



*Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé*

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

**RAPPORT DU CONTROLE DE MARCHE
DES DISPOSITIFS MEDICAUX DE DIAGNOSTIC IN VITRO
POUR LA DETECTION ET LE DOSAGE
DES ANTICORPS ANTI-HBs**

MARS 2007

PLAN

- I- Introduction-Problématique**
- II- Méthodologie**
 - 1- Groupe de travail - liste des experts**
 - 2- Protocole de contrôle de marché**
 - 3- Caractéristiques des échantillons**
 - 4- Liste des Dispositifs Médicaux de Diagnostic in Vitro du marché**
 - 5- Lieux d'exécution des dosages**
- III- Résultats**
 - 1- Evaluation technique**
 - 1.1- Standard international**
 - 1.2- Panel**
 - 2- Evaluation des notices**
- IV- Réponses des industriels**
 - 1- Procédure suivie**
 - 2- Arrêts de commercialisation et modifications**
 - 2.1- Concernant la sous estimation des gammes et la non reconnaissance des échantillons du panel**
 - 2.2- Concernant les notices**
- V- Discussion – Conclusions - Recommandations**

ANNEXES

- Annexe I : Liste des membres du groupe de travail**
- Annexe II : Protocole de contrôle du marché des réactifs pour la détection et le dosage des anticorps anti-HBs**
- Annexe III : Caractéristiques du panel anticorps anti-HBs**
- Annexe IV : Liste des dispositifs évalués**
- Annexe V : Lieux d'exécution des dosages**
- Annexe VI : Résultats de la gamme sérique**
- Annexe VII : Résultats de la gamme plasmatique**
- Annexe VIII : Résultats des échantillons positifs et négatifs discordants du panel**
- Annexe IX : Echantillons de faible concentration**
- Annexe X : Synthèse des résultats de l'évaluation technique**

I Introduction – Problématique

L'hépatite B est une maladie d'origine virale due à un virus de la famille des Hepadnaviridae. On estime actuellement à 300 000 le nombre de porteurs chroniques du VHB. Chez les adultes immunocompétents, la maladie peut évoluer vers la chronicité dans 5 % des cas en moyenne. Les risques d'évolution vers la chronicité dépendent de l'âge auquel survient la contamination. De plus, le risque croît avec l'immunodépression. Le diagnostic virologique est direct et indirect. Parmi les marqueurs indirects, l'anticorps anti-HBs est un anticorps dirigé contre l'enveloppe du virus. Dans la cinétique d'apparition des anticorps, les anticorps anti-HBs apparaissent en général plusieurs semaines ou mois après le début de l'infection. Dans l'hépatite B sans passage à la chronicité, ils apparaissent juste après la disparition de l'antigène HBs. Toutefois, dans de rares cas, ils peuvent être détectés conjointement au cours d'une hépatite chronique ou d'une hépatite aiguë, notamment s'il s'agit d'une hépatite fulminante. En cas de vaccination, l'anticorps anti-HBs est le seul marqueur présent. Les recommandations de l'ANAES sur le Diagnostic et suivi virologiques des hépatites virales (à l'exclusion du dépistage en cas de don de sang, d'organes ou de tissus) de 2001, précisent que le diagnostic d'hépatite aiguë virale B repose sur la présence de l'Ag HBs et d'IgM anti-HBc et qu'il est inutile de rechercher en première intention les anticorps anti-HBs. La recherche des anticorps anti-HBs est indiquée pour contrôler une immunisation vaccinale et pour préciser le statut sérologique d'un sujet Ag HBs négatif/anti HBc positif.

En pratique, la démarche sérologique habituelle de la plupart des laboratoires consiste à rechercher les marqueurs antigène HBs, anticorps anti-HBc et anti-HBs.

Par ailleurs, les recommandations du BEH 2/2000 dans la circulaire DGS/DH/DRT n°99/680 précisent les recommandations à mettre en œuvre devant un risque de transmission du virus de l'hépatite B par le sang et les liquides biologiques. Ainsi, il est précisé que lorsque le taux d'anticorps de la personne exposée est supérieur à 10 UI/l, celle-ci est considérée comme protégée ou immunisée.

De plus, en 2000, les résultats du Contrôle National de Qualité ont montré un résultat faussement négatif pour un réactif. En 2001, un incident de réactovigilance montrant un résultat faussement négatif obtenu avec un réactif a conduit à l'arrêt de commercialisation de ce produit.

Enfin, la France a élaboré un plan national des Hépatites virales B et C pour les années 2002 – 2005. Dans ce contexte, il est prévu d'évaluer les stratégies de vaccination contre l'hépatite B.

L'Afssaps a donc décidé de réaliser un contrôle de marché des réactifs de dépistage et de dosage des anticorps anti-HBs.

II Méthodologie

1- Groupe de travail – liste des experts

Un groupe de travail constitué de 7 experts a été mis en place en mars 2004. Il a été coordonné par le Pr François DENIS. Les membres du groupe sont rapportés à l'annexe I. Une première réunion de travail s'est tenue le 29 mars 2004. Elle a permis de faire le point sur la problématique du contrôle de marché, de définir les objectifs du groupe et de rédiger un projet de protocole. Les objectifs du groupe sont d'une part, d'étudier le comportement des réactifs en terme de reconnaissance de différents échantillons à l'aide d'un panel donné avec comme référentiel les Spécifications Techniques Communes (STC) Européennes (au minimum 98 % de sensibilité et de spécificité) et d'autre part, de tester l'exactitude de ces réactifs ainsi que la conformité de la limite de détection annoncée dans la notice comptenu de l'existence de STC (la sensibilité doit être au minimum de 10 UI/l). Le protocole a été finalisé en septembre 2004 et l'évaluation technique s'est déroulée de décembre 2004 à mai 2005.

2- Protocole de contrôle de marché

Le protocole définitif est joint en annexe II. Il est le résultat du travail du groupe d'experts et des remarques des industriels à qui ce protocole a été soumis pour avis en octobre 2004.

3- Caractéristiques des échantillons

a. Standard international

Le standard OMS utilisé est le lot 17-2-77 (1^{re} préparation de référence 1977). Deux gammes ont été établies (sérum et plasma). Le sérum et le plasma utilisés pour les dilutions ont été testés et trouvés négatifs en anticorps anti-VIH 1 et 2, anti-VHC, anti-HBs, anti-HBc, anti-HTLV I et II, et en antigène HBs.

Les concentrations préparées sont les suivantes : 0, 5, 10, 15, 20, 25, 50 et 100 UI/l. Les gammes ont été envoyées codées aux sites experts.

b. Panel d'échantillon natifs

Il est constitué d'échantillons natifs de sérum et de plasma. Il est composé de 177 échantillons dont 100 négatifs et 77 positifs. Il a été décidé d'inclure des échantillons de concentrations inférieures à 10 UI/l. Ces derniers ont été étudiés à titre informatif.

Les caractéristiques détaillées du panel sont décrites en annexe III.

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

Après enquête, il est apparu qu'en octobre 2004, 17 dispositifs marqués CE étaient commercialisés en France. Douze réactifs font partie d'un système automatisé fermé et 5 réactifs sont utilisables en méthode manuelle ou automatisée. Deux sociétés disposaient d'un même réactif utilisable sur deux automates différents. Après accord avec ces sociétés, il a été décidé de ne tester qu'une seule adaptation.

La liste des dispositifs testés est présentée en annexe IV.

5- Lieux d'exécution des dosages

L'ensemble des dispositifs a été testé selon le protocole défini en annexe II. Les lieux d'exécution de ces dosages sont mentionnés à l'annexe V.

III Résultats

1- Evaluation technique

1.1- Standard international

a) Gamme sérique

Après analyse statistique et biologique des résultats avec les experts du groupe de travail, il apparaît que 11 dispositifs sont calibrés de façon acceptable par rapport au standard OMS et que 4 dispositifs présentent des résultats non satisfaisants.

Réactifs jugés calibrés de façon acceptable par rapport au standard OMS
Architect anti-HBs (Abbott)
IMX AUSAB Reagent Pack (Abbott)
AxSYM AUSAB (Abbott)
ADVIA Centaur anti-HBs (Bayer)
Anti-HBs Total Quick VIDAS (Biomérieux)
LIAISON ANTI-HBs PLUS (Diasorin)
IMMULITE 2000 ANTI-HBs PLUS (DPC)
MUREX ANTI-HBs (Murex)
VITROS ANTI-HBs (Ortho)
ANTI-HBs ELECSYS (Roche)
Anti-HBs QUANT EIA II COBAS CORE (Roche)

Réactifs ayant montrés des résultats non satisfaisants	Variation observée
HEPANOSTIKA (Biomérieux)	Sous estimation
MONOLISA ANTI-HBs 3.0 (Bio-Rad)	Sous estimation
ENZYGNOST ANTI-HBS II (Dade Behring)	Sous estimation
ETI-AB AUK3 (Diasorin)	Sous estimation

Le détail des résultats est donné en annexe VI (tableau 1)

b) Gamme plasmatique

Pour le réactif ETI-AB AUK 3 (Diasorin), l'industriel a indiqué que l'anticoagulant (c'est-à-dire le citrate) présent dans la gamme plasmatique n'était pas utilisable avec le réactif ETI-AB AUK 3. Pour le réactif anti-HBs Elecsys (Roche), la notice mentionne qu'en cas d'utilisation d'échantillons de plasma recueillis sur citrate, les résultats obtenus sont d'environ 25% inférieurs à ceux obtenus dans le sérum.

Pour les 13 dispositifs restants, après analyse statistique et biologique des résultats avec les experts du groupe de travail, il apparaît que 11 dispositifs sont calibrés de façon acceptable par rapport au standard OMS et que 2 dispositifs présentent des résultats non satisfaisants.

Réactifs jugés calibrés de façon acceptable par rapport au standard OMS
Architect anti-HBs (Abbott)
IMX AUSAB Reagent Pack (Abbott)

AxSYM AUSAB (Abbott)
ADVIA Centaur anti-HBs (Bayer)
HEPANOSTIKA (Biomérieux)
Anti-HBs Total Quick VIDAS (Biomérieux)
LIAISON ANTI-HBs PLUS (Diasorin)
IMMULITE 2000 ANTI-HBs PLUS (DPC)
MUREX ANTI-HBs (Murex)
VITROS ANTI-HBs (Ortho)
Anti-HBs QUANT EIA II COBAS CORE (Roche)

Réactifs ayant montrés des résultats non satisfaisants	Variation observée
MONOLISA ANTI-HBs 3.0 (Bio-Rad)	Sous estimation
ENZYGNOST ANTI-HBS II (Dade Behring)	Sous estimation

Le détail des résultats est donné en annexe VII (tableau 2)

1.2- Panel

Pour chaque échantillon, les résultats de toutes les trousse ont été analysés en qualitatif et quantitatif. Ainsi, conformément à ce qui était prévu dans le protocole, chaque échantillon a fait de nouveau l'objet d'une caractérisation en terme de positif ou négatif. Ainsi, pour considérer qu'un échantillon a une concentration supérieure à une concentration donnée, il faut que 80% des trousse donnent un résultat supérieur à cette concentration (soit 12 réactifs sur les 15 testés). De la même façon, un échantillon est considéré comme négatif si 80% des réactifs donnent un résultat négatif.

L'analyse de l'ensemble des résultats du panel montrent que 134 échantillons (47 positifs et 87 négatifs) donnent des résultats concordants avec l'ensemble des trousse. Les échantillons douteux ont également été comptabilisés et considérés favorablement pour les industriels.

Il y a 30 échantillons positifs discordants et 13 échantillons négatifs discordants.

Parmi les échantillons positifs discordants, 8 échantillons ont été considérés comme ayant une concentration supérieure à 10 UI/l. Pour ces échantillons, 2 trousse ont donné plus de 2 faux négatifs : réactif Monolisa anti-HBs 3.0 de Bio-Rad et réactif Hépanostika de Biomérieux.

Pour les échantillons négatifs discordants, 10 échantillons étaient vus comme étant supérieurs à la limite de détection et inférieur au seuil d'interprétation clinique et 3 échantillons n'étaient pas exploitables. Un réactif a donné 8 faux positifs (réactif IMX de la société Abbott). Ces 8 échantillons ont un taux d'anticorps inférieurs à 10 UI/l mais la rédaction de la notice précise que ces échantillons sont réactifs et que le seuil de 10 UI/l s'applique uniquement en cas de contrôle de vaccination (voir discussion).

Les dispositifs suivants ont correctement reconnu les échantillons natifs :

- AxSYM AUSAB Reagent Pack Anti-HBs (Abbott)

- IMx AUSAB Reagent Pack Anti-HBs (Abbott)
- Architect anti-HBs (Abbott)
- ADVIA Centaur anti-HBs (Bayer)
- Anti-HBs Total Quick VIDAS (Biomérieux)
- Enzygnost Anti-HBs II (Dade Behring)
- LIAISON anti-HBs PLUS (Diasorin)
- ETI-AB-AUK3 (Diasorin)
- Immulite 2000 Anti-HBs (DPC)
- Murex anti-HBs (Murex)
- Vitros Products cartouche anticorps Anti-HBs (Ortho)
- anti-HBs Quant EIA II cobas core (Roche)
- anti-HBs Elecsys (Roche)

Pour les échantillons attendus positifs de concentration supérieure à 10 UI/l et pour les échantillons attendus négatifs, les tableaux 3 et 4 de l'annexe VIII récapitulent ces résultats. Les résultats des échantillons de faible concentration sont récapitulés dans le tableau 5 de l'annexe IX. Ils ont été étudiés à titre informatif.

2- Evaluation des notices

Cinq notices sont conformes aux exigences essentielles de la directive.

Diverses non-conformités au regard de la directive 98/79/CE ont été relevées dans 10 notices. Les principales d'entre elles sont décrites ci-après :

- La plage de mesure et la limite de détection ne figurent pas toujours dans la notice, or la directive 98/79/CE prévoit à l'annexe I point 8.7 h) que la notice d'utilisation doit comprendre les caractéristiques de performance analytique dont la plage de mesure et la limite de détection.
- La méthode mathématique pour le calcul des résultats n'est pas toujours indiquée, or ceci est prévu dans la directive (8.7.i).
- L'origine et les sous types de l'antigène HBs ne sont pas toujours mentionnés alors que la directive prévoit que la composition soit indiquée (8.7.b).

Des remarques ont également été formulées dans certains courriers qui portent essentiellement sur des erreurs de rédaction ou des demandes de précisions.

IV Réponses des industriels

1- Procédure suivie

Le 13 juin 2005, une réunion avec les experts a été organisée. L'ensemble des non-conformités a été discutées en séance et validées par le groupe de travail. Les courriers faisant état de ces non-conformités et/ou remarques ont été adressés aux industriels en juillet 2005.

Une période contradictoire a été respectée pour permettre aux industriels de répondre aux non-conformités et remarques signalées. Ainsi de nombreux courriers ont été échangés et des entretiens Afssaps/industriels ont été organisés le cas échéant.

2- Arrêts de commercialisation, modifications et améliorations des dispositifs

2.1- Concernant la sous estimation des gammes et la non reconnaissance des échantillons du panel

Deux fabricants ont choisi d'arrêter la commercialisation de leur produit :

- Hépanostika (Biomérieux)
- Monolisa anti-HBs 3.0 (Bio-Rad). Cette société a proposé un nouveau réactif en mars 2006 (Monolisa Anti-HBs Plus).

Un fabricant a procédé à la restandardisation de son réactif Enzygnost Anti-HBs II (Dade Behring).

Des investigations complémentaires ont été menées pour un fabricant pour comprendre les problèmes rencontrés : ETI-AB AUK3 (Diasorin)

- Une sous estimation des gammes sérum et plasma confirmée par les dosages sur échantillons natifs (les résultats de la gamme en plasma n'ont pas été pris en compte dans l'analyse finale, l'industriel ayant informé l'Afssaps que cet anticoagulant n'est pas utilisable) a été mise en évidence sur le premier lot testé. En effet, une sous estimation des concentrations des échantillons du panel a été observée, comparativement entre autre, au réactif Liaison de la même société, à partir d'une concentration de 25 UI/l.
- Diasorin a procédé à des études complémentaires en réalisant plusieurs gammes de dilution du standard OMS dans différents sérums. Parmi les 5 matrices de dilution utilisées, une a donné des résultats sous estimés de la gamme. Cette hypothèse a été soulevée par l'industriel pour expliquer la sous estimation rencontrée lors de l'étude Afssaps pour la gamme sérum, supposant que la matrice de dilution de la gamme serait à l'origine de cette sous estimation.
- Pour explorer cette sous estimation et en accord avec l'industriel, il a été décidé de tester un nouveau lot du réactif. Les tests ont été réalisés en février 2006 dans les laboratoires de l'Afssaps. La sous estimation de la gamme a été confirmée mais de façon moins importante.
- Une rencontre avec l'industriel a permis de déterminer les études complémentaires à réaliser ainsi que les modifications de notice à apporter. Cette étude complémentaire a été réalisée dans un site choisi par l'industriel et les résultats obtenus confirment ceux obtenus dans l'étude conduite par l'Afssaps et infirment l'effet matrice. L'Afssaps a demandé à la société Diasorin, après avis de la Commission Nationale des Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro, d'informer ses utilisateurs de cette sous estimation observée ce qui a été fait.
- Comme action corrective, la société Diasorin a décidé de recalibrer sa trousse à partir de septembre 2006.

Un fabricant a apporté des informations complémentaires sur son réactif IMX (Abbott). La société nous a précisé le fonctionnement de l'automate. Les échantillons pour lesquels le taux d'anticorps est supérieur à la valeur du calibrateur A sont rendus réactifs et non pas positifs. La notice précise de façon complémentaire que lorsque ces échantillons sont testés dans le cadre de la vaccination, il faut se référer aux recommandations nationales. En France, ces recommandations indiquent qu'un patient est considéré comme protégé si son

taux d'anticorps est supérieur à 10 UI/l. Dans ce cas, effectivement, les 8 échantillons du panel sont négatifs. Toutefois, cette nuance de rédaction n'est pas retrouvée dans les autres notices en particulier dans les notices des autres réactifs de la même société. L'interprétation pour ces échantillons n'est donc pas identique dans le cas où la sérologie est effectuée dans un cadre autre que la vaccination.

Le tableau 6 de l'annexe X récapitule les résultats de l'étude technique.

2.2- Concernant les notices

Pour 10 notices sur 15, des non-conformités au regard de la directive ont été observées.

Pour 4 notices les modifications demandées ont été apportées : Immulite 2000 de DPC, ETI-AUK-3 de Diasorin, Vitros anti-HBs d'Ortho, AxSYM AUSAB d'Abbott. Pour 2 notices, les modifications seront réalisées en juin 2007 : IMX AUSAB et Architect anti-HBs d'Abbott.

Dans 2 autres cas, les réactifs font l'objet d'un arrêt de commercialisation : Monolisa Anti-HBs de Bio-Rad et Hépanostika de Biomérieux.

Dans un autre cas, des discussions sont en cours : Enzygnost anti-HBs II. Enfin, dans un autre cas, le fabricant n'a pas précisé ses intentions : anti-HBs de Murex.

V Discussion – Conclusions - Recommandations

Dans le cadre de ses missions, l'Afssaps a mis en place un contrôle du marché des dispositifs de dosage et de dépistage des anticorps anti-HBs. Ce contrôle du marché a consisté en une évaluation technique et une évaluation des notices. En collaboration avec le groupe d'experts coordonné par le Pr François DENIS, un protocole de contrôle du marché a pu être rédigé. Après soumission du protocole aux industriels, les évaluations ont pu être réalisées.

Après enquête, 17 dispositifs de dosage des anticorps anti-HBs ont été identifiés. Deux dispositifs pouvaient être utilisés sur plusieurs automates, il a été décidé qu'une seule adaptation serait testée. L'étude a donc portée sur 15 réactifs.

L'étude réalisée sur le standard international (gamme sérum et plasma) a montré que 4 réactifs donnaient des sous estimations ce qui a conduit à la recalibration pour 2 réactifs et à 2 arrêts de commercialisation.

Sur 177 échantillons positifs, 134 échantillons donnent des résultats concordants avec l'ensemble des trousse. Par ailleurs, l'étude des échantillons du panel a montré que les résultats obtenus étaient dispersés. En effet, sur les 30 échantillons classés initialement positifs, seul 8 échantillons ont pu être exploités selon les critères fixés par le protocole à savoir que pour être considéré comme ayant une concentration supérieure à 10 UI/l, 80% des trousse devaient donner un résultat supérieur à 10 UI/l. Ceci s'explique en partie par le fait que plusieurs trousse n'étaient pas correctement calibrées (sous estimation importante) comme le montre les résultats obtenus sur les gammes OMS plasma et sérum.

Concernant l'interprétation des résultats, l'étude réalisée a mis en évidence 2 types de trousse : d'une part, celles pour lesquelles le fabricant indique un seuil de positivité de 10 UI/l ; d'autre part, celles pour lesquelles il y a un seuil analytique différent du seuil d'interprétation clinique et pour lesquelles les échantillons sont rendus réactifs entre le seuil de détection et le seuil d'interprétation clinique (une trousse différenciant même la vaccination).

Concernant les notices, un grand nombre de non-conformités et remarques a été relevé. Certains fabricants ont modifié leurs notices en conséquence. Pour d'autres, les discussions sont en cours.

Ainsi, suite aux actions menées par les fabricants au vu des résultats de ce contrôle du marché, il peut donc être conclu qu'actuellement les dispositifs de dépistage et de dosage d'anticorps anti-HBs évalués, sont calibrés de façon acceptable par rapport au standard OMS.

Le groupe d'expert du contrôle de marché souhaite pour finir porter l'attention des biologistes sur les recommandations de l'ANAES (2001) sur le Diagnostic et le suivi des hépatites virales (à l'exclusion des dons de sang, d'organes ou de tissus) :

- En cas de sérologie anti-HBs négative à la suite d'un contrôle de vaccination contre l'hépatite B, avant de conclure à une non-réponse à la vaccination, une recherche de l'Ag HBs et des anti-HBc doit être faite pour ne pas méconnaître une infection par le VHB.
- En cas de sérologie anti-HBs proche du seuil, une attitude similaire peut-être adoptée avant de conclure à une immunisation de faible niveau.

ANNEXE I

Liste des membres du groupe de travail

Monsieur Le Professeur François DENIS

Hôpital Dupuytren
2 Avenue Martin Luther King
87042 LIMOGES CEDEX

Monsieur Le Docteur Frédéric DUBOIS

C.H.R.U – Hôpital Bretonneau
Laboratoire de Bactériologie et de Virologie
2 Boulevard Tonnelle
37044 TOURS CEDEX

Monsieur Le Professeur François FREYMUTH

C.H.U.R.
Laboratoire de Virologie
Avenue Georges Clemenceau
14033 Caen Cedex

Monsieur Le Professeur Jacques IZOPET

C.H.U Purpan
Laboratoire De Virologie
Place Du Docteur Baylac
31059 Toulouse Cedex

Madame La Docteure Michèle MANIEZ-MONTREUIL

E.F.S. Nord de France
Site de Lille
96 rue de Jemmapes
BP 2018
59012 LILLE CEDEX

Monsieur Le Professeur Jean-François MORIN

CHU Morvan
Laboratoire d'Immuno-analyses
5 avenue Foch
29609 BREST

Madame La Professeure Françoise STOLL-KELLER

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

AFSSAPS

Madame La Docteure Muriel DURAN-CORDOBES

Monsieur Le Docteur Francis POISSON

Madame Béatrice BOUCHER

ANNEXE II

PROTOCOLE DE CONTROLE DU MARCHÉ DES REACTIFS POUR LA DETECTION ET LE DOSAGE DES ANTICORPS ANTI-HBs

(Version du 14 décembre 2004)

Objectifs :

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

1. Echantillons

a. Panel d'échantillons natifs

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

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

b. Standard international

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

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

2. Modalités de l'expertise

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

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

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

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

a. Panel d'échantillons natifs

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

b. Standard international

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

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

3. Résultats du contrôle

a. Panel d'échantillons natifs

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

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

Pour considérer qu'un échantillon a une concentration supérieure à une concentration donnée, il faudra que les résultats obtenus par 80% des réactifs soient supérieurs ou égaux à cette concentration donnée (soit 13 réactifs sur 16).
- parmi les échantillons négatifs (un échantillon sera considéré comme négatif si 80% des réactifs donnent un résultat négatif, soit 13 réactifs sur 16) :
 - o pour les échantillons inférieurs à la limite de détection : aucun faux positifs
 - o pour les échantillons supérieurs à la limite de détection et inférieurs au seuil d'interprétation clinique du réactif : au maximum 2 faux positifs

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

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

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

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

b. Standard international

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

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

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

c. Notices

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

d. Actions menées

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

Confidentialité

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

4. Publication des résultats

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

5. Liste des experts

Madame La Professeure Françoise STOLL-KELLER

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

Monsieur Le Professeur François DENIS

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

Monsieur Le Docteur Frédéric DUBOIS

C.H.R.U – Hôpital Bretonneau
Laboratoire de Bactériologie et de Virologie
2 Boulevard Tonnelle
37044 TOURS CEDEX

Monsieur Le Professeur François FREYMUTH

C.H.U.R.
Laboratoire de Virologie
Avenue Georges Clemenceau
14033 CAEN CEDEX

Monsieur Le Professeur Jacques IZOPET

C.H.U Purpan
Laboratoire De Virologie
Place Du Docteur Baylac
31059 TOULOUSE CEDEX

Madame La Docteure Michèle MANIEZ-MONTREUIL

E.F.S. Nord de France
Site de Lille
96 rue de Jemmapes
BP 2018
59012 LILLE CEDEX

Monsieur Le Professeur Jean-François MORIN

CHU Morvan
Laboratoire d'Immuno-analyses
5 avenue Foch
29609 BREST

AFSSAPS

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

ANNEXE III

Caractéristiques du panel anticorps anti-HBs

1) Echantillons négatifs : 100 échantillons au total

Nombre	type échantillon	anti-HBs	anti-HBc
46	plasma	négatif	négatif
36	sérum	négatif	négatif
18	plasma	négatif	positif

2) Echantillons positifs natifs : 77 échantillons au total

Nombre	type échantillon	anti-HBs	anti-HBc
7	plasma	positif dont 2 très positif	positif
42	plasma	échantillons positifs (faibles, moyen et élevés)	négatif
28	sérum	échantillons entre 10 et 100 UI/l	négatif

3) Echantillons inférieurs au seuil de 10 UI/l :

Nombre	type échantillon	anti-HBs	anti-HBc
12	sérum	< 10UI/l	négatif

4) Etalon international WHO :

Nature de la gamme	Taux UI/l	Anti-HBc
sérum	0 - 5 - 10 - 15 - 20 - 25 - 50 - 100	négatif
plasma	0 - 5 - 10 - 15 - 20 - 25 - 50 - 100	négatif

ANNEXE IV

Liste des dispositifs évalués

Industriel	Nom du réactif	Technique
Abbott	AxSYM AUSAB Reagent Pack anti-HBs	Automate AxSYM
Abbott	IMx AUSAB Reagent Pack anti-HBs	Automate IMX
Abbott	Architect anti-HBs	Automate Architect
Bayer	ADVIA Centaur anti-HBs	Automate ADVIA Centaur
Biomerieux	Anti-HBs Total Quick VIDAS	Automate VIDAS
Biomerieux	Hepanostika	manuelle
Bio-Rad	Monolisa anti-HBs 3.0	manuelle
Dade Behring Marburg	Enzygnost Anti-HBs II	Automate BEP III
Diasorin SRL	LIAISON anti-HBs PLUS	Automate LIAISON
Diasorin SRL	ETI-AB-AUK3	manuelle
DPC US	Immulite 2000 Anti-HBs	Automate Immulite 2000
Murex	Murex anti-HBs	manuelle
Ortho-Clinical Diagnostics	Vitros Products cartouche anticorps Anti-HBs	Automate VITROS
Roche Diagnostics G	anti-HBs Quant EIA II cobas core	Automate COBAS CORE
Roche Diagnostics G	anti-HBs Elecsys	Automate ELECSYS

ANNEXE V

Lieux d'exécution des dosages

Réactif	Site
AxSYM AUSAB Reagent Pack	CHUR CAEN
IMx AUSAB Reagent Pack	Hôpital Dupuytren LIMOGES
Architect	C.H.U Purpan TOULOUSE
ADVIA Centaur anti-HBs	Laboratoire LCL IVRY SUR SEINE
Anti-HBs Total Quick VIDAS	CHUR CAEN
Hepanostika	Afssaps SAINT-DENIS
Monolisa anti-HBs 3.O	Afssaps SAINT-DENIS
Enzygnost Anti-HBs II	EFS Site Nord de France LILLE
LIAISON anti-HBs PLUS	UFR des Sciences Medicales STRASBOURG
ETI-AB-AUK3	Afssaps SAINT-DENIS
Immulite 2000 Anti-HBs	LABM de l'hôtel de ville LOUVIERS
Murex anti-HBs	Afssaps SAINT-DENIS
Vitros Products cartouche anticorps Anti-HBs	C.H.R.U – Hôpital Bretonneau TOURS
anti-HBs Quant EIA II cobas core	LABM Bijaoui PARIS
anti-HBs Elecsys	LABM Girona LA COURNEUVE

ANNEXE VI
Tableau 1
RESULTATS DE LA GAMME SERUM

UI/I	Hépanostika	Advia Centaur	Vitros anti-HBs	anti-HBs Elecsys	Monolisa 3.0	Immulite 2000	Total Quick Vidas	Axsym AUSAB
100	42,05	97,24	85,25	97,25	27,95	91,55	133,5	116,15
50	15,85	48,02	43,75	49,2	13,55	41,9	68,5	52,05
25	10,75	23,27	21,55	25,15	6,35	21,6	31,0	31,4
20	< 5,5	16,67	17,15	20,25	4,4	19,05	24,5	22,75
15	< 5,5	12,82	12,7	15,2	<3,5	14,1	19,0	17,9
10	< 5,5	7,27	8,3	9,95	<3,5	8,66	12,0	10,95
5	< 5,5	1,66	3,8	5,7	<3,5	3,55	6,5	4,95
0	< 5,5	<1	0	<2	<3,5	<3	<5	0

UI/I	Enzygnost anti-HBs II	Murex anti-HBs	IMX AUSAB	Cobas core Quant EIA II	ETI-AB-AUK3	Liaison PLUS	Architect
100	57,5	92,15	102,25	92,0	58,5	101,25	79,31
50	32,0	46,5	49,4	49,5	31,6	57,15	38,37
25	15,5	23,95	24,3	23,85	16,25	30,0	18,52
20	14,5	19,15	20,55	20,2	12,6	23,7	15,14
15	9,65	14,45	14,05	15,4	<10	16,0	11,36
10	5,45	10,5	9,35	10,45	<10	12,55	7,33
5	<5	5,45	4,3	5,65	<10	6,85	3,40
0	<5	1,55	0	1,4	<10	<5	0

ANNEXE VII
Tableau 2
RESULTATS DE LA GAMME PLASMA

UI/I	Hépanostika	Advia Centaur	Vitros anti-HBs	anti-HBs Elecsys *	Monolisa 3.0	Immulite 2000	Total Quick Vidas	Axsym AUSAB
100	83,85	92,56	83,7	83,5	26,95	82,1	126,0	105,7
50	57,45	45,06	45,8	44,0	13,15	42,95	62,0	60,05
25	24,35	21,6	21,95	21,35	5,45	22,15	29,5	25,35
20	14,7	18,10	17,7	17,4	4,4	16,8	24,0	20,8
15	10,25	11,82	13,4	13,05	< 3,5	12,75	17,0	14,2
10	9,8	6,62	9,0	9,1	< 3,5	8,23	13,5	10,6
5	< 5,5	2,11	4,65	4,8	< 3,5	3,56	7,0	5,15
0	< 5,5	< 1	0,75	< 2	< 3,5	< 3	< 5	0

UI/I	Enzygnost anti-HBs II	Murex anti-HBs	IMX AUSAB	Cobas core Quant EIA II	ETI-AB-AUK3**	Liaison PLUS	Architect
100	71,0	95,15	96,9	89,6	51,75	100,5	81,32
50	31,0	46,2	45,8	49,1	28,6	57,4	40,27
25	17,5	23,0	21,6	24,65	14,35	26,15	19,0
20	14,5	18,5	17,75	19,4	11,15	20,1	15,45
15	10,35	17,7	12,5	15,6	< 10	14,4	11,27
10	5,3	10,0	7,8	10,2	< 10	11,8	7,51
5	< 5	4,65	3,75	6,9	< 10	6,05	3,62
0	< 5	0,65	0	1,4	< 10	< 5	0

* l'industriel indique dans sa notice que les résultats sont inférieurs de 25 % en cas d'utilisation d'échantillons recueillis sur citrate

** l'industriel a indiqué que le citrate n'est pas utilisable avec son réactif

ANNEXE VIII
Tableau 3
ECHANTILLONS POSITIFS DISCORDANTS

	Hépa- nostika	Advia Centaur	Vitros Anti- HBs	Anti-HBs Eleclys	Mono- lisa 3.0	Immu- lite 2000	Total Quick Vidas	Axsym AUSAB	Enzygnost Anti-HBs II	Murex Anti- HBs	IMX AUSAB	Cobas core Quant EIA II	ETI- AB- AUK3	Liai- son PLUS	Architect
1) ECHANTILLONS NON EXPLOITABLES (il n'y a pas 80% des troussees qui donnent une concentration supérieure à 10 UI/l)															
1113	-	D	POS	-	POS	-	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	-	-
1114	POS	-	POS	POS	-	-	POS	POS	POS	-	POS	POS	POS	POS	-
1115	-	-	POS	POS	-	-	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS
1116	-	-	D	POS	-	-	POS	POS	POS	POS	POS	POS	D	D	-
1117	-	D	POS	POS	-	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS
1118	-	D	D	POS	-	POS	D	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS
1119	-	POS	POS	POS	-	-	POS	POS	-	POS	POS	POS	POS	POS	POS
1120	-	-	D	POS	-	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	D	POS	-
1121	-	POS	D	POS	POS	-	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS
1124	-	-	D	-	-	-	POS	POS	-	-	POS	-	-	-	-
1126	-	D	POS	-	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	-	POS	POS
1128	-	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	-	POS	-
1133	-	-	-	-	POS	-	POS	POS	-	-	POS	-	-	-	POS
1135	-	POS	POS	POS	-	POS	POS	POS	POS	-	POS	POS	POS	POS	POS
1138	-	POS	POS	POS	-	-	POS	POS	POS	-	POS	POS	-	D	POS
1141	POS	-	POS	POS	-	POS	POS	POS	POS	-	POS	POS	-	POS	POS
1143	POS	-	POS	-	POS	-	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	-
1145	-	-	POS	-	POS	-	POS	POS	POS	POS	POS	-	-	D	POS
1146	POS	D	POS	-	POS	-	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	-
1147	POS	-	POS	-	POS	-	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS
1148	POS	-	POS	-	POS	-	POS	POS	POS	POS	POS	POS	-	-	POS
1157	-	D	POS	-	POS	-	POS	POS	POS	POS	POS	-	-	POS	POS
Nbre faux nég ou douteux	16/22	11/22	1/22	10/22	11/22	15/22	0/22	0/22	3/22	6/22	0/22	4/22	9/22	4/22	9/22
2) ECHANTILLONS EXPLOITABLES (80% des troussees donnent une concentration supérieure à 10 UI/l)															
1129	-	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS
1132	POS	POS	POS	POS	-	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS
1134	POS	POS	POS	POS	-	POS	POS	POS	POS	-	POS	POS	POS	POS	POS
1140	POS	POS	POS	POS	-	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS
1144	POS	POS	POS	POS	-	POS	D	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS
1149	-	D	POS	POS	POS	-	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS
1160	POS	D	POS	POS	POS	-	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS
1167	-	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	D	POS	POS
Nbre faux nég	3	0	0	0	4	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0

POS : positif

- ou nég : négatif

D : douteux

Pour calculer les échantillons exploitables ayant une concentration supérieure à 20 UI/l, les résultats du test semi-quantitatif (rendant un résultat supérieur à 10 UI/l) n'ont pas été pris en compte

ANNEXE VIII
Tableau 4
ECHANTILLONS NEGATIFS DISCORDANTS

Hépanos- tika	Advia Centaur	Vitros anti-HBs	anti- HBs Elecys s	Monolisa 3.0	Immulite 2000	Total Quick Vidas	Axsym AUSAB	Enzygnost anti-HBs II	Murex anti- HBs	IMX AUSAB	Cobas core Quant EIA II	ETI-AB- AUK3	Liaison PLUS	Architect
------------------	------------------	--------------------	-----------------------------	-----------------	------------------	-------------------------	----------------	--------------------------	-----------------------	--------------	----------------------------------	-----------------	-----------------	-----------

1) ECHANTILLONS NON EXPLOITABLES

1053	-	POS	POS	POS	-	POS	-	-	POS	-	-	POS	D	POS	POS
1063	POS	-	ND (fibrine)	-	-	POS	-	-	-	-	-	POS	-	POS	-
1066	-	POS	ND (fibrine)	POS	-	-	-	-	POS	-	POS	POS	POS	-	-

2) ECHANTILLONS EXPLOITABLES

1008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	POS	-	-	-	-
1010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	POS	-	-	-	-
1022	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	POS	-	-	-	-
1036	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	POS	-	-	-	-
1047	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	POS	-	-	-	-
1069	-	-	-	POS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1073	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	POS	-	-	-	-
1087	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	POS	-	-	-	-
1089	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	POS	-	-	-	-
1096	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	POS	-	-	-
TOTAL				1							8	1			

POS : positif

- ou nég : négatif

D : douteux

ND : non déterminé

Le total prend en compte les échantillons faussement positifs selon les critères définis dans le protocole. Il faut que 80 % des réactifs voient l'échantillon de façon négative (alors échantillon exploitable)

Puis, pour les échantillons exploitables, il faut voir si 80% des réactifs voient l'échantillon inférieur à la LD (dans ce cas, il n'est pas accepté de faux positif).

Dans le tableau ci-dessus, ce n'est pas le cas, les trousseaux peuvent donc avoir au maximum 2 faux positifs.

ANNEXE IX
Tableau 5
ECHANTILLONS DE FAIBLE CONCENTRATION

	Hépa- nostika	Advia Centaur	Vitros anti- HBs	anti-HBs Elecsys	Monoli sa 3.0	Immu- lite 2000	Total Quick Vidas	Axsym AUSAB	Enzyg- nost anti-HBs II	Murex anti-HBs	IMX AUSAB	Cobas core Quant EIA II	ETI-AB- AUK3	Liaison PLUS	Architect
1	-	-	-	-	-	-	POS	-	-	-	POS	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	IND	-	POS	-	POS	-	-	-	-
3	-	-	-	POS	-	POS	-	-	POS	-	POS	POS	POS	POS	POS
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	POS	-	-	-	-
5	-	-	-	POS	-	POS	-	-	-	-	POS	-	-	D	-
6	-	D	-	POS	-	-	-	-	-	-	POS	-	-	D	-
7	-	POS	POS	POS	-	-	POS	POS	POS	POS	POS	POS	D	POS	POS
8	-	-	-	POS	-	-	-	-	-	-	POS	-	-	POS	POS
9	-	POS	D	POS	-	-	-	-	POS	-	POS	POS	POS	POS	POS
10	-	-	-	-	-	-	POS	POS	-	-	POS	-	-	-	-
11	-	-	D	-	POS	-	POS	POS	-	-	POS	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	IND	-	-	-	POS	-	-	-	-

ANNEXE X
Tableau 6
SYNTHESE DES RESULTATS DE L'EVALUATION TECHNIQUE

Industriel	Exactitude vis-à-vis du standard international	Reconnaissance du panel d'échantillons natifs	Commentaires / actions des industriels
ABBOTT AxSYM AUSAB Reagent Pack anti-HBs	jugé calibré de façon acceptable	en accord avec le protocole	
ABBOTT IMx AUSAB Reagent Pack anti-HBs	jugé calibré de façon acceptable	8 échantillons rendus "réactifs"	Ces 8 échantillons ont des concentrations inférieures à 10 UI/l
ABBOTT Architect anti-HBs	jugé calibré de façon acceptable	en accord avec le protocole	
BAYER ADVIA Centaur anti-HBs	jugé calibré de façon acceptable	en accord avec le protocole	
BIOMERIEUX Anti-HBs Total Quick VIDAS	jugé calibré de façon acceptable	en accord avec le protocole	
BIOMERIEUX Hepanostika	sous estimation (gamme sérique)	3 échantillons faussement négatifs	arrêt commercialisation
BIO-RAD Monolisa anti-HBs 3.O	sous estimation (gammes sérique et plasmatique)	4 échantillons faussement négatifs	arrêt commercialisation
DADE BEHRING Marburg Enzygnost Anti-HBs II	sous estimation (gammes sérique et plasmatique)	en accord avec le protocole	restandardisation
DIASORIN LIAISON anti-HBs PLUS	jugé calibré de façon acceptable	en accord avec le protocole	
DIASORIN ETI-AB-AUK3	sous estimation (gamme sérique)	en accord avec le protocole	restandardisation
DPC US Immulite 2000 Anti-HBs	jugé calibré de façon acceptable	en accord avec le protocole	
MUREX Murex anti-HBs	jugé calibré de façon acceptable	en accord avec le protocole	
ORTHO CLINICAL DIAGNOSTIC Vitros Products cartouche anticorps Anti-HBs	jugé calibré de façon acceptable	en accord avec le protocole	
ROCHE DIAGNOSTICS anti-HBs Quant EIA II cobas core	jugé calibré de façon acceptable	en accord avec le protocole	
ROCHE DIAGNOSTICS anti-HBs Elecsys	jugé calibré de façon acceptable	en accord avec le protocole	