



Direction de l'Evaluation des Dispositifs Médicaux
Département Surveillance du Marché
Unité Evaluation et Contrôle du Marché-DIV

**RAPPORT DU CONTROLE DE MARCHE
DES DISPOSITIFS MEDICAUX DE DIAGNOSTIC IN VITRO
ELISA Syphilis,
Tests de Diagnostic Rapides et assimilés
PERMETTANT LA RECHERCHE DES ANTICORPS
*ANTI-TREPONEMA PALLIDUM***

PLAN

- I- Introduction-Problématique
- II- Méthodologie
 - 1- Groupe de travail - liste des experts
 - 2- Protocole de contrôle de marché
 - 3- Caractéristiques du panel
 - 4- Liste des Dispositifs Médicaux de Diagnostic in Vitro du marché
 - 5- Lieux d'exécution des dosages
- III- Résultats
 - 1- Evaluation technique
 - 2- Evaluation des notices
- IV- Réponses des industriels
 - 1- Procédure suivie
 - 2- Modifications et améliorations des réactifs
- V- Conclusions

LES ANNEXES :

ANNEXE I LISTE DES MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL

ANNEXE II PROTOCOLE DE CONTROLE DU MARCHE DES REACTIFS DE TYPE ELISA ET ASSIMILES UTILISES DANS LA RECHERCHE DES ANTICORPS ANTI-*TREPONEMA PALLIDUM* (SYPHILIS) DE TYPE IGG ET TOTAUX SUR SERUM OU PLASMA (VERSION 20 JUILLET 2004)

ANNEXE III CARACTERISTIQUES CLINIQUES DU PANEL

ANNEXE IV LISTE DES REACTIFS PARTICIPANTS

ANNEXE IV bis LISTE DES REACTIFS NON PARTICIPANTS

ANNEXE V RESULTATS

TABLEAU 1 : COMPILATION DES RESULTATS APRES CONTROLE(ECHANTILLONS NATIFS

TABLEAU 2 : COMPILATION DES RESULTATS- STANDARD OMS SYPHILIS DU NIBSC

TABLEAU 3 : DETAIL DES RESULTATS DISCORDANTS POUR LES TDR ET ASSIMILES

TABLEAU 4: BILAN FINAL

ANNEXE VI FICHES D'EVALUATION DES NOTICES

ANNEXE VII TABLEAU DE CORRESPONDANCE

I- Introduction-Problématique

La syphilis est une maladie infectieuse sexuellement transmissible et contagieuse due à *Treponema pallidum*. Le diagnostic de cette maladie est avant tout clinique mais compte tenu de l'existence de phases cliniques silencieuses (syphilis latente) le recours aux tests sérologiques est indispensable. Sont mis à disposition de tout type de laboratoires deux catégories de tests: les tests non tréponémiques type VDRL, RPR....., et les tests tréponémiques dont le plus ancien est le TPHA. Les ELISA appartiennent à cette dernière catégorie ainsi que le FTA, technique d'immunofluorescence très spécifique, qui n'est pas réalisé dans tous les laboratoires. Récemment sont apparus des tests de diagnostic rapides (TDR) type immunochromatographique sur bandelettes ou « savonnette ». Ces Tests sont assimilés aux ELISA par certains experts.

Les deux objectifs principaux de l'étude ont été de:

- Contrôler la sensibilité et spécificité de l'ensemble des Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro (DMDIV) participants
- Comparer les tests immunochromatographiques rapides aux techniques ELISA (EIA) classiques.

Les objectifs annexes ont consisté en :

- Valider la limite de détection analytique de l'ensemble des DMDIV sur un panel de référence par une évaluation comparative de tous les réactifs sur des dilutions du sérum OMS.
- Rechercher un éventuel phénomène de zone.
- Evaluer le profil des trousses vis-à-vis de 10 échantillons positifs en sérologie de Lyme.

En France le remboursement des analyses est régit par la nomenclature des actes de biologie médicale dont le contenu est comme suit :

Dépistage : 2 réactions obligatoires dont au moins une de chaque groupe :

<i>groupe 1:</i>	<i>VDRL latex</i>
	<i>VDRL coloré</i>
	<i>VDRL Charbon</i>
<i>groupe 2 :</i>	<i>TPHA,</i>
	<i>EIA</i>
	<i>FTA abs</i>

B 20

En cas de réaction positive ou dissociée, un titrage doit être pratiqué sur chaque groupe soit pour les deux titrages B40

Recherche des IgM par au moins 2 techniques (FTA abs, TPHA, EIA) B80

Dans ce contexte de nomenclature et d'algorithme décisionnel, se posent deux questions:

- le positionnement des TDR par rapport aux EIA en terme de performances.
- le positionnement du réactif d'immuno analyse sur gel avec particules recouvertes d'Ag recombinants de la société Diamed (seul réactif utilisant cette technologie).

Dans le cadre de ses missions d'évaluation et de contrôle du marché des produits de santé, l'Afssaps a mis en place un groupe de travail ayant pour objectif de piloter l'évaluation de la sensibilité des tests ELISA classiques et des tests de diagnostic rapides ou assimilé utilisés pour la recherche des anticorps anti-*Treponema pallidum*.

Onze réactifs ont participé à cette évaluation selon un protocole préparé et validé par les membres du groupe de travail puis soumis aux industriels et au SFRL.

II- Méthodologie

1- Groupe de travail - liste des experts

Un groupe de travail constitué d'experts externes et d'évaluateurs internes à l'Afssaps, dont des biologistes et un clinicien, a été mis en place. Les membres du groupe sont rapportés à l'**Annexe I**.

Après une première prise de contact le 2 décembre 2003 avec le Pr Claire Poyart de l'Hôpital Cochin pour lui exposer le sujet d'évaluation envisagé, la première réunion de travail s'est tenue le 23 janvier 2004. Elle a permis de définir les objectifs du groupe qui sont principalement l'évaluation comparative de la sensibilité des réactifs ELISA classiques et des tests de diagnostic rapides ou assimilés nouvellement arrivés sur le marché. Après discussion, le groupe a décidé de ne pas évaluer les tests IgM, les tests de diagnostic rapides sur sang total, les Western Blot, compte-tenu de la difficulté à réaliser un panel non seulement en terme qualitatif (sérum, sang total) mais aussi quantitatif (dépendant du nombre de réactif à évaluer).

Les réunions de travail suivantes, les 22 mars 2004, 25 mai 2004 et 6 juillet 2004 ont permis de finaliser un protocole d'évaluation des réactifs du marché.

2- Protocole de contrôle de marché

Le protocole définitif est joint en **Annexe II**. Il a été soumis pour avis aux industriels en Juillet- Août 2004. Seules des remarques ne remettant pas en cause la réalisation du protocole défini ont été réalisées par les industriels et le SFRL.

3- Caractéristiques du panel

a) Panel constitué de sérums natifs

Le panel est finalement constitué de sérums natifs issus de patients de l'hôpital Cochin et/ou du centre Tarnier à Paris, lieu des consultations pour MST et suivi des patients. Il est constitué de 100 échantillons sériques humains (50 positifs et 50 négatifs dont 10 sérums positifs en sérologie de Lyme). Les critères de sélection ont été au départ basés sur la positivité des sérums en TPHA et le volume de sérum disponible (3,5 ml - 4 ml). Dans un second temps, l'intégration dans le panel d'une partie des sérums sélectionnés a été réalisée à l'aide des antécédents et/ou suivis clinico-biologiques (VDRL, FTA, Clinique).

Le détail des caractéristiques est donné en **Annexe III**.

b) Panel de référence de l'OMS

Parallèlement, il a été décidé de réaliser une étude à l'aide du panel de référence de l'OMS.

Le standard OMS : « 1^{re} préparation de référence 1958 » contenant 49 UI évalué à un titre équivalent en TPHA de 1/5120 (volume final de 2 ml) nous a été gracieusement fourni par le NIBSC (distributeur pour l'OMS). Huit dilutions (tableau ci-dessous) réalisées dans un même sérum négatif en anticorps anti-*Treponema pallidum* ont été testées sur tous les dispositifs participants à l'étude.

Gamme Standard OMS :

équivalent TPHA	5120	320	160	80	40	20	2	0.2
UI /ml	49	3,062	1,531	0,7655	0,3827	0,1913	0,019	0,0019

4- Liste des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro du marché

Après enquête, il est apparu que **11** dispositifs étaient sur le marché français dont **5** techniques ELISA classiques, **5** tests de diagnostic rapides de type immunochromatographique sur bandelette ou «savonnette », **1** assimilé. La liste de ces dispositifs est donnée en **Annexe IV**.

Dix autres industriels ont déclaré ne pas assurer la commercialisation en France de leur dispositif au moment de l'étude. Ces réactifs n'ont donc pas été contrôlés.

La liste de ces dispositifs est donnée en **annexe IV bis**, les mandataires sont soulignés et les pays précisés.

Des dispositifs ont été notifiés à l'Afssaps après le démarrage de l'étude et n'ont pu être intégrés à l'étude.

5- Lieux d'exécution des dosages

a) Evaluation technique

L'ensemble des dispositifs a été testé selon le protocole dans les laboratoires de l'UECM-DIV de l'Afssaps. Le Dr Natacha Charlier-Bret, Mme Béatrice Boucher et le Dr Gaele LeBrun ont réalisé les techniques.

b) Evaluation des notices

Concernant l'évaluation des notices, celles-ci ont été envoyées aux experts externes biologistes pour analyse selon une fiche d'évaluation (**voir Annexe VI**) et une compilation avec l'analyse de l'Afssaps a été réalisée pour chaque réactif par Natacha Charlier-Bret. Ces données ont servi à la rédaction des remarques et à la mise en évidence des non conformités de ces notices à la directive 98/79/CE.

III- Résultats : voir Annexe V

Le 14 janvier 2005, les résultats ont été envoyés aux industriels accompagnés d'un courrier leur faisant part des non-conformités et remarques relevées au niveau de l'évaluation technique et de l'évaluation des notices.

1- Evaluation technique

Chaque industriel a reçu ses résultats individuels ainsi qu'un tableau regroupant la totalité des résultats codés des 11 dispositifs évalués (code de R1 à R11). Un tableau regroupe les résultats obtenus sur le panel de 100 sérums natifs et un tableau regroupe ceux obtenus avec 8 dilutions du sérum OMS.

Les résultats généraux sont présentés dans les tableaux de l'**Annexe V**.

Concernant les **performances techniques**, sur **11** dispositifs différents :

Sept dispositifs présentent des résultats acceptables selon les experts pour l'ensemble des échantillons du panel testé et compte tenu des critères initialement définis dans le protocole. Il s'agit des réactifs :

- SYPHILIS TOTAL ANTIBODY EIA réf 72513, 72514 / New Market Laboratories/ BIORAD
- SYPHILIS EIA II TEST KITS réf 60093, 60094 / New Market Laboratories
- Trepanostika TP recombinant réf 285034/ 285035 / BIOMERIEUX
- Enzygnost Syphilis réf OWVO 11 (2x96,10x96) / DADE BEHRING
- ICE* Syphilis réf : BE04-01/02/ ABBOTT murex
- SYPHILITOP^{OPTIMA} réf : 5480 (100 tests)/ ALL-DIAG
- ID PAGIA Syphilis antibody test Kit ref 020401/ DiaMed (36 tests)

Quatre dispositifs présentent des résultats non conformes aux résultats attendus dans ce protocole portant sur le nombre de résultats **faussement négatifs** allant de 7 à 11.

- SYPHI CHECK 2 réf V4000 (100 tests) SERVIBIO
 - RAPID SIGNAL™ Syphilis Sérum/ Plasma cassette ref 71520011 (30 tests)
 - RAPID SIGNAL™ Syphilis Sang Total/Sérum/ Plasma cassette ref 71520012 (30 tests)
 - RAPID SIGNAL™ Syphilis Sérum/Plasma / Bandelette ref 71520010 (50 tests)
- Organics France

A Noter, ces quatre dispositifs appartiennent à la catégorie des tests de diagnostic rapides.

2- Evaluation des notices

Diverses non-conformités ont été relevées dans les notices des réactifs évalués. L'absence de l'item obligatoire sur les performances est la principale d'entre elles or la directive 98/79/CE le prévoit à l'annexe I point 8.7 d)

Concernant les non conformités portant sur les **notices**,

Cinq dispositifs présentent des notices non conformes aux exigences essentielles de la directive 98/79/CE :

- SYPHI CHECK 2 réf V4000 (100 tests) SERVIBIO
 - RAPID SIGNAL™ Syphilis Sérum/ Plasma cassette ref 71520011 (30 tests)
 - RAPID SIGNAL™ Syphilis Sang Total/Sérum/ Plasma cassette ref 71520012 (30 tests)
 - RAPID SIGNAL™ Syphilis Sérum/Plasma / Bandelette ref 71520010 (50 tests)
- Organics France
- ID PAGIA Syphilis antibody test Kit ref 020401 (36 tests) DiaMed
(cartes+ particules+ contrôles)

IV- Réponses des industriels

1- Procédure suivie

Les courriers faisant état des non-conformités et/ou remarques (technique et notice) ont été adressés aux industriels le 14 janvier 2005. Une période contradictoire de 1 mois a été respectée pour permettre aux industriels de répondre aux non-conformités et remarques signalées. La totalité des industriels à qui des remarques ou des non conformités avaient été signalées ont répondu dans ce délai. La société DiaMed s'est engagée à compléter sa notice.

2- Modifications et améliorations des dispositifs

Le **21 février 2005**, au vu des résultats obtenus, **Organics France** a immédiatement décidé l'arrêt de commercialisation en France des **3** réactifs.

- RAPID SIGNAL™ Syphilis Sérum/ Plasma cassette ref 71520011 (30 tests)
- RAPID SIGNAL™ Syphilis Sang Total/Sérum/ Plasma cassette ref 71520012 (30 tests)
- RAPID SIGNAL™ Syphilis Sérum/Plasma / Bandelette ref 71520010 (50 tests)

Le **17 mai 2005**, la société **SERVIBIO** a décidé de suspendre la commercialisation du dispositif SYPHI CHECK 2 réf V4000 (100 tests). Cette décision a été prise après divers entretiens et l'envoi d'un courrier de l'Afssaps lui mentionnant la nécessité de réévaluer les performances de son DMDIV initialement annoncées comme étant à 100 % de sensibilité et 100% de spécificité.

V- Conclusions

Concernant les objectifs principaux :

il apparaît :

- que **7** réactifs ont montré des **performances suffisantes** pour être utilisés pour le diagnostic sérologique de la syphilis.
- qu'aucune non conformité n'a été relevée pour les tests Elisa classiques ni de performances, ni de notice, ni techniquement (mode opératoire, facilité de lecture ...),
- que le réactif assimilé aux tests rapides: ID PaGIA syphilis antibody test, Immuno-Analyse sur **Gel** de **Particules** dont la lecture est sans ambiguïtés et très facile d'utilisation ne montre pas de différence en terme de sensibilité avec les ELISA Classiques.
- qu'un seul test de type immunochromatographique sur bandelette : SYPHILITOP^{OPTIMA} a des performances suffisantes pour la recherche des anticorps anti-tréponémiques.
- qu'il n'y a aucune ambiguïté sur les résultats de ce contrôle puisque les résultats obtenus avec le panel OMS sont totalement superposables à ceux obtenus avec le panel de sérum natif.

Il apparaît également :

- que **4** réactifs ont montré des **performances insuffisantes** pour être utilisés pour le diagnostic sérologique de la syphilis.

Trois de ceux-ci ont vu leur commercialisation immédiatement arrêtée par l'industriel au regard des résultats de l'évaluation dont ce rapport fait l'objet. Une procédure MSOG correspondant à l'information des différentes autorités compétentes des pays européens a été initiée pour les informer des retraits du marché.

Le **quatrième** dispositif (Syphi Check 2) vient d'être suspendu par la société Servibio.

Concernant les objectifs annexes

- Le comportement des réactifs avec le panel OMS est strictement superposable aux résultats obtenus avec le panel de sérums natifs. Ainsi les quatre réactifs les moins sensibles sont les quatre réactifs cités ci dessus.
- Il n'a pas été constaté de phénomène de zone. Un sérum positif au 1/5120, trouvé négatif initialement et douteux en 2^{ème} intention n'a pas été trouvé positif après dilution de celui ci et n'est donc pas attribuable à un phénomène de zone
- 1 sérum positif en sérologie de Lyme (n°62) a donné une réaction faussement positive avec les 3 réactifs rapid signal d'Organics France, maintenant retirés du marché. Un autre sérum (n°18) a donné un résultat douteux en première intention, contrôlé négatif qui est peut être lié à une éventuelle réaction croisée avec le 4^{ème} réactif non performant : Syphi check 2.

Le western-Blot

10 sérums, dont 8 positifs en TPHA, ont été testés en western-Blot à posteriori afin d'identifier des sources potentielles de manque de sensibilité liées à la cible. Les résultats sur ces quelques sérums seulement démontrent que tous les sérums appartenant au groupe 1 (TPHA 1/80) sont bien positifs et se doivent d'être reconnus comme tel. Seul, le sérum **58** vu négatif par l'ensemble des tests rapides et contrôlé positif en western blot, réagissait un peu différemment avec une apparition des bandes plus tardives et de moindre intensité.

Les 8 sérums positifs étaient P15, P17, P47 positifs et un faux positif (sérum **65**) commun à 2 troussees a été expliqué via le western Blot qui montre une P 47 isolée de forte intensité.

Il semble assez vraisemblable de penser, du fait de la présence des 3 bandes antigéniques retrouvées dans les sérums positifs, que les tests utilisant 2 ou 3 antigènes recombinant ou une « sauce » antigénique par rapport aux tests n'ayant qu'un seul antigène recombinant sont plus sensibles et plus performants. Les 4 tests retirés du marché n'utilisaient qu'un seul antigène recombinant.

ANNEXE I

Liste des membres du groupe de travail

Experts externes :

Mme le Dr NADJAT BENHADDOU

Service du Pr. CLAIRE POYART :Bactériologie-Virologie
Hôpital COCHIN
27 rue du Faubourg Saint-Jacques
75679 PARIS CEDEX 14

Mme le Dr ANNE EBEL

L.A.B.M. LCL - Ivry
78 avenue de Verdun
94200 IVRY SUR SEINE

Mme le Dr ANNE BIANCHI

L.A.B.M. Départemental
41 Avenue de Verdun
93140 BONDY

Mr le Pr Nicolas DUPIN

Hôpital TARNIER-COCHIN
Service de dermatologie et MST
89 Rue d'Assas
75006 PARIS

Mr le Dr Marc ASSOUS

Laboratory of Clinical Microbiology Pr. H. Bercovier
Hebrew University – Hadassah Medical School
Ein Kerem POB 1172
91010 JERUSALEM
ISRAEL

Afssaps :

UECM-DIV Dr Natacha Charlier-Bret
Dr Gaelle LeBrun
Mme Béatrice Boucher
Dr Francis Poisson

CNQ Dr Muriel Fromage

Dr Pascale Maisonneuve

ANNEXE II



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Direction de l'Evaluation des Dispositifs Médicaux
Département Surveillance du Marché
Unité Evaluation et Contrôle du Marché-DIV

Protocole de Contrôle du marché des réactifs de type ELISA et assimilés utilisés dans la recherche des anticorps anti-*Treponema pallidum* (Syphilis) de type IgG et Totaux sur sérum ou plasma

(Version 20 juillet 2004)

Objectifs :

- Comparer les tests immunochromatographiques rapides (TDR) (nouvellement arrivés sur le marché) aux techniques ELISA (EIA) classiques.
- Confirmer la sensibilité et spécificité de l'ensemble des Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro (DMDIV) participants.
- Valider la limite de détection analytique de l'ensemble des DMDIV sur un panel de référence.
- Rechercher un éventuel phénomène de zone.
- Profil des trousse vis-à-vis de 10 échantillons positifs en sérologie de Lyme.

- Rappel de la nomenclature des actes de biologie médicale :

Dépistage : 2 réactions obligatoires dont au moins une de chaque groupe :

groupe 1: VDRL latex
VDRL coloré
VDRL Charbon

groupe 2 : TPHA,
EIA
FTA abs

Cotation : B 20 + titrage si positif + IgM

Deux questions se posent alors :

- Place des TDR par rapport aux EIA, les performances sont elles équivalentes ?
- Place du réactif d'immuno analyse sur gel avec particules recouvertes d'Ag recombinants de la société Diamed (seul réactif utilisant cette technologie).

1. Echantillons

a. Panel d'échantillons natifs

Un panel d'échantillon a été défini comme suit par le groupe d'expert :

Echantillons Positifs n=50	Echantillons Négatifs n =50
30 VDRL- TPHA + (10 faibles,10 moyens,10 forts) 20 VDRL+ TPHA + (10 faibles et moyens, 10 forts)	30 vrais négatifs VDRL- TPHA - 10 VDRL + TPHA – (FTA Abs -) 10 Lyme positifs

Il est constitué de 100 échantillons de sérum. Ces échantillons sont codés.

Les échantillons sont issus de l'hôpital Cochin et ont été initialement sélectionnés à l'aide des trousse TPHA Bayer et VDRL Bio-Rad.

Il s'agit d'échantillons documentés pour la majorité des sérums :- un argumentaire biologique (antécédents) et / ou clinique valide clairement le sérum.

En cas de problème détecté sur un échantillon non argumenté cliniquement, une enquête sera faite a posteriori.

Ces sérums étaient conservés en sérothèque à – 80°C sous un volume d'au moins 3,5 ml. Après avoir été retenu pour le panel, ces échantillons ont été aliquotés de sorte à réaliser la totalité de l'évaluation.

Il comporte :

- **50** échantillons documentés **positifs** répartis en 5 catégories

Catégorie 1 : VDRL nég, TPHA 1/80 et 1/160 : 10 sérums

Dont

3 FTA positifs, 2 douteux et 5 FTA négatifs

5 TPHA au 1/80 ; 5 TPHA au 1/160

Catégorie 2 : VDRL nég, TPHA 1/320-1/640 : 10 sérums

Dont

1 syphilis précoce, VIH+

1 syphilis latente tardive

6 TPHA 1/320; 4 TPHA 1/640

Catégorie 3 : VDRL nég, TPHA 1/1280 et plus : 10 sérums

Dont

5 FTA positifs, 3 FTA douteux, 2 FTA négatifs

1 TPHA 1/5120; 2 TPHA 1/2560; 7 TPHA 1/1280

Catégorie 4 : VDRL pos, TPHA 1/80 à 1/640 : 10 sérums

Dont

9 FTA positifs, FTA douteux

3 syphilis secondaires, VIH +

2 syphilis précoces, VIH +

1 TPHA 1/80,1 TPHA 1/160, 4 TPHA 1/320, 4 TPHA 1/640

Catégorie 5 : VDRL pos, TPHA 1/1280 et plus : 10 sérums

Dont

Tous FTA positifs

2 syphilis latente précoces, VIH +

1 syphilis latente précoce, VIH-

1 syphilis secondaire, VIH -

2 TPHA 1/20480 ; 2 TPHA 1/10240 ; 4 TPHA 1/5120 ; 2 TPHA 1/1280

- **50 échantillons négatifs**

Catégorie 6 : VDRL nég, TPHA nég : 30 sérums

Catégorie 7 : VDRL + TPHA – (FTA Abs -) : 10 sérums

Catégorie 8 : Lyme positifs : 10 sérums

b. Standard international (OMS)

Le standard OMS est la « 1^{re} préparation de référence 1958 ». L'ampoule contient 49 UI dans un volume final de 2 ml et a été évaluée à un titre équivalent en TPHA de 1/5120. (*Le pharmacien biologiste Tome XV N°132 121-124*).

Il a été commandé 2 ampoules auprès du NIBSC (distributeur pour l'OMS) à partir desquelles seront réalisées 8 dilutions dans un même sérum négatif en anticorps anti *Treponema pallidum*.

équivalent TPHA	5120	320	160	80	40	20	2	0.2
UI /ml	49	3,062	1,531	0,7655	0,3827	0,1913	0,019	0,0019

Cette gamme sera testée sur tous les réactifs participants à l'étude dans les laboratoires de l'Afssaps et sera préalablement évaluée par 3 experts du groupe de travail avec les réactifs TPHA et VDRL habituellement utilisés dans leur laboratoire respectif.

2. Modalités de l'expertise

Le protocole de la notice doit être respecté. Les résultats sont exprimés sous forme qualitative et/ou semi quantitative assortis de l'interprétation conformément à la notice d'utilisation.

Les résultats codés sont rendus selon un bordereau de rendu de résultats prédéfini.

a. Panel d'échantillons natifs

Les 100 échantillons du panel sont testés en simple dans le laboratoire de l'Afssaps sur la totalité des dispositifs. Pour les tests à lecture subjective, les échantillons seront évalués en simple mais lus par 2 lecteurs indépendants. En cas de résultats douteux, l'évaluateur se réserve la possibilité de retester le sérum posant problème.

b. Standard international OMS

Les 8 points de la gamme sont testés en double dans le laboratoire de l'Afssaps sur la totalité des dispositifs participants.

3. Critères d'acceptabilité

a. Panel d'échantillons natifs

Compte tenu des caractéristiques du panel et en dehors des sérums de la catégorie 8 (sérums positifs en sérologie de Lyme) qui seront analysés à part, il sera accepté au maximum :

Parmi les 50 échantillons positifs :

1 résultat faussement négatif pour les 10 sérums de la catégorie 1.

Aucun résultat faussement négatif pour les 40 sérums des catégories 2 ;3 ;4 et 5

Parmi les 40 échantillons négatifs (hors Lyme) :

2 résultats faussement positifs pour les 10 sérums de la catégories 6 et les 30 sérums de la catégorie 7.

Le panel constitué pour cette étude pourra au besoin faire l'objet de quelques réajustements sur le positionnement des échantillons en fonction des résultats obtenus par l'ensemble des trousse. En cas de discordances répétées pour un même échantillon (c'est à dire au moins 4 réactifs discordants dont au moins 2 ELISA), cet échantillon sera éliminé du panel pour l'ensemble des réactifs testés.

b. Echantillons positifs en sérologie de Lyme

La réactivité des trousse par rapport aux 10 échantillons de patients atteints de Lyme sera étudiée. Les performances des trousse seront comparées entre elles. Des critères d'acceptabilité seront définis au regard de l'ensemble des résultats trouvés.

c. Standard international

Les réactifs devront trouver positifs les échantillons de concentrations supérieures à la limite de détection annoncée dans la notice pour au moins un des doublets.

4. Evaluations des notices :

L'ensemble des notices sera évalué selon les exigences essentielles requises dans la directive 98/79 CE.

En fonction des résultats de l'évaluation des notices et du contrôle analytique du marché, il est possible que des ajouts de mentions spécifiques soient demandés dans les notices d'utilisation des réactifs.

5. Confidentialité.

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

6. Publication des résultats.

Les résultats feront l'objet d'une publication sur le site internet de l'Afssaps.

Une publication à la RICAI (Réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse) sous forme d'un poster et / ou dans une revue de biologie médicale est envisagée.

Une information des différentes autorités compétentes européennes sera réalisée.

7. Liste des experts

- Hôpital Cochin

Service de bactériologie-virologie du **Professeur Claire Poyart** :

27 rue du faubourg Saint Jacques

75679 Paris cedex 14

Dr Nadjat Benhaddou

Dr Marc Assous

- LABM LCL Ivry
78 avenue de Verdun
94200 Ivry sur seine
Dr Anne Ebel

- LABM Départemental
41 avenue de Verdun
93140 Bondy
Dr Anne Bianchi

- Hôpital Tarnier Cochin
Service de dermatologie et MST :
89 rue d'Assas 75006 Paris
Pr Nicolas Dupin

- Afssaps : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
DEDIM / UECM-DIV (unité évaluation et contrôle du marché DIV)
143-147 Bd Anatole France
93285 Saint –Denis cedex
Dr Natacha Charlier-Bret
Dr Gaëlle LeBrun
Mme Béatrice Boucher

ANNEXE III

Caractéristiques cliniques du panel

Cette annexe est composée d'1 feuille et comporte 8 tableaux des 8 catégories de sérum composant le panel.

A noter : L'Afssaps a des données clinico-biologiques sur la majorité de ces sérums et des western blot ont été réalisés à posteriori sur certains d'entre eux.

Pour rappel :

Définitions des Catégories	
catégorie 1	VDRL nég TPHA 1/80, 1/160
catégorie 2	VDRL nég TPHA 1/320, 1/640
catégorie 3	VDRL nég TPHA 1/1280 et plus
catégorie 4	VDRL pos, TPHA 1/80 à 1/640
catégorie 5	VDRL pos, TPHA 1/1280 et plus
catégorie 6	Vrais Négatifs
catégorie 7	VDRL pos, TPHA nég
catégorie 8	LYME positifs

Panel syphilis Catégorie 1 : VDRL nég TPHA 1/80, 1/160			
Identification Afssaps	TPHA	FTA	VDRL
22	1/160	neg	neg
85	1/80	douteux	neg
34	1/160	1/200	neg
58	1/80	neg	neg
91	1/160	1/200	neg
1	1/80	neg	neg
80	1/160	1/400	neg
46	1/80	neg	neg
63	1/80	neg	neg
23	1/160	douteux	neg

Panel syphilis Catégorie 2 : VDRL nég TPHA 1/320, 1/640			
Identification Afssaps	TPHA	FTA	VDRL
68	1/320	neg	neg
2	1/640	1/200	neg
82	1/320	douteux	neg
33	1/640	1/800	neg
24	1/320	douteux	neg
5	1/320	1/400	neg
38	1/640	1/200	neg
76	1/320	1/200	neg
12	1/640	1/400	neg
47	1/320	neg	neg

Panel syphilis Catégorie 3 : VDRL nég TPHA 1/1280 et plus			
Identification Afssaps	TPHA	FTA	VDRL
13	1/1280	1/400	neg
45	1/1280	douteux	neg
96	1/1280	douteux	neg
4	1/1280	1/200	neg
49	1/1280	1/200	neg
31	1/1280	1/400	neg
90	1/1280	douteux	neg
64	1/5120	1/400	neg
11	1/2560	neg	neg
83	1/2560	neg	neg

Panel syphilis Catégorie 4 : VDRL pos, TPHA 1/80 à 1/640			
Identification Afssaps	TPHA	FTA	VDRL
53	1/320	douteux	<2
21	1/320	1/400	8
69	1/320	1/200	2
44	1/640	1/200	douteux
74	1/640	1/400	<2
32	1/640	1/200	2
37	1/80	douteux	2
30	1/640	1/200	4
60	1/160	1/400	2
10	1/320	1/200	2

Panel syphilis Catégorie 5: VDRL pos, TPHA 1/1280 et plus			
Identification Afssaps	TPHA	FTA	VDRL
29	1/1280	1/200	2
9	1/10240	1/800	8
56*	1/20480	1/200	16
20*	1/5120	1/200	4
48	1/5120	1/800	2
100	1/1280	1/200	2
67	1/10240	1/800	douteux
14	1/5120	1/400	4
93	1/5120	1/400	8
86	1/20480	1/400	16

Panel syphilis Catégorie 6: vrais négatifs			
Identification Afssaps			
39	52	51	
59	92	61	
15	35	40	
65	97	28	
25	16	55	
50	81	99	
73	43	36	
84	75	70	
77	66	8	
6	19	89	

Panel Syphilis catégorie 7, VDRL Pos TPHA nég			
Identification Afssaps	TPHA	FTA	VDRL
3	Nég		4
57	Nég		2
94	Nég		2
41	Nég		ND
79	Nég		ND
26	Nég		ND
87	Nég		ND
17	Nég		ND
98	Nég		ND
71	Nég		ND

Panel Syphilis catégorie 8 : Lyme Positifs	
Identification Afssaps	
95	
7	
54	
42	
78	
27	
72	
88	
18	
62	

ND (non disponible) : résultats détaillés non transmis par le laboratoire

ANNEXE IV- Liste des Réactifs Participants

Elisa classiques

- **SYPHILIS TOTAL ANTIBODY EIA** réf 72513, 72514
/ NEW MARKET LABORATORIES/ BIO-RAD
- **SYPHILIS EIA II TEST KITS** réf 60093, 60094
/ NEW MARKET LABORATORIES
- **Trepanostika TP recombinant** réf 285034/ 285035
/ BIOMERIEUX
- **Enzygnost Syphilis** réf OWVO 11 (2x96,10x96)
/ DADE BEHRING
- **ICE* Syphilis** réf : BE04-01/02
/ ABBOTT murex

Tests de diagnostic rapides (immunochromatographique type bandelette ou "savonette")

- **SYPHILITOP^{OPTIMA}** réf : 5480 (100 tests)
/ ALLDIAG SA
- **SYPHI CHECK 2** réf V4000 (100 tests)
/ SERVIBIO
- **RAPID SIGNALTM Syphilis Sérum/ Plasma cassette** ref 71520011 (30 tests)
/ ORGENICs France*
- **RAPID SIGNALTM Syphilis Sang Total/Sérum/ Plasma cassette** ref 71520012 (30 tests)
/ ORGENICs France
- **RAPID SIGNALTM Syphilis Sérum/Plasma / Bandelette** ref 71520010 (50 tests)
/ ORGENICs France

*Orgenics France remplace PBS Organics et a Inverness France pour distributeur (Janvier 2005)

Assimilés aux Tests de diagnostic rapides

- **ID PAGIA Syphilis antibody test Kit** ref 020401 (36 tests)(cartes+ particules+ contrôles)
/ DiaMed

ANNEXE IV bis - Liste des Réactifs NON Participants

A noter : Les mandataires (selon la directive 98/79/CE) sont soulignés

1- Marqués CE mais déclarés non commercialisés en France au moment de l'étude

Abbott GmbH (Allemagne) **Murex Biotech Limited** (Irlande)
Determine syphilis TP test rapide

BIOKIT, S.A. (Espagne)
bioelisa syphilis 30001135/30001136

CORE Diagnostics
CORE Syphilis ref SYP-170020

Diesse Diagnostica Senese (Espagne)
Sifilide (Treponema pallidum) IgG

EMERGO EUROPE (Pays Bas) **Ameritek USA**
dBEST One Step Syphilis Test Strip for Plasma or Serum ref R92110SYP
dBEST One Step Syphilis Test Disk for Plasma or Serum ref R92112SYP
dBEST One Step Syphilis Test Disk for Whole Blood, Plasma or Serum ref R92116SYP

Human GmbH (Allemagne)
HEXAGON SYPHILIS ref 58042 (20 tests)

IVAGEN
IVATECH SYPHILIS ref IVN 25520

Obelis S.A. (Belgique) **Alfa Scientific Designs Inc**
Instant-View Syphilis serum Test (cassette) ref IS-9753

Trinity Biotech (Irlande)
CAPTIA SYPHILIS TA
CAPTIA Syphilis (T,pallidum)-G ref 800-970/800-960

Microgen Bioproducts Ltd (Angleterre)
MERCIA Syphilis Total Antibody ref M403 /4033

MT Promedt Consulting GmbH (Allemagne) a déclaré ne pas avoir de réactifs de ce type

2- Marqués CE mais arrêt de commercialisation par l'industriel avant le début de l'évaluation technique

Organics LTD
immunolisa - syphilis IgG
immunolisa - syphilis ab screening

All Diag SA
SYPHILITOP ref 5436
SYPHILITOP + ref 5439

ANNEXE V- RESULTATS

Cette annexe est composée de 6 feuilles indissociables et comporte les 4 tableaux identiques à ceux informant les industriels de leurs résultats envoyés dans notre courrier du 14 janvier 2005

Tableau 1 : Compilation des résultats après contrôle(Echantillons natifs

Tableau 2 : Compilation des résultats- Standard OMS Syphilis du NIBSC

Tableau 3 : Détail des résultats discordants pour les TDR et assimilés

(le peu de discordances obtenus avec les Elisa classiques ne nécessitait pas de tableau similaire)

Tableau 4: Bilan Final

Tableau 1 : Evaluation Syphilis 2004 - Compilation des résultats après contrôle - Echantillons natifs

Identification Afssaps	Résultats ELISA classiques					Résultats TDR et autres						Catégorie	Résultats attendus		
	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	R11		TPHA	FTA	VDRL
	1	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos faible	nég	nég	1)nég 2) pos faible *		pos	1	1/80
2	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos faible	pos	pos	2	1/640	1/200	nég
3	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	7	nég	nég	4
4	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	dtx	pos	pos	3	1/1280	1/200	nég
5	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos faible	pos faible	pos faible	pos	2	1/320	1/400	nég
6	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	6	nég	nég	nég
7	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	8	nég	nég	nég
8	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	6	nég	nég	nég
9	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	5	1/10240	1/800	8
10	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos faible	pos	pos	4	1/320	1/200	2
11	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos faible	pos	pos	3	1/2560	nég	nég
12	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos fble	pos faible	pos	pos	2	1/640	1/400	nég
13	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos faible	pos	pos	3	1/1280	1/400	nég
14	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos faible	pos	pos	5	1/5120	1/400	4
15	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	6	nég	nég	nég
16	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	6	nég	nég	nég
17	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	7	nég	nég	nég
18	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	8	nég	nég	nég
19	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	6	nég	nég	nég
20	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	5	1/5120	1/200	4
21	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	4	1/320	1/400	8
22	pos	pos	pos	pos	pos	pos faible	nég	nég	nég	nég	pos	1	1/160	nég	nég
23	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	1	1/160	douteux	nég
24	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	Pos	pos	pos	pos	2	1/320	douteux	nég
25	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	6	nég	nég	nég
26	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	7	nég	nég	nég
27	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	8	nég	nég	nég
28	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	6	nég	nég	nég
29	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	5	1/1280	1/200	2
30	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos faible	dtx	pos faible	pos	4	1/640	1/200	4
31	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	3	1/1280	1/400	nég
32	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	4	1/640	1/200	2
33	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	dtx	pos	2	1/640	1/800	nég
34	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	1	1/160	1/200	nég
35	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	6	nég	nég	nég
36	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	6	nég	nég	nég
37	pos	pos	pos	pos	pos	pos	nég	nég	nég	nég	pos	4	1/80	douteux	2
38	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	nég	pos	pos	2	1/640	1/200	nég
39	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	6	nég	nég	nég
40	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	6	nég	nég	nég
41	nég	nég	nég	nég	nég	pos	pos	pos	pos faible	pos	nég	7	nég	nég	nég
42	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	8	nég	nég	nég

Identification Afssaps	Résultats ELISA classiques					Résultats TDR et autres						Catégorie	Résultats attendus		
	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	R11		TPHA	FTA	VDRL
	43	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg		neg	6	neg
44	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	4	1/640	1/200	douteux
45	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos faible	pos	pos	3	1/1280	douteux	neg
46	pos	pos	pos	pos	pos	pos	neg	neg	neg	neg	pos	1	1/80	neg	neg
47	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	2	1/320	neg	neg
48	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	5	1/5120	1/800	2
49	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	neg	neg	neg	pos	3	1/1280	1/200	neg
50	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	6	neg	neg	neg
51	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	6	neg	neg	neg
52	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	6	neg	neg	neg
53	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	4	1/320	douteux	<2
54	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	8	neg	neg	neg
55	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	6	neg	neg	neg
56	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	5	1/20480	1/200	16
57	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	7	neg	neg	2
58	pos	pos	pos	pos	pos	neg	neg	neg	neg	neg	neg	1	1/80	neg	neg
59	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	6	neg	neg	neg
60	pos	pos	pos	pos	pos	pos	neg	neg	neg	1)dtx 2)neg *	pos	4	1/160	1/400	2
61	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	6	neg	neg	neg
62	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	pos	pos	pos	neg	8	neg	neg	neg
63	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	neg	dtx	1)neg 2)dtx*	pos	1	1/80	neg	neg
64	pos	pos	pos	pos	pos	pos	douteux	pos	pos	pos	pos	3	1/5120	1/400	neg
65	neg	neg	neg	neg	pos	neg	neg	neg	neg	neg	pos	6	neg	neg	neg
66	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	6	neg	neg	neg
67	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	dtx	pos	pos	5	1/10240	1/800	douteux
68	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	neg	dtx	pos	pos	2	1/320	neg	neg
69	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	4	1/320	1/200	2
70	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	6	neg	neg	neg
71	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	7	neg	neg	
72	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	8	neg	neg	neg
73	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	6	neg	neg	neg
74	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	4	1/640	1/400	<2
75	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	6	neg	neg	neg
76	pos	pos	pos	pos	pos	pos	neg	1)dtx 2)neg *	pos faible	pos	pos	2	1/320	1/200	neg
77	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	6	neg	neg	neg
78	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	8	neg	neg	neg
79	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	7	neg	neg	
80	pos	pos	pos	pos	pos	pos faible (30 mn)	pos	neg	neg	neg	pos	1	1/160	1/400	neg
81	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	6	neg	neg	neg
82	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	dtx	pos	pos	2	1/320	douteux	neg
83	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	3	1/2560	neg	neg
84	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	neg	6	neg	neg	neg
85	pos	pos	pos	pos	pos	pos	neg	pos	pos faible	pos	pos	1	1/80	douteux	neg
86	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	5	1/20480	1/400	16

Identification Afssaps	Résultats ELISA classiques					Résultats TDR et autres						Catégorie	Résultats attendus		
	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	R11		TPHA	FTA	VDRL
	87	nég	nég	nég	nég	nég	nég	pos	pos faible	1)pos, 2) nég *	1)pos,2)nég,3)pos*		nég	7	nég
88	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	8	nég	nég	nég
89	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	6	nég	nég	nég
90	pos	pos	pos	pos	pos	pos	dtx	nég	pos	nég	pos	3	1/1280	douteux	nég
91	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos faible	pos	pos	pos	1	1/160	1/200	nég
92	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	6	nég	nég	nég
93	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	5	1/5120	1/400	8
94	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	7	nég	nég	2 unités
95	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	8	nég	nég	nég
96	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	3	1/1280	douteux	nég
97	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	6	nég	nég	nég
98	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	7	nég	nég	nég
99	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	6	nég	nég	nég
100	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	5	1/1280	1/200	2

pos : positif
nég : négatif
dtx : douteux

Définitions des Catégories	
catégorie 1	VDRL nég TPHA 1/80, 1/160
catégorie 2	VDRL nég TPHA 1/320, 1/640
catégorie 3	VDRL nég TPHA 1/1280 et plus
catégorie 4	VDRL pos, TPHA 1/80 à 1/640
catégorie 5	VDRL pos, TPHA 1/1280 et plus
catégorie 6	Vrais Négatifs
catégorie 7	VDRL pos, TPHA nég
catégorie 8	LYMES

Notez bien : Ce tableau récapitule les résultats après contrôle. Tous les résultats obtenus différents des résultats attendus ont été contrôlés.

Toutefois dans la majorité des cas si le contrôle est en faveur du résultat attendu, c'est ce résultat qui est considéré.
Afin d'obtenir la totalité des résultats, veuillez vous référer aux résultats individuels qui mentionnent tous les résultats obtenus .

Tableau 2 : Evaluation Syphilis 2004 : Compilation des résultats - Standard OMS Syphilis du NIBSC

Identification Afssaps	Résultats ELISA classiques										Résultats TDR et autres										Résultats attendus	en UI /ml		
	R1		R2		R3		R4		R5		R6		R7		R8		R9		R10				R11	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2		
E1	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	5120	49
E2	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	320	3,062
E3	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	160	1,531
E4	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	dtx	dtx	pos faible	pos faible	pos faible	pos faible	pos	pos	80	0,7655
E5	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	dtx	dtx	nég	nég	nég	nég	nég	nég	pos	pos	40	0,3827
E6	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	pos	pos	20	0,1913
E7	pos	pos	pos	pos	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	2	0,019						
E8	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	nég	0,2	0,0019

pos : positif
 nég : négatif
 dtx : douteux

Tableau 3 : Evaluation Syphilis 2004 - Détail des résultats discordants pour les TDR et autres

Identification Afssaps	R6	R7	R8	R9	R10	R11	Catégorie	Résultats attendus		
								TPHA	FTA	VDRL
Sérums rendus faussement négatifs ou douteux										
1	pos	pos faible	nég	nég	1)nég 2) pos faible	pos	1	1/80	nég	nég
4	pos	pos	pos	douteux	pos	pos	3	1/1280	1/200	nég
22	pos faible	nég	nég	nég	nég	pos	1	1/160	nég	nég
30	pos	pos	pos faible	douteux	pos faible	pos	4	1/640	1/200	4
33	pos	pos	pos	pos	douteux	pos	2	1/640	1/800	nég
37	pos	nég	nég	nég	nég	pos	4	1/80	douteux	2
38	pos	pos	pos	nég	pos	pos	2	1/640	1/200	nég
46	pos	nég	nég	nég	nég	pos	1	1/80	nég	nég
49	pos	pos	nég	nég	nég	pos	3	1/1280	1/200	nég
58	nég	nég	nég	nég	nég	nég	1	1/80	nég	nég
60	pos	nég	nég	nég	1) douteux 2)neg	pos	4	1/160	1/400	2
63	pos	pos	nég	douteux	1)nég 2)douteux	pos	1	1/80	nég	nég
64	pos	douteux	pos	pos	pos	pos	3	1/5120	1/400	nég
67	pos	pos	pos	douteux	pos	pos	5	1/10240	1/800	douteux
68	pos	pos	nég	douteux	pos	pos	2	1/320	nég	nég
76	pos	nég	1)douteux 2)nég	pos faible	pos	pos	2	1/320	1/200	nég
80	pos faible (30 mn)	pos	nég	nég	nég	pos	1	1/160	1/400	nég
82	pos	pos	pos	douteux	pos	pos	2	1/320	douteux	nég
85	pos	nég	pos	pos faible	pos	pos	1	1/80	douteux	nég
90	pos	douteux	nég	pos	nég	pos	3	1/1280	douteux	nég
Sérums rendus faussement positifs										
41	pos	pos	pos	pos faible	pos	nég	7	nég	nég	
62 *	nég	nég	pos	pos	pos	nég	8	nég	nég	nég
65	nég	nég	nég	nég	nég	pos	6	nég	nég	nég
87	neg	pos	pos faible	1) pos, 2)neg	1) pos,2) neg,3) pos	nég	7	nég	nég	

pos : positif
 nég : négatif
 dtx : douteux

* le sérum 62 appartient à la catégorie 8 qui est un sérum Lyme positif: réaction croisée

Tableau 4 : Evaluation Syphilis 2004 - Bilan final

	Résultats ELISA classiques					Résultats TDR et autres					
	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	R11
Faux négatifs						1cat 1	4 cat 1	6 cat 1	5 cat 1	4 cat 1	1 cat 1
							2 cat 4, 1 cat 2	2 cat 3, 2 cat 4, 1 cat 2	1 cat 2, 1 cat 3, 2 cat 4	1 cat 3, 2 cat 4	
Total faux négatifs	0	0	0	0	0	1	7	11	9	7	1
Faux positifs					1 cat 6	1 cat 7	2 cat 7	2 cat 7	1 cat 7	1 cat 7	1 cat 6
Total faux positifs	0	0	0	0	1	1	2	2	1	1	1
Lyme								1	1	1	
Douteux ou non interprétable							2 cat 3	1 cat 2	1 cat 1 2 cat 2 1 cat 3 1 cat 4 1 cat 5 1 cat 7	1 cat 1 1 cat 2 1 cat 4 1 cat 7	

pour rappel : Catégories (cat)	
catégorie 1	VDRL neg TPHA 1/80, 1/160
catégorie 2	VDRL neg TPHA 1/320, 1/640
catégorie 3	VDRL neg TPHA 1/1280 et plus
catégorie 4	VDRL pos, TPHA 1/80 à 1/640
catégorie 5	VDRL pos, TPHA 1/1280 et plus
catégorie 6	Vrais Négatifs
catégorie 7	VDRL pos, TPHA neg
catégorie 8	LYME

Critères d'acceptation issus du protocole
Parmi les 50 échantillons positifs :
1 résultat faussement négatif pour les 10 sérums de la catégorie 1.
Aucun résultat faussement négatif pour les 40 sérums des catégories 2 ; 3 ; 4 et 5
Parmi les 40 échantillons négatifs (hors Lyme) :
2 résultats faussement positifs pour les 10 sérums de la catégories 6 et les 30 sérums de la catégorie 7.

ANNEXE VI- FICHES D’EVALUATION DES NOTICES

Date :

GENERALITES

Dénomination du DMDIV	
Références	
FABRICANT Noms et adresses	
MANDATAIRE Noms et adresses	
Automate dédié	
Méthode manuelle	
Nature du prélèvement , échantillons utilisables	
Conditions de stockage et stabilité des réactifs (reporter les détails : avant, après, des réactifs de travail)	
Prise d’essai	
Volume mort	
Indications	
Principe de la méthode	
Antigènes recombinants utilisés : 15, 17, 47 Kd	
Support utilisé	
Matrice utilisée pour dilution	
Temps d’incubation	
Présence de contrôles Positifs	
Présence de contrôles Négatifs	

PERFORMANCES

	Valeurs	Nombre et types d’échantillons Et/ou Commentaires
Sensibilité analytique (limite de détection) utilisation du sérum OMS		
Domaine de mesure		
Sensibilité relative par rapport à une ou plusieurs autres trousses.		
Spécificité relative par rapport à une ou plusieurs autres trousses		
Spécificité sur donneurs de sang		
Etude des réactions croisées : (Lyme)		
Précision - intra essai - inter essai		
Interférences (bilirubine, lipides,hémoglobine anticoagulants....)		
Résultats et, le cas échéant, critères de validité du test et calcul des résultats.		
Limites du test		

remarques

**CHECK LIST DIRECTIVE
NOTICES SYPHILIS**

Dénomination du DMDIV :

	OUI	NON	Non Applicable
rédigée en français			
Nom et adresse du fabricant et nom et adresse du mandataire			
Identification du réactif			
Usage du réactif			
Intérêt clinique du dosage			
Mentions éventuelles : « stérile », « infectieux », « présence de substances chimiques dangereuses... »			
Usage <i>in vitro</i>			
Composition du réactif (nature de tous les ingrédients actifs, concentration des substances dangereuses)			
Conditions de stockage et de stabilité avant ouverture			
Conditions de stockage et de stabilité à partir de la première ouverture de l'emballage primaire			
Indication de tout matériel supplémentaire requis correctement identifié			
Type d'échantillon à utiliser			
Principe de la méthode			
Procédures ou manipulations nécessaires avant utilisation du réactif			
Mode opératoire			
Sensibilité / Spécificité analytique			
Sensibilité / Spécificité diagnostique			
Répétabilité / Reproductibilité			
Limites de détection / Plage de mesure			
Interférences / Limites de la méthode			
Mode d'expression des résultats <i>(en unités internationales si elles existent*)</i>			
Informations sur le contrôle de qualité interne, la traçabilité d'étalonnage en référence à des matériaux de référence			
Intervalle de référence du paramètre dosé, description de la population de référence			
Fonctionnement en combinaison : indications suffisantes pour identifier le dispositif qui doit être utilisé afin d'obtenir une combinaison sûre et adéquate			
Précautions à prendre contre tout risque spécial ou inhabituel lié à l'utilisation ou à l'élimination du réactif, y compris les mesures spéciales de protection			
Références bibliographiques*			
Date de publication ou de révision la plus récente de la notice			
Marquage CE de conformité			

L'ensemble des informations listées sont requises selon la directive 98/79/CE sauf les parties écrites en italiques suivies d'une astérisque. ex : *Références bibliographiques**

ANNEXE VII

TABLEAU DE CORRESPONDANCE	
R1	SYPHILIS TOTAL ANTIBODY EIA réf 72513, 72514 / New Market Laboratories/ Biorad
R2	SYPHILIS EIA II TEST KITS réf 60093, 60094 / New Market Laboratories
R3	Trepanostika TP recombinant réf 285034/ 285035 / BIOMERIEUX
R4	Enzygnost Syphilis réf OWVO 11 (2x96,10x96) / DADE BEHRING
R5	ICE* Syphilis réf : BE04-01/02/ ABBOTT murex
R6	SYPHILITOP ^{OPTIMA} réf : 5480 / ALLDIAG
R7	SYPHI CHECK 2 réf V4000 /SERVIBIO
R8	RAPID SIGNAL TM Syphilis Sérum/ Plasma cassette ref 71520011/ Organics France
R9	RAPID SIGNAL TM Syphilis Sang Total/Sérum/ Plasma cassette ref 71520012 Organics France
R10	RAPID SIGNAL TM Syphilis Sérum/Plasma / Bandelette ref 71520010 Organics France
R11	ID PAGIA Syphilis antibody test Kit ref 020401/ DiaMed