

Résultats de la réévaluation des réactifs de détection des anticorps anti-CMV IgG et totaux (IgG anti-CMV)

1 - Indications de l'utilisation de réactif de détection des IgG anti-CMV en France

Les réactifs de détection des IgG anti-CMV sont utilisés en biologie médicale dans 3 indications principales :

- La qualification des dons : tissus, organes, sang.
- Le diagnostic d'infection en cours.
- La recherche d'immunité anti-CMV.
- Ces deux dernières indications sont très importantes dans le cadre de la grossesse. L'importance de ces indications en matière de santé publique a conduit l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) à réévaluer ces réactifs.

2 - Objectifs de la réévaluation des réactifs de détection des IgG anti-CMV

L'objectif était, dans un premier temps, de constituer un panel représentatif d'échantillons de la population générale contenant ou non des IgG anti-CMV, afin, dans un second temps, de tester sur ce panel les différents réactifs disponibles sur le marché pour la recherche des IgG anti-CMV, et établir ainsi un état des lieux comparatif.

2.1. Constitution du panel

Dans la mesure où il n'existe pas de technique de référence, la définition des échantillons comme positifs ou négatifs en IgG anti-CMV repose sur une étude préliminaire dans laquelle des échantillons tout venant ont été testés avec 3 réactifs considérés par les experts du groupe de travail comme solides, fiables et représentatifs des utilisateurs en France.

Le panel de 173 échantillons, de plasmas défibrinés de donneurs de sang, comporte :

- 100 plasmas négatifs en IgG anti-CMV (dont 33 contiennent des IgG anti-HSV, VZV ou EBV),
- 63 plasmas contenant des IgG anti-CMV à un niveau suffisant :
 - 54 positifs
 - 6 fortement positifs
 - 3 primo-infections avec IgM et IgG anti-CMV.

Dix échantillons de plasmas possèdent un taux limite d'IgG anti-CMV.

2.2. Protocole

Huit laboratoires de virologie ont participé à la réévaluation ainsi qu'un laboratoire de l'Afssaps. Chaque échantillon du panel a été testé en simple sur deux sites distincts, avec un lot identique du même réactif selon la procédure préconisée par le fabricant dans la notice, y compris lorsqu'elle impliquait l'utilisation d'un automate d'analyse. En cas de résultats discordants, l'échantillon a été retesté par les deux laboratoires, et le résultat final a pris en compte les 4 essais.

- Pour un réactif, un résultat faussement positif parmi les 100 échantillons négatifs est acceptable si ce même réactif reconnaît les 63 échantillons positifs.
- Pour un réactif, un résultat faussement négatif parmi les 63 échantillons positifs est acceptable si ce même réactif donne un résultat négatif avec les 100 échantillons négatifs.

Au vu de l'ensemble des résultats, le groupe de travail a décidé que les résultats obtenus avec les échantillons présentant un taux limite d'anticorps restent indicatifs.

Le protocole de la réévaluation et les critères d'acceptabilité ont été validés par la Commission

d'Enregistrement des Réactifs (CCER) après consultation du Syndicat de l'Industrie du Diagnostic *in vitro* (SFRL).

3- Résultats concernant les réactifs enregistrés à l'Afssaps

Sur les 24 réactifs enregistrés à l'Afssaps selon le décret du 19 avril 1996 et testés sur le panel de la réévaluation, 16 répondent aux critères de sensibilité et spécificité préalablement définis dans ce protocole pour le panel testé (tableau 1) :

- 14 réactifs ne présentent aucun faux négatifs et aucun faux positifs,
- 2 réactifs ont donné un résultat faussement positif.

Tableau 1 : listes des réactifs répondants aux critères de la réévaluation

Distributeurs	Réactifs	n° Afssaps	Date attestation
Abbott Diagnostic	CMV	B 3191 0	13/02/1986
Abbott Diagnostic	AxSym CMV IgG	N 3121 2	19/01/1996
Akzo Organon	Vironostika anti-CMV III	S 6767 2	17/06/1999
bioMérieux	Vidas CMV IgG	J 7364 1	05/02/1992
Bio-Rad	Platelia CMV IgG (=S 6709 2)	T 8300 2	08/07/1999
Biotest	Biotest anti-HCMV recomb IgG (protocole 1/21e)	R 5110 2	09/01/1998
Cap-Bio	Test ELISA CMV-IgG	M 1978 2	11/05/1995
Dade Behring	Enzygnost anti-CMV IgG+ IgM	H 7164 0	14/01/1991
Dade Behring	Enzygnost anti-CMV IgG	K 8208 1	11/05/1993
DiaSorin	ETI CYTOK G plus	S 6709 2	08/07/1998
Diamed/J2LElitech	CMV IgG Elisa	G 2903 1	14/09/1994
Ortho Diagnostic System	Ortho CMV IgG Elisa (=G 2903 1)	M 2223 2	13/02/1995
Diamed/J2LElitech	CMV IgG IgM Elisa	M 0925 2	08/02/1996
Ortho Diagnostic System	OrthoCMV IgG/IgM Elisa (=M 0925 2)	M 2217 2	22/11/1995
PBS Origenics	Immunocomb II CMV IgG	G 1395 1	17/08/1989
SFRI	CMV IgG Alpha4 (version améliorée)	L 9967 1	27/05/1994

Les fabricants des autres réactifs ont cessé leur commercialisation et en ont informé leurs utilisateurs.

4- Résultats concernant les premiers réactifs marqués CE

Quatre réactifs marqués CE, selon la directive 98/79/CE transposée par l'Ordonnance n°2001-198 du 1er mars 2001 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, ont participé à cette réévaluation. Parmi ces 4 réactifs, 2 répondent aux critères de sensibilité et spécificité préalablement définis dans ce protocole et peuvent donc être recommandés pour les indications de qualification des dons et de diagnostic d'infection en cours chez la femme enceinte (tableau 2).

Tableau 2 : listes des réactifs marqués CE ayant participé à la réévaluation

Fabricants	Réactifs	Nombre de faux + / faux -
DiaSorin	ETI CYTOK G plus (AFSSAPS n° S 6709 2)	0 / 0
Medac	CMV IgG ELISA PKS	0 / 0
Medac	CMV IgG ELA PCS (*)	3 / 0
Roche Diagnostic Systems	Cobas core CMV IgG EIA Recombinant	1 / 1

(*) ce réactif n'est pas distribué actuellement en France.

5- Conclusions

Cette réévaluation est la première étude comparative réalisée à ce jour sur l'ensemble des réactifs du marché. Elle est donc le reflet du comportement, à un moment donné, de tous les réactifs de détection des IgG anti-CMV vis-à-vis d'un panel commun, et montre que certains réactifs comparés aux autres ne répondent pas aux critères de sensibilité et de spécificité fixés par le protocole défini dans le cadre de cette réévaluation.

Toutefois, il est à noter que les résultats obtenus lors de cette réévaluation ne remettent pas en cause les performances revendiquées par les fabricants des réactifs enregistrés et marqués CE.

Dans le cadre de la qualification des dons de tissu ou d'organe, un résultat faussement négatif anti-CMV aboutit à un risque de primo-infection (ou de réinfection) chez le receveur de greffe. Par ailleurs, un résultat faussement positif anti-CMV chez la femme enceinte l'expose à une primo-infection dangereuse pour l'enfant in utero, puisqu'elle est considérée à tort comme protégée.

C'est pourquoi l'Afssaps va saisir les autres autorités compétentes et la Commission Européenne afin qu'un référentiel puisse être déterminé pour le développement des nouveaux réactifs avant leur mise sur le marché. De plus, les réactifs répondant aux critères de la présente réévaluation pourraient être utilisés comme réactifs de référence afin d'évaluer les performances des nouvelles trousse.