

Direction de l'évaluation des dispositifs médicaux
Département surveillance du marché
Unité évaluation et contrôle du marché-DIV

PROTOCOLE DE CONTROLE DU MARCHÉ DES REACTIFS POUR LA DETECTION ET LE DOSAGE DES ANTICORPS ANTI-HBs (Version du 14 décembre 2004)

Objectifs :

- Etudier le comportement des réactifs en terme de reconnaissance de différents échantillons à l'aide d'un panel donné de 177 échantillons avec comme référentiel les Spécifications Techniques Communes Européennes (au minimum 98 % de sensibilité et de spécificité).
- Tester l'exactitude des réactifs de dosage des anticorps anti-HBs et la conformité de la limite de détection annoncée dans la notice compte-tenu de l'existence de STC (la sensibilité doit être au minimum de 10 UI/l).

1. Echantillons

a. Panel d'échantillons natifs

Le panel est fourni par l'Afssaps aux sites experts. Il est constitué d'échantillons de sérum et de plasma. Les caractéristiques du panel sont décrites dans le tableau 1. Les échantillons sont codés et se présentent sous un volume de 0,5 ml.

Les échantillons ont été testés et trouvés négatifs en anticorps anti-VIH 1 et 2, anti-VHC, anti-HTLV I et II, et en antigène HBs.

b. Standard international

Le standard OMS est le lot 17-2-77 (1^{re} préparation de référence 1977). L'ampoule contient 50 UI d'antiglobulines anti-HBs (anticorps anti-HBs) dans un volume final de 0,5 ml après reconstitution. Deux gammes sont établies, une en sérum et une en plasma. Le sérum et le plasma ont été testés et trouvés négatifs en anticorps anti-VIH 1 et 2, anti-VHC, anti-HBs, anti-HBc, anti-HTLV I et II, et en antigène HBs.

Les points de gamme sont à 0, 5, 10, 15, 20, 25, 50 et 100 UI/l. Les gammes sont envoyées codées aux sites experts.

2. Modalités de l'expertise

Une copie de l'ensemble des fichiers trace des automates doit être conservé (résultats bruts, résultats de la calibration, des contrôles, de la maintenance et autres fichiers relatifs à la traçabilité des analyses). Ils pourront être communiqués à l'industriel à leur demande.

Le protocole de la notice doit être respecté. Les résultats sont exprimés sous forme quantitative ou qualitative suivant les réactifs, assortis de l'interprétation conformément à la notice d'utilisation. Dans le cas des réactifs permettant de rendre un résultat quantitatif ou qualitatif, le résultat sera rendu quantitativement.

Les résultats codés sont envoyés à l'Afssaps à l'aide des tableaux 2, 2 bis, 3 et 3 bis ci-joints (sous forme papier signé et par mail).

Les experts rendent leurs avis sur la notice d'utilisation du réactif selon une grille d'évaluation figurant dans le tableau 4.

a. Panel d'échantillons natifs

Le réactif est évalué en simple sur 1 site sur la totalité du panel. Les échantillons sont codés de AS1 à AS196. (résultats : voir tableaux 2 et 2 bis).

b. Standard international

Le réactif est évalué en double sur 1 site sur la totalité des 2 gammes (en double sur la gamme plasma et en double sur la gamme sérum). Les échantillons sont codés de G1 à G16. (résultats : voir tableaux 3 et 3 bis).

NB : au a et b, pour les tests à lecture subjective, la lecture du résultat est faite par 2 lecteurs indépendants. S'il y a discordance, le résultat sera déterminé par une 3^e lecture effectuée par un 3^e lecteur différent des 2 premiers.

3. Résultats du contrôle

a. Panel d'échantillons natifs

Compte-tenu des caractéristiques du panel et des STC qui prévoient une sensibilité et une spécificité d'au moins 98%, les critères fixés pour cette étude sont :

- parmi les échantillons positifs (échantillons de concentration supérieure à 10 UI/l) :
 - o au maximum 2 faux négatifs pour les échantillons dont la concentration est inférieure à 20 UI/l.
 - o aucun faux négatif pour les échantillons dont la concentration est supérieure ou égale à 20 UI/l.

Pour considérer qu'un échantillon a une concentration supérieure à une concentration donnée, il faudra que les résultats obtenus par 80% des réactifs soient supérieurs ou égaux à cette concentration donnée (soit 13 réactifs sur 16).

- parmi les échantillons négatifs (un échantillon sera considéré comme négatif si 80% des réactifs donnent un résultat négatif, soit 13 réactifs sur 16) :
 - o pour les échantillons inférieurs à la limite de détection : aucun faux positifs
 - o pour les échantillons supérieurs à la limite de détection et inférieurs au seuil d'interprétation clinique du réactif : au maximum 2 faux positifs

Les échantillons rendus douteux seront étudiés au cas par cas en fonction de la globalité des résultats obtenus avec le réactif en question.

Le panel constitué pour la réévaluation pourra au besoin faire l'objet de quelques réajustements sur le caractère positif ou négatif des échantillons en fonction des résultats obtenus par l'ensemble des trousse. Dans ces conditions, les critères d'acceptabilité (sensibilité et spécificité) pourront également être corrigés.

De plus, si certaines trousse ne sont validées qu'avec des sérums, il pourra être tenu compte de ce point lors de l'analyse des résultats.

Les échantillons dont les concentrations sont inférieures à 10 UI/l sont étudiés à titre informatif.

b. Standard international

Un traitement statistique sera effectué pour les tests quantitatifs. Une analyse de régression en portant les concentrations moyennes d'anticorps anti-HBs obtenues en fonction de la concentration théorique attendue sera réalisée :

- Vérification de l'obtention d'une droite
- Comparaison de la pente de cette droite à 1 et l'ordonnée à l'origine à 0.

Pour les tests qualitatifs, les résultats obtenus avec les échantillons de concentration supérieure à 10 UI/l devront être positifs.

c. Notices

Les notices pourront le cas échéant faire l'objet de demande de modifications (selon les exigences essentielles de la directive 98/79/CE).

d. Actions menées

En cas de divergence par rapport aux résultats attendus, l'industriel sera contacté et il sera envisagé la réalisation d'une étude complémentaire sur un nombre plus important d'échantillon.

Confidentialité

L'évaluation doit obéir aux règles strictes de la confidentialité. Les résultats restent propriété de l'industriel et de l'Afssaps.

4. Publication des résultats

Les résultats feront l'objet d'une publication sur le site internet de l'Afssaps. Une information aux différentes autorités compétentes sera réalisée.

5. Liste des experts

Madame Le Professeur Françoise STOLL-KELLER

UFR des Sciences Medicales
Faculte De Medecine Institut de Virologie
3, Rue Koeberle
67000 STRASBOURG

Monsieur Le Professeur François DENIS

Hôpital Dupuytren
Service De Bactériologie/Virologie
2 Avenue Martin Luther King
87042 LIMOGES CEDEX

Monsieur Le Docteur Frédéric DUBOIS

C.H.R.U – Hôpital Bretonneau
Laboratoire de Bactériologie et de Virologie
2 Boulevard Tonnelle

37044 TOURS CEDEX

Monsieur Le Professeur François FREYMUTH
C.H.U.R.
Laboratoire de Virologie
Avenue Georges Clemenceau
14033 Caen Cedex

Monsieur Le Professeur Jacques IZOPET
C.H.U Purpan
Laboratoire De Virologie
Place Du Docteur Baylac
31059 Toulouse Cedex

Madame le Docteur Michèle MANIEZ-MONTREUIL
E.F.S. de Lille
21 Rue Camille Guérin
59012 LILLE CEDEX

Monsieur Le Professeur Jean-François MORIN
CHU Morvan
Laboratoire d'Immuno-analyses
5 avenue Foch
29609 BREST

Madame Le Professeur Françoise STOLL-KELLER
UFR des Sciences Medicales
Faculte De Medecine Institut de Virologie
3, Rue Koeberle
67000 STRASBOURG

AFSSAPS

- **Madame Le Docteur Muriel DURAN-CORDOBES**
- **Monsieur Le Docteur Francis POISSON**
- **Madame Béatrice BOUCHER**