. Résultats

Un laboratoire a inversé les 2 échantillons. Ceci explique (un certain nombre des) résultats faux négatifs pour l'échantillon IS/16642 pour AgHBs, AcHBc et AcHBe et les résultats faux positifs pour l'échantillon IS/16686 pour ces 3 paramètres.

6.1.1.4.1. Echantillon IS/16642

Les résultats obtenus pour les différents paramètres pour l'échantillon IS/16642 sont présentés dans le tableau suivant.

Tableau 6.1.9. Résultats pour l'échantillon IS/16642.

	Ag HBs ¹	Ag HBs conf	Ac HBs ²	Ac Tot Hbc ³	IgM HBc	Ag HBe ⁴	Ac HBe ⁵
Positif	134	7	-	128	-	1	82
Borderline	-	-	1	-	-	-	-
Négatif	1	-	133	3	3	83	2
Total	135	7	134	131	3	84	84

¹ Les laboratoires qui ont effectué la détermination avec 2 méthodes ont obtenu un résultat positif pour ces 2 méthodes,

² Les laboratoires qui ont effectué la détermination avec 2 méthodes ont obtenu un résultat négatif pour ces 2 méthodes,

³ Les laboratoires qui ont effectué la détermination avec 2 méthodes ont obtenu un résultat positif pour ces 2 méthodes,

⁴ Le laboratoire qui a effectué la détermination avec 2 méthodes a obtenu un résultat négatif pour ces 2 méthodes,

⁵ Le laboratoire qui a effectué la détermination avec 2 méthodes a obtenu un résultat positif pour ces 2 méthodes,

Le résultat négatif pour l'Ag HBs a été répondu par le laboratoire mentionné ci-dessus qui a inversé les 2 échantillons.

Le résultat borderline pour les Ac HBs a été obtenu avec la trousse Alinity i Anti-HBs. Les 21 autres utilisateurs de cette trousse ont obtenu un résultat négatif. Probablement le laboratoire a coché la mauvaise interprétation dans la liste déroulante: le résultat quantitatif (3.32 IU/mL) se trouve en effet dans le range des résultats des autres utilisateurs.

En plus du laboratoire mentionné ci-dessus qui a inversé les 2 échantillons les 2 autres résultats négatifs pour les Ac HBc ont été obtenus avec les trousse LIAISON Anti-HBc (les 7 autres utilisateurs : résultats positifs) et Vitros Immunodiagnostic Products anti-HBc (les 7 autres utilisateurs : résultats positifs). Dans ces 2 cas les laboratoires ont également probablement coché la mauvaise interprétation dans la liste déroulante: les résultats quantitatifs (indices de respectivement <0.1 et 0.01) se trouve en effet dans le range des résultats des autres utilisateurs.

Le résultat positif pour l'Ag HBe Ag a été obtenu avec la trousse Cobas HBeAg. Les 13 autres utilisateurs de cette trousse ont obtenu un résultat négatif. Probablement le laboratoire a coché la mauvaise interprétation dans la liste déroulante: le résultat quantitatif (index 0.09) se trouve en effet dans le range des résultats des autres utilisateurs.

En plus du laboratoire mentionné ci-dessus qui a inversé les 2 échantillons l'autre résultat négatif pour les Ac HBe a été obtenu avec la trousse Atellica anti-HBe (les 9 autres utilisateurs : résultats positifs). Probablement le laboratoire a coché la mauvaise interprétation dans la liste déroulante: le résultat quantitatif (index >4.50) se trouve en effet dans le range des résultats des autres utilisateurs. Les laboratoires qui ont coché la mauvaise case pour les différents paramètres sont tous des labos différents.

Pour les trousse avec un nombre suffisant de participants (N ≥6) nous avons calculé la médiane, le minimum et le maximum (quand un résultat quantitatif était mentionné) (tableaux ci-dessous).

Tableau 6.1.10. Médiane, minimum et maximum pour l'Ag HBs pour l'échantillon IS/16642.

Trousse (unité)	N labos	Médiane	Minimum	Maximum	Cut-off
Architect HBsAg Qualitative (index s/co) ¹	14	465	335	526	≥ 1.0
Alinity i HBs Ag Qualitative II (index s/co)	20	399	309	1714	≥ 1.0
VIDAS HBs Ag Ultra (test value)	7	12.56	7.86	19.00	≥ 1.0
LIAISON XL HBsAg Quant (IU/mL)	8	6.5	5.2	8.9	≥ 0.05
Vitros Immunodiagnostic Products HBsAg (index s/co)	6	390	364	423	≥ 1.0
Cobas HBsAg II (index s/co) ²	28	292	210	328	≥ 1.0
Elecsys HbsAg II (index s/co)	28	294	202	345	≥ 1.0
Atellica HBs Ag II (index s/co) ³	11	913	700	990	≥ 1.0

¹ Le laboratoire qui a inversé les 2 échantillons a mentionné un index de 0.19

² En plus un laboratoire a mentionné un résultat de 12.20 IU/mL.

³ En plus 5 laboratoires ont mentionné un index >1000.

Tableau 6.1.11. Médiane, minimum et maximum pour les Ac totaux anti-HBc pour l'échantillon IS/16642.

Trousse (unité)	N labos	Médiane	Minimum	Maximum	Cut-off
Architect anti-HBc II (index s/co) ¹	15	9.15	7.07	10.50	≥ 1.0
Alinity i Anti-HBc II (index s/co)	20	7.79	4.47	8.49	≥ 1.0
Vitros Immunodiagnostic Products anti-HBc (index s/co) ²	6	0.02	0.01	0.06	Les échantillons avec un index ≤ 0.9 sont considérés comme « réactifs »
Cobas anti-HBc (index s/co) ³	22	0.010	0.007	0.090	Les échantillons avec un index ≤ 0.9 sont considérés comme « réactifs »
Elecsys anti-HBc (index s/co) ⁴	5	0.009	0.009	0.011	Les échantillons avec un index ≤ 0.9 sont considérés comme « réactifs »
Elecsys anti-HBc II (index s/co) ⁵	20	0.009	0.007	0.011	Les échantillons avec un index ≤ 0.9 sont considérés comme « réactifs »

¹ Le laboratoire qui a inversé les 2 échantillons a mentionné un index de 0.64

² En plus 2 laboratoires ont mentionné un résultat s/co <1. Le laboratoire qui a répondu « négatif » a mentionné un index de 0.01.

³ En plus un laboratoire a mentionné un résultat s/co de 125 et un laboratoire n'a pas donné de résultat quantitatif.

⁴ En plus un laboratoire a mentionné un résultat s/co de 0.

⁵ En plus un laboratoire a mentionné un résultat s/co s/co <0.8.

Il faut encore mentionner que:

- Pour la trousse LIAISON Anti-HBc 7 laboratoires ont mentionné un index <0.1 et un laboratoire un index <0.90. Le laboratoire qui a répondu « négatif » a mentionné un index <1
- Pour la trousse Atellica HBc Total, 14 laboratoires ont mentionné un index >8 et un laboratoire un index >10

Tableau 6.1.12. Médiane, minimum et maximum pour l'Ac Hbe pour l'échantillon IS/16642.

Trousse (unité)	N labos	Médiane	Minimum	Maximum	Cut-off
Architect anti-HBe (index s/co) ¹	7	0.03	0.02	0.05	Les échantillons avec un index ≤ 1.0 sont considérés comme « réactifs »
Alinity i Anti-HBe (index s/co)	8	0.03	0.01	0.04	Les échantillons avec un index ≤ 1.0 sont considérés comme « réactifs »
VIDAS HBe/anti-HBe (test vale) ²	18	0.01	0.01	0.02	Les échantillons avec un index ≤ 1.0 sont considérés comme « réactifs »
Cobas anti-HBe (index s/co) ³	11	0.002	0.002	0.030	Les échantillons avec un index ≤ 1.0 sont considérés comme « réactifs »
Elecsys anti-HBe (index s/co) ⁴	7	0.002	0.002	0.020	Les échantillons avec un index ≤ 1.0 sont considérés comme « réactifs »

¹ Le laboratoire qui a inversé les 2 échantillons a mentionné un index de 2.1

² En plus 6 laboratoires ont mentionné un résultat s/co de 0, un laboratoire <0.4 et 2 laboratoires n'ont pas donné de résultat quantitatif.

³ En plus 2 laboratoires ont mentionné un résultat s/co de 0 et un laboratoire n'a pas donné de résultat quantitatif.

⁴ En plus 2 laboratoires ont mentionné un résultat s/co de 0.

Il faut encore mentionner que:

- Pour la trousse LIAISON Anti-HBe, 5 laboratoires ont mentionné un index <0.1 et un laboratoire un index de 0.1
- Pour la trousse Atellica anti-HBe, 4 laboratoires ont mentionné un index >3.5, 5 laboratoires un index >4.5 et un laboratoire un index de 5

Un certain nombre de laboratoires ont mentionné ne pas effectuer certains tests en routine :

- Ag HBs et Ag HBs confirmations (mais bien 2^e HBS Ag, Ac HBs, Ac HBc, Ag HBe, Ac HBe) 1 labo
- Ac HBc (mais bien HBS Ag, Ag HBs, 2eAc HBc, Ag HBe, Ac HBe) 1 labo
- Ag HBe et Ac HBe (mais bien HBS Ag, Ac HBs Ac HBs) 3 labos
- Ac HBe (mais bien HBS Ag, Ac HBs, Ac HBc, Ag HBe) 1 labo
- Ac HBs (mais bien HBS Ag, Ac HBc, Ag HBe, Ac HBe) 1 labo

6.1.1.4.2. Echantillon IS/16686

Les résultats obtenus pour les différents paramètres pour l'échantillon IS/16686 sont présentés dans le tableau suivant.

Tableau 6.1.13. Résultats pour l'échantillon IS/16686.

	Ag HBs ¹	Ac HBs ²	Ac Tot Hbc ³	IgM Hbc	Ag HBe ⁴	Ac HBe ⁵
Positif	1	-	36	-	-	1
Borderline	-	-	3	-	-	-
Négatif	134	134	92	2	76	75
Total	135	134	131	2	76	76

¹ Les laboratoires qui ont effectué la détermination avec 2 méthodes ont obtenu un résultat négatif pour ces 2 méthodes,

² Le laboratoire qui a effectué la détermination avec 2 méthodes ont obtenu un résultat négatif pour ces 2 méthodes,

³ Les laboratoires qui ont effectué la détermination avec 2 méthodes ont tous obtenu soit un résultat positif soit un résultat négatif pour ces 2 méthodes,

⁴ Le laboratoire qui a effectué la détermination avec 2 méthodes a obtenu un résultat négatif pour ces 2 méthodes,

⁵ Le laboratoire qui a effectué la détermination avec 2 méthodes a obtenu un résultat négatif pour ces 2 méthodes,

Les résultats positifs pour l'AG HBs et les Ac HBe ont été obtenu par le laboratoire qui a inversé les 2 échantillons.

Nous avons analysé les résultats des Ac HBc par trousse. Cette analyse est présentée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6.1.14. Résultats pour les Ac HBc pour l'échantillon IS/16686 en fonction de la trousse utilisée.

Trousse	N labos	Positif	Borderline	Négatif
Architect anti-HBc II	16	1 ¹	+	15
Alinity i Anti-HBc II	20	-	-	20
Alinity s anti-HBc Reagent Kit	1	-	-	1
Unicel Dxl HBcAb	3	2	1	-
Access HBcAb	1	1	-	-
VIDAS anti-HBc Total II	3	3	-	-
LIAISON anti-HBc	8	6	1	1
Vitros Immunodiagnostic Products anti-HBc	7	7	-	-
Cobas anti-HBc	22	-	-	22
Cobas anti-HBc II	6	-	-	6
Elecsys anti-HBc II	21	-	-	21
Elecsys anti-HBc	6	-	-	6
Modular anti-HBc	2	-	-	2
ADVIA Centaur HBc Total	3	3	-	-
Atellica HBc Total	15	14	1	-

¹ Il s'agit du laboratoire qui a inversé les 2 échantillons.

Les différentes compagnies qui ont obtenu les résultats (faussement) positifs ont examiné l'échantillon. Vous trouverez ci-dessous leurs conclusions.

Diasorin

As conclusion we can therefore exclude a drift in performance for the assay LIAISON® anti-HBc, therefore the reported issue is likely related to the specific sample which shows a reactivity around our cut off value.

bioMérieux

We did not reproduced the issue (namely false positive results) when testing internal samples on the retain kit of VIDAS HBcT II lot 1009598670/230811-0 (customers' lot) during a previous investigation conducted in January 2023.

The root cause observed using VIDAS HBcT II reagent ref.30314 can be explained by the presence of interference such as the ones highlighted during the investigation.

It is written in VIDAS HBcT II package insert at section LIMITATIONS OF THE METHOD

“ Interference may be encountered with certain sera containing antibodies directed against reagent components. For this reason, assay results should be interpreted taking into consideration

the patient's clinical history and the results of any other tests performed". According to the information mentioned above, there is no reconsideration of the performance of VIDAS HBcT II ref.30314 lot 1009598670/230811-0.

Ortho Diagnostics

Multiple customers have contacted Global Services Organization at QuidelOrtho™ (previously known as Technical Solutions Center) to report discordant, reactive VITROS® AntiHBc (aHBc) results when testing a Sciensano external quality control (QC) fluid (reference IS/16686) using the VITROS® aHBc reagent on VITROS® XT 7600 Immunodiagnostic Systems. The issue has been documented under call reference numbers 32211979, 32212094 and 32212159. The determination was made that the most likely assignable cause of the events is due to an unknown sample related interferent in the Sciensano External QC Sample that affects the VITROS® aHBc method. This issue is isolated to the Sciensano External QC sample. The customers did not indicate that patient or donor samples were affected. There was no allegation of patient/donor harm. The investigation concluded that patient and donor results were not and could not be affected if the event were to reoccur and based on quality control data, there is no indication that the VITROS® XT7600 Integrated Systems or VITROS® aHBc reagent malfunctioned.

Analisis

Unfortunately, the exact cause for this issue could not be determined. However, no malfunction and no non-conformance could be detected in relation with this issue you reported. Sensitivity and specificity for the HBc Ab assay are 99.3% and 99.5% respectively. Despite the fact that such figures are the proof of a high-performance level, they also indicate that a very low rate of discordant results may be observed. Additionally, the Access HBc Ab results should be interpreted in light of the total clinical presentation of the patient, including: symptoms, clinical history, data from additional tests, and other appropriate information.

Siemens

Thank you for contacting us about the reactive results reported by Siemens Healthineers ADVIA Centaur and Atellica Solution customers using the Anti-Hepatitis B core Total (HBcT) assay for sample IS/16686 from your hepatitis B and C 2023/02 External Quality Assurance (EQA) scheme.

We appreciate you providing us with sample for investigation and the opportunity to provide feedback about these results. **We were able to duplicate the reactive HBcT results seen by our customers.**

The ADVIA Centaur and Atellica Solution HBcT immunoassay is a two-wash antigen bridging immunoassay in which a recombinant Hepatitis B core antigen (rHBcAg), coupled to a magnetic latex particle, is bridged, in the presence of anti-HBc IgG and IgM antibodies, to a different rHBcAg, coupled to acridinium ester. A direct relationship exists between the amount of antibody present in the sample and the RLU (Relative Light Unit) signal.

To determine if the positive HBcT result with sample IS/16686 was due to specific antigen interactions, **unlabeled rHBcAg was spiked, as a pretreatment**, into aliquots of sample IS/16686, and allowed to incubate prior to being assayed with our HBcT immunoassay. A specific interaction with a rHBcAg would bind antibody in the sample thus neutralizing the response when assayed and reducing the observed signal from the test method. This was first verified by spiking rHBcAg into a positive HBcT control which showed the expected reduction in the observed signal when tested with the HBcT assay. When an aliquot of sample IS/16686 was spiked with the first rHBcAg, the sample was effectively neutralized, recovering less than the assay cutoff of 0.50 Index. Similarly, when an aliquot of sample IS/16686 was spiked with the second rHBcAg, the sample was effectively neutralized, recovering less than the assay cutoff of 0.50 Index. An aliquot of sample IS/16686 was also spiked with a volume of buffer equal to that used in the antigen spiking experiments and the sample was not neutralized showing that the reduction of the observed signal was not due to a dilution of the sample. **The results of this study indicate the reactive HBcT result observed with sample IS/16686 is considered to be reactive based on a specific interaction of the sample toward both recombinant HBc antigens. This suggests that there are anti-HBc antibodies in sample IS/16686.**

Hepatitis B core antigen (HBcAg), found in liver cells, does not circulate in the bloodstream. However, IgM and IgG antibodies to HBcAg can be detected serologically in HBV-infected individuals. Anti HBc IgM is detectable first and remains detectable for approximately 6 months. Shortly after the IgM response, anti HBc IgG appears and can remain detectable indefinitely. The presence of anti HBc IgM is characteristic of acute infection, while the presence of anti HBc IgG is characteristic of chronic or recovered stages of HBV infection. Anti HBc Total assays detect both IgM and IgG anti HBc responses. Most often, levels of anti HBc will coincide with detectable levels of other HBV markers. Rarely, anti HBc may be the only detectable HBV marker. This may occur during the brief period when hepatitis B surface antigen (HBsAg) has been cleared from the bloodstream and before antibodies to hepatitis B surface antigen (anti HBs) become detectable. For this reason, the use of anti HBc

Total assays to detect acute infection is not recommended. Anti HBc Total assays should be used in conjunction with other marker assays to assess current or past exposure to HBV. 1,2,3,4

1. Gitlin N. Hepatitis B: diagnosis, prevention, and treatment. Clin Chem. 1997;43(8, pt 2):1500–1506.

2. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infection. Clin Microbiol Rev. 1999;12(2):351–366.

3. Vivek R. Treatment of hepatitis B. Clin Cornerstone. 2001;3(6):24–36.

4. Koff RS. Hepatitis B today: clinical diagnostic overview. Pediatr Infect Dis J. 1993;12(5):428–432.

Un certain nombre de laboratoires ont mentionné ne pas effectuer certains tests en routine :

- IgM HBc, Ag HBe, Ac HBe (mais bien Ag HBs, Ac HBs et Ac HBc)	1 labo
- Ag HBs, Ag HBe, Ac HBe, (mais bien 2 ^e Ag HBs, Ac HBs et Ac HBc)	1 labo
- Ac HBc, Ag HBe, Ac HBe (mais bien Ag HBs, Ac HBs)	1 labo
- Ag HBe, Ac HBe (mais bien Ag HBs, Ac HBs et Ac HBc)	32 labos
- Ag HBe (mais bien Ag HBs, Ac HBs, Ac HBc et Ac HBe)	3 labos
- Ac HBe (mais bien Ag HBs, Ac HBs, Ac HBc et Ag HBe)	3 labos
- Ac HBs (mais bien Ag HBs, Ac HBc Ag HBe et Ac HBe)	1 labo
- Ag HBe, Ac HBe (mais bien Ag HBs et Ac HBs)	1 labo
- Ac HBs (mais bien Ac HBs et Ac HBc)	1 labo
- Ac HBs, Ac HBc (mais bien Ag HBs)	1 labo
- Ag HBs Ac HBs, Ac HBc (les 3 seuls tests)	1 labo

6.1.2. HCV

6.1.2.1. Les échantillons

Comme déjà mentionné dans l'introduction les sérologies des HBV et HCV devaient être effectuées sur les mêmes échantillons.

Les résultats attendus pour l'hépatite C étaient:

IS/16642:
HCV: anticorps négatifs

IS/16686:
HCV: anticorps positifs

6.1.2.2. Les participants

135 laboratoires de biologie clinique belges ou luxembourgeois ont réalisé la sérologie de l'hépatite C.

Plusieurs laboratoires ont effectué plus d'un test par échantillon. Le tableau ci-dessous illustre le nombre de tests effectués par laboratoire.

Tableau 6.2.1. Nombre de tests effectués par échantillon pour les anticorps totaux anti-HCV.

Echantillon	1 test	2 tests	Total
S/16642	131	4	135
IS/16686	120	15	135

Un laboratoire a effectué sur les 2 échantillons uniquement un test blot. Trois laboratoires ont effectué un test blot en plus d'un test ELISA pour l'échantillon IS/16686.

Les laboratoires ont donc effectué 139 tests sur l'échantillon IS/16642 et 150 tests sur l'échantillon IS/16686.

6.1.2.3. Réactifs utilisés

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

Tableau 6.2.2. Réactifs utilisés dans la détermination des Ac anti-HCV.

Fabricant	Réactif	IS/16642	IS/16686
Abbott	Architect HCV	16	16
	Alinity i Anti-HCV	20	21
	Alinity s anti-HCV Reagent Kit	1	1
bioMérieux	Vidas anti-HCV	3	9
BioRad	Access HCV Ab Plus sur l'appareil Unicel DxI 800 ¹	4	4
	Monolisa HCV Ag-Ab ULTRA Assay	-	1
Diasorin	Liaison XL Murex HCV Ab	6	6
Fujirebio	Innolia HCV score ²	1	3
Mikrogen	recomLine HCV IgG	-	1
Ortho Diagnostics	Vitros Immunodiagnostic Products anti-HCV	7	7
Roche	Cobas e anti-HCV II	31	31
	Cobas e anti-HCV	4	4
	Elecsys anti-HCV II	24	24
	Elecsys anti-HCV	1	1
	Modular anti-HCV II	1	1
	Modular anti-HCV	1	1
Siemens	ADVIA Centaur HCV	3	3
	Atellica HCV	16	16
Total		139	150

¹ Cet appareil est produit par la firme Analis Beckman

6.1.2.4. Résultats

6.1.2.4.1. L'échantillon IS/16642

133 laboratoires ont obtenu un résultat négatif avec toutes les méthodes utilisées. Deux laboratoires ont obtenu un résultat positif. Un de ces deux laboratoires a inversé les 2 échantillons (il s'agit du laboratoire déjà mentionné en l'HBV).

Deux laboratoires qui effectuent 2 tests ont mentionné n'effectuer qu'un de ces 2 tests en routine. Un laboratoire n'effectuerait le test pas en routine non plus.

6.1.2.4.2. L'échantillon IS/16686

132 laboratoires ont obtenu un résultat positif avec toutes les méthodes utilisées. Deux laboratoires ont obtenu un résultat positif. Un de ces trois laboratoires a inversé les 2 échantillons (cfr. supra).

Pour les trousse avec un nombre suffisant de participants ($N \geq 6$), nous avons calculé la médiane, le minimum et le maximum (quand un résultat quantitatif était mentionné) (tableau ci-dessous).

Tableau 6.2.3. Médiane, minimum et maximum pour les Ac HCV pour l'échantillon IS/16686.

Fabricant	Réactif	N labos	Médiane	Minimum	Maximum	Cut-off
Abbott	Alinity i Anti-HCV ¹ (index s/so)	21	17.91	15.96	19.43	≥ 1.0
	Architect HCV ² (index s/so)	15	16.95	13.72	20.21	≥ 1.0
bioMérieux	Vidas anti-HCV (index s/so)	9	30.66	23.50	39.08	≥ 1.0
Diasorin	Liaison XL Murex HCV Ab (index s/so)	6	10.5	9.5	11	≥ 1.0
Ortho Diagnostics	Vitros Immunodiagnostic Products anti-HCV ³ (index s/so)	6	26.6	23.5	32.5	≥ 1.0
Roche	Cobas e anti-HCV II ⁴ (index s/so)	30	45.00	33.02	65.82	≥ 1.0
	Elecsys anti-HCV II (index s/so)	24	40.40	31.39	64.40	≥ 1.0

1 Le laboratoire qui a donné l'interprétation « négatif » pour cette trousse a mentionné un index de 16.72.

2 Le laboratoire qui a donné l'interprétation « négatif » pour cette trousse est le laboratoire qui a inversé les 2 échantillons et qui a mentionné un index de 0.11.

3 En plus le laboratoire qui a donné l'interprétation « négatif » pour cette trousse a mentionné un index < 0.1 .

4 En plus un laboratoire n'a pas mentionné de résultat quantitatif.

Il reste à mentionner que pour la trousse Atellica HCV:

- 14 laboratoires ont mentionné un index > 11
- 1 laboratoire trousse a mentionné un index de 12
- 1 laboratoire trousse a mentionné un index > 12

Un laboratoire qui effectue 2 tests a mentionné n'effectuer qu'un de ces 2 tests en routine. Un laboratoire n'effectuerait pas le test en routine non plus.

6.1.3. INTERPRÉTATIONS POUR LES ÉCHANTILLONS IS/16642 ET IS/16686

A l'occasion de cette enquête nous avons demandé aux laboratoires pour chacun des échantillons d'interpréter l'HBV et l'HCV ensemble.

Les interprétations attendues étaient:

IS/16642 : « Profil sérologique suggérant une infection causée par le virus de l'hépatite B; il n'existe aucune évidence pour une infection par le virus de l'hépatite C ».

S/16686 : « Aucune évidence pour une infection par le virus de l'hépatite B, ni pour une immunité au virus de l'hépatite B; sérologie compatible soit avec une infection active par HCV (chronique) soit avec un contact avec l'HCV dans le passé. Des tests complémentaires sont indiqués pour faire la distinction entre les deux ».

Le laboratoire qui n'a pas effectué la sérologie de l'hépatite B a donné les interprétations suivantes:

IS/16642: « Profil sérologique suggérant une infection causée par le virus de l'hépatite B. Une confirmation est souhaitée par la détermination des AchBc, AgHBe, Achbe et charge virale HBV ».

IS/16686: « Aucune évidence pour une infection par le virus de l'hépatite B, ni pour une immunité contre le virus de l'hépatite B. Une confirmation est souhaitée par la détermination des AchBc, AgHBe, Achbe pour s'assurer que la sérologie HBV est négative dans son ensemble car don de plasma ».

Le laboratoire qui n'a pas effectué la sérologie de l'hépatite C a donné les interprétations suivantes:

IS/16642: « Il n'existe aucune évidence pour une infection par le virus de l'hépatite C ».

IS/16686: « Sérologie compatible soit avec une infection active par HCV (chronique) soit avec un contact avec l'HCV dans le passé. Des tests complémentaires sont indiqués pour faire la distinction entre les deux. Une confirmation est souhaitée par la détermination de HCV PCR ».

Un laboratoire n'a pas donné d'interprétation pour l'échantillon IS/16642 et 3 laboratoires n'en ont pas donné pour l'échantillon IS/16686.

6.1.3.1. L'échantillon S/16642

6.1.3.1.1. L'interprétation proprement dite

La majorité des laboratoires a choisi l'interprétation « Profil sérologique suggérant une infection causée par le virus de l'hépatite B; il n'existe aucune évidence pour une infection par le virus de l'hépatite C ». Quelques laboratoires ont choisi une autre interprétation.

Un aperçu des interprétations est repris dans le tableau suivant:

Tableau 6.3. 1. Interprétation pour l'échantillon IS/16642.

Interprétation	N labos
Profil sérologique suggérant une infection causée par le virus de l'hépatite B; il n'existe aucune évidence pour une infection par le virus de l'hépatite C	131
Profil sérologique suggérant une infection causée par le virus de l'hépatite B; sérologie compatible soit avec une infection active par HCV (chronique) soit avec un contact avec l'HCV dans le passé. Des tests complémentaires sont indiqués pour faire la distinction entre les deux. ¹	1
Aucune évidence pour une infection par le virus de l'hépatite B, ni pour une immunité au virus de l'hépatite B; sérologie compatible soit avec une infection active par HCV (chronique) soit avec un contact avec l'HCV dans le passé. Des tests complémentaires sont indiqués pour faire la distinction entre les deux. ²	1
Total	133

¹ Résultats analytiques de ce labo: AgHBs, AcHBc, Ac HBe et Ac HCV positif; Ac HBs et Ag HBe: négatif.

² Résultats analytiques de ce labo: AgHBs, Ac HBs, Ac HBs, Ag HBe et Ac HBe négatif; Ac HCV positif (il s'agit du laboratoire qui a inversé les 2 échantillons).

6.1.3.1.2. Les remarques pour les interprétations

121 laboratoires ont donné une remarque pour l'interprétation attendue « Profil sérologique suggérant une infection causée par le virus de l'hépatite B; il n'existe aucune évidence pour une infection par le virus de l'hépatite C ».

Le tableau suivant reprend ces remarques.

Tableau 6.3.2. Remarques pour l'échantillon IS/16642, données par les laboratoires ayant fourni l'interprétation « Profil sérologique suggérant une infection causée par le virus de l'hépatite B; il n'existe aucune évidence pour une infection par le virus de l'hépatite C ».

Remarque	N labos
Une confirmation est souhaitée par test(s) complémentaire(s)	59
Une confirmation est souhaitée par un prélèvement ultérieur	9
Une confirmation est souhaitée par un prélèvement ultérieur et une PCR HBV	2
Une confirmation n'est pas nécessaire	51
Total	121

Le tableau ci-dessous reprend les tests complémentaires proposés par les laboratoires.

Tableau 6.3.3. Tests complémentaires proposés par les laboratoires ayant fourni l'interprétation « Profil sérologique suggérant une infection causée par le virus de l'hépatite B; il n'existe aucune évidence pour une infection par le virus de l'hépatite C ».

Test	N labos
Tests moléculaires pour HBV	39
Tests moléculaires pour HBV + Ag HBe + Ac HBe	9
Tests moléculaires pour HBV + suivi de la sérologie	2
Tests moléculaires pour HBV + confirmation de l'Ag HBs	1
IgM HBC + Ag HBe + Ac HBe	1
Ag HBe + Ac HBe	2
confirmation de l'Ag HBs	4
Suivi de l'apparition des Ac anti-HBs et disparition de l'Ag HBe	1
Total	59

6.1.3.2. L'échantillon IS/16686

6.1.3.2.1. L'interprétation proprement dite

La majorité des laboratoires a choisi l'interprétation « Aucune évidence pour une infection par le virus de l'hépatite B, ni pour une immunité au virus de l'hépatite B; sérologie compatible soit avec une infection active par HCV (chronique) soit avec un contact avec l'HCV dans le passé. Des tests complémentaires sont indiqués pour faire la distinction entre les deux ».

La plupart des laboratoires qui ont obtenu un résultat (faux) positif pour les Ac HBc ont choisi une autre interprétation.

Tableau 6.3.4. Interprétation pour l'échantillon S/16686.

Interprétation	N labos
Aucune évidence pour une infection par le virus de l'hépatite B, ni pour une immunité au virus de l'hépatite B; sérologie compatible soit avec une infection active par HCV (chronique) soit avec un contact avec l'HCV dans le passé. Des tests complémentaires sont indiqués pour faire la distinction entre les deux.	104
Immunité par infection naturelle par le virus de l'hépatite B ; sérologie compatible soit avec une infection active par HCV (chronique) soit avec un contact avec l'HCV dans le passé. Des tests complémentaires sont indiqués pour faire la distinction entre les deux. ¹	8
Profil sérologique suggérant une infection causée par le virus de l'hépatite B; sérologie compatible soit avec une infection active par HCV (chronique) soit avec un contact avec l'HCV dans le passé. Des tests complémentaires sont indiqués pour faire la distinction entre les deux. ²	6
Profil sérologique suggérant une infection causée par le virus de l'hépatite B; il n'existe aucune évidence pour une infection par le virus de l'hépatite C ³	2
infection naturelle par le virus de l'hépatite B ancienne possible ; sérologie compatible soit avec une infection active par HCV (chronique) soit avec un contact avec l'HCV dans le passé. Des tests complémentaires sont indiqués pour faire la distinction entre les deux. ⁴	1
Positivité isolée des Ac HBc (sans antigènes ou anticorps de surface). L'échantillon serait envoyé pour déterminer les Ag et Ac HBe. Une sérologie "Core only" (Ac HBc) est possible dans la période fenêtre d'une infection aiguë (Ags et/ou Age déjà négatifs, les Ac correspondant HBs/HBe pas encore détectable) – des années après convalescence d'une infection par HBV (Acs/Ace devenus indétectablement bas) – infection occulte chronique par HBV (Ags devenu indétectablement bas, réplication à bas niveau d'HBV) - HBV sAg escape mutant (mutation de l'Ags, ne plus détectable par test de routine) – rarement suite d'un test faux positif des Ac HBc. La distinction peut être effectuée par une détermination de l'ADN HBV, mais ce test n'est pas remboursé dans ces conditions. Demande d'échantillon de contrôle avec informations cliniques. Corréler avec l'historique et les paramètres hépatiques. + sérologie compatible soit avec une infection active par HCV (chronique) soit avec un contact avec l'HCV dans le passé. Des tests complémentaires sont indiqués pour faire la distinction entre les deux. ⁵	1
HCV infection active ou contact passé (PCR conseillée pour faire la distinction). HBV : Tableau compatible avec : une interférence d'anticorps aspécifiques (anticorps anti-HCV), une convalescence d'une hépatite B récente, un antécédent lointain d'hépatite B avec disparition des AC anti-HBs, ou un porteur chronique du HBV à faible dose ⁶	1
Sérologie hépatite B, DD: résultat faux positif (réaction aspécifique), infection occulte, infection très ancienne dans le passé, infection avec mutant, co-infection hépatite C, période fenêtre d'une phase aiguë. Sérologie compatible soit avec une infection active par HCV (chronique) soit avec un contact avec l'HCV dans le passé. Des tests complémentaires sont indiqués pour faire la distinction entre les deux. ⁷	1
Probablement des Ac anti Hbc non spécifiques. à contrôler. HCV positive ⁸	1
Probablement une interférence d'anticorps aspécifiques, un antécédent lointain d'hépatite B. ou rarement un porteur chronique d'HBV avec Ag HBs non détectable ⁹	1
Profil sérologique suggérant une infection ancienne causée par le virus de l'hépatite B ou faux positif ; sérologie compatible soit avec une infection active par HCV (chronique) soit avec un contact avec l'HCV dans le passé. Des tests complémentaires sont indiqués pour faire la distinction entre les deux. ¹⁰	1
. Sérologie compatible soit avec une infection active par HCV (chronique) soit avec un contact avec l'HCV dans le passé. Des tests complémentaires sont indiqués pour faire la distinction entre les deux. 'Core-only' HBV? Différentes possibilités: 1. Test anti-HBc faux positif? 2. Après une convalescence durant des années d'une infection par HBV (infection éliminée, donc pas d'HBV chronique): les titres anti-HBs et anti-HBe descendent à un niveau indétectable, d'où seulement les anti-HBc sont encore positifs. 3. Période fenêtre entre la négativation de l'Ag HBs et/ou l'AgHBe d'un côté et la positivation des anticorps anti-HBs et/ou anti-HBe de l'autre côté. 4. Infection HBV chronique avec une réplication à bas niveau: l'AgHBs est indétectable, l'ADN HBV DNA est faiblement positif 5. Virus mutant avec une autre forme d'Ag HBs qui ne peut pas être détecté dans l'analyse (mais qui est donc bien présent). ¹¹	1
Sérologie compatible soit avec une infection active par HCV (chronique) soit avec un contact avec l'HCV dans le passé. Anticorps Hepatitis B core isolés, les causes possibles sont; - infection par HBV dans le passé (guéri) (les Ac HBs sont descendus en-dessous de la limite de détection. – résultat faux positif (réaction croisée avec les Ac HCV possible) – période fenêtre après infection récente (l'Ag HBs n'est plus détectable et les Ac HBs ne le sont pas encore). Moins probable si transaminase normale. – infection par HBV masquée. Demande de contrôle des Ag HBs, Ac HBs, Ac HBc après 1 mois si l'anamnèse n'indique pas une infection par HBV dans le passé. Si anti-HBc isolés persistants, compléter l'analyse	1

éventuellement avec une PCR HBV ou un challenge vaccinale HBV: en cas d'une infection HBV dans le passé, on s'attend à une réponse anamnétique avec détection de niveaux protecteurs des anti-HBs 1 mois après 1administration unique du vaccin. ¹²	
Sérologie compatible soit avec une infection active par HCV (chronique) soit avec un contact avec l'HCV dans le passé. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer la présence d'anti-HBc (interférence, passif post transfusion, fenêtre ac/ag Hbs négatif) ¹³	1
Les Ac anti HBcore sont confirmés positifs: « Immunité par infection naturelle par le virus de l'hépatite B; sérologie compatible soit avec une infection active par HCV (chronique) soit avec un contact avec l'HCV dans le passé. Des tests complémentaires sont indiqués pour faire la distinction entre les deux. ». Par contre, si les anti HBcore ne sont pas confirmés (considéré alors comme faux positif): « Aucune évidence pour une infection par le virus de l'hépatite B, ni pour une immunité contre le virus de l'hépatite B; sérologie compatible soit avec une infection active par HCV (chronique) soit avec un contact avec l'HCV dans le passé. Des tests complémentaires sont indiqués pour faire la distinction entre les deux. » ¹⁴	1
Total	131

¹ Résultats analytiques de ces labos:

4 labos: Ag HBs, Ac HBs, Ag HBe et Ac HBe négatif; Ac HBc et Ac HCV: positif.

4 labos: Ag HBs et Ac HBs négatif; Ac HBc et Ac HCV: positif.

² Résultats analytiques de ces labos:

3 labos: Ag HBs, Ac HBs, Ag HBe et Ac HBe négatif; Ac HBc et Ac HCV: positif.

3 labos: Ag HBs et Ac HBs négatif; Ac HBc et Ac HCV: positif.

³ Résultats analytiques de ces labos:

1 labo: Ac HBs, Ag HBe et Ac HCV négatif; Ag HBs, Ac HB et, Ac HBe: positif. (Il s'agit du laboratoire qui a inversé les 2 échantillons)

1 labo: Ag HBs, Ac HBs, Ac HBc, Ag HBe et Ac HBe négatif; Ac HCV: positif. (Il est possible que ce laboratoire a coché la mauvaise case lors de l'interprétation)

⁴ Résultats analytiques de ce labo: Ag HBs, Ac HBs, Ag HBe et Ac HBe négatif; Ac HBc et Ac HCV: positif.

⁵ Résultats analytiques de ce labo: Ag HBs et Ac HBs négatif; Ac HBc et Ac HCV: positif.

⁶ Résultats analytiques de ce labo: Ag HBs, Ac HBs, Ag HBe et Ac HBe négatif; Ac HBc et Ac HCV: positif.

⁷ Résultats analytiques de ce labo: Ag HBs et Ac HBs négatif; Ac HBc et Ac HCV: positif.

⁸ Résultats analytiques de ce labo: Ag HBs et Ac HBs négatif; Ac HBc et Ac HCV: positif.

⁹ Résultats analytiques de ce labo: Ag HBs, Ac HBs, Ag HBe et Ac HBe négatif; Ac HBc et Ac HCV: positif.

¹⁰ Résultats analytiques de ce labo: Ag HBs g, Ac HBs, Ag HBe et Ac HBe négatif; Ac HBc borderline; Ac HCV: positif.

¹¹ Résultats analytiques de ce labo: Ag HBs, Ac HBs, Ag HBe et Ac HBe négatif; Ac HBc et Ac HCV: positif.

¹² Résultats analytiques de ce labo: Ag HBs et Ac HBs négatif; Ac HBc et Ac HCV: positif.

¹³ Résultats analytiques de ce labo: Ag HBs, Ac HBs, Ag HBe et Ac HBe négatif; Ac HBc et Ac HCV: positif.

¹⁴ Résultats analytiques de ce labo: Ag HBs et Ac HBs négatif; Ac HBc et Ac HCV: positif.

En ce qui concerne les laboratoires qui ont obtenu un résultat (faux) positif pour les Ac HBc, nous constatons que:

- 11 laboratoires ont donné l'interprétation attendue
- 24 laboratoires ont donné une autre l'interprétation (comme repris dans le tableau ci-dessus)
- 2 laboratoires n'ont pas donné d'interprétation

En ce qui concerne les laboratoires qui ont obtenu un résultat (faux) borderline pour les Ac HBc, nous constatons que:

- 1 laboratoire a donné l'interprétation attendue
- 2 laboratoires ont donné une autre l'interprétation (comme repris dans le tableau ci-dessus)

6.1.3.2.2. Les remarques pour les interprétations

92 laboratoires ont formulé une remarque pour l'interprétation « Aucune évidence pour une infection par le virus de l'hépatite B, ni pour une immunité au virus de l'hépatite B; sérologie compatible soit avec une infection active par HCV (chronique) soit avec un contact avec l'HCV dans le passé. Des tests complémentaires sont indiqués pour faire la distinction entre les deux ».

Le tableau suivant reprend ces remarques.

Tableau 6.3.5. Remarques pour l'échantillon S/16686 données par les laboratoires ayant fourni l'interprétation « Aucune évidence pour une infection par le virus de l'hépatite B, ni pour une immunité au virus de l'hépatite B; sérologie compatible soit avec une infection active par HCV (chronique) soit avec un contact avec l'HCV dans le passé. Des tests complémentaires sont indiqués pour faire la distinction entre les deux ».

Remarque	N labos
Une confirmation est souhaitée par test(s) complémentaire(s)	83
Une confirmation est souhaitée par un prélèvement ultérieur	3
Ac HBcore positifs isolés: faux positifs possible? A contrôler avec un nouveau prélèvement.	1
Une confirmation n'est pas nécessaire	5
Total	92

Le tableau ci-dessous reprend les tests complémentaires proposés par les laboratoires.

Tableau 6.3.6. Complémentaires proposés par les laboratoires ayant fourni l'interprétation « Aucune évidence pour une infection par le virus de l'hépatite B, ni pour une immunité au virus de l'hépatite B; sérologie compatible soit avec une infection active par HCV (chronique) soit avec un contact avec l'HCV dans le passé. Des tests complémentaires sont indiqués pour faire la distinction entre les deux » pour l'échantillon IS/16686.

Test	N labos
Tests moléculaires pour HCV	68
Tests blot pour HCV	2
Tests moléculaires et tests blot pour HCV	1
Contrôle sérologie HCV	3
Contrôle sérologie HCV et tests moléculaires pour HCV	5
Tests moléculaires pour HCV et contrôle sérologie HBV (HBcAs)	3
Contrôle sérologie HCV et tests moléculaires pour HCV et contrôle sérologie HBV (Ac HBc)	1
Total	83

6.1.4. COMMENTAIRE SUR L'ENQUÊTE HBV ET HCV

6.1.4.1. Echantillon IS/16642

Pour l'échantillon IS/16642 les informations cliniques indiquaient une hépatite active (virale), et il existait des facteurs de risque aussi bien pour l'HCV que l'HBV. Le profil sérologique obtenu indiquait une infection chronique active d'HBV qui est AgHBe négative.

En général les résultats sont satisfaisants. A un laboratoire près (inversion des échantillons) l'AgHBs a été retrouvé positif. Les valeurs des AgHBs étaient dans toutes les trousse nettement au –dessus du cut-off pour positivité, avec des valeurs médianes qui étaient au moins 100x plus élevés (l'exception de la trousse Vidas) pour les réactifs les plus utilisés.

C'est rassurant à savoir que 134/135 laboratoires ont trouvé l'AgHBs positif et qu'ils l'ont rapporté comme tel. Il n'y a donc aucune infection par HBV qui a été ratée au dépistage. En plus les 7 tests de confirmation effectués étaient adéquats. Il est à noter d'une part le nombre de confirmation de l'AgHBs très limité, et d'une autre part en général que le test de confirmation utilise idéalement d'autres antigènes que ceux utilisés dans le test de dépistage. On peut se demander quelle est la plus-value d'un test de confirmation AgHBs en cas d'un résultat tellement clair du test de dépistage. Les résultats obtenus pour le statut AgHBe sont comme attendus: à un laboratoire près (probablement à cause d'un problème administratif) tous les laboratoires qui testent l'AgHBe en routine en cas de positivité d'AgHBs ont rapporté ce paramètre correctement comme négatif. En plus les résultats de AcHBc sont comme il faut. Au total 3 résultats incorrects ont été transmis (1 inversion d'échantillons et 2 erreurs logistiques probablement dues à une inadvertance administrative).

L'utilisation limitée des analyses des IgM anti-HBc (n=3 pour IS/16642 devient également claire à l'occasion de cette EEQ. Les anti-HBc IgM sont des bons marqueurs: la positivité est l'indicateur d'une infection récente par HBV (< 6 mois). En cas d'un dépistage AgHBs qui s'avère positif, la combinaison des anti-HBc totaux positifs avec les IgM anti-HBc positifs, peut faire conclure à une infection aiguë. Tandis qu'un résultat positif pour les anti-HBc totaux, en combinaison des anti-HBc IgM négatifs fait suspecter une infection chronique.

En ce qui concerne la sérologie HCV, la majorité des laboratoires a obtenu un résultat négatif correct (133/135), un laboratoire a obtenu un résultat faux positif et un laboratoire a inversé les échantillons. Les interprétations proprement dites étaient toutes les 135 correctes en fonction des résultats obtenus par les laboratoires. Les remarques concernant les tests supplémentaires dépendent évidemment des tests sérologiques effectués en interne, mais le clinicien jugera avec ces résultats chez un nouveau patient qu'une détermination de la virémie par recherche de l'ADN HBV est nécessaire.

6.1.4.2. Echantillon IS/16686

Il est à remarquer pour le deuxième échantillon, la détection fréquente d'anticorps (faux-) positifs anti-HBc (totaux) à savoir par 36 participants et de plus 3 laboratoires ont détecté des anti-HBc borderline. Beaucoup de laboratoires ont fait de leur mieux pour donner une interprétation correcte avec mention d'un large diagnostic différentiel dans le commentaire.

Dans le cas d'un profil « anti-HBcore only » on ne peut pas rendre à la légère, vu que cela peut avoir des conséquences cliniques. Dans un tel cas, une détermination des HBc-IgM qui s'avère négatif pourrait déjà quasi exclure une infection aiguë par HBV. Une sérologie de suivi avec PCR HBV est l'option la plus sûre.

On ne peut évidemment pas considérer à la légère un profil « anti-HBcore only », étant donné qu'il peut avoir des conséquences cliniques. Dans un tel cas la bonne manière de procéder (surtout en cas d'une valeur anti-HBcore faible) est d'effectuer une détermination de seconde ligne indépendante des anti-HBc, et de contrôler de cette façon, s'il existe une réaction croisée non-spécifique. Si ce test de seconde ligne s'avère également positif/réactif, une détermination supplémentaire négative des IgM anti-HBc pourrait déjà quasi exclure une infection aiguë à HBV.

Chez des nouveaux patients ou des hôtes immunodéprimés une recherche de l'ADN d'HBV par PCR serait indiquée dans ce setting pour exclure avec certitude une infection furtive d'HBV, mais ici on se heurte aux limites dans les indications remboursées qui sont malheureusement toutes basées sur la positivité AgHBs. Une sérologie de suivi (avec ou sans PCR HBV) tous les 6 à 12m peut être intéressante chez des groupes à risque, de concert avec le dosage des enzymes hépatiques.

Des réponses d'anticorps contre chacune des protéines HBV peuvent être détectés dans les sérums humains suite à une infection par HBV¹. Après résolution de l'infection transitoire d'HBV les anticorps anti-HBc persisteront plus longtemps que les autres marqueurs d'HBV et pour cette raison les anti-HBc sont les marqueurs les plus universels à des fins diagnostiques et épidémiologiques. Le profil sérologique « anti-HBc only » peut être associé à: (i) un transfert passif des anti-HBc; (ii) une infection HBV récente primaire où l'HBsAg a déjà disparu et les anti-HBs ne sont pas encore détectables; (iii) une infection HBV où l'HBsAg n'est pas détectable à cause des souches mutantes; (iv) la suppression de la répllication du HBV suite à une interférence avec d'autres virus, principalement HCV et le virus d'hépatite delta (HDV) ou une réponse immunologique amoindrie suite à une infection de VIH; (v) une réaction croisée avec un anticorps non spécifique; (vi) une infection dans le passé avec perte d'anti-HBs détectables; (vii) une infection HBV persistante dans laquelle l'HBsAg n'est pas détectable à cause d'une virémie très basse, actuellement classé comme une infection cachée à HBV^{2,3,4,5,6,7}.

En cas d'un résultat des anticorps HCV nettement positif (comme dans cet échantillon) une interférence/réaction croisée au niveau du test anti-HBc est le plus probable dans cette EEQ.

Les firmes ont réagi de façon limitée aux échantillons envoyés. En cas de réponse, ils réfèrent à un « interférant inconnu ».

Références

1. Manzini P, Giroto M, Borsotti R, et al. Italian blood donors with anti-HBc and occult hepatitis B virus infection. *Haematologica*. 2007;92:1663–70.
2. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2008;49:652–

3. Kleinman S, Kuhns M, Todd D, et al. Frequency of HBV DNA detection in US blood donors testing positive for the presence of anti-HBc: implications for transfusion transmission and donor screening. *Transfusion*. 2003;43:696–704.
4. Kuhns M, Bush M. New strategies for blood donors screening for hepatitis B virus: Nucleic acid testing versus immunoassay methods. *Mol Diag Ther*. 2006;10:77–91.
5. Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, et al. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. *Hepatology*. 2000;31:488–95.
6. Weber B, Melchior W, Gehrke R, et al. Hepatitis B virus markers in anti-HBc only positive individuals. *J Med Virol*. 2001;64:312–9.
7. Gessoni G, Beggio S, Barin P, Favarato M, Galli C, Valverde S, Boscolo Nata M, Salvadego MM, Marchiori G. Significance of anti-HBc only in blood donors: a serological and virological study after hepatitis B vaccination. *Blood Transfus*. 2014 Jan; 12(Suppl 1): s63–s68

M. Reynders, AZ ST-Jan, Brugge

6.2. Antigène Legionella

6.2.1. LES ÉCHANTILLONS

Il y avait 2 échantillons d'urine pour la recherche de l'antigène Legionella, Ag/19884 et Ag/19908. L'échantillon Ag/19884 était négatif et l'échantillon Ag/19908 positif. L'échantillon Ag/19908 a déjà été envoyé lors des enquêtes 2015/1 (sous le numéro Ag/12973) et 2010/2 (sous le numéro Ag/10118).

Les échantillons étaient accompagnés des informations cliniques suivantes:

Ag/19884: Un homme de 78 ans, qui est récemment retourné de la Costa del Sol espagnole, se présente chez son généraliste avec une fièvre et un syndrome grippal. Sa saturation d'oxygène est à 97%.

Ag/19908: Un homme de 78 ans, qui réside dans une maison de soins et de repos, se présente aux Urgences avec une pneumonie grave. La CRP est à 298 mg/L.

6.2.2. LES PARTICIPANTS

109 laboratoires ont introduit leurs résultats : il s'agit de 108 laboratoires cliniques (sur 110 inscrits soit 98.2%) et un laboratoire de firme. Ce dernier n'est pas pris en compte dans l'analyse des résultats. Il a utilisé la trousse Legionella K-set (Coris Bioconcept) avec des résultats corrects pour les 2 échantillons.

Sur les 2 échantillons 107 laboratoires ont effectué 1 test et 1 laboratoire 2 tests. Au total les laboratoires ont donc effectué 109 tests sur les 2 échantillons.

6.2.3. RÉACTIFS UTILISÉS

Le tableau suivant reprend le nombre d'utilisateurs par trousse de réactifs.

Tableau 6.2.1. Réactifs utilisés pour les tests pour la détection de l'antigène Legionella.

Fabricant	Réactif	Ag/19884	Ag/19908
Abbott	Binax Now Legionella Urinary Ag test	97	97
Aidian	Standard F Legionella Ag FIA	1	1
All Test (verdelier AKSA Medical)	Legionella pneumophila Rapid Test Cassette	3	3
Coris Bioconcept	Legionella K-Set	3	3
	Legionella V-test	1	1
IVD Research Inc	Legionella Urinary Ag Lateral Flow (LUA-LF)	1	1
Meridian	Tru Legionella	2	2
Quidel	Sofia Legionella FIA	1	1
Total		109	109

6.2.4. RÉSULTATS

6.2.4.1. Echantillon Ag/19884

Tous les laboratoires ont obtenu un résultat négatif (le laboratoire qui a utilisé deux trousse, a obtenu des résultats négatifs pour ces 2 trousse).

Les réponses concernant l'interprétation sont reprises dans le tableau suivant.
Un laboratoire n'a pas donné d'interprétation.

Tableau 6.2.2. Interprétations pour l'échantillon Ag/19884 (Ag Legionella).

Interprétation	N labos
Négatif	100
Positif (visuellement et/ou reader) ¹	1
Des tests supplémentaires sont nécessaires	6
Total	107

¹ Résultat analytique de ce laboratoire: négatif (il est possible que le laboratoire a coché la mauvaise interprétation dans la liste déroulante).

Les tests supplémentaires mentionnés par les laboratoires sont repris dans le tableau suivant.

Tableau 6.2.3. Tests supplémentaires pour l'échantillon Ag/19884 (Ag Legionella).

Tests supplémentaires	N labos
PCR sur un échantillon respiratoire	3
PCR + culture sur un échantillon respiratoire	1
L'antigène urinaire de <i>L. pneumophila</i> séro groupe 1 n'a pas été détecté. Les autres sérogroupes et espèces de <i>Legionella</i> ne sont pas adéquatement recherché avec ce test. Un examen complémentaire des sécrétions respiratoires est conseillé s'il y a une suspicion clinique d'une infection par <i>Legionella</i> .	1
Pas mentionné	1
Total	6

Plusieurs laboratoires qui ont donné l'interprétation « négatif », ont donné une remarque dans le champ de « texte libre »:

- S'il y a une forte suspicion d'une infection par *Legionella*, le test d'antigène négatif est insuffisant pour exclure une légionellose étant donné que seul *L. pneumophila* séro-groupe 1 est recherché. En consultation avec le médecin prescripteur une culture et une PCR peuvent être effectués sur un échantillon respiratoire. En plus nous proposerions d'effectuer un panel respiratoire et de prélever des hémocultures aveugles.
- Faire PCR *Legionella* sp. sur prélèvement des voies respiratoires inférieures en cas de doute
- En cas de forte suspicion clinique (séjours dans un hôtel avec plusieurs cas, évolution clinique péjorative...), une culture ou une PCR sur prélèvement respiratoire peut être réalisée.
- Si suspicion clinique et détérioration respiratoire ultérieure: *Legionella* PCR / multiplex respiratoire complémentaire
- Sur base de la règle diagnostique 104 la recherche des Antigènes *Legionella* ne peut se réaliser que chez des patients de plus de 18 ans ET hospitalisés. Le patient de l'échantillon 19884 se présentant chez son Médecin Généraliste, ce test ne peut être réalisé chez un patient non hospitalisé s'il n'est pas prescrit par un spécialiste.
- Mais au vu du contexte clinique n'aurait pas dû être réalisés.
- Facturation INAMI uniquement si médecin spécialiste et patient hospitalisé.
- Données cliniques insuffisantes pour statuer définitivement de la nécessité d'un test antigénique *Legionella*/Pneumocoque (contexte épidémiologique, contact avec sources d'eau thermales, ...). Notion durée ? (Récemment?)

92 laboratoires détermineraient en routine l'Ag *Legionella* Ag urinaire, 16 ne le feraient pas.
 49 laboratoires détermineraient en routine l'Ag pneumocoques urinaire, 58 ne le feraient pas. Un laboratoire a répondu: « l'Ag pneumocoques n'est effectué que s'il est demandé ».

6.2.4.2. Echantillon Ag/19908

106 laboratoires ont obtenu un résultat positif (le laboratoire qui a utilisé deux trousse, a obtenu des résultats positifs pour ces 2 trousse).

Deux laboratoires ont obtenu un résultat négatif; tous les 2 ont utilisé la trousse Binax Now *Legionella* Urinary Antigen test (Abott); les 95 autres utilisateurs de cette trousse ont obtenu un résultat positif.

Les réponses concernant l'interprétation sont reprises dans le tableau suivant.
 Un laboratoire n'a pas donné d'interprétation.

Tableau 6.2.4. Interprétations pour l'échantillon Ag/19908 (Ag *Legionella*).

Interprétation	N labos
Positif (visuellement et/ou reader)	93
Positif (uniquement reader)	8
Des tests supplémentaires sont nécessaires	5
Négatif	1
Total	107

Un des 2 laboratoires qui a obtenu un résultat analytique négatif a donné l'interprétation « positif ». Les tests supplémentaires mentionnés par les laboratoires sont repris dans le tableau suivant.

Tableau 6.2.5. Tests supplémentaires pour l'échantillon Ag/19908 (Ag *Legionella*).

Tests supplémentaires	N labos
PCR + culture sur un échantillon respiratoire	3
Culture sur un échantillon respiratoire	2
Total	5

Plusieurs laboratoires qui ont donné l'interprétation « positif », ont donné une remarque dans le champ de « texte libre »:

- Un prélèvement VRI sera suggéré. L'origine de l'infection doit être recherchée (AVIQ).
- Positifs peut inclure des contrôles.
- Si le test d'Ag Legionella est positif dans les urines, nous prenons contact avec le prescripteur pour prélever une expectoration afin de l'envoyer pour culture et typage.
- Culture, PCR et typage sur un échantillon respiratoire. Mais vu le contexte clinique de test n'aurait pas dû effectué.
- Confirmation par PCR sur un échantillon respiratoire est souhaitable

103 laboratoires détermineraient en routine l'Ag Legionella Ag urinaire, 3 ne le feraient pas.

66 laboratoires détermineraient en routine l'Ag pneumocoques urinaire, 40 ne le feraient pas. Un laboratoire a répondu: « l'Ag pneumocoques n'est effectué que s'il est demandé ». Un laboratoire n'a pas répondu à la question.

6.2.5. COMMENTAIRE

Commentaire antigène Legionella Ag/19884 et Ag/19908.

Les résultats étaient excellents pour les 2 échantillons, 100% corrects pour l'échantillon 19884, versus 98.1% de réponses correctes pour l'échantillon 19908. Les résultats montrent que le BinaxNOW Legionella Urinary Ag test d'Abbott est la technique la plus utilisée.

Le genre Legionella contient plus que 60 espèces et 70 sérotypes, dont la majorité peut causer une maladie. *Legionella pneumophila* séro groupe 1 cause 80-90% de toutes les maladies liées à la Legionella. D'autres causes, moins fréquentes de la légionellose sont Legionella pneumophila sérogroupes 2-15, *Legionella micdadei*, *Legionella dumoffi*, *Legionella bozemanii* et *Legionella longbeachae*.

Selon le dernier rapport d'activité du CNR Legionella de 2011-2020, Legionella est encore et toujours détectée principalement par l'utilisation de l'antigène urinaire (61.3%). 18.6% des cas étaient positifs par culture mais négatif avec le test rapide d'antigène. Depuis 2013 la PCR est devenue une méthode plus importante dans le diagnostic de Legionella au détriment du diagnostic par culture. Le test d'antigène urinaire reste cependant un outil diagnostique important étant donné qu'il ne faut pas prélever un échantillon respiratoire invasif.

De plus, le CNR mentionne dans son rapport qu'une infection par Legionella a été contractée dans 41% des cas dans la communauté, dans 10% à l'hôpital et 10% à l'étranger.

En plus la question a été posée qui effectuerait un test d'antigène de pneumocoques:

Dans 49 des 92 laboratoires (53%) un test d'antigène de pneumocoques urinaire serait effectué sur l'échantillon Ag/19884. Pour l'échantillon Ag/19908, 66 des 105 laboratoires effectueraient un urinaire test d'antigène de pneumocoques (63%).

Le test d'antigène de pneumocoques peut être un complément dans le diagnostic d'une pneumonie par pneumocoques chez les adultes. Le test est simple et rapide à effectuer et une méta-analyse a montré que ce test a une sensibilité de 74% (Intervalle de confiance à 95% confiance [IC], de 66.6% à 82.3%) et une spécificité élevée de 97% (IC 95%, de 92.7% à 99.8%) pour le diagnostic de pneumonie par pneumocoques chez les adultes. (Sinclair A. et al. J Clin Microbiol. 2013). La large étendue des sensibilités rapportées peut être expliquée d'un côté par les différentes populations qui étaient incluses dans les différentes études, les différentes définitions de pneumonie, mais également peut-être par les différentes distributions des sérotypes. Le BinaxNOW *S. pneumoniae* test (Abott), qui est souvent utilisé en Belgique montre probablement une sensibilité différente pour les différents sérotypes. Le test est basé sur la détection du polysaccharide C (acide teichoïque), un composant de la paroi cellulaire des pneumocoques qui est excrété dans les urines. Même si ce polysaccharide C est présent dans chaque pneumocoque, sa composition peut différer chez certains sérotypes, ce qui peut être une explication pour la sensibilité plus basse pour certains sérotypes (Shoji H et al. J Clin Microbiol. 2018).

A cause de sa spécificité élevée, ce test est probablement utilisé dans quelques hôpitaux (en combinaison avec d'autres tests) pour exclure une pneumonie par pneumocoques. Étant donné qu'à côté des pneumocoques, d'autres bactéries peuvent également causer une pneumonie, il n'est pas clair si l'exécution d'un test d'antigène de pneumocoques a en effet un impact sur le traitement du patient (e.a. le choix et la durée d'un traitement par antibiotiques).

Les études cliniques sont nécessaires pour étudier l'impact de ce test sur le traitement des patients et sur le bénéfice clinique éventuel.

Chez les enfants l'utilisation du test urinaire d'antigène de pneumocoques est déconseillé étant donné que le test ne sait pas faire la distinction entre un porteur sain (asymptomatique) et une infection. Les enfants sains sont souvent porteurs de pneumocoques et auront souvent un test positif. La spécificité du test (62.9%) est plus basse que chez les adultes (Dominguez J et al. J Clin Microbiol. 2003)

M. Depypere en S Desmet, UZ Leuven

FIN

© Sciensano, Bruxelles 2024

Ce rapport ne peut pas être reproduit, publié ou distribué sans l'accord de Sciensano. Les résultats individuels des laboratoires sont confidentiels. Ils ne sont transmis par Sciensano ni à des tiers, ni aux membres de la Commission, des comités d'experts ou du groupe de travail EEQ.