



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

**RAPPORT DU CONTROLE DE MARCHE
DES DISPOSITIFS MEDICAUX DE DIAGNOSTIC IN VITRO
UTILISES POUR LA RECHERCHE DES
ANTICORPS IgG et /ou TOTAUX
ANTI- *HELICOBACTER PYLORI*
(Version du 26 /11/ 2009)**

PLAN

- I- Introduction-Problématique
- II- Méthodologie
 - 1- Groupe de travail - liste des experts / mise en place du contrôle
 - 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 / modifications et amélioration des dispositifs
- V- Discussion - Conclusions

LES ANNEXES :

ANNEXE I (p10): Listes des membres du groupe de travail

ANNEXE II (p11-13): Protocole de contrôle du marché des réactifs utilisés pour la recherche des anticorps anti *Helicobacter pylori* de type IgG et totaux sur sérum et/ou plasma

ANNEXE III (p14): Caractéristiques du panel

ANNEXE IV (p15-16): Liste des réactifs participants

ANNEXE V (p17-28) : Résultats

Tableau 2 (p18-22): Compilation des résultats bruts des 29 dispositifs

Tableau 3a (p23): Elisa : sensibilité spécificité Concordance globale VPP VPN

Tableau 3b (p24) : TDR : sensibilité spécificité Concordance globale VPP VPN

Tableau 4 (p25-28) : Résumé des échanges entre l'Afssaps et les fabricants mentionnant les non-conformité et remarques d'une part et les engagements ou mise en conformité d'autre part.

ANNEXE VI : Fiche notice

Bibliographie

I- Introduction-Problématique

La sérologie a été l'une des premières méthodes utilisées pour le diagnostic de l'infection à *Helicobacter pylori* (1). En effet, *H. pylori* est une bactérie très différente des autres bactéries colonisant l'homme notamment sur le plan antigénique et des résultats satisfaisants ont été obtenus même avec des extraits bruts.

Toutefois, la possibilité de réaction croisée, notamment avec certains antigènes de bactéries du genre *Campylobacter* (2,3), a conduit à préparer des antigènes ou mélanges d'antigènes purifiés et de nombreux kits correspondant à diverses préparations antigéniques sont actuellement commercialisés. La plupart utilisent une technique ELISA et détectent les IgG.

L'expérience a montré qu'après éradication, du fait du caractère chronique de l'infection, les anticorps (IgG) anti *H. pylori* décroissent lentement. Il faut attendre 6 mois pour avoir une diminution de 50% du taux d'anticorps et parfois une ou plusieurs années pour revenir sous le seuil de positivité (4,5).

Le fait que la sérologie ne détecte pas seulement une infection active mais peut également être positive des mois après une éradication effective a entraîné un discrédit sur cet examen qui n'est cependant pas justifié car dans la pratique la proportion de cas tombant dans cette catégorie (faux positif vrai) est très faible (6,7) alors que le plus souvent les cas où la sérologie est positive et les tests de référence négatifs correspondent à une insuffisance des tests de référence qui ont également leurs limites.

Alors que la conférence de Maastricht 2000 avait écarté la sérologie de l'arsenal diagnostique recommandé pour un premier diagnostic de l'infection à *H. pylori* dans l'hypothèse où une endoscopie n'est pas réalisée (stratégie « testé et traité ») (8), il a été stipulé dans la conférence de Maastricht-3 2005 que certains tests sérologiques ayant une bonne sensibilité et spécificité peuvent aussi être utilisés (9).

Cette évolution est en partie liée au fait qu'il existe de plus en plus de malades ayant reçu un traitement antisécrétoire et que ce type de composé entraîne une diminution de sensibilité de tous les tests diagnostiques sauf justement la sérologie (10). De plus, il existe d'autres situations cliniques, particulières : hémorragie digestive (11), atrophie gastrique (12), lymphome gastrique du MALT (13) voir carcinome gastrique (14) (ici à visée explicative et thérapeutique) où la sérologie s'est révélée le test diagnostique le plus sensible. Enfin des études récentes ont montré que les tests sérologiques seraient prochainement capables de détecter des facteurs de risques d'évolution sévère d'une infection à *H.pylori* (15,16). Pour ces raisons il s'avère important de réaliser une évaluation comparative globale des différents kits présents sur le marché français afin d'informer les utilisateurs de leurs performances et de contribuer à repositionner la sérologie au sein de l'arsenal diagnostique des infections à *H. pylori* (17).

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 contrôler la sensibilité et spécificité des tests ELISA classiques et des tests de diagnostic rapides utilisés pour la recherche des anticorps anti-*Helicobacter pylori* IgG.

Vingt-neuf réactifs ont été soumis à cette évaluation selon un protocole préparé et validé par les membres du groupe de travail puis soumis aux industriels.

II- Méthodologie

Le contrôle du marché des dispositifs de recherche des anticorps anti-*H.pylori* a consisté à recenser l'ensemble des trousseaux du marché, à réaliser une étude technique sur un panel sérique approprié et à évaluer les notices au regard des exigences essentielles de la directive 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

1- Groupe de travail - liste des experts / mise en place du contrôle

Un groupe de travail constitué d'experts externes, biologistes et cliniciens et d'évaluateurs internes à l'Afssaps a été mis en place. Les membres du groupe sont rapportés à l'**Annexe I** (page 10).

Le protocole d'évaluation a été finalisé par le groupe de travail en juillet 2006.

La difficulté d'obtention d'un panel qualifié en volume suffisant pour contrôler 29 dispositifs a nécessité la mise en place d'un essai clinique de façon à constituer ce panel de façon prospective. Le Groupe d'étude français des Helicobacters (GEFH) s'est chargé de cet essai clinique multi site coordonné par le CIC de Créteil Henri Mondor. Après l'autorisation réglementaire de cet essai, celui-ci a pu débuter en mai 2007 et s'est terminé en Novembre 2007.

Le contrôle du marché, après aliquotage du panel et réception des 29 dispositifs a débuté en mars 2008 et a porté uniquement sur les dispositifs permettant la recherche des anticorps totaux et IgG en dehors des réactifs de fixation du complément. Les dispositifs permettant la recherche des IgM ou IgA, les tests de diagnostic rapides sur sang total, les Western Blot étaient exclus de ce contrôle.

2- Protocole de contrôle de marché

Le protocole définitif est joint en **Annexe II** (pages 11 à 13). Il a été soumis pour avis aux industriels en Juillet-Août 2006 avant l'essai clinique permettant la fabrication du panel.

3- Caractéristiques du panel : Voir annexe III

Un panel initial comprenant **112** sérums natifs issus de patients consultant en service de gastro-entérologie de 4 centres hospitaliers (Nancy, Villeneuve Saint Georges, Bordeaux, Créteil) a été constitué. A partir de la biopsie gastrique, un test à l'uréase rapide, la mise en culture de *H.pylori* et l'analyse anatomopathologique ont été réalisés pour chaque patient intégré dans l'essai clinique. En complément, en cas de test à l'uréase rapide négatif, un test respiratoire à l'urée marquée a été proposé au patient. Les résultats ont été colligés par le CIC de Créteil Henri-Mondor et ont permis un classement précis des sérums obtenus.

Le panel comprend **45** sérums de patients infectés (sérums positifs), **51** sérums de patients non infectés (négatifs) et **16** sérums classés comme sérums douteux définis selon les critères du protocole (Annexe II). Le détail des caractéristiques du panel est donné en **Annexe III** (page 14).

Au final, les résultats des 96 sérums issus de patients infectés (45) et non infectés (51) ont été exploités dans un premier temps puis dans un deuxième temps de 92 sérums (45 patients infectés et 47 non infectés) (voir détails annexe III). Les 16 sérums qualifiés initialement de douteux, c'est-à-dire issus des patients qui n'ont pu être classés dans l'une des 2 catégories précédentes, n'ont fait l'objet d'aucune analyse compte tenu des résultats hétérogènes obtenus.

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

Après enquête, **29** dispositifs ont été déclarés être mis sur le marché français dont **15** techniques ELISA classiques, **2** techniques Elisa sur automates fermés, **9** tests de diagnostic rapides de type immunochromatographique sur bandelette ou «savonnette», **2** tests de diagnostic rapides de type agglutination, **1** assimilé (immunocomb). La liste de ces dispositifs est donnée en **Annexe IV** (pages 15-16).

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.

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

Vingt-sept dispositifs ont été testés selon le protocole dans les laboratoires de l'UECM-DIV de l'Afssaps.

Deux dispositifs nécessitant un automate ont été évalués par un des membres Biologiste du groupe de travail.

b) Evaluation des notices

Les notices originales issues des coffrets de réactifs testés ont été envoyées aux experts externes biologistes pour analyse selon une fiche d'évaluation et une compilation avec l'analyse par l'Afssaps a été réalisée pour chaque dispositif. 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. La fiche Notice est donnée en **annexe VI** (pages 29-30).

III- Résultats : Voir Annexe V (pages 16 à 28)

Le 30 octobre 2008, 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.

Concernant l'étude technique, sont définies comme des non-conformités le fait d'annoncer dans la notice des performances en termes de sensibilité, spécificité, concordance, non confirmées par notre étude. Un échange avec les industriels a ensuite eu lieu permettant soit d'aboutir à l'amélioration du dispositif, soit à l'engagement à réaliser une étude complémentaire, soit à la modification des performances annoncées dans la notice du dispositif.

Concernant l'étude des notices, sont définies comme des non-conformités, le fait de ne pas répondre aux exigences mentionnées dans l'annexe I point 8.7 d de la directive européenne 98/79/CE. L'absence de version française et l'absence de performances annoncées sont les principaux cas de non-conformités retrouvées.

Le **tableau 1** (ci-dessous, page 6) « Bilan des conformités non-conformité » fait état du bilan initial obtenu avant tout échange avec les fabricants. Certains échanges ont abouti depuis à une mise en conformité soit des performances elles mêmes, soit de la notice.

1- **Evaluation technique**

Chaque industriel a reçu ses résultats individuels ainsi qu'un tableau regroupant la totalité des résultats codés des 29 dispositifs évalués (code de R1 à R 29).

Le **tableau 2** (pages 18 à 22) de l'annexe V regroupe les résultats bruts obtenus des 29 dispositifs sur la totalité du panel (112 sérums natifs). Les résultats ont été regroupés en 3 groupes successifs : sérums issus des patients infectés (positifs), sérums issus des patients non infectés (négatifs) et sérums issus des patients qui n'ont pu être classés dans l'une des 2 catégories précédentes (douteux). Seuls les résultats des 2 premiers groupes ont été retenus dans l'analyse finale des résultats. Les 16 derniers résultats sont donnés à titre informatifs mais n'ont pu être exploités.

Au vu des résultats de l'ensemble des dispositifs sur le panel de 96 sérums, 4 échantillons ont été retirés du panel car classés en patients non infectés compte tenu des caractéristiques cliniques mais trouvés positifs par la majorité des trousseaux et positifs en anticorps lors de l'analyse par western blot (voir annexe III, caractéristique du panel).

Les **tableaux 3a et 3b** (pages 23 et 24) résument les résultats obtenus sur 92 sérums, en termes de concordance globale, sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP), valeur prédictive négative (VPN), nombre de résultats faussement positifs, nombre de résultats faussement négatifs, nombre de résultats douteux obtenus parmi les sérums attendus positifs et parmi les sérums attendus négatifs, pourcentage de sérums douteux.

Les calculs finaux sur lesquels l'analyse s'est portée ont donc été réalisés sur 92 sérums répartis en 45 sérums issus de patients infectés et 47 sérums issus de patients non infectés.

Explications des calculs présentés dans les tableaux 3a et 3b de l'annexe V:

Nom du dispositif	Panel qualifié (n=92)		
	Infectés	Non infectés	Total
Positif	a	b	a+b
douteux	c	d	c+d
Négatifs	e	f	e+f
Total	45	47	92

Deux types de calculs ont été réalisés:

- 1- Un calcul de la sensibilité et spécificité diagnostique en excluant les résultats obtenus douteux (Les lignes apparaissent en blanc dans les tableaux 3a et 3b sauf en l'absence de résultats douteux où les résultats issus des 2 modes de calcul sont alors identiques et représentés uniquement par une seule ligne en jaune)

Ce mode de calcul excluant les résultats obtenus douteux est celui largement utilisé dans les évaluations de performances présentées dans les notices des dispositifs.

Sensibilité = $a/45-c$ Spécificité = $f/47-d$ Concordance global = $a+f/92-(c+d)$

VPP= $a/a+b$ VPN= $e/e+f$

- 2- Un calcul de la sensibilité et spécificité diagnostique réelle (les lignes apparaissent en jaune dans les tableaux 3a et 3b)

Ce mode de calcul est retenu par les cliniciens puisque l'objectif pour eux est que le test rende un résultat positif pour les patients infectés et un résultat négatif pour les patients non infectés.

Sensibilité = $a/45$ Spécificité = $f/47$ Concordance global = $a+f/92$

VPP= $a/a+b$ VPN= $e/e+f$

Ce mode de calcul permet de placer le dispositif dans la démarche diagnostique et de comprendre, voire valider son intérêt réel dans la démarche de diagnostic d'une infection à *H.pylori*.

Résultats : Tableau 1: Bilan Initial des « conformités - non conformités » par rapport aux performances annoncées dans les notices [avant la période de concertation des fabricants]

Code	Dénominations commerciales (Fabricant)	Conforme		Résultats performances Contrôle du marché Mode de calcul 1	
		Notice	Performances	Sensibilité %	Spécificité %
ELISA Automates fermés (n=2)					
R14	H.pylori IgG Immulite 2000 (Siemens Allemagne)	oui	oui	95,6	95,5
R15	Vidas H.pylori IgG (BioMerieux)	oui	oui	95,6	89,1
ELISA (n=15)					
R1	Helicobacter Pylori IgG Elisa (IBL Hamburg, Allemagne)	oui	oui	92,9	100
R2	NovaLisa Helicobacter Pylori IgG (Novatec, Allemagne)	oui	non	93,2	87,2
R3	Ridascreen H.Pylori IgG (R.Biopharm Allemagne)	non	non	100	88,9
R4	Premier H.Pylori ref 606096 (Meridian Bioscience Europe Italie)	oui	non	97,8	85,1
R5	Bioelisa H.Pylori IgG (BioKit Espagne)	oui	oui	97,8	91,5
R6	Pyloriset EIA-G III (Orion Finlande)	oui	oui	97,8	91,5
R7	Helicobacter Pylori IgG (Virion Serion Allemagne)	oui	non***	100	73,7
R8	Enzygnost anti Helicobacter pylori II IgG (Siemens Allemagne) lot 1 (retiré du marché suite à réactovigilance)	oui	non***	100	87,2
R9	Captia H.Pylori IgG (Trinity Biotech)	oui	oui	100	81,8
R10	Gap IgG Helicobacter Pylori (Biomerica USA)	oui	non	95,2	82,3
R11	Helicobacter pylori IgG ELISA (MP Biomedical Allemagne)	oui	oui	100	97,4
R12	Platelia H.Pylori IgG (BioRad)	oui	oui	97,7	88,9
R13	Helicobacter pyloriTest system (Zeus Scientific Allemagne)	non	non	100	64,3
R16	Helicobacter Pylori IgG (BioHit Finlande)	non	oui	93,3	95,7
R17	Helicobacter pylori IgG ELISA (Dg Automation Cortez USA)	non	non	66,7	97,9
Tests de diagnostic rapides (TDR) (n=12)					
R18	Assure H.Pylori rapid test(MP Biomedical Asie)	oui	non***	93,2	69,2
R19	H.pylori rapid test device (WB,S,P)= Cassette test rapide de H.Pylori (sang total/S/P) ref IHP 402(ACON USA)	oui	non	82,1	95,4
R20	One Step H.Pylori (S/P) = Cassette test de H.pylori 1 étape (S/P) ref IHP-302 (ACON USA)	oui	oui	97,7	84,8
R21	Immunocard H.Pylori (Meridian Bioscience Europe Italie)	oui	non	66,6	97,9
R22	H.Pylori rapid test strip (WB/S/P) ref IHP-401 (ACON USA)	non	non	81,4	95,6
R23	Aurodex H.Pylori (Dexall Biomedical USA)	oui	non	75,6	95,7
R24	ImmunoComb II H.Pylori (Orgenics Israel (Inverness))	oui	non	97,8	70,2
R25	Pyloritop Ab (AIDiag)	oui	non	55,6	97,7
R26	Clearview H.pylori ((Unipath Ltd)	oui	oui	92,9	85,1
R27	One step H pylori rapid card serum insta test (Dg Automation Cortez USA)	non	non	59,5	84,8
R28	Pylori test ref DR0130M lot 1(Oxoid)	oui	non	84,4	97,9
	Pylori test ref DR0130M lot 2 (Oxoid)	oui	non	47,7	100
R29	Pyloriset Dry ref 5030 lot 1 (Orion Finlande)	oui	non	66,7	97,9
	Pyloriset Dry ref 5030 lot 2 (Orion Finlande)	oui	non	47,7	100

***** nouveaux résultats et conformité [après la période de concertation des fabricants]**

R8	Enzygnost anti Helicobacter pylori II IgG (Siemens Allemagne) lot 2	oui	oui	97,8	97,9
R18	Assure H.Pylori rapid test(MP Biomedical Asie) lot 2	oui	oui	91,1	84,8
R7	Helicobacter Pylori IgG (Virion Serion Allemagne) mod ZG	oui	oui	97,7	93,3

Sur **17** techniques Elisa, **10** dispositifs ont des performances conformes aux performances annoncées dans leur notice. Parmi ces 10, un test Elisa a fait l'objet d'une nouvelle analyse sur un nouveau lot en 2009 car le 1er lot avait fait l'objet d'un retrait du marché pour diminution de la spécificité (réactovigilance). Les résultats pour ce 2^{ème} lot étaient conformes.

Sur **12** tests de diagnostic rapide et assimilé, **3** dispositifs ont des performances conformes aux performances annoncées dans leur notice. Parmi ces 3, un dispositif a fait l'objet d'une nouvelle analyse en 2009, le fabricant ayant identifié l'origine des baisses de performance de son dispositif. Ce dernier a été trouvé conforme lors de l'analyse d'un nouveau lot.

Suite à l'évaluation technique, **16** dispositifs sur **29** obtiennent des résultats non conformes aux performances annoncées dans leur notice.

2- Evaluation des notices

Diverses non-conformités ont été relevées dans les notices des réactifs évalués, notamment l'absence de version française pour **5** dispositifs et une notice partielle pour **1** dispositif dont la version longue n'a pu être récupérée sur leur site internet comme indiqué.

Mis à part les non conformités, des remarques portant sur les notices ont été faites pour **14** dispositifs. Ces remarques concernaient des erreurs de traduction, des absences de détails pour les évaluations de performances, des erreurs entre les versions anglaises et françaises.

IV - Réponses des industriels / Modifications et améliorations des dispositifs

Le **tableau 4** en annexe V (pages 25 à 28) résume les principaux échanges et les actions et/ou engagements pris par les industriels pour répondre aux non conformités et aux remarques.

Concernant l'étude techniques et les performances :

► Mise en conformité

Parmi les dispositifs non conformes initialement, **1** test Elisa et **1** test de diagnostic rapide ont été mis en conformité par rapport aux performances annoncées avec une amélioration très nette de la spécificité contrôlée par un retest sur un nouveau lot de chaque dispositif. Un dispositif a modifié son seuil et sa zone grise entraînant, après analyse des résultats avec le nouveau seuil, 1 mise en conformité du dispositif. Un dispositif a été suspendu de la vente par le fabricant. Deux dispositifs vont faire l'objet d'une nouvelle étude de performance par le fabricant. Parmi ceux-ci, un dispositif est conforme aux performances annoncées lorsque le détail de l'étude est fourni et les intervalles de confiance de cette étude calculés. Un dispositif va être recalibré. Un dispositif a été modifié depuis notre analyse, un retest est prévu en décembre 2009. Certains échanges sont encore en cours, notamment avec les fabricants des **2** dispositifs de type agglutination dont les différences de résultats interlots obtenus ne sont pas encore expliquées.

Concernant les notices :

► Mise en conformité

Parmi les 6 dispositifs non conformes, **2** notices ont été mises en conformité et **1** engagement de mise en conformité via le site internet (notice multilingue) a été fait. Pour **3** dispositifs de 2 fabricants américains, l'absence de version française a été expliquée par le fait que les dispositifs n'avaient pas encore été mis sur le marché français et qu'ils étaient en cours de recherche d'un distributeur. Le questionnaire de départ envoyé par l'Afssaps mentionnait pourtant que seuls les dispositifs mis sur le marché français feraient l'objet de contrôle.

► Remarques :

Au total, sur les **14** remarques faites par l'Afssaps, **9** ont été prises en compte par les fabricants, **1** est toujours en réflexion et **4** remarques mineures pour des dispositifs conformes sont restées sans réponses. D'une manière générale, les performances annoncées sont pour un certain nombre de cas insuffisamment détaillées, notamment en termes de population testée, nombre d'échantillons, type d'étude (sur un panel qualifié par 1 ou plusieurs méthodes de référence telle la mise en culture, étude comparative à un autre test Elisa etc...).

V- Discussion- Conclusions

Dans le cadre de ses missions de contrôle du marché des produits de santé, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) a réalisé en 2008 une évaluation comparative de 29 Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro permettant le diagnostic sérologique IgG de l'infection à *Helicobacter pylori* (17 tests ELISA, 12 tests de diagnostic rapide). Les dispositifs ont été évalués sur un même panel,

cliniquement caractérisé et aliquoté, dans les mêmes conditions de laboratoire réparti en 1 site pour 2 automates et 1 site pour les 27 autres dispositifs.

Au titre du contrôle de marché, il apparait que les premiers résultats aboutissaient à la non conformité aux performances annoncées dans leur notice de **18** dispositifs sur **29** et à la non conformité des notices aux exigences essentielles de la directive européenne relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro 98/79/CE de **6** dispositifs sur **29**.

Le contrôle du marché s'appuie sur la comparaison entre les performances annoncées par les fabricants dans leur notice et les résultats de cette étude.

Les différences observées pour certains dispositifs entre les performances annoncées dans les notices et les résultats de notre étude réalisés sur un panel cliniquement caractérisé peuvent s'expliquer par des variations de méthodologie d'évaluation des performances, notamment par exemple :

- La réalisation d'une étude comparative à un autre dispositif (comparaison d'un Elisa à un autre Elisa du commerce) et non à l'aide d'un panel qualifié selon le gold standard
- Le choix du dispositif pris en comparaison
- Le type de panel utilisé par l'industriel parfois limité à des panels commerciaux
- Le type de population étudiée : symptomatique ou non symptomatique

Les études utilisant un panel identifié cliniquement notamment avec culture d'*H.pylori* donnent des résultats proches de la valeur réelle du dispositif. C'est pour cette raison que le panel sérique confectionné par un essai clinique en prospectif a semblé être, au groupe de travail, la meilleure façon de procéder (voir critères en annexe III). Les sérums sont en effet soit issus de patients infectés ou soit issus de patients non infectés. La différence d'interprétation entre cette qualification et celle qui aurait pu être choisie mentionnant la présence d'anticorps ou l'absence d'anticorps est importante à considérer. Le choix des patients a été fait de façon à éviter au maximum les patients ayant eu des précédents en termes de potentielle infection à *H.pylori* (voir critères d'inclusion annexe III).

Au titre de l'analyse scientifique, il apparait des performances plutôt homogènes pour les tests Elisa, notamment en matière de sensibilité diagnostique alors que les résultats obtenus pour les tests de diagnostic rapides sont très hétérogènes.

Pour résumer la signification des termes de sensibilité, spécificité, VPP, VPN :

▶ Un signe ou un examen (analyse) est d'autant plus sensible qu'il est toujours présent chez le patient qui a la maladie.

▶ Un signe ou un examen (analyse) est d'autant plus spécifique qu'il est rarement présent chez des personnes qui n'ont pas la maladie.

▶ Pour intéressants que soient les calculs de la sensibilité et de la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives permettent de répondre aux questions des cliniciens :

- si le résultat est positif, quelle est la probabilité que le patient ait la maladie? La VPP d'un signe diagnostique, mesure la probabilité de la maladie chez les personnes qui ont ce signe. Elle est d'autant plus grande que le signe est rarement présent chez les personnes qui n'ont pas la maladie; autrement dit que le nombre de faux positif est faible.
- si le résultat est négatif, quelles sont les chances que le patient n'ait pas la maladie ? La VPN d'un signe diagnostique mesure la probabilité d'absence de la maladie chez les personnes qui n'ont pas ce signe. Elle est d'autant plus grande que l'absence de signe est rare chez les personnes qui ont la maladie; autrement dit que le nombre de faux négatif est faible.

La concordance globale qui mesure la proportion de sérums bien classés par rapport à la réalité de la maladie, est un paramètre de performance diagnostique globale du test.

Ainsi pour le clinicien, un test de sérologie anti-*H.pylori* IgG aux performances satisfaisantes sera celui qui permet d'avoir un résultat positif pour ses patients infectés et un résultat négatif pour ses patients non infectés.

La classification du panel sérique utilisé dans notre étude a toute son importance dans l'analyse.

Pour les tests ELISA, les résultats ont montré une sensibilité diagnostique, un test mis à part (57,8%), allant de 86,7 à 100%, une spécificité diagnostique de 57,4 à 97,9% et une concordance globale (pourcentage de sérums bien classés) allant de 73,9 à 97,8%. La valeur prédictive négative (VPN) est en général excellente s'échelonnant, sauf pour 1 test, de 93,2 à 100%.

Deux Elisa avaient initialement 10 et 15 résultats faussement positifs et de nombreux résultats douteux parmi les sérums attendus négatifs. Le dispositif ayant 10 faux positifs s'est ensuite amélioré après modification du seuil et de la zone grise. Un seul test Elisa montre des performances vraiment différentes

avec notamment 13 résultats faussement négatifs et 6 résultats douteux pour des sérums attendus positifs. Le fabricant a modifié la teneur antigénique de son dispositif et un retest est prévu en décembre 2009.

Pour les tests de diagnostic rapide, les résultats montrent une performance moindre et une grande hétérogénéité dans les résultats avec une sensibilité diagnostique allant de 46,7 à 97,8%, une spécificité diagnostique de 70,2 à 100 %, une concordance globale (pourcentage de sérums bien classés) de 66,7 à 87,9% et une VPN de 67,1 à 97,5%.

Sept dispositifs parmi les TDR ont un nombre de résultats faussement négatifs s'échelonnant de 11 à 23 sérums sur 45 sérums de patients infectés et attendus positifs en anticorps.

Les dispositifs de type agglutination ayant une sensibilité à 46,7 % ont une spécificité à 100 % suggérant une modification dans leur balance sensibilité spécificité.

Le contrôle du marché a permis d'identifier des conformités et non-conformité par rapport aux performances annoncées et aux exigences essentielles de la directive 98/79/CE.

Sur les 6 notices identifiées non conformes après prise en compte des remarques des industriels

- 3 sont conformes après corrections (R2, R13, R16)
- 3 ne sont pas à ce jour sur le marché français (R17, R22, R27)

Sur les 14 notices pour lesquelles des remarques ont été faites

- 9 sont corrigées ou en cours de corrections (R3,R4,R8,R10,R11,R14,R18,R20, R22)

Sur les 18 dispositifs non conformes aux performances annoncées

- 2 ont amélioré la spécificité de leurs dispositifs (contrôlés sur un nouveau lot) (R8, R18) et sont conformes aux performances annoncées
- 1 a modifié sa valeur seuil et sa valeur de zone grise et est dans ces nouvelles conditions d'interprétation conforme aux performances annoncées (R7)
- 1 a fourni l'étude validant les performances annoncées et est conforme (R2)
- 1 a été retiré du marché par le fabricant (R25)
- 1 a été recalibré (R3) et 1 a modifié son mode opératoire (R23)
- 1 a été modifié depuis l'étude au niveau des antigènes coatés et du conjugué(R17)
- 4 ne sont pas à ce jour sur le marché français (R17, R19, R22, R27)
- 5 sont toujours en cours d'échanges d'argumentations par les fabricants (R4, R10, R13, R21, R24)
- 2 techniques d'agglutination sont en cours d'investigations et suivi (R28, R29)

Le suivi des investigations menées par les industriels continuera à être réalisé par l'Afssaps.

Du point de vue des experts du groupe de travail, impliqués au quotidien dans les infections à *H. pylori* et membres pour la plupart du «Groupe français d'étude des Helicobacter (GEFH)», il est estimé qu'une sensibilité, spécificité et une concordance globale en deçà de **80%** avec le mode de calcul 2 n'est pas compatible à une utilisation du test en clinique. Avec ces critères, après amélioration des performances de quelques dispositifs, **12** Elisa sur **17** (R1, R2, R4, R5, R6, R7, R8, R11, R12, R14, R15, R16) et **3** TDR sur **12** (R18, R20, R26) ont des performances satisfaisantes.

Ce rapport est susceptible d'être amendé si de nouveaux résultats et de nouvelles informations remettaient en cause les résultats trouvés

ANNEXE I

Liste des membres du groupe de travail

Experts externes :

Pr Francis MEGRAUD CNR Helicobacter, Hôpital Pellegrin, Bordeaux
Pr Jean-Charles DELCHIER Hôpital Henri Mondor Créteil, Service de Gastro-entérologie
Pr Jean Dominique de KORWIN Hôpital central Nancy, Service de médecine interne H
Pr Jean-Louis FAUCHERE Hôpital de la Milétrie Poitiers, Microbiologie A
Dr Josette RAYMOND Hôpital Cochin Paris, Bactériologie
Dr Anne COURILLON-MALLET Centre Hospitalier de Villeneuve St Georges, Service d'Hépatogastro-entérologie
Dr Thoai Duong LY L.A.B.M.BIOMNIS, Ivry sur seine, Biologie

Représentant CNDMDIV (commission nationale des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro) :

Pr Claude James SOUSSY, Hôpital Henri Mondor, Créteil, Bactériologie / mandat CNDMDIV antérieur à octobre 2008
Pr. Francis MEGRAUD CNR Helicobacter, Hôpital Pellegrin, Bordeaux /mandat CNDMDIV depuis octobre 2008

Afssaps :

UECM-DIV Dr Natacha Charlier-Bret
Dr Muriel Duran Cordobes
Mme Béatrice Boucher
Dr Francis Poisson

UCNQ 2 Dr Muriel Fromage

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 utilisés pour la recherche des anticorps anti *Helicobacter pylori* de type IgG et Totaux sur sérum ou plasma (version Janvier (+) 2008)

1. Objectifs :

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

Ont été exclus de l'étude : les tests sur sang total et un test de fixation du complément

2. Etude technique :

2.1 Echantillons

2.1.1 Le panel

L'évaluation portera sur un panel de **100** échantillons natifs de type sérique (recueillis sur tube sec sans gel) comprenant **50** sérums positifs et **50** sérums négatifs. Une étude complémentaire sur **10** sérums douteux sera réalisée pour information.

Ces échantillons seront codés.

2.1.2 Caractéristiques des échantillons:

[voir **Annexe I** au protocole : Recherche d'*Helicobacter pylori* par culture dans des biopsies gastriques]

Il s'agit de **sérums de patients** dont les résultats de la fibroscopie et de la clinique sont **documentés**. Différents sites cliniques d'origines géographiques différentes vont participer à la constitution du panel de sérums afin d'intégrer la diversité de représentation des souches d'*H. pylori*. Les critères d'intégrations des patients sont les suivants: patients âgés de 18 à 80 ans, n'ayant pas reçu de traitement antibiotique dans les 4 semaines précédant la biopsie, ni d'inhibiteurs de la pompe à protons dans les 15 jours précédents la biopsie et n'ayant jamais eu de tentatives d'éradication d'*Helicobacter pylori*. Ces patients venant consulter pour une fibroscopie à visée anatomopathologique et également à visée bactériologique (mise en culture d'*H. pylori*), pourront se voir proposer un test respiratoire à l'urée marquée. De même un test à l'uréase rapide pourra être pratiqué sur la biopsie.

Critères de référence pour le classement des patients:

Les patients seront classés en : patients infectés, patients non infectés ou infection douteuse, sur la base des règles suivantes :

Patients infectés : ↔ **Sérums positifs**

- Un patient sera considéré comme **infecté** si:
 - ▶ la culture de la biopsie est positive à *H. pylori*

 - ▶ en cas de résultat négatif de la culture si :
 - ▶ Histologie et Test rapide à l'uréase sont positifs
 - ou ▶ Histologie et Test respiratoire à l'urée sont positifs

Patients non infectés : ↔ **Sérums négatifs**

- Un patient sera considéré comme **non infecté** si:
 - ▶ tous les tests sont négatifs
 - et ▶ s'il y a absence de gastrite active à l'examen histologique

Infection douteuse : ↔ **Sérums « douteux »**

- L'infection sera considérée comme **douteuse** si 1 seul test est positif :
 - ▶ histologie positive seule
 - ou ▶ test rapide à l'uréase positif seul
 - ou ▶ gastrite (histologique) sans aucun test positif (Giemsa modifié ...)

Les sérums seront conservés en sérothèque à - 80°C sous un volume de 500 µl.

2.2 Modalités de l'expertise

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

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

Les **110** échantillons du panel seront testés en simple. Les techniques manuelles seront réalisées dans le laboratoire de l'Afssaps (pour les tests à lecture subjective, les échantillons seront évalués en simple mais lus par 2 lecteurs indépendants, en cas de lecture discordante il sera fait appel à un 3^{ème} lecteur). Les techniques automatisées seront réalisées dans des laboratoires externes après concertation des industriels concernés. En cas de résultats douteux, l'évaluateur se réserve la possibilité de retester le sérum posant problème.

2.3 Critères d'Evaluation

Les résultats obtenus sur les 50 sérums positifs et les 50 sérums négatifs seront étudiés au regard des performances réelles annoncées dans les notices. Ensuite, en fonction de l'ensemble des résultats obtenus, un état des lieux sera réalisé et soumis aux experts pour analyse.

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. Par exemple, un sérum non reconnu par 80 % des trousse pourra voir son inclusion reconsidérée.

3. 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 dispositifs.

4. Confidentialité.

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

Annexe au protocole *H. pylori* :

Recherche d' *Helicobacter pylori* par culture dans des biopsies gastriques

(Ref : REMIC ; référentiel en bactériologie médicale ; 2ème édition ; SFM/2M2 ed. Paris 2004)

Les prélèvements biopsiques doivent être adressés au laboratoire de bactériologie dans les **3 heures** qui suivent en conservant les biopsies dans un tube stérile contenant 0,5 ml de bouillon thioglycolate ou d'eau physiologique stérile. Si le délai avant examen est compris entre 3 heures et 24 heures, il faut utiliser un milieu de transport « portagerm pylori » ®.

Si ce délai est supérieur à 24 heures, la biopsie doit être acheminée congelée dans un tube sec.

• Examen Direct

- Au laboratoire de bactériologie

Les biopsies sont broyées stérilement. Le produit est étalé sur une lame et coloré par la méthode de Gram. Les *H. pylori* apparaissent comme des germes spiralés à Gram négatif. Ils sont parfois rares ou groupés en "bans de poissons". La recherche à fort grossissement doit être suffisamment complète (observer 20 à 50 champs au moins).

- Au laboratoire d'anatomopathologie

Les coupes sont colorées par Giemsa modifié (méthode de Romanovsky)

• Culture

La biopsie broyée estensemencée en milieu solide.

Le milieu est constitué d'une base gélosée (Wilkins-Chalgren ou Mueller-Hinton) additionnée de 10 % de sang humain, de cheval ou de mouton.

Ensemencer une boîte de milieu non sélectif et une boîte de milieu sélectif (milieu de Skirrow).

L'atmosphère d'incubation doit être appauvrie en oxygène par rapport à l'air. En pratique, une concentration de 5 % d'oxygène convient à la plupart des souches. Cette tension réduite en oxygène peut être obtenue dans des enceintes closes (jarres) avec des générateurs de CO₂ ou de CO₂ et d'azote. L'atmosphère doit être humidifiée par une compresse placée dans le fond de la jarre.

La température optimale de culture est de 37°C. En primo-culture, les colonies apparaissent en 3 à 12 jours sur gélose au sang. En subculture, la croissance est plus rapide (2 à 4 jours). Les primo-cultures doivent donc être incubées 12 jours et examinées toutes les 48h à partir du 3^e jour. Certaines cultures dégénèrent rapidement. Il convient donc de démarrer les subcultures dès que les colonies sont visibles. Dans le cas de cultures pauvres, une subculture peut être tentée sur une petite surface de gélose (culture "en spot"). On peut également "réétaler les colonies" dans une autre zone du même milieu (à condition qu'il ne contienne aucun contaminant). Ces procédés favorisent la culture des souches difficiles.

• Identification

- Les colonies de *H. pylori* sont petites (0,5 mm) ou en nappes, brillantes, non hémolytiques, oxydase et uréase positives. Elles poussent en plus de 3 jours en microaérophilie.

- A l'examen direct, les bactéries sont Gram négatif, spiralées ou arquées ou en forme de U ou de O. Dans les cultures âgées, des formes coccoïdes non subcultivables apparaissent.

- *H. pylori* possède une oxydase, une catalase et une uréase très actives. Cette dernière enzyme peut être recherchée en milieu urée-indole de Ferguson ; la mise en suspension d'une pointe de pipette de colonies dans quelques gouttes de milieu fait virer le milieu au rouge en quelques minutes.

- Aucun diagnostic différentiel n'est à envisager. *H. pylori* est la seule bactérie retrouvée dans l'estomac humain avec *H. heilmannii* qui ne pousse pas dans ces conditions. De façon exceptionnelle, le diagnostic différentiel peut se poser avec des *Campylobacter* mais ces derniers sont uréase négative (à l'exception de *C. lari* biovar UPTC)

ANNEXE III

Caractéristiques cliniques du panel

L'élaboration du panel sérique a été effectuée en prospectif dans le cadre d'un essai clinique dédié.

Les critères d'inclusion et de non inclusions des patients pour cet essai étaient les suivants :

<p>► Inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> -Homme ou femme d'âge supérieur ou égale à 18 ans. -Personne ayant une indication pour une fibroscopie gastrique (à visée diagnostique anatomopathologique et également à visée bactériologique (mise en culture d'<i>Helicobacter pylori</i>)) -Patient ayant signé le consentement éclairé.
<p>► Non inclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Grossesse ou allaitement. -Personne ayant eu une tentative antérieure d'éradication d'<i>H. Pylori</i> -Prise d'antibiotiques dans les 4 semaines précédant la fibroscopie gastrique -Prise d'antisécrétoires dans les deux semaines précédant la biopsie gastrique -Immunodéprimés -Antécédent de résection d'estomac.

Les données clinico-biologiques obtenues sur la totalité des sérums recueillis ont permis de qualifier des sérums comme issus de patients infectés et des sérums comme issus de patients non infectés selon les critères définis dans le protocole et appelés ci-dessous :

Panel de **112** sérums :

<p>45 Patients infectés : ⇔ Sérums positifs</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un patient sera considéré comme infecté si: <ul style="list-style-type: none"> ► La culture de la biopsie est positive à <i>H. pylori</i> ► En cas de résultat négatif de la culture si : <ul style="list-style-type: none"> ► Histologie <u>et</u> Test rapide à l'uréase sont positifs ou ► Histologie <u>et</u> Test respiratoire à l'urée sont positifs
<p>51 Patients non infectés : ⇔ Sérums négatifs</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un patient sera considéré comme non infecté si: <ul style="list-style-type: none"> ► Tous les tests sont négatifs et ► S'il y a absence de gastrite active à l'examen histologique
<p>16 Infection douteuse : ⇔ Sérums «douteux»</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'infection sera considérée comme douteuse si 1 seul test est positif : <ul style="list-style-type: none"> ► Histologie positive seule ou ► Test rapide à l'uréase positif seul ou ► Gastrite (histologique) sans aucun test positif (Giemsa modifié ...)

Nous attirons votre attention sur le fait que cette qualification des sérums est quelque peu différente de celle qui aurait pu être : « sérum positif en anticorps » ou « négatif en anticorps » si nous avions opté pour l'utilisation d'un western blot en systématique.

Après l'étude technique et la compilation des résultats, 4 sérums issus de patients non infectés ont été trouvés faussement positifs par 28/29 dispositifs. Un western blot a alors été réalisé sur chacun de ces 4 sérums. Les westerns blot ont mis en évidence la présence d'anticorps vraisemblablement signe d'une immunisation ancienne chez des patients au jour de l'inclusion non infectés selon les multicritères précédemment définis (recherche anatomopathologique ne démontrant ni la présence d'*H.pylori*, ni la présence d'images de gastrite active, ni d'un test à l'uréase rapide positif, ni d'un test respiratoire à l'urée positif, ni d'une culture d'*H.pylori* positive qui constituent la référence) et cela malgré un interrogatoire précis lors de l'inclusion des patients. Ces échantillons ont été exclus de l'analyse finale qui a donc porté sur 92 sérums et a permis l'évaluation des non conformités afin de ne pas tenir préjudice aux industriels de la présence de traces d'anticorps anti *H. pylori*,

ANNEXE IV(1) / DMDIV Participants

Noms	Fabricants / Distributeurs	Mandataire	code
ELISA Automates Fermés (n=2)			
H.pylori IgG Immulite 2000 ref L2KHPG2	Siemens (ex DPC USA) Siemens (ex DPC France)	Siemens Allemagne (ex DPC GmbH)	R14
Vidas H.pylori IgG ref 30192	BioMérieux France		R15
ELISA (n=15)			
Helicobacter Pylori IgG Elisa ref RE56381	IBL Hamburg Allemagne		R1
NovaLisa Helicobacter Pylori IgG ref HELG0220DS	Novatec Immuno diagnostica GmbH Allemagne / DiaSorin		R2
Ridascreen H.Pylori IgG ref K 2321	R.Biopharm Allemagne / R Biopharm France		R3
Premier H.Pylori ref 606096	Meridian Bioscience Inc USA/ Meridian bioscience France	Meridian Bioscience Europe (Italie)	R4
Bioelisa H.Pylori IgG	Biokit Espagne / Orgentec		R5
Pyloriset EIA-G III	Orion Espoo Finlande / Fumouze		R6
Helicobacter Pylori IgG	Institut Virion Serion GmbH Allemagne		R7
Enzygnost anti Helicobacter pylori II IgG	Siemens (ex Dade Behring) Allemagne/ Siemens France		R8
Captia H.Pylori IgG	Trinity Biotech USA	Trinity Biotech Irlande	R9
Gap IgG Helicobacter Pylori ref 4042002	Biomerica USA / BioRad	MDSS Hannover (Allemagne)	R10
Helicobacter pylori IgG ELISA ref 071-512002	MP Biomedicals GmbH Allemagne MP Biomedicals France		R11
Platelia H.Pylori IgG ref 72778	BioRad France		R12
Helicobacter pyloriTest system ref 3Z51021G	Zeus Scientific Allemagne	Emergo Europe (Pays Bas)	R13
Helicobacter Pylori IgG ref 601040.02	Biohit Helsinki Finlande / Ingen		R16
Helicobacter pylori IgG ELISA ref 1503	Diagnostic automation INC - Cortez USA		R17

ANNEXE IV (2) / DMDIV Participants

Noms	Fabricants / Distributeurs	Mandataire	code
Tests de diagnostic rapides (TDR) (n = 12)			
Immunochromatographies			
Assure H.Pylori rapid test ref 43490-020	MP Biomedicals Asia Pacific Ltd/ MP Biomedicals France	Medical Technology promed (Allemagne)	R18
H.pylori rapid test device (WB,S,P) = Cassette test rapide de H.Pylori (sang total/S/P) ref IHP-402	Acon Laboratories Inc san Diego USA	MDSS Hannover (Allemagne)	R19
One Step H.Pylori (S/P) = Cassette test de H.pylori 1 étape (serum/plasma) ref IHP-302	Acon Laboratories Inc san Diego USA	MDSS Hannover (Allemagne)	R20
Immunocard H.Pylori ref 710030	Meridian Bioscience Inc USA Meridian Bioscience France	Meridian Bioscience Europe (Italie)	R21
H.Pylori rapid test strip	Acon Laboratories Inc san Diego USA	MDSS Hannover (Allemagne)	R22
Aurodex H.Pylori	Dexall Biomedical Labs USA J2L ELITECH France	MDSS Hannover (Allemagne)	R23
Pyloritop Ab ref 5534	AllDiag		R25
Clearview H.pylori	Unipath Ltd / Inverness medical		R26
One step H pylori rapid card serum insta test ref 118561-1	Cortez Diagnostic Inc USA		R27
Assimilé			
ImmunoComb II H.Pylori ref 60425002	Orgenics Israel part of inverness medical group/ Orgenics France	Orgenics(France)	R24
Agglutinations			
Pylori test ref DR0130M	Oxoid Ltd UK Oxoid France		R28
Pyloriset Dry ref 5030	Orion Espoo Finlande Fumouze		R29

ANNEXE V - RÉSULTATS

Cette annexe est composée de 10 pages (p18-28) et comporte des tableaux identiques à ceux reçus par les industriels dans notre envoi du 30 octobre 2008. Seuls quelques nouveaux résultats issus des discussions avec les industriels ont été rajoutés.

Tableau 2 (5 pages): Tableau des résultats bruts obtenus par chacun des 29 dispositifs sur les 112 sérums :
Positifs étant synonyme de patients infectés
Négatifs étant synonyme de patients non infectés

Tableau 3 a: Elisa : concordance globale, Sensibilité, Spécificités, VPP, VPN, Faux positifs, Faux négatifs, Résultats douteux sur n = 92

Tableau 3 b: TDR et assimilés : Concordance globale, Sensibilité, Spécificités, VPP, VPN, Faux positifs, Faux négatifs, Résultats douteux sur n = 92
Les Tableaux 3 a et 3 b résument les résultats envoyés individuellement à tous les industriels

Tableau 4 : Résumé des échanges entre l'Afssaps et les fabricants mentionnant les non-conformité et remarques d'une part et les engagements ou mise en conformité d'autre part

Annexe V / Tableau 2: Résultats bruts (pages 18-22) prenant en compte les modifications (échanges Afssaps /fabricants)

n°	résultats attendus	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7 lot 2	R8 lot 2	R9	R10	R11	R12	R13	R14	R15	R16	R17	R18 lot 2	R19	R20	R21 b	R22	R23 b	R24	R25	R26	R27	R28 lot 1	R29 lot 1	
ELISA																			TDR (immunochromatographies et agglutinations)												
2	Positif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	-	Pos	Pos	-	-	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos
3	Positif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Dout	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	-	Pos	-	Pos	-	Pos
4	Positif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	-	Pos	Pos	Pos	Pos	Dout	Pos	Pos	-	Pos	-	-	Pos	
5	Positif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	
8	Positif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	-	Pos	Pos	Pos	Pos	
10	Positif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	
12	Positif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	
16	Positif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	
19	Positif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	-	Pos	Pos	Pos	-	Pos	-	Pos	-	Pos	-	-	Pos	
22	Positif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	
24	Positif	Dout	Dout	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Dout	Pos	Pos	Pos	-	Pos	Pos	Pos	Pos	Dout	Pos	-	-	
25	Positif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	
26	Positif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	-	Pos	Pos	
27	Positif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	
30	Positif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Dout	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	-	Pos	-	-	Pos
31	Positif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	
43	Positif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	-	Pos	Pos
45	Positif	-	-	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Dout	Dout	Dout	Pos	Pos	Pos	Pos	-	Pos	-	-	-	-	-	Pos	Pos	-	-	Pos	-	
46	Positif	Pos	-	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	-	Pos	-	Pos	-	-	Pos	Pos	Pos	-	Pos	-	Pos	
52	Positif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Dout	Pos	Dout	Pos	Pos	Pos	-	Pos	-	Pos	-	-	Pos	
55	Positif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	-	Pos	Pos	Pos	Pos	
56	Positif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	
58	Positif	Dout	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Dout	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	-	-	Pos	Dout	Pos	-	-	-	Pos	-	Pos	-	Pos	-	
60	Positif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	-	Pos	Pos	Pos	Pos
63	Positif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	-	-	Dout	Pos	-	Pos	Pos	Pos	-	Dout	-	Pos	-	
66	Positif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Dout	Dout	Dout	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	
69	Positif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Dout	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	-	Pos	Dout	Pos	-	-	-	Pos	-	Pos	Dout	Pos	-	
71	Positif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Dout	-	-	Pos	-	-	-	Pos	-	Pos	Pos	Pos	-	
72	Positif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	-	Pos	Pos	Pos	-	Pos	Pos	Pos	-	Pos	-	Pos	-	
74	Positif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Dout	-	-	

n°	résultats attendus	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7 1 2	R8 lot 2	R9	R10	R11	R12	R13	R14	R15	R16	R17	R18 lot 2	R19	R20	R21 b	R22	R23 b	R24	R25	R26	R27	R28 lot 1	R29 lot 1		
ELISA																			TDR (immunochromatographies et agglutinations)													
75	Positif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos
76	Positif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	-	Pos	-	Pos	Pos	Pos	-	Pos	-	Pos	Dout	Pos	Pos	Pos	
77	Positif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Dout	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	-
80	Positif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos
81**	Positif	Dout	Pos	Pos	-	-	-	Dout	Pos	Pos	-	Dout	-	Pos	-	-	-	-	Pos	Pos	Pos	-	Pos	-	-	-	Pos	-	Pos	-	-	
82	Positif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	-	Pos	Pos	-	Pos	Pos	Pos	-	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	
83	Positif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos
85	Positif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	-	Pos	-	Pos	Pos	-	-	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	-
87	Positif	-	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	-**	Pos	Pos	Dout	Pos	Pos	-	Pos	Pos	-	Pos	Pos	-	Dout	-	-	-	Pos	-	-	-	Pos	-	-	
88	Positif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	-	Pos	-	Pos	-	
97	Positif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos
99	Positif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	-	Pos	-	Pos	-	
100**	Positif	-	-	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	-	Pos	Pos	Pos	Pos	-	-	-	Pos	-	Dout	-	Dout	-	Pos	-	Dout	-	Pos	Pos	Pos	
101	Positif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos
113	Positif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	-	Pos	Pos	Pos

** les résultats négatifs obtenus sont proches du seuil

n+	39	41	45	44	44	44	44	45	45	40	42	43	45	43	43	42	26	44	40	32	42	25	35	31	44	25	39	25	38	30
d	3	1	0	0	0	0	1	0	0	3	3	1	0	0	0	0	6	1	6	2	5	2	3	0	0	3	3	0	0	
n-	3	3	0	1	1	1	0	0	0	2	0	1	0	2	2	3	13	3	4	7	1	15	8	11	1	20	3	17	7	15

T	n = 45																													
----------	--------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Echantillons dont le western blot montre la présence d'anticorps

n°	résultats attendus	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7 1 2	R8 lot 2	R9	R10	R11	R12	R13	R14	R15	R16	R17	R18 lot 2	R19	R20	R21 b	R22	R23 b	R24	R25	R26	R27	R28 lot 1	R29 lot 1
ELISA																			TDR (immunochromatographies et agglutinations)											
1	Négatif	-	Pos	Pos	Pos	-	-	Pos	-	Pos	Pos	Dout	Pos	Pos	-	Pos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	Négatif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Dout	-	-	Dout	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
7	Négatif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
13	Négatif	-	Pos	Dout	Pos	-	-	neg	-	Dout	Dout	-	-	Pos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Pos	-	-	-	-	-	
15	Négatif	-	-	Dout	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
17	Négatif	-	-	-	Pos	-	-	Dout	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
20	Négatif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
21	Négatif	-	-	-	-	-	-	neg	-	-	-	-	-	Pos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
23	Négatif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Dout	-	-	Pos	-	-	-	-	inv	-	-	-	-	-	-	-	-	Pos	-	
28	Négatif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Dout	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
29	Négatif	-	Pos	Dout	-	Pos	Pos	neg	-	-	Pos	Dout	Pos	Pos	Dout	Pos	Pos	-	-	-	Pos	-	-	Pos	-	Pos	-	-	-	
32	Négatif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Dout	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
33	Négatif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
34	Négatif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	-	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos
35	Négatif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
36	Négatif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	-	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos
37	Négatif	-	-	Pos	Pos	-	-	neg	-	Dout	Pos	-	-	Pos	-	-	-	-	-	-	Pos	Pos	-	-	Pos	-	-	-	-	
38	Négatif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Dout	-	-	-	
39***	Négatif	Dout	Pos	-	Pos	Pos	Pos	neg	-	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Dout	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	-	Dout	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos
40	Négatif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Dout	-	-	Dout	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
41	Négatif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
42	Négatif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Pos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
47	Négatif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Dout	-	-	
48	Négatif	-	Pos	Dout	Pos	Pos	Pos	neg	-	-	Pos	-	Pos	Pos	-	Pos	-	-	-	-	-	-	-	Pos	Pos	-	-	-	-	
50	Négatif	-	-	Pos	-	-	-	Pos	Pos	Pos	Dout	-	Pos	Dout	Pos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
51	Négatif	-	-	Dout	-	-	-	Dout	-	Dout	Pos	Dout	-	Pos	-	-	-	-	-	-	Pos	-	-	-	-	-	-	-	-	
53	Négatif	-	Pos	-	-	-	-	Pos	-	Pos	Dout	Dout	Dout	Pos	Dout	-	-	-	-	Dout	Pos	-	-	-	-	-	Pos	Pos	-	
54	Négatif	-	-	Dout	-	-	-	-	-	-	Dout	-	-	Pos	-	-	-	-	Pos	-	-	-	-	Pos	-	-	-	-	-	
57	Négatif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	-	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	-	Pos	Pos	Pos	
59	Négatif	-	-	Dout	Pos	-	-	neg	-	Pos	Dout	Dout	-	Pos	-	Pos	-	-	-	Dout	Pos	-	Pos	-	Pos	-	Pos	Pos	-	
61	Négatif	-	-	Dout	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

n°	résultats attendus	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7 1 2	R8 lot 2	R9	R10	R11	R12	R13	R14	R15	R16	R17	R18 lot 2	R19	R20	R21 b	R22	R23 b	R24	R25	R26	R27	R28 lot 1	R29 lot 1	
ELISA																		TDR (immunochromatographies et agglutinations)													
62	Négatif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
64	Négatif	-	-	Pos	-	-	-	-	-	Pos	Dout	Dout	-	Dout	-	-	-	-	Pos	Pos	Pos	-	Pos	-	Pos	Pos	Pos	Pos	-	-	
65	Négatif	-	-	-	-	-	-	neg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Pos	-	-	-	-	-		
67	Négatif	-	-	-	-	-	-	neg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
70	Négatif	-	-	Dout	-	-	-	-	-	Pos	Dout	Dout	-	Pos	-	-	-	-	Pos	-	-	-	-	Pos	-	Pos	Pos	Pos	-		
73	Négatif	-	-	-	-	Pos	Pos	-	-	-	Dout	-	-	Dout	Pos	-	-	-	-	Dout	Dout	-	-	-	-	-	Pos	-	-		
78	Négatif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Pos	-	-	-	-	Pos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
79	Négatif	-	-	-	-	-	-	neg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
84	Négatif	-	-	-	-	-	-	neg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Pos	-	-	-	-	-		
86	Négatif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
89	Négatif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Pos	-	-	-	-	-	-	Pos	-	Pos	-		
90	Négatif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
93	Négatif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
94	Négatif	-	-	Dout	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Pos	-	-	-	-	-		
95	Négatif	-	-	-	-	-	-	neg	-	-	Dout	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Dout	-	-	-		
98	Négatif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
102	Négatif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
103	Négatif	-	-	Dout	-	-	-	neg	-	Pos	Dout	Dout	-	Pos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Pos	-	-	-	-	-		
105	Négatif	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	-	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	-	-	
112	Négatif	-	-	-	-	-	-	neg	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Pos	-	-	-	-	-	Pos	-	-	-	-		

n-	46	41	32	40	43	43	28-42	44-46	36	28	38	40	27	42	41	45	46	27-42	42	39	46	44	45	33	43	40	39	47	47
d	1	0	11	0	0	0	9-2	0	3	13	8	2	5	3	1	0	0	8-0	3	1	0	1	0	0	2	0	1	0	0
n+	4	10	8	11	8	8	44-7	40-5	12	10	5	9	19	6	9	6	5	46-8	6	11	5	6	6	18	6	11	11	4	4

1 inv

T	n=51																												
----------	------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Echantillons dont le western blot montre la présence d'anticorps *** Echantillon ayant donné un résultat négatif avec le western blot

12 Interprétation 2 liée à un nouveau seuil et zone grise

n°	résultats attendus	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7 I 2	R8 lot 2	R9	R10	R11	R12	R13	R14	R15	R16	R17	R18 lot 2	R19	R20	R21 b	R22	R23 b	R24	R25	R26	R27	R28 lot 1	R29 lot 1	
ELISA																		TDR (immunochromatographies et agglutinations)													
9	Douteux	-	-	Pos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Pos	-	-	-	-	-	-	-	-	
11	Douteux	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Pos	-	-	-	-	
14	Douteux	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
18	Douteux	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
44	Douteux	-	Pos	-	-	Pos	Pos	Dout	-	-	Pos	-	Pos	Dout	-	Pos	-	-	-	-	-	-	-	-	Pos	-	-	-	-	-	
49	Douteux	-	-	Pos	-	-	-	Pos	-	-	Dout	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Pos	-	-	-	-	-	
68	Douteux	Dout	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Dout	Pos	Pos	Pos	Pos	-	-	-	Pos	Dout	Pos	Pos	-	-	Pos	-	Pos	-	-	Pos	
91	Douteux	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Pos	-	-	-	-	
92	Douteux	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
96	Douteux	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	-	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos	Pos
104	Douteux	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
106	Douteux	-	Pos	-	-	Pos	Pos	-	-	-	Dout	-	Pos	-	-	Pos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Pos	-	-	-	-	
107	Douteux	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Pos	-	-	-	-	
108	Douteux	-	-	-	-	-	-	Dout	-	-	Dout	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
109	Douteux	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
110	Douteux	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Annexe V / Tableau 3 a : ELISA *H.pylori* IgG : Sensibilité et Spécificités (n=92)

	Sensibilité, Spécificité calculée, résultats en excluant les douteux (mode de calcul1)
	Sensibilité, Spécificité diagnostique réelle (mode de calcul 2)

	ELISA (n=17)	Conc %	Sens %	Spé %	VPP %	VPN %	FN n = 45 pos	FP n= 47 nég	Douteux		
									n=	en %	
R1	Helicobacter pylori IgG Elisa (IBL Allemagne)	96,6	92,9	100	100	93,9	3	0	3	1	4,3
		92,4	86,7	97,9							
R2	NovaLisa Helicobacter pylori IgG (Novatec Allemagne)	91,1	93,2	87,2	87,2	93,2	3	6	1	0	1
		89,1	91,1	87,2							
R3	Ridascreen (R.Biopharm Allemagne)	90,6	100	88,9	91,8	100	0	4	0	11	12,5
		83,7	100	68,1							
R4	Premier HP (Meridian Bioscience Europe Italie)	91,3	97,8	85,1	86,3	97,6	1	7	0	0	0
R5	BioElisa (Biokit Espagne)	94,6	97,8	91,5	91,7	97,7	1	4	0	0	0
R6	Pyloriset EIA IgG (Orion Finlande)	94,6	97,8	91,5	91,7	97,7	1	4	0	0	0
R7	Helicobacter pylori IgG nouveau seuil et zone grise (Virion Serion Allemagne)	95,2	97,7	93,3	93,5	97,7	1	3	1	2	3,3
		92,4	95,6	89,4							
	Helicobacter pylori IgG (Virion Serion Allemagne)	87,8	100	73,7	81,5	100	0	10	1	9	10,9
		75	97,8	59,6							
R8	Enzygnost (Siemens Allemagne) nouveau lot	97,8	97,8	97,9	97,8	97,9	1	1	0	0	0
		Enzygnost ancien lot (Siemens Allemagne)	93,5	100	87,2	81,8	100	0	6	0	0
R9	Captia(Trinity Biotech)	91	100	81,8	84,9	100	0	8	0	3	3,3
		88	100	76,6							
R10	GAP (Biomerica USA)	89,5	95,2	82,3	86,9	93,3	2	6	3	13	17,4
		73,9	88,9	59,6							
R11	Helicobacter pylori IgG ELISA (MP BIO Allemagne)	98,8	100	97,4	97,7	100	0	1	3	8	11,9
		87	93,3	80,9							
R12	Platelia(BioRad)	93,2	97,7	88,9	89,6	97,6	1	5	1	2	3,3
		90,2	95,6	85,1							
R13	Helicobacter pylori Elisa Test system (ZeusScientific Allemagne)	82,7	100	64,3	75	100	0	15	0	5	5,4
		78,3	100	57,4							
R14	Immulite 2000 (Siemens Allemagne)	95,5	95,6	95,5	95,6	95,5	2	2	0	3	3,3
		92,4	95,6	89,4							
R15	Vidas (BioMérieux)	92,3	95,6	89,1	89,6	95,3	2	5	0	1	1
		91,3	95,6	87,2							
R16	Helicobacter pylori IgG (Biohit Finlande)	94,6	93,3	95,7	95,5	93,8	3	2	0	0	0
R17	Helicobacter pylori IgG Elisa (Dg Automation Cortez USA)	83,7	66,7	97,9	96,3	78	13	1	6	0	6,5
		78,3	57,8	97,9							

Conc = concordance globale, Sens = sensibilité, Spé= spécificité, VPP = Valeur prédictive positive, VPN = valeur prédictive négative, FN =nombre de Faux négatifs, FP= Nombre de faux positifs

Annexe V / Tableau 3 b : TDR *H.pylori* IgG : Sensibilité et Spécificités (n=92)

	Sensibilité, Spécificité calculée, résultats en excluant les douteux (mode de calcul1)
	Sensibilité, Spécificité diagnostique réelle (mode de calcul 2)

	TDR (n=12)	Conc %	Sens %	Spé %	VPP %	VPN %	FN n = 45 pos	FP n= 47 nég	Douteux		
									n tot = 92		en %
									+	-	
R18	Assure (MP Bio Asie) nouveau lot	87,9	91,1	84,8	85,4	90,7	4	7	0	0	0
	Assure (MP Bio Asie) ancien lot	81,9	93,2	69,2	77,4	90	3	12	1	8	9,8
R19	Cassette test rapide de Hp (sang,sérum, plasma) (notice) = H.pylori rapid test device(Coffret) ref IHP402 (ACON)	89,1	82,1	95,4	94,1	85,7	7	2	6	3	9,8
		80,4	71,1	89,4							
R20	One step Hp Test device (coffret) = (notice) cassette test de Hp (sérum/plasma) ref IHP 302 (ACON)	91	97,7	84,8	85,7	97,5	1	7	2	1	3,3
		88	93,3	83							
R21	Immunocard (Meridian Bioscience)	82,6	66,6	97,9	96,8	75,4	15	1	0	0	0
R22	H.pylori Rapid Test Strip (WB, S, P) (bandelettes) ref IHP 401 (ACON)	88,8	81,4	95,6	94,6	84,6	8	2	2	1	3,3
		85,9	77,8	93,6							
R23	Aurodex (Dexall Biomedical)	85,9	75,6	95,7	94,4	80,4	11	2	0	0	0
R24	Immunocomb II card (Orgenics Israel)	83,2	97,8	70,2	75,9	97,1	1	14	0	0	0
R25	Pyloritop Ab (All Diag)	75,6	55,6	97,7	92,6	68,3	20	2	0	2	2,2
		73,9	55,6	91,5							
R26	Clear view (Unipath Ltd -Inverness)	88,8	92,9	85,1	84,8	93	3	7	3	0	3,3
		85,9	86,7	85,1							
R27	One stepH Pylori rapicard -Serum insta test (Diagnostic Automation Cortez)	72,7	59,5	84,8	78,1	69,6	17	7	3	1	4,3
		66,7	55,6	83							
R28	Pylori Test (Oxoid) Lot 1 lecture à 3 mn	91,3	84,4	97,9	97,4	86,8	7	1	0	0	0
	Pylori Test (Oxoid) Lot 2 lecture à 3 mn	74,7	47,7	100	100	67,1	23	0	1	0	1,1
R29	Pyloriset Dry (Orion) Lot 1 lecture à 3 mn	82,6	66,7	97,9	96,8	75,4	15	1	0	0	0
	Pyloriset Dry (Orion) Lot 2 lecture à 3 mn	74,7	47,7	100	100	67,1	23	0	1	0	1,1
		73,9	46,7	100							

Conc = concordance globale, Sens = sensibilité, Spé= spécificité, VPP = Valeur prédictive positive, VPN = valeur prédictive négative, FN =nombre de Faux négatifs, FP= Nombre de faux positifs

Annexe V / Tableau 4 : Résumé des échanges entre l'Afssaps et les fabricants Bilan à septembre 2009

Code	Nom du dispositif	Résumé de l'analyse du contrôle de marché Afssaps	Actions effectuées ou entreprises par les industriels
ELISA CONFORMES aux performances annoncées n=10			
R1	Helicobacter pylori IgG ELISA/ IBL	► Notice : Remarques sur les évaluations de performances	
R 5	Bioelisa Helicobacter IgG/ Biokit	► Notice : Remarques mineures	
R6	Pyloriset EIA-G III/ Orion	► Notice : Remarques mineures	
R8	ENZYGNOST Anti-Helicobacter pylori II IgG/ Siemens	► Sensibilité/Spécificité - Lot 37434 soumis à un retrait de réacto vigilance le 5 déc 2008 pour manque de spécificité -Nouveau lot testé en avril 2009 ► Notice : Remarques de traduction	► Sensibilité/Spécificité Retrait par l'industriel du lot incriminé, décision de retester un nouveau lot → Amélioration de la spécificité du dispositif : Mise en conformité ► Notice : Prise en compte des remarques
R9	Captia ELISA IgG anti H.pylori/ Trinity biotech	► Notice : Remarques mineures	Prise en compte des remarques / Amélioration de la notice en cours
R11	Helicobacter pylori IgG ELISA ref 071- 512002/ MP Biomedical (Allemagne)	► Sensibilité/Spécificité - Pourcentage important de douteux ► Notice : Remarque sur les évaluations de performances	► Notice : Prise en compte des remarques / Amélioration de la notice en cours
R12	PLATELIA H.PYLORI IgG /BioRad	► Notice : Remarques mineures	
R14	Immulite 2000 H.PYLORI IGG/ Siemens	► Notice : Remarques de traduction	Prise en compte des remarques /Nouvelle notice fournie en juin 2009
R15	VIDAS H.pylori IgG/ BioMérieux	Absence de remarques	
R16	Helicobacter Pylori IgG / Biohit	► Notice : Non-conformité initiale en langue anglaise	Mise en conformité / Notice française fournie en avril 2009
TDR CONFORMES aux performances annoncées n=3			
R18	Assure H.pylori RAPID TEST ref 43490/ MP Biomedical Asie	► Sensibilité / Spécificité - Etude d'un premier lot montrant une spécificité de 69,2% et 9,8% de résultats douteux - Nouveau lot testé en avril 2009 : Conforme ► Notice : Remarques sur les évaluations de performances	► Sensibilité / Spécificité Amélioration du dispositif : Mise en conformité par rapport aux performances annoncées ► Notice Prise en compte des remarques / nouvelle notice (version 05/09) fournie en août 2009
R20	Cassette test Hp ref IHP302 (one step Hp Test device)/ ACON (USA)	► Notice : Remarques erreurs version française	Prise en compte des remarques
R26	Clearview H.Pylori / Unipath Ltd	Absence de remarques	
ELISA NON CONFORMES aux performances annoncées n=7			
R2	Novalisa helicobacter pylori IgG/ Novatec (Allemagne)	► Sensibilité/Spécificité - Spécificité (87,2 %) non conforme à la spécificité annoncée à 93,3% ► Notice : Remarques sur les évaluations de performances	► Sensibilité/Spécificité - Détails de l'étude de la notice fournis / Conformité du dispositif par rapport aux intervalles de confiance mais échantillons testés peu nombreux - Proposition en mars 2009 par le fabricant de réaliser une nouvelle étude comparative à un autre Elisa sur 90 sérums. - Etude réalisée et fournie en août 2009 ► Notice : prise en compte d'une partie des remarques / nouvelle notice fournie en août 2009. Les résultats compilent ceux des 2 études mais les détails manquent dans la notice (notamment en termes de type et nombre d'échantillons testés)
R3	Ridascreen Helicobacter IgG/ R.Biopharm (Allemagne)	► Sensibilité/Spécificité - Spécificité (88,9%) non conforme à la spécificité annoncée à 100% et présence de nombreux résultats douteux ► Notice : Non-conformité initiale liée à l'absence d'une notice complète dans le kit de réactif et l'impossibilité de la récupérer via internet	► Sensibilité/Spécificité -engagement de restandardisation de la trousse pour avoir une meilleure spécificité ► Notice : Ajout de la version longue de la notice sur le site internet de RBiopharm : Mise en conformité

R4	Premier H.pylori/ Meridian Bioscience (USA)	<p>► Sensibilité/Spécificité</p> <p>- Spécificité (85,1%) non conforme à la spécificité annoncée à 95,5%</p> <p>► Notice : Remarques</p>	<p>► Sensibilité/Spécificité</p> <p>Argumentation du fabricant sur le fait que la spécificité est variable en fonction des méthodes utilisées dans la comparaison des résultats. Elle passe de 65,1 si on compare au seul test à l'uréase rapide à 95 % avec les résultats obtenus sur biopsie et test à l'uréase rapide et 95,5% lors d'1 étude comparative à un autre Elisa du commerce (HMCAP).</p> <p>► Notice : Prise en compte des remarques-projet de nouvelle notice fourni</p>
R7	Serion Elisa classic Helicobacter pylori IgG / Virion Serion (Allemagne)	<p>► Sensibilité/Spécificité</p> <p>- Spécificité initiale (73,7%) non conforme à la spécificité annoncée à 100%</p> <p>-</p>	<p>► Sensibilité/Spécificité</p> <p>Modification du seuil et de la zone grise. Amélioration de la spécificité à 93,3 % : Mise en conformité</p>
R10	GAP IgG Helicobacter pylori Biomerica (USA)	<p>► Sensibilité/Spécificité</p> <p>- Spécificité (82,3%) non conforme à la spécificité annoncée à 93,5% et présence de nombreux résultats douteux (dont 13 sérums de patients non infectés).</p> <p>- Concordance globale (89,5%) inférieure à celle annoncée de 97,5%</p> <p><i>(3 publications d'études de 1994 à 1997 réalisées avec ce dispositif montrent des spécificités plus basses comparables à nos résultats. Proposition à Biomerica d'incrémenter la notice avec ces données (mars 2009)</i></p> <p>► Notice : Remarques de traduction</p>	<p>► Sensibilité/Spécificité</p> <p>- Proposition en déc 2008 par le fabricant de réaliser une nouvelle étude (In house study). Difficulté à trouver des sérums, en cours en mars 2009</p> <p>► Notice : Prise en compte des remarques</p>
R13	Helicobacter pylori Elisa test system/ Zeus Scientifique (Allemagne)	<p>► Sensibilité/Spécificité</p> <p>- Concordance globale (78,3%) non conforme à la concordance globale annoncée 91,4%</p> <p>- Spécificité faible (64,3%) mais conforme à la spécificité annoncée à 76,7 % (IC 62-92 %)</p> <p>► Notice : Non conformité initiale : en langue anglaise</p>	<p>► Sensibilité/Spécificité</p> <p>Echanges toujours en cours/ Sept 2009</p> <p>► Notice</p> <p>Le site internet publiera les notices dans toutes les langues dont la version en Français : engagement de mise en conformité</p>
R17	Microwell Elisa Helicobacter pylori IgG/ Dg Automation Cortez (USA)	<p>► Sensibilité/Spécificité</p> <p>- Sensibilité (66,7%) non conforme à la sensibilité annoncée à 99%.</p> <p>► Notice : Non conformité en langue anglaise</p>	<p>► Sensibilité/Spécificité</p> <p>Modifications du dispositif depuis le lot testé par l'Afssaps notamment au niveau de l'antigène et des souches représentées (tous les génotypes possibles de cag A et Vac A gènes) = nouveau dispositif Test prévu en déc 2009</p> <p>► Notice : Dispositif non présent sur le marché Français à ce jour.</p>

TDR NON CONFORMES aux performances annoncées n=9			
R19	H.pylori rapid test device (WB, S, P) = Cassette test rapide de H.Pylori (sangtotal/S/P) ref IHP 402 Acon Laboratories USA	<p>▶ Sensibilité/Spécificité</p> <p>- Sensibilité (82,1 %) non conforme à la sensibilité annoncée à 93% (IC 87,1-96,7)</p>	<p>▶ Sensibilité/Spécificité</p> <p>Argumentation du fabricant portant sur l'analyse des résultats intégrant l'IC de l'Afssaps et l'IC de leur étude qui se chevauchent.</p> <p>L'Afssaps a décidé de comparer les résultats obtenus à ceux de la notice en tenant compte uniquement des IC revendiqués par le fabricant et ceci compte tenu du nombre faible d'échantillons testés.</p> <p>Echanges avec l'industriel toujours en cours/ sept 2009</p> <p>- Autre : Dispositif non présent sur le marché Français à ce jour</p>
R21	Immunocard H.Pylori Meridian Bioscience Inc(USA)	<p>▶ Sensibilité/Spécificité</p> <p>- Sensibilité (66,6%) non conforme à la sensibilité annoncée à 98,2%</p>	<p>Argumentation du fabricant qui évoque la sensibilité du dispositif à la température et aux congélation-décongélation.</p> <p>Réponse de l'Afssaps mentionnant le laboratoire à température constante, le traitement des échantillons avec 1 seul cycle de congélation décongélation et aliquotage du panel.</p> <p>Suivi en cours/sept 2009</p>
R22	H.Pylori rapid test strip (WB/S/P) ref IHP401/ Acon Laboratories Inc (USA)	<p>▶ Sensibilité/Spécificité</p> <p>- Sensibilité (81,4%) non conforme à la sensibilité annoncée à 93% (IC 87,1-96,7)</p> <p><i>(population de l'étude : patients, symptomatiques et non symptomatiques soumis à un examen endoscopique.</i></p> <p>▶ Notice : non-conformité en langue anglaise</p>	<p>▶ Sensibilité/Spécificité</p> <p>(voir commentaires R19, ci dessus)</p> <p>Echanges avec l'industriel toujours en cours/ sept 2009</p> <p>▶ Notice: Dispositif non présent sur le marché Français à ce jour</p>
R23	Aurodex H.Pylori (IgG, IgA, IgM)/ Dexall Biomedical Labs (USA)	<p>▶ Sensibilité/Spécificité</p> <p>- Sensibilité (75,6%) non conforme à la sensibilité annoncée à 95,6%</p>	<p>▶ Sensibilité/Spécificité</p> <p>Mesures correctives annoncées pour amélioration des performances (modification du mode opératoire et du temps de lecture)</p>
R24	Immunocomb II Helicobacter pylori IgG Orgenics LTD (Israel)	<p>▶ Sensibilité/Spécificité</p> <p>-Spécificité (70,2%) non conforme à la spécificité annoncée à 80,75 %</p> <p><i>(Evaluation des performances fournie par rapport à un autre Elisa)</i></p> <p>▶ Notice : Remarques sur les évaluations de performances</p>	<p>▶ Sensibilité/Spécificité</p> <p>Argumentation du fabricant sur la nature antigénique qui est pour leur dispositif de la bactérie entière (structure de membrane cellulaire, LPS) expliquant la moindre spécificité obtenue par rapport à un test Elisa.</p> <p>Echanges toujours en cours en sept 2009</p> <p>▶ Notice : Prise en compte des remarques</p>
R25	Pyloritop Ab / AIIDiag	<p>▶ Sensibilité/Spécificité</p> <p>- Sensibilité (55,6%) non conforme à la sensibilité annoncée à 92%</p> <p>-Concordance globale (75,6%) non conforme à la concordance globale annoncée à 94,8%</p> <p><i>(Evaluation des performances fournie par rapport à un autre Elisa)</i></p>	<p>▶ Sensibilité/Spécificité</p> <p>Arrêt de commercialisation du dispositif par AIIDiag depuis décembre 2008</p>

R27	One step H pylori rapid card serum insta test ref 118561-1/ Cortez Diagnostic Inc (USA)	<p>► Sensibilité/Spécificité</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sensibilité (59,5%) non conforme à la sensibilité annoncée à 95,1% - Spécificité (84,8%) non conforme à la spécificité annoncée à 92,8 % - Concordance globale (72,7%) non conforme à la concordance globale annoncée à 93,9% <p>► Notice : Non conforme en langue anglaise</p>	<p>► Sensibilité/Spécificité</p> <p>Le fabricant argumente que son dispositif est spécifique uniquement des <i>H.pylori</i> toxiques (et pas des non toxiques). L'afssaps répond que les souches issues des patients n'ont pas été catégorisées en termes de contenu génétique (Cag, Vac A, Bab A) ou pathovars. Elles sont le reflet des souches trouvées en France chez des patients consultant pour une endoscopie et issus de 3 régions françaises différentes.</p> <p>Echanges toujours en cours Hypothèse de mauvaise conservation. Retest prévu en décembre 2009</p> <p>► Notice : Dispositif non présent sur le marché Français à ce jour</p>
R28	Pylori test ref DR0130M/ Oxoid (Angleterre)	<p>► Sensibilité/Spécificité</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sensibilité à 3 mn non conforme à la sensibilité annoncée à 88 % pour une étude comparative à un EIA et 98 % pour plusieurs études par rapport au gold standard. - Problème de reproductibilité interlot 	<p>Suivi en cours- Rencontre prochaine du fabricant.</p>
R29	Pyloriset Dry/ Orion (Finlande)	<p>► Sensibilité/Spécificité</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sensibilité à 3 mn non conforme à la sensibilité annoncée à 88 % pour une étude comparative à un EIA et 98 % pour plusieurs études par rapport au gold standard - Problème de reproductibilité interlot <p>Evocation par l'Afssaps d'une positivation des agglutinations à 5 mn (et encore plus à T 7 mn)</p>	<p>► Sensibilité/Spécificité</p> <p>Absence d'explications sur les discordances obtenues et de commentaires sur les résultats Un seul lot a pu être étudié par la firme compte tenu des dates de péremption dépassées pour le premier lot. Leur conclusion est que ce lot rentre, selon eux dans leurs spécifications au temps de lecture 3 mn.</p> <p>-Maintenance par Orion du temps de lecture à 3 mn - Rencontre du fabricant fin septembre 2009- hypothèses en cours d'investigations- suivi en cours.</p>

ANNEXE VI - FICHES D'ÉVALUATION 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

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'un astérisque. ex : *Références bibliographiques**

Bibliographie :

1. Marshall BJ, McGeachie DB, Francis GJ, Utleu PJ. Pyloric campylobacter serology. *Lancet* 1984;2:281.
2. Stacey AR, Hawtin PR, Newell DG. Antigenicity of fractions of *Helicobacter pylori* prepared by fast protein liquid chromatography and urease captured by monoclonal antibodies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990;9:732-737.
3. Bazillou M, Fendri C, Castel O, Ingrand P, Fauchère JL. Serum antibody response to the superficial and released components of *Helicobacter pylori*. *Clin Diagn Lab Immunol* 1994;1:310-317.
4. Kosunen TU, Seppälä K, Sarna S, Sipponen P. Diagnostic value of decreasing IgG, IgA and IgM antibody titres after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1992;339:893-895.
5. Bergey B, Marchildon P, Peacock J, Mégraud F. What is the role of serology in assessing *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:635-639.
6. Cutler AF, Havstad S, Ma CK, Blaser MJ, Perez-Perez GI, Schubert TT. Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1995;109:136-141.
7. Monteiro L, de Mascarel A, Sarrasqueta AM, Bergey B, Barberis C, Talby P, Roux D, Shouler L, Goldfain D, Lamouliatte H, Mégraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: noninvasive methods compared to invasive methods and evaluation of two new tests. *American Journal of Gastroenterology* 2001, 96: 353-358.
8. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungin P, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G, & the European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPSG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-180.
9. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Kuipers E, Bazzoli F, EL-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, European Helicobacter Study Group. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht-3 2005 Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-81
10. Gatta L, Vakil N, Ricci C, Osborn JF, Tampieri A, Perna F, Miglioli M, Vaira D. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on 13C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:823-239.
11. Peitz U, Leodolter A, Wex T, Schultze D, Wolle K, Welte T, Gunther T, Schmidt U, Malfertheiner P. Diagnostics of *Helicobacter pylori* infection in patients with peptic ulcer bleeding. *Z Gastroenterol*. 2004;42:141-6
12. Kokkola A, Rzautehin H, Puolakkainen P, Sipponen P, Farkkila M, Haapiainen R, Kosunen TU. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients with atrophic gastritis: comparison of histology, 13C-urea breath test, and serology. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35:138-41
13. Lehours P, Ruskone-Fourmestreaux A, Lavergne A, Cantet F, Mégraud F. Groupe d'Etude des Lymphomes Digestifs (GELD) for the Fédération Française de Cancérologie Digestive (FFCD). Which test to use to detect *H. pylori* infection in patients with low grade gastric MALT lymphoma? *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 291-295.
14. Ekström AM, Held M, Hansson L, Engstrand L, Nyren O. *Helicobacter pylori* in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology*. 2001;121:784-91.
15. Mégraud F, Lehours P. Helicobacter pylori detection in antimicrobial susceptibility testing; *Clinical Microbiology Reviews*.2007;20:280-322
16. Feldman RA, Deeks JJ, Evans SJW. The Helicobacter pylori Serology Study Group. Multi laboratory comparison of eight commercially available Helicobacter pylori serology kits. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1995; 14:428-433
17. Atanassov H & al. Novel antigen of Helicobacter pylori correspond to ulcer related antibody pattern of sera from infected patient. *J.clin.microbiol*.2002 Feb;40(2):547-552