

**CONTROLE DU MARCHE DES
TESTS DE DIAGNOSTIC RAPIDE
POUR LA DETERMINATION DU STATUT IMMUNITAIRE
VIS-A-VIS DU TETANOS**

**DONNEES RELATIVES AU SEUIL ANALYTIQUE,
A LA SENSIBILITE ET LA SPECIFICITE DIAGNOSTIQUES.**

(Octobre 2015)

Sommaire

I – Introduction

1. Contexte

2. Objectifs de l'étude

3. Référentiels

- ❖ Directive 98/79/CE
- ❖ Etat de l'art et matériau de référence

4. Définitions

- ❖ Seuil de détection des tests
- ❖ Spécificité diagnostique
- ❖ Sensibilité diagnostique

5. Actions de l'ANSM

II – Bilan des premières données des fabricants

1. Liste des réactifs présents sur le marché français

2. Analyses des données

- ❖ Seuil de détection des tests
- ❖ Spécificité diagnostique
- ❖ Sensibilité diagnostique
- ❖ Autres remarques

III – Bilan des compléments transmis par les fabricants.

- ❖ Seuil de détection des tests.
- ❖ Spécificité diagnostique.
- ❖ Sensibilité diagnostique.
- ❖ Autres remarques.

IV – Conclusions et recommandations

V – Bibliographie

VI – Annexes

I – Introduction

1. Contexte

Le tétanos est une maladie rare, environ 20 nouveaux cas par an en France (incidence annuelle : 0,3 cas par million d'habitant), mais potentiellement grave et avec un taux de létalité élevé (23%) (Guthmann et al.). En France, le tétanos fait partie des maladies à déclaration obligatoire. Cette maladie est due à la production d'une neurotoxine par la bactérie anaérobie *Clostridium tetani*. La prévention de cette maladie repose sur une vaccination par une anatoxine qui confère une immunité importante et durable (91% des sujets sont encore immunisés 10 ans après la vaccination). En cas de risque de tétanos chez des sujets non vaccinés (plaie suspecte...), l'administration d'immunoglobulines anti-tétaniques confère une protection immédiate mais de courte durée (environ 2 semaines).

Plusieurs études anciennes ont montré qu'une concentration d'antitoxine circulante supérieure à 0,01 UI/ml est considérée comme protectrice vis-à-vis de la maladie dans la majorité des cas. Cependant, une marge de sécurité correspondant à un facteur 10 est préconisée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour définir le seuil de positivité des tests ELISA ou des tests de diagnostic rapide (TDR). Ce seuil correspond donc à 0,1 UI/ml dans le sérum (Borrow et al.). L'expression des résultats en UI/ml fait référence au standard international de l'OMS 26/488 (Tierney et al.).

A la suite d'une saisine conjointe de la Direction Générale de la Santé (DGS) et du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP), la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié une note de cadrage en décembre 2009 sur la « Mise en évidence de l'immunoprotection antitétanique en contexte d'urgence, évaluation des tests rapides immunochromatographiques ». Cette note prend en compte deux tests (Ingen et All Diag) et conclut notamment à la nécessité d'une étude d'évaluation des performances en particulier dans un contexte d'urgence. La nécessité de déterminer la place de ces tests dans le cadre de la prophylaxie antitétanique est rappelée dans l'« Avis relatif aux rappels de vaccination antitétanique dans le cadre de la prise en charge des plaies » du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) du 24 mai 2013, disponible sur le lien : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=350>

Le guide des vaccinations (édition 2012 de l'Inpes) indique la valeur de 10 mUI/mL comme seuil de protection physiologique¹.

2. Objectifs de l'étude

L'objectif de cette étude est de faire un contrôle du marché des TDR pour le statut immunitaire du tétanos, dont l'utilisation en est majoritairement faite dans les services d'urgence. Ce contrôle du marché a consisté à recenser l'ensemble des TDR présents sur le marché français. Les notices d'utilisation ont été demandées aux fabricants, mandataires ou distributeurs européens identifiés à partir de la base de données européenne EUDAMED et d'une recherche sur internet.

Leurs notices sont évaluées au regard des exigences essentielles de la directive européenne 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV). Cet état des lieux s'accompagne d'un examen des seuils de positivité afin de vérifier s'ils sont en adéquation avec celui recommandé par l'OMS et repris par la HAS ainsi que des études de sensibilité et spécificité diagnostiques fournies dans la documentation technique.

3. Référentiels

- ❖ **La directive européenne 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.**

Sur le plan réglementaire, ces tests ont le statut de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV) et relèvent du marquage CE conformément à la directive européenne 98/79/CE. Ils sont mis sur le marché sous la responsabilité du fabricant.

Ils doivent répondre aux exigences essentielles de l'annexe I de la directive précitée. Les exigences essentielles consistent notamment à démontrer des performances en termes de sensibilité, spécificité, exactitude, interférences, répétabilité, reproductibilité et à fournir un certain nombre d'informations sur la notice d'instruction telles que composition, type d'échantillon et son traitement, description détaillée

¹ Il est disponible à cette adresse : http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_tetanos.pdf

de la procédure à suivre, caractéristiques de performances analytiques, prise en compte de la formation et des connaissances des utilisateurs.

L'ANSM intervient sur ces dispositifs après leur mise sur le marché, au travers de ses missions de surveillance du marché.

❖ **Etat de l'art et matériaux de référence**

Les exigences essentielles de la directive précitée stipulent que s'il existe un matériau de référence de niveau supérieur le fabricant doit raccorder son dispositif à ce matériau.

L'état de l'art relatif à la protection par les anticorps antitétaniques est actuellement défini par les données de l'OMS. L'OMS recommande pour les tests le seuil de 0,1 UI/ml d'anticorps antitétaniques dans le sérum. Ce seuil est compatible avec les réactifs traçables sur des matériaux de référence bien précis. Dans le cas du tétanos deux standards sont élaborés par le National Institute for Biological Standards and Control (NISBC) :

- NISBC TE-3 : l'OMS le cite comme « International Biological Reference Preparations » ;

- NISBC 76/589 qui est moins pur en immunoglobulines humaines.

Les deux servent à la calibration de la mesure en activité protectrice (UI, unités internationales).

4. Définitions

❖ **Seuil de détection des tests**

Il n'existe pas de méthode de référence pour l'évaluation du seuil de positivité des tests rapides avec lecture non automatisée des résultats.

Le principe général reste l'utilisation d'une gamme de dilution du standard international de l'OMS dans un sérum négatif.

❖ **Spécificité diagnostique**

C'est la capacité du test à détecter les sujets non protégés (le résultat est négatif lorsque le sujet n'est pas protégé). Dans le cas de la vérification du statut immunitaire vis-à-vis du tétanos, elle permet de vérifier sur une population de sujets non immunisés - et dans le cas idéal présentant des plaies- s'ils sont tous bien diagnostiqués comme non immunisés. La conséquence d'un résultat faussement positif peut être grave puisqu'il conduit à une absence de prophylaxie.

❖ **Sensibilité diagnostique**

C'est la capacité du test à détecter les sujets protégés (le résultat est positif lorsque le sujet est protégé). L'évaluation de la sensibilité des réactifs vise à vérifier la couverture vaccinale vis-à-vis du tétanos et est basée sur sa capacité à détecter les sujets immunisés. La conséquence d'un résultat faussement positif est de prescrire inutilement des gamma-globulines.

Concernant les échantillons, la couverture vaccinale vis-à-vis du tétanos permet un accès aisé aux personnes pouvant fournir des échantillons positifs.

5. Actions de l'ANSM

Après le recensement de l'ensemble des tests rapides sur le marché français et à la demande de l'ANSM en février 2013, les fabricants ont transmis les notices et certaines études réalisées dans le cadre du dossier de marquage CE. Le présent contrôle du marché a consisté à évaluer ces documents au regard des exigences essentielles de la directive européenne 98/79/CE.

Les remarques ou les non-conformités relevées ont conduit à la rédaction d'un rapport préliminaire daté de février 2014 et de recommandations, incluses dans le rapport et destinées aux fabricants, relatives à l'évaluation des performances de ces TDR et aux informations contenues dans les notices. Ce rapport préliminaire a été adressé en février 2014 aux fabricants concernés. Il était accompagné d'un courrier rapportant les non-conformités et remarques relevées dans les notices, et leur demandant de compléter leurs notices et/ou les performances, notamment celles ayant permis d'établir les seuils de détection, la sensibilité et la spécificité de leur TDR.

Le présent rapport, en date d'octobre 2015, est un rapport final qui intègre les modifications ou informations relatives aux notices ou aux performances adressées par les fabricants en réponse au courrier de l'ANSM. Les résultats préliminaires de ce contrôle du marché ont été présentés aux membres du groupe de travail de la Direction des dispositifs médicaux de diagnostic et des plateaux

techniques de l'ANSM en octobre 2014. Les deux rapports ont été soumis pour relecture à l'expert de l'ANSM².

II – Bilan des premières données des fabricants

Les remarques ou les non-conformités qui ont été relevées dans les notices et les études transmises en 2013 aux fabricants dans le cadre du dossier de marquage CE sont énumérées dans le présent chapitre.

1. Liste des réactifs présents sur le marché français

9 TDR permettant la détermination de l'immunité antitétanique sont actuellement distribués en France (Annexe 1).

2. Analyse des données.

Ces TDR peuvent être utilisés sur des prélèvements sériques, plasmatiques ou de sang total veineux ou capillaire. Les temps de lecture sont compris entre 5 et 30 minutes selon les tests.

❖ **Seuil de détection des tests**

- Ces tests font référence, de façon plus ou moins explicite, au seuil OMS de 0,1 UI/ml dans le sérum.

• **Données des fabricants :**

Selon les tests, le seuil dans le sang total diffère. Les différences portent sur la valeur même du seuil sur sang total ou sur le volume de dépôt du sang total :

au niveau de la valeur du seuil :

- 1 test indique la même valeur seuil sérum/sang total (0,1),
- 1 test indique la valeur seuil uniquement sur sérum (0,1) et pas sur le sang total,
- 4 tests indiquent une valeur différente entre le sérum (0,1) et le sang total (0,2),
- 3 tests indiquent une valeur seuil ambiguë (0,1 dans le « sang »),

au niveau du mode opératoire :

- 5 tests préconisent la même prise d'essai pour le sérum ou le sang total,
- 4 tests préconisent une prise d'essai double pour le sang total par rapport au sérum.

• **Evaluation et validation du seuil :**

Les modalités d'évaluation et de validation de la valeur seuil du test varient selon les tests. Ainsi, selon les protocoles :

- le nombre de réplicas à tester, le nombre de dilutions et la méthode d'évaluation varient d'un fabricant à l'autre : de 1 à 20 réplicas par niveau de dilution, de 3 à 10 niveaux de dilutions dont certaines n'encadrent pas la valeur cible (0,1 ou 0,2).
- les données transmises sont insuffisantes et ne permettent pas de confirmer que le seuil de positivité des réactifs est fixé à 0,1 UI/ml dans le sérum. Un des fabricants n'a pas fourni de données concernant le protocole d'étude.
- le plus souvent les études du seuil sur sang total sont absentes.

• **Seuil théorique des TDR et données OMS :**

L'OMS donne comme seuil de détection des tests la concentration de 0,1 UI/ml d'anticorps antitétaniques dans le sérum, et ne donne pas de chiffre seuil pour le sang total. Toutefois, si l'on considère que l'adsorption des anticorps sur les globules rouges est négligeable, quand pour un même sujet, le sérum est à une concentration de 0,1 UI/ml, l'échantillon de sang total contient la même quantité de 0,1 UI d'anticorps mais répartie sur un volume deux fois plus important en raison du volume occupé par les globules rouges.

Ainsi, quand la prise d'essai de sang total est double de celle du sérum, les concentrations dans le sang total et le sérum sont identiques et le seuil de 0,1 UI/ml défini pour le sérum peut s'appliquer pour le sang total. Ces tests répondent exactement aux recommandations de l'OMS.

² Docteur Michel-Robert Popoff, chef de laboratoire de Microbiologie à l'Institut Pasteur, Paris.

Quand la prise d'essai de sang total est identique à celle du sérum, à la valeur seuil la concentration *sérique* dans le sang total est double soit 0,2 UI/ml.

❖ **Spécificité diagnostique**

- Pour certains réactifs, l'évaluation de ce paramètre a été réalisée avec un effectif très réduit (nombre d'échantillons égal à 12 par exemple, alors que d'autres tests ont été évalués sur plus de 200 échantillons) ce qui ne permet pas de valider la valeur obtenue.

❖ **Sensibilité diagnostique**

- Le bilan des données des fabricants montre une disparité des sensibilités entre les réactifs (selon les TDR les valeurs sur sérum varient de 70% à 97%). La sensibilité obtenue sur des échantillons de sang total peut être légèrement inférieure à celle obtenue sur des échantillons sériques (89% sang total / 94% sérum). Une différence peut être observée selon que le test est réalisé en laboratoire de biologie médicale (LBM) ou en service d'accueil et d'urgence (SAU) : 86% LBM / 69% SAU.

❖ **Autres remarques :**

- Les évaluations sur sang total dont la praticabilité (robustesse), c'est-à-dire une évaluation dans les conditions réelles d'utilisation telles que dans les services d'urgence par exemple, sont insuffisantes voir absentes : cette matrice est pourtant revendiquée par tous les fabricants et très utilisée en pratique dans les services d'urgence.

- L'indication dans la notice, d'un usage possible par du personnel médical en cohérence avec l'étude de praticabilité fait défaut ou est peu explicite.

III – Bilan des compléments transmis par les fabricants

Suite à ce premier bilan, des courriers et un rapport préliminaire ont été adressés aux fabricants. Le bilan de leurs réponses et de l'ensemble des données de performances de leur test sont rapportées dans l'annexe 2. Tous les fabricants ont répondu.

Pour un des TDR (Tétanos Quick Stick) des défauts au niveau du dépôt ont été mis en évidence lors de compléments d'étude mis en place selon les recommandations du rapport préliminaire de l'ANSM. Le fabricant en a informé les utilisateurs et une modification du TDR est à l'étude. De ce fait, les caractéristiques de ce test n'ont pas été prises en compte dans le bilan qui suit.

❖ **Seuil de détection des tests**

- Des précisions sur la matrice ou le matériau de référence ayant permis d'établir le seuil du test ont été ajoutées dans les notices.

- Selon les cas, les modalités d'évaluation du seuil ont été complétées par des études sur des lots supplémentaires ou sur sang total.

- Pour trois d'entre eux, la coloration de positivité du test validée par le fabricant apparaît trop faible. Pour ces tests en particulier et afin de valider leur utilisation en routine, une vérification du seuil à l'aide d'un contrôle interne ainsi qu'un test de lecture pour chaque utilisateur final sont indispensables. Cette précaution s'applique à tous les tests de ce type. D'une façon générale, il est recommandé de suivre les recommandations d'utilisation des tests unitaires publiées en novembre 2009 par l'ANSM pour l'utilisation des TDR en routine quels qu'ils soient. Elles peuvent être consultées sur le lien : [http://www.an-sm.sante.fr/var/an-sm_site/storage/original/application/5239246076153fd7b0fb7e6659e421b7.pdf](http://www.ansm.sante.fr/var/an-sm_site/storage/original/application/5239246076153fd7b0fb7e6659e421b7.pdf)

- Quatre tests indiquent une prise d'essai double pour le sang total par rapport au sérum avec une même valeur seuil. Pour trois d'entre eux, la valeur seuil sur sang total est extrapolée. Cette indication figure dans la notice et l'implication au niveau de la valeur des seuils sur le sang total est explicitée.

Au niveau du mode opératoire :

- 4 tests préconisent la même prise d'essai pour le sérum ou le sang total,
- 4 tests préconisent une prise d'essai double pour le sang total par rapport au sérum.

Au niveau de la valeur du seuil :

- 4 tests indiquent le même seuil sur sérum ou sang total avec une prise d'essai différente : 0,1 UI/ml
- 4 tests indiquent une valeur différente : 0,1 UI/ml dans le sérum, et 0,2 UI/ml pour le sang total.

❖ **Spécificité diagnostique**

- Pour 3 des tests les études sont incomplètes et les résultats ne sont pas interprétables en raison du nombre trop faible d'échantillons. Les études complémentaires engagées pour 4 tests ne nous sont pas parvenues. Pour tous les TDR, l'ELISA est la technique de comparaison.

- Les valeurs sont comprises entre 86% (4 TDR) et 100% (4 TDR) sur sérum et entre 89% et 100% sur sang total. Cependant, pour 3 TDR ayant indiqué 100% de spécificité, il n'y a qu'un seul échantillon. Ce nombre est de 27 et 36 pour 2 TDR avec 100% et 86% de spécificité, respectivement, et il est de 209 pour 4 autres TDR avec 87% de spécificité.

❖ **Sensibilité diagnostique**

- Des études complémentaires de sensibilité ont été réalisées. Tous les fabricants ont fourni des résultats de comparaison avec des techniques ELISA. Le nombre d'échantillons étudiés est supérieur à 100. Tous ont fournis des résultats sur les différentes matrices, sang total et le sérum.

- Les valeurs sont comprises entre 86% à 98% sur sérum (sauf une étude du test Tétanos Fumouze à 70%) et entre 86% à 98% sur sang total. Une étude compare les résultats sang veineux versus sang capillaire avec une valeur inférieure le sang capillaire 88%/79%.

❖ **Autres remarques**

- Les matrices compatibles avec les tests ainsi que les valeurs des seuils et des matériaux de référence (OMS) et/ou les recommandations de l'OMS ont été précisées dans les notices.

- Les études validant l'usage en dehors du LBM sont encore insuffisantes même si les améliorations en termes d'information ont été apportées. Les fabricants insistent sur la nécessité de formation appropriée.

IV- Conclusions et recommandations

Les remarques ou les non-conformités relevées dans les notices et certaines études réalisées dans le cadre du dossier de marquage CE des TDR destinés au statut immunitaire antitétanique, ont conduit à la rédaction d'un rapport préliminaire daté de février 2014 et de recommandations relatives à l'évaluation des performances de ces TDR et aux informations contenues dans les notices. Pour la plupart, ces données ont été prises en compte par les fabricants.

Ainsi, après la demande de mise en conformité des notices, le bilan est le suivant :

- **neuf TDR sont disponibles sur le marché en France ;**
- **les données de performance indiquées dans les notices ont été complétées ;**
- **les seuils de détection varient selon la prise d'essai et la nature des échantillons préconisés par chacun des TDR ;**
- **le contenu des informations relatives à la nature des échantillons, aux recommandations de l'OMS (matériau de référence, seuil du test) est amélioré ;**
- **les spécificités varient de 87 à 100%. Elles sont ininterprétables pour les 3 TDR dont les études présentent un nombre trop faible d'échantillons ;**
- **les sensibilités varient de 86% à 98% ;**
- **pour les TDR où l'usage en dehors du laboratoire est revendiqué, les études en situation réelle permettant de s'assurer de la bonne utilisation des tests par d'autres personnes que les professionnels de laboratoire ne sont pas réalisées ou inadaptées.**

Sur ce constat, l'ANSM a émis des recommandations (voir ci-dessous) destinées aux fabricants. Elles prennent en compte les exigences essentielles décrites dans l'annexe I de la directive 98/79/CE. Elles font référence à « l'état de la technique généralement reconnu » aux « performances notamment en termes de sensibilité, spécificité, à la prise en compte « de la formation et des connaissances des utilisateurs potentiels » ainsi qu'aux indications devant figurer dans la notice d'utilisation. Bien que destinées aux fabricants, elles peuvent aussi permettre aux futurs acquéreurs de disposer de critères de choix d'un TDR pour la détermination du statut immunitaire du tétanos.

Afin d'harmoniser l'évaluation des performances des TDR pour la détermination du statut immunitaire du tétanos, l'ANSM adresse aux fabricants les recommandations suivantes :

EVALUATION de la SENSIBILITE de la SPECIFICITE et du SEUIL

1. sensibilité ou spécificité

- **sur sérum** : en testant à minima 150 sérums de patients dont environ 1/3 positifs*, 1/3 négatifs 1/3 autour de la valeur seuil simultanément par ELISA et par le TDR.

** patients présentant des plaies de préférence*

- **sur sang total** : si cette matrice est revendiquée, par le même protocole que dans le sérum.

2. seuil de détection sur le matériel de référence de l'OMS

- **sur sérum**

- à partir de dilutions du standard OMS dans du sérum et réalisées de 2 en 2,
- en encadrant la valeur seuil du test par au moins trois dilutions du standard OMS au-dessus et en-dessous de cette valeur,
- en dosant à minima 3 répliques par niveau de dilution sur 3 lots différents,

- **sur le sang total**

- si cette matrice est revendiquée, le même protocole que dans le sérum.

INDICATIONS DE LA NOTICE SPECIFIQUES AUX TDR TETANOS

-rappeler les recommandations de l'OMS en terme de prophylaxie ;

-indiquer le standard ayant permis d'établir le seuil ;

-indiquer les résultats de performances sur chacune des matrices revendiquées ;

-indiquer les usagers potentiels et le cas échéant les études correspondantes.

V – Bibliographie:

Borrow R, Balmer P, WHO. The immunological basis for immunization series – Module 3 : Tetanus, update 2006.

Colombet I, Saguez C, Sanson-Le Pors MJ, Coudert B, Chatellier G, Espinoza P; Scientific Committee of the TetaQuick 1000 Study. Diagnosis of tetanus immunization status: multicenter assessment of a rapid biological test. Clin Diagn Lab Immunol. 2005 Sep;12(9):1057-62.

Elkharrat D, Espinoza P, De la Coussaye J, Potel G, Pourriat JL, Sanson-Le Pors MJ. Inclusion of a rapid test in the current Health Ministry Guidelines with the purpose of improving anti-tetanus prophylaxis prescribed to wounded patients presenting at French Emergency Departments. Med Mal Infect. 2005 Jun;35(6):323-8.

Elkharrat D, Sanson-Le-Pors MJ, Arrouy L, Beauchet A, Benhamou F. Evaluation of a bedside immunotest to predict individual anti-tetanus seroprotection: a prospective concordance study of 1018 adults in an emergency department. Emerg Med J. 2010 Jan;27(1):36-42.

Guthmann JP ; Fonteneau L ; Antona D ; Levy Bruhl D. Déterminants de couverture vaccinale antitétanique chez l'adulte en France et de connaissance du statut vaccinal. Médecine et maladies infectieuses. Vol.40 (10) ; 560-7.

Tierney R, Stickings P, Hockley J, Rigsby P, Iwaki M, Sesardic D. The first international standard for anti-tetanus immunoglobulin, human: pharmaceutical evaluation and international collaborative study. Biologicals. Journal of the International Association of Biological Standardization, 1993; 21:67–75.

V - Annexes

Annexe 1 : liste des réactifs présents sur le marché français

Réactif	Distributeur France	Fabricant ou mandataire
TETANOS QUICK STICK (TQS)	Ingen	Gamma (Belgique)
TETANOTOP OPTIMA	All.Diag	All.Diag (France)
IMMUNOQUICK TETANUS	BioSynex	BioSynex (France)
TODA TETANODIAG	Toda Pharma France	Toda Pharma (France)
TETANOS SIGN	Servibio	Servibio (France)
TETANOS FUMOUBE	Fumouze Diagnostics	Fumouze Diagnostics (France)
SD BIOLINE TETANUS	Alere	Standard Diagnostic Inc / Promedt Consulting (Allemagne)
QUICK TETANCHECK	Theradiag	Theradiag (France)
NADAL Tetanus Test	Nal von minden	Nal von minden (Allemagne)

Annexe 2 : bilan des performances (données des notices et des documents fournis par les fabricants).

Réactif	Seuil de détection	Sensibilité	Spécificité	Autres données
TETANOS QUICK STICK	- seuil de détection de 0,1 UI/ml sur sérum ou plasma, - prise d'essai : 20 µl (sérum, plasma ou sang - standard OMS TE-3 (doc technique 2005)	(elisa) sérum n=166 : 96,4% sang total étude 2005 : 82% n=28 sang total étude 2008 : 98% n=53	(elisa) sérum : 100% n=34 sang total étude 2005 : 100% n=17 sang total étude 2008 : 100% n=25	- usage aux professionnels de santé dans LBM ou aux urgences. - vérification du seuil sur sérum et sang total en cours - mise en évidence d'un défaut de performances selon la zone de dépôt de l'échantillon. Des recommandations ont été adressées aux utilisateurs (8 avril 2015). <u>Une modification du dispositif est à l'étude et la validation de ses performances est en cours.</u> - mise à jour de la notice prévue
TETANOTOP OPTIMA	-valeur seuil de 0,1 UI/ml pour une prise d'essai de 10 µl de sérum s'applique sur sang total avec une prise d'essai de 20 µl de sang total -seuil sur sang total validé par extrapolation - OMS / NIBSC 76/589 - avec 3 lots en duplicate de 14 niveaux de dilution du standard (OMS TE-3	(elisa) sérum : 87,01% n= 177 sang capillaire : 79,1% n= 177 sang veineux : 88,14% n=178	(elisa) sérum : 100% n= 1, non représentatif sang capillaire : 100% n= 1, non représentatif sang veineux : 100% n=1, non représentatif	- étude du seuil sur un 4 ^{ème} lot prévue ; - usage au LBM ou dans le cadre de la biologie délocalisée. - complément d'étude de spécificité en cours.
IMMUNOQUIC K- TETANUS	- valeur seuil de 0,1 UI/ml pour une prise d'essai de 10 µl de sérum s'applique sur sang total avec une prise d'essai de 20 µl de sang total -seuil sur sang total validé par extrapolation - OMS / NIBSC 76/589 - avec 3 lots en duplicate de 14 niveaux de dilution du standard	(elisa) sérum : 87,01% n= 177 sang capillaire : 79,1% n= 177 sang veineux : 88,14% n=178	(elisa) sérum : 100% n= 1, non représentatif sang capillaire : 100% n= 1, non représentatif sang veineux : 100% n=1, non représentatif	- étude du seuil sur un 4 ^{ème} lot prévue - usage au LBM ou dans le cadre de la biologie délocalisée - complément d'étude de spécificité en cours.
TODA TETANODIAG	La valeur seuil de 0,1UI/ml pour une prise d'essai de 10 µl de sérum s'applique sur sang total avec une prise d'essai de 20 µl de sang.	(elisa) sérum : 87,01% n= 177 sang capillaire : 79,1% n= 177 sang veineux : 88,14% n=178	(elisa) sérum : 100% n= 1, non représentatif sang capillaire : 100% n= 1, non représentatif sang veineux : 100% n=1, non représentatif	- étude du seuil sur un 4 ^{ème} lot prévue ; - usage au LBM ou dans le cadre de la biologie délocalisée. - complément d'étude de spécificité en cours.
TETANOS SIGN	-Seuil de 0,1 UI/ml sur sérum et sur sang total . - Prise d'essai : 50 µl sur sang total et 25 µl sur sérum. -standard WHO (OMS TET-3) - avec 3 lots en triplicate sur sérum et sang total	sérum (elisa) 98,33% VPP 95,93% n= 120 sang total (elisa) 93,38% VPP 99,12%: n= 121	sérum (elisa) 86,11% VPN 93,94% n=36 sang total : (elisa) 97,14% VPN 80,95% n= 35	- utilisation éventuelle dans les services d'urgence - vidéo de formation à disposition des utilisateurs - complément d'étude de spécificité en cours - étude de satisfaction d'utilisation du test sur profanes sans résultat chiffré comparatif avec des professionnels.

Réactif	Seuil de détection	Sensibilité	Spécificité	Autres données
TETANOS FUMOUIZE	<p>≥ 100 mUI/ml dans le sérum et ≥ 200 mUI/ml sur sang total.</p> <p>- prise d'essai de 30 µl de sang total, sérum, plasma ou 1 goutte</p> <p>- validé sur 3 lots 10 fois 11 niveaux de dilution sur sérum et sang total du standard OMS TE-3 (doc technique 2014)</p>	<p>étude 1 (elisa) sérum 70,5% n=173 étude 2 (autre TDR) sérum 100% n=90</p> <p><i>documentation technique :</i> <i>étude 1</i> sérum 88,3% n=137 sang total 86,6% n=135 <i>étude 2</i> sérum 96,5% n=117 sang total 94,8% n=116</p>	<p>étude 1 (elisa) sérum 100% n=27 étude 2 (autre TDR) sérum 71% n=110</p> <p><i>documentation technique :</i> <i>étude 1</i> sérum 89,9% n=189 sang total 91,8% n=184 <i>étude 2</i> sérum 87% n=209 sang total 89,1% n=203</p>	<p>- étude 3 comparaison sérum/sang total : concordance 97,8% n=319</p> <p>- révision de la notice prévue</p> <p>- pas d'indication sur des utilisateurs spécifiques.</p>
SD BIOLINE TETANUS	<p>- ≥ 100 mUI/ml dans le sérum et ≥ 200 mUI/ml sur sang total.</p> <p>- prise d'essai de 30 µl de sang total, sérum, plasma</p> <p>- NIBSC 76/589</p> <p>- validé sur 3 lots 10 fois 11 niveaux de dilution sur sérum et sang total du standard OMS TE-3 (doc technique 2014)</p>	<p>(elisa) étude 1 sérum 88,3% n=137 sang total 86,6% n=135 étude 2 sérum 96,5% n=117 sang total 94,8% n=116</p>	<p>(elisa) étude 1 sérum 89,9% n=189 sang total 91,8% n=184 étude 2 sérum 87% n=209 sang total 89,1% n=203</p>	<p>- sur les documents fournis et l'étude de validation du seuil, la coloration de positivité validée par le fabricant semble à peine visible à l'œil nu ;</p> <p>- les études coréennes 1 et 2 ont été réalisées par différents opérateurs ; elles soulignent l'importance de la formation des utilisateurs et de l'interprétation des résultats ;</p> <p>- test indiqué pour personnes formées à l'utilisation du test et expérimentées dans les procédures de laboratoire ;</p> <p>- étude par professionnels de santé prévue.</p>
QUICK TETANCHECK	<p>- ≥ 0,1 UI/ml sur sérum et ≥ 0,2 UI/ml sur sang total.</p> <p>- prise d'essai de 30 µl de sang total, sérum, plasma</p> <p>- NIBSC 76/589 (panel de dilutions sérum et sang total, 2010)</p>	<p>(elisa) étude 1 sérum 88,3% n=137 sang total 86,6% n=135 étude 2 sérum 96,5% n=117 sang total 94,8% n=116</p>	<p>(elisa) étude 1 sérum 89,9% n=189 sang total 91,8% n=184 étude 2 sérum 87% n=209 sang total 89,1% n=203</p>	<p>- sur les documents fournis et l'étude de validation du seuil, la coloration de positivité validée par le fabricant semble à peine visible ;</p> <p>- test indiqué pour utilisation immédiate hors LBM par personnes formées</p> <p>- étude par professionnels de santé prévue.</p> <p>- compléments d'étude pour validation du seuil prévus</p>
NADAL Tetanus Test	<p>- > 100 mUI/ml sur sérum et > 200 mUI/ml sur sang total.</p> <p>- prise d'essai de 30 µl de sang total, sérum, plasma ou 1 goutte</p> <p>- NIBSC 76/589</p>	<p>(elisa) étude 1 sérum 88,3% n=137 sang total 86,6% n=135 étude 2 sérum 96,5% n=117 sang total 94,8% n=116</p>	<p>(elisa) étude 1 sérum 89,9% n=189 sang total 91,8% n=184 étude 2 sérum 87% n=209 sang total 89,1% n=203</p>	<p>- sur les documents fournis et l'étude de validation du seuil la coloration de positivité validée par le fabricant semble à peine visible à l'œil nu</p> <p>- test indiqué pour personnes formées à son utilisation du test et expérimentées dans les procédures de laboratoire, et de préférence au sein du laboratoire.</p>