

A l'attention du Directeur de l'Etablissement,  
du correspondant local de réactovigilance

Strasbourg, le 11 mars 2019

## **IMPORTANT : INFORMATION DE SECURITE : REVISION DE LA NOTICE D'UTILISATION**

### **Produit Concerné**

Nom : **Palutop +4 Optima**  
Fabricant légal : Biosynex SA  
Référence : **5499**

Chère Cliente, Cher Client,

Cette note de sécurité s'adresse aux utilisateurs du test Biosynex Palutop +4 Optima et vise à vous informer d'une modification de la notice d'utilisation du produit.

### **Description du problème de sécurité observé,**

PALUTOP®+4 OPTIMA est un test simple et rapide pour la détection des 4 espèces de Plasmodium (*Plasmodium falciparum* (Pf), *Plasmodium vivax* (Pv), *Plasmodium malariae* (Pm), *Plasmodium ovale* (Po)) dans le sang total ou sang veineux. Ce test permet de détecter les 4 espèces de Plasmodium, de faire un diagnostic différentiel entre les espèces *P. falciparum* et *P. vivax* et de procéder au suivi de traitements anti-malariques.

Un laboratoire a obtenu des résultats faussement positifs en *Plasmodium vivax* (bandes C, PAN, Pf et Pv positives). Le frottis était positif en *Plasmodium falciparum* (contrôlé au CNR).

Par mesure de précaution, la notice d'utilisation a été mise à jour en mentionnant qu'une bande faussement positive en *P. vivax* due à une réaction croisée peut apparaître en cas d'infection par une autre espèce de Plasmodium notamment si l'antigenémie en panLDH est élevée

### **Conséquence,**

L'éventuelle conséquence pourrait être l'obtention de résultats faussement positifs qui pourraient conduire à une prise en charge inadaptée.

**Action  
Corrective,**

Sur les prochains nouveaux lots distribués, la notice d'utilisation incluse sera modifiée et précisera que : « *Une bande faussement positive en P. vivax due à une réaction croisée peut apparaître en cas d'infection par une autre espèce de Plasmodium notamment si l'antigenémie en pan LDH est élevée.*<sup>13</sup> » décrite en bibliographie de *Van Dijk et al, 2009, Evaluation of the Palutop+4 malaria rapid diagnostic test in a non-endemic setting. Malaria Journal 2009, 8:293.*

**Action  
recommandé  
e pour les  
utilisateurs**

Il est demandé aux utilisateurs de prendre en compte dès à présent cette précaution lors de l'interprétation des résultats.

La notice mise à jour (ref. IFU\_5499\_ML\_V04201903R01) est jointe au présent courrier et intègre cette modification en chapitre *12.Limite* et *14. Littérature associée*.

L'ANSM a été informée de cet avis de sécurité.

**Nous vous remercions de vous assurer que tous les utilisateurs potentiels de votre établissement ont pris connaissance de cet avis de sécurité et des actions recommandées.**

**Pièces jointes :**

La notice mise à jour et le formulaire de réponse en dernière page du présent courrier.

Cordialement



Emmanuelle MARFING  
Responsable qualité et Affaires réglementaires

**Formulaire de prise de connaissance**

Référence FSCA FSN20190221

Client/Etablissement : .....  
Nom du représentant de l'établissement: .....  
Adresse : .....  
Numéro de la commande : N/A.....

Description du produit	Numéro de référence	Numéro de lot
Palutop +4 Optima	5499	tous

Nous attestons avoir pris connaissance de l'avis de sécurité et de la recommandation d'action corrective relative au produit Palutop +4 Optima.  
Il a été transmis à toutes les personnes concernées de notre organisation et/ou sites et département où le produit concerné est utilisé.

\_\_\_\_\_  
Signature

\_\_\_\_\_  
Date

**NOUS VOUS PRIONS DE BIEN VOULOIR ENVOYER PAR  
FAX/COURRIEL/COURRIER POSTAL CE FORMULAIRE DE PRISE DE  
CONNAISSANCE AU NUMÉRO/À L'ADRESSE ÉLECTRONIQUE SUIVANT(E)  
POUR ACCUSER RÉCEPTION DE CET AVIS**

**client.pro@biosynex.com ou 33(0) 03 88 78 76 78.**

## PALUTOP®+4 OPTIMA

Test de détection rapide des 4 espèces de *Plasmodium* dans le sang



### 1. OBJECTIF

PALUTOP®+4 OPTIMA est un test simple et rapide pour la détection des 4 espèces de *Plasmodium* (*Plasmodium falciparum* (Pf), *Plasmodium vivax* (Pv), *Plasmodium malariae* (Pm), *Plasmodium ovale* (Po)) dans le sang total ou sang veineux. Ce test permet de détecter les 4 espèces de *Plasmodium*, de faire un diagnostic différentiel entre les espèces *P. falciparum* et *P. vivax* et de procéder au suivi de traitements anti-malariques.

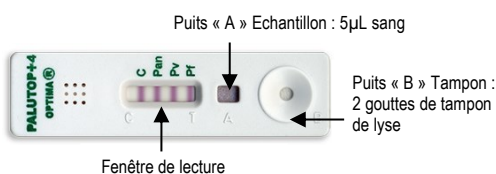
### 2. INTRODUCTION

La malaria (paludisme) peut être causée par 4 espèces de *Plasmodium* : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*. De ces espèces, *P. falciparum* et *P. vivax* sont les espèces qui ont la plus forte prévalence. Un diagnostic différentiel d'espèce est essentiel, en particulier pour l'espèce *P. falciparum* : la malaria causée par cette espèce, souvent résistante aux anti-malariques, nécessite un dépistage précoce car elle entraîne des complications au niveau du système cérébral (malaria cérébrale ou neuropaludisme).

Le test PALUTOP®+4 OPTIMA a été développé pour mettre en évidence la protéine soluble libérée par les érythrocytes : l'HRP-2 (Protéine Riche en Histidine 2) spécifique de *P. falciparum* (bande Test Pf), de l'enzyme pLDH (Lactate déshydrogénase) spécifique de *P. vivax* (bande Test Pv) et de l'enzyme pLDH commune à toutes les espèces de *Plasmodium* : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* (bande Test Pan). Les 2 isoformes de l'enzyme pLDH sont produites par des parasites viables.

### 3. PRINCIPE DU TEST

PALUTOP®+4 OPTIMA est un test immunochromatographique sur membrane, utilisant une méthode sandwich de capture. Lors de la migration de l'échantillon, les anticorps monoclonaux marqués aux particules d'or colloïdal anti-Pf HRP-2, et anti-pLDH, se lient aux antigènes correspondants (protéine Pf HRP-2, enzyme Pv LDH, enzyme pLDH) présents dans l'échantillon, qui a été lysé par le tampon de dilution. Le complexe anticorps-antigène formé est capturé par les anticorps monoclonaux spécifiques de Pf HRP-2 et/ou de Pv LDH et/ou de pLDH, fixés respectivement au niveau des bandes test Pf, Pv et Pan. En fonction des antigènes présents dans l'échantillon, les bandes test correspondantes (Pf, Pv, Pan) se colorent en mauve. La coloration mauve de la bande contrôle C valide le bon fonctionnement du test.



### 4. MATERIEL FOURNI

Le kit PALUTOP®+4 OPTIMA contient les composants nécessaires à la réalisation de 10 tests :

- 10 cassettes réactives, conditionnées en pochette étanche contenant chacune :
  - 1 ôse de prélèvement de 5 µL,
  - 1 sachet dessiccant.
- 1 flacon de tampon de lyse DIL, à 3 ml,
- 1 notice d'utilisation.

### 5. MATERIEL NECESSAIRE MAIS NON FOURNI

- Chronomètre avec alarme
- Lingettes désinfectantes
- Lancettes de sécurité
- Pipette de laboratoire de 5 µL

### 6. CONSERVATION ET STABILITE

- Ne pas dépasser la date de péremption du kit.
- Conserver le kit dans un endroit sec, à une température comprise entre 4°C et 30°C jusqu'à date de péremption indiquée sur le kit. Le kit (cassettes et tampon de lyse) peut cependant être transporté et conservé sans que la durée de vie et les qualités du produit ne soient altérées entre -20°C et 45°C durant 4 semaines.
- Après ouverture, le flacon de tampon de lyse se conserve jusqu'à date de péremption indiquée sur l'étiquette sur tampon de lyse.
- Après ouverture de la pochette du test, la cassette doit être utilisée dans l'heure.
- Ne pas le congeler.

### 7. PRECAUTIONS

- Pour diagnostic *in vitro*. A usage professionnel uniquement.
- Utiliser le test uniquement avant la date de péremption.
- Ne pas manger, fumer ou boire lors de la réalisation du test.
- Utiliser des gants de laboratoire jetables pendant toute la procédure du test. Considérer les échantillons comme potentiellement infectieux et les manipuler avec précaution, selon les recommandations du GBEA.
- Pour un résultat optimal, suivre scrupuleusement la procédure et les conditions de conservation.
- Pour éviter la condensation, n'ouvrir la pochette de la cassette qu'à température ambiante.



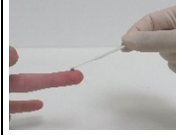
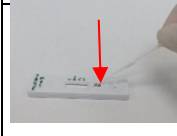

- Ne pas réutiliser les cassettes réactives et les tampons de dilution usagés. Procéder à leur élimination, selon la procédure réservée aux déchets potentiellement dangereux.
- Nettoyer les éclaboussures en utilisant un désinfectant approprié.



### 8. RECUEIL ET CONSERVATION DE L'ECHANTILLON

- Les échantillons de sang sur anti-coagulant peuvent être utilisés comme échantillons pour le test. L'héparine, l'oxalate ou l'EDTA peuvent être utilisés comme anticoagulant. L'échantillon doit être recueilli dans un verre propre ou un contenant en plastique. Le sang total prélevé au moyen d'une piqûre au bout d'un doigt peut également être utilisé comme échantillon pour le test. Les échantillons de sang coagulé ou contaminé ne doivent pas être utilisés pour effectuer le test.
- Effectuer le test après la collecte. Si l'analyse n'est pas effectuée de suite, l'échantillon de sang se conserve 7 heures à température ambiante ou 72 heures entre 2°C et 8°C. Pour une conservation à long terme, congeler l'échantillon à -20 ° C. Le cycle de congélation et décongélation de l'échantillon répété doit être évité (maximum de 2 cycles sont autorisés). Les échantillons décongelés doivent être mélangés doucement avant de réaliser le test.

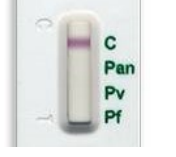
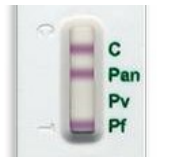

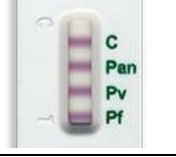
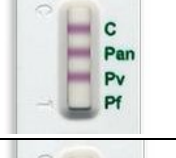
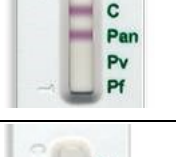


### 9. PROCEDURE

- Ramener le kit à température ambiante au minimum 30 minutes avant la réalisation du test.
- Ouvrir la pochette et retirer la cassette, l'ose de prélèvement et le dessiccant. Vérifiez la couleur du dessiccant. Il doit être de couleur bleue, s'il devient incolore ou rose, jeter ce test et utiliser un autre test. Une fois ouvert, le dispositif doit être utilisé immédiatement (dans l'heure qui suit). Placer le dispositif sur une surface plane.
- Lors de la première utilisation, visser fermement le bouchon du tampon de lyse fourni avec le kit dans le sens des aiguilles d'une montre pour percer l'embout du flacon compte-gouttes.

Représentation	Procédure	Indication
<b>A - Prélèvement</b>		
<b>A.1 - Prélèvement sur sang total au bout d'un doigt :</b>		
	1. Désinfecter le doigt (côté du 3 <sup>e</sup> ou 4 <sup>e</sup> doigt) à l'aide de la lingette désinfectante.  Laisser sécher à l'air libre.	Si le patient est droitier, choisissez le 4 <sup>ème</sup> doigt de sa main gauche. Si le patient est gaucher, choisissez le 4 <sup>ème</sup> doigt de sa main droite.  Ne pas souffler sur le doigt ou le sécher avec un bout de tissu ou de papier. Après avoir utilisé la lingette désinfectante, posez-la sur son sachet. Vous l'utiliserez à nouveau pour arrêter le saignement après avoir prélevé le sang.
	2. Appliquer la lancette de sécurité de préférence vers le côté de la pulpe du doigt désinfecté (3 <sup>e</sup> ou 4 <sup>e</sup> doigt) et activer. Jeter la lancette dans une boîte à aiguilles.	
	4. Pressez le bout du doigt jusqu'à ce qu'une goutte de sang se forme.  Prélever cette goutte de sang à l'aide de l'ose de prélèvement de 5 µL fournie, ou à l'aide d'une pipette de laboratoire de 5 µL.	L'ose doit être juste pleine avec une mince couche mais elle ne doit pas contenir une trop grosse goutte.  Une fois que vous avez prélevé une quantité suffisante de sang, vous pouvez donner la lingette désinfectante au patient et lui expliquer comment arrêter le saignement.
	5. A l'aide de l'ose de 5 µL fournie, ou à l'aide d'une pipette de laboratoire de 5 µL, transférer la totalité de cette goutte de sang, dans le puits échantillon « A » du test.	Un moyen très simple de déposer le sang au bon endroit consiste à enfoncer l'ose bien verticalement dans l'alvéole jusqu'à ce que son extrémité touche la membrane. Puis, enfoncez délicatement pour faire ployer l'extrémité de l'ose pour que la plus grande part de sa surface puisse toucher la membrane.
<b>A.2 - Prélèvement sur sang veineux :</b>		
	A l'aide d'une pipette de laboratoire de 5µL, ou à l'aide de l'ose de 5µL fournie, déposer 5 µL de sang dans le puits échantillon « A » de la cassette.	

B – Procédure commune :		
	6. Déposer 2 gouttes de tampon de lyse dans le puits tampon « B »	Tenir le flacon verticalement pour obtenir des gouttes de bonne taille.
	7. Un résultat positif peut apparaître dès la 1ère minute. Lire le résultat à 20 minutes. Ne pas interpréter au-delà de 30 minutes. Un résultat valide doit avoir la bande de Contrôle C présente.	Le sang commence à migrer le long de la membrane visible à surface de la fenêtre de lecture. Le sang va progressivement disparaître de la fenêtre des résultats, ne laissant que la ligne de contrôle rouge et la ligne des résultats (si le patient est positif).

## 10. RESULTAT

	Bande contrôle « C » mauve ET Pas de bande test T	<b>Le test est négatif :</b>  Absence de <i>Plasmodium</i> dans l'échantillon mais refaire test dans les 24 heures si la fièvre persiste
	Bande contrôle « C » mauve ET Bandes tests « Pan » et « Pf » mauves (même de faible intensité)	<b>Le test est positif.</b>  Présence de <i>Plasmodium falciparum</i> dans l'échantillon
	Bande contrôle « C » mauve ET Bande test « Pf » mauve (même de faible intensité)	<b>Le test est positif.</b>  Possibilité d'un paludisme à <i>Plasmodium falciparum</i> : post-traitement, ou début maladie (non traité)
	Bande contrôle « C » mauve ET Bandes tests « Pan », « Pv » et « Pf » mauves (même de faible intensité)	<b>Le test est positif.</b>  Présence de <i>Plasmodium</i> . Cas d'infection mixte : soit <i>P.vivax</i> + <i>P.falciparum</i> , soit <i>P.vivax</i> + <i>P.falciparum</i> + Pan
	Bande contrôle C mauve ET Bandes tests « Pan » et « Pv » mauve (même de faible intensité)	<b>Le test est positif.</b>  Présence de <i>Plasmodium vivax</i> dans l'échantillon
	Bande contrôle « C » mauve ET Bande test « Pan » mauve (Même de faible intensité)	<b>Le test est positif.</b>  Présence de <i>Plasmodium ovale</i> et/ou de <i>Plasmodium malariae</i> dans l'échantillon
	Pas de bande contrôle « C »	<b>Le test est invalide :</b> Recommencer la procédure avec un nouveau test.
	Pas de bande contrôle « C » ET Bande test présente (Pan et/ou Pv et/ou Pf)	Mauvaise procédure ou haute viscosité de l'échantillon

## 11. CONTROLE QUALITE

- Un contrôle interne est inclus dans le test. Une ligne colorée apparaissant dans la zone de contrôle (C) confirme que le test a été fait correctement avec un volume d'échantillon suffisant et une procédure correctement réalisée.
- Le coffret ne contient pas de contrôle externe. Il est recommandé de réaliser un contrôle par exemple sur chaque nouveau lot ou à chaque nouvelle livraison. Chaque laboratoire se doit ensuite de mettre en place son propre planning de contrôles. Un contrôle positif est disponible sous la référence 6120001.

## 12. LIMITES DU TEST

- Pour obtenir des résultats fiables, respecter scrupuleusement les précautions d'emploi et suivre la procédure d'utilisation. Se référer à l'interprétation des résultats de la notice.

- PALUTOP®+4 OPTIMA est une aide au diagnostic : Les résultats du test doivent être interprétés dans le contexte épidémiologique, clinique et thérapeutique et doivent être confirmés par la méthode microscopique de référence : goutte épaisse et frottis.
- Différentes études ont montré que les interférences dues à la présence d'anticorps hétérophiles dans l'échantillon du patient peuvent conduire à la détection erronée d'analytes. Le PALUTOP®+4 OPTIMA utilise un réactif de blocage d'anticorps hétérophiles pour inhiber la majorité de ces interférences.
- Pour toute infection à *P. vivax*, à *P. falciparum*, voire aux 2 *plasmodiums*, ne pas oublier que la bande test Pan apparaîtra également positive, ce qui empêche la différenciation avec *P. ovale* ou *P. malariae*.
- En cas d'infection à *P. falciparum*, HRP-2 n'est pas sécrétée en phase de gamétogonie. Ainsi, chez les « porteurs », la bande HRP-2 peut être absente.
- La bande Pan peut être utilisée pour vérifier l'efficacité du traitement en cas d'infection à *P.falciparum*. Le taux de HRP-2 (bande Pf) persiste jusqu'à 15 jours après le traitement tandis que la pLDH commune aux 4 espèces (bande Pan) disparaît en 5 jours environ. La présence de la bande Pf (HRP-2) et l'absence de la bande Pan peuvent indiquer une phase post traitement. Néanmoins, un tel profil peut aussi être rencontré dans de rares cas de paludisme non traité. Face à un tel profil, il est conseillé de retester 2 jours plus tard. Après 5 à 10 jours, considérer qu'un résultat positif aussi intense que celui obtenu le 1er jour, peut être révélateur d'une infection résistante.
- Le test peut également être utilisé pour établir un diagnostic a posteriori chez des sujets recevant un traitement antimalarique sans qu'aucun diagnostic biologique n'ait été réalisé auparavant.
- Habituellement, les bandes «Pv» et «Pan» deviennent négatives après le succès de la thérapie anti malaria. Cependant, puisque la durée du traitement et les médicaments utilisés affectent la clairance des parasites, le test doit être répété 5-10 jours après le début du traitement.
- Dans certaines infections à *P. ovale*, noter que des absences de bandes Pan peuvent être notifiées.
- En cas de parasitémiées inférieures au seuil de détection du test, considérer que des résultats faussement négatifs peuvent être observés.
- Une bande faussement positive en *P. vivax* due à une réaction croisée peut apparaître en cas d'infection par une autre espèce de *Plasmodium* notamment si l'antigénémie en pLDH est élevée.<sup>13</sup>

## 13. PERFORMANCES

### Limites de détection de P.f. et P.v. :

La limite de détection de Pf est de 100 (parasites par µL) au niveau des bandes Pan et Pf.

La limite de détection de Pv est de 200ppm (parasites par µL) au niveau des bandes Pan et Pv.











**Sensibilité et spécificité** du PALUTOP®+4 OPTIMA (par rapport à une méthode microscopique)

Espèce de <i>plasmodium</i>	Nombre d'échantillons	PALUTOP®+4 OPTIMA		Sensibilité (%)	Spécificité (%)
		Positif	Négatif		
<i>P. falciparum</i>	16	16	0	100	-
<i>P. vivax</i>	25	25	0	100	-
Non Impaludé	210	0	210	-	100

## 14. Littérature

- Howard RJ. & al, 1986, *Secretion of a Malarial Histidine-rich Protein (Pf HRP II) from Plasmodium falciparum-infected Erythrocytes*. J. cell Biol 103, 1269-1277.
- Rock EP. & al, 1987, *Comparative Analysis of the plasmodium falciparum Histidine-Rich Proteins HPR-I HPR-II and HPR-III in Malaria Parasites of Diverse Origin*. Parasitol, 95,209-227.
- Parra ME. & al, 1991, *Identification of Plasmodium falciparum Histidine-Rich Protein 2 in the Plasma of Humans with Malaria*. J. Clin. Microbiol. 29,1629-1634
- Rodriguez-Del Valle M. & al, 1991, *Detection of Antigens and Antibodies in the Urine of Humans with Plasmodium falciparum Malaria*. J. Clin Microbiol, 29 1236-1242.
- Makler MT. & al, 1993, *Parasite lactate assay as an assay for Plasmodium falciparum drug sensitivity*. Am. J. Trop. Med. Hyg. 48(6), 739-741.
- Piper RC. & al, 1999, *Immuno-capture diagnostic assays for malaria utilizing Plasmodium Lactate Dehydrogenase (pLDH)*. Am. J. Trop. Med.Hyg. 60(1) 109-118.
- Srinivasan S. & al, 2000, *Comparison of blood – film microscopy, The OptiMAL dipstick, Rhodamine-123 fluorescence staining and PCR for monitoring antimalarial treatment*. Annals of Tropical Medicine and Parasitology, 94(3) 227-232.
- Hunte-Cooke A. & al, 1999, *Comparison of a Parasite Lactate Dehydrogenase-based Immunochromatographic Antigen Detection assay (OptiMAL®) with Microscopy for the Detection of Malaria Parasites in Human Blood Samples*. Am J. Trop Med 60(2),173-176.
- John SM. & al, 1998, *Evaluation of OptiMAL, dipstick test for the diagnosis of malaria*. Ann. Trop. Med. Parasitol., 92, 621-622.
- Quintana M. & al, 1998, *Malaria diagnosis by dipstick assay in a Honduran Population with coendemic Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax*. Am. J. Trop. Med. Hyg. 59(6) 868-871.
- Palmer CJ., 1998, *Evaluation of OptiMAL, test for rapid diagnosis of Plasmodium vivax and Plasmodium falciparum*. J. Clin Microbiol. 36(1) 203-206.
- Moody A. & al, 2000, *Performance of the OptiMAL® malaria antigen capture dipstick for malaria diagnosis and treatment monitoring*. British Journal of Hematology, 109, 1-5.
- Van Dijk et al, 2009, *Evaluation of the Palutop+4 malaria rapid diagnostic test in a non-endemic setting*. Malaria Journal 2009, 8:293.

## SYMBOLES

	Attention, voir notice d'utilisation		No. de lot
	Pour diagnostic <i>in vitro</i> uniquement		Fabricant
	Conserver entre 4°C - 30°C		Usage unique
	Tests par coffret		Code produit
	Péremption		Diluant

IFU\_5499\_FR\_V04201903R01

Date de dernière révision : 03/2019