

Contrôle du Marché Syphilis : Évaluation Comparative de 11 Dispositifs Médicaux de Diagnostic *in vitro* (DMDIV) – 2004-2005.

N.Charlier-Bret¹, B.Boucher¹, G.Le Brun¹, A.Bianchi², A.Ebel³, N.Benhaddou⁴, M.Assous⁴, N.Dupin⁵, F.Poisson¹.

1. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps)/DEDIM/UECM-DIV (93), - 2. Laboratoire Départemental (Bondy(93)),
3. Laboratoire LCL (Ivry sur seine (94)), - 4. CHU Cochin (Paris (75)), - 5. Hôpital Tarnier (Paris (75))

INTRODUCTION

Dans le cadre de ses missions de contrôle du marché des produits de santé, l'Afssaps a réalisé en 2004 une évaluation comparative de 11 DMDIV permettant de réaliser la sérologie anti-*Treponema pallidum* (5 Tests ELISA classiques, 5 Tests de Diagnostic Rapide (TDR) et 1 Test assimilé aux TDR).

Ce contrôle du marché «Syphilis» a comporté :

- Une étude comparative de la sensibilité et spécificité de tous les dispositifs sur un même panel de 100 sérums natifs (50 positifs et 50 négatifs) ayant été validé au niveau clinico-biologique (TPHA, VDRL, FTA, clinique, antécédents biologiques, suivi sérologique, western blot...)
- Une étude comparative du seuil de détection à l'aide de 8 dilutions réalisées à partir du sérum de référence de l'OMS (1^{ère} préparation)
- Une évaluation des notices portant sur leur conformité aux exigences essentielles de la directive 98/79/CE

MATÉRIEL ET MÉTHODES

11 DMDIV participants / Fabricant / Distributeur

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™ Syphilis Sérum/ Plasma cassette ref 71520011/ Orgenics France
R9	RAPID SIGNAL™ Syphilis Sang Total/Sérum/ Plasma cassette ref 71520012 / Orgenics France
R10	RAPID SIGNAL™ Syphilis Sérum/Plasma / Bandelette ref 71520010 / Orgenics France
R11	ID PAGIA Syphilis antibody test Kit ref 020401/ DiaMed

Evaluation technique : réalisée dans le laboratoire de l'UECM-DIV de l'Afssaps

PANEL D'ÉVALUATION :

- 100 sérums natifs validés cliniquement et /ou biologiquement (TPHA, VDRL, WesternBlot) dont 50 sérums positifs

- le sérum de référence OMS (1^{ère} préparation de référence 1958) 8 dilutions dans un même sérum négatif en anticorps anti *Treponema pallidum* ont été réalisées comme suit :

catégorie 1 : n=10	VDRL nég TPHA 1/80, 1/160
catégorie 2 : n=10	VDRL nég TPHA 1/320, 1/640
catégorie 3 : n=10	VDRL nég TPHA 1/1280 et plus
catégorie 4 : n=10	VDRL pos, TPHA 1/80 à 1/640
catégorie 5 : n=10	VDRL pos, TPHA 1/1280 et plus
catégorie 6 : n=10	Vrais Négatifs
catégorie 7 : n=30	VDRL pos, TPHA nég
catégorie 8 : n=10	LYME positifs

Equivalent 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

PROTOCOLE D'ÉVALUATION :

Les 100 échantillons du panel ont été testés en simple sur la totalité des dispositifs.

Les tests à lecture subjective ont été lus par 2 lecteurs indépendants.

Tous les résultats douteux ou non conformes aux résultats attendus ont été retestés.

Les 8 points de la gamme OMS ont été réalisés en double sur la totalité des dispositifs participants.

Critères d'acceptation issus du protocole

Parmi les 50 échantillons positifs:

- Au plus 1 résultat faussement négatif parmi les 10 sérums de catégorie 1
- Aucun résultat faussement négatif parmi les 40 sérums des catégories 2, 3, 4, 5

Parmi les 50 échantillons négatifs (hors Lyme):

- Au plus 2 résultats faussement positifs parmi les 40 sérums des catégories 6 et 7

Etude de la conformité des notices aux exigences essentielles de la directive 98/79/CE

Les notices ont été évaluées par les experts externes et l'Afssaps selon une grille commune mentionnant tous les items présents dans la directive.

Au final, les non-conformités ont été signalées aux industriels

RÉSULTATS

Bilan final sur les 100 sérums du panel natif exprimé en nombre de faux négatifs et de faux positifs

		Résultats ELISA classiques					Résultats TDR et Assimilé					
		R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	R11
Nombre de Faux Négatifs	10 cat 1						1	4	6	5	4	1
	10 cat 2							1	1	1		
	10 cat 3								2	1	1	
	10 cat 4							2	2	2	2	
	10 cat 5											
Total Faux Négatifs	/ 50	0	0	0	0	0	1	7	11	9	7	1
Nombre de Faux positifs	10 cat 6					1						1
	30 cat 7						1	2	2	1	1	
	Total Faux Positifs	/ 50	0	0	0	0	1	1	2	2	1	1
Nombre de Résultats Douteux ou non interprétable	Lyme	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0
	10 cat 8											
	10 cat 1										1	1
	10 cat 2									1	2	1
	10 cat 3								2		1	
	10 cat 4										1	1
	10 cat 5										1	
30 cat 7										1	1	

Bilan final sur les 8 dilutions du Standard OMS Syphilis du NIBSC

	Résultats ELISA classiques										Résultats TDR et Assimilé								Equivalents TPHA et UI/ml		
	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	R11	R8	R9	R10	R11	TPHA	UI/ml				
E1	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	320	3,062
E3	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	dtx	dtx	pos	pos	pos	pos	pos	pos	80	0,7655
E5	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	40	0,3827
E6	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	20	0,1913
E7	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	2	0,019
E8	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	pos	0,2	0,0019

pos : positif - nég : négatif - dtx : douteux

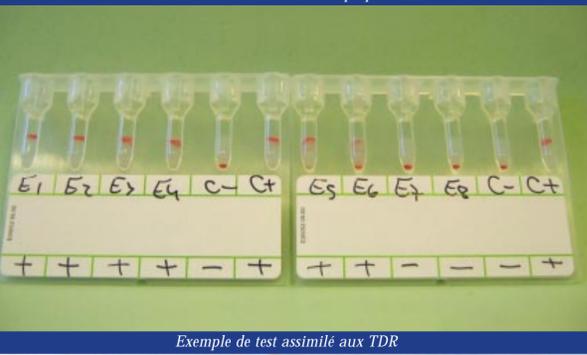
DISCUSSION-CONCLUSION

Les 5 tests Elisa classiques qui utilisent 2 ou 3 antigènes (P15, P17, P47) recombinants ou bien une « sauce antigénique » ont obtenu des résultats conformes aux critères d'évaluation. Seul 1 sérum avec le réactif R5 a donné un résultat faussement positif qualifié en western blot comme ayant une P47 isolée (et également retrouvé positif avec le réactif R11). Parmi les 6 tests rapides ou assimilés: seuls 2 étaient conformes, les 4 dispositifs non conformes qui utilisent 1 seul Antigène recombinant dans leur technique (P17) avaient de 7 à 11 résultats faussement négatifs et de nombreux résultats douteux ou non interprétables. L'ensemble des résultats obtenus avec les échantillons natifs testés sont superposables et confirmés par ceux obtenus avec le standard OMS. Par ailleurs, 5 notices non conformes concernant principalement l'absence du chapitre performance ont été identifiées.

A ce jour, les 4 dispositifs non conformes aux critères de notre étude ont été retirés du marché par leur fabricant respectifs et les notices mises en conformité.



Sérum de référence OMS 1^{ère} préparation



Exemple de test assimilé aux TDR



Exemple de test ELISA