



*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
POUR LA DETECTION ET LE DOSAGE
DES ANTICORPS TOTAUX ANTI-VHA**

- Septembre 2007 -

PLAN

- I- Introduction-Problématique**
- II- Méthodologie**
 - 1- Groupe de travail**
 - 2- Caractéristiques des échantillons**
 - 2.1 – Standard international**
 - 2.2 – Panel d'échantillons natifs**
 - 3- Liste des Dispositifs Médicaux de Diagnostic in Vitro du marché**
- III- Résultats**
 - 1- Evaluation technique**
 - 1.1- Résultats avec le standard international**
 - 1.2- Résultats avec le panel d'échantillons**
 - 2- Evaluation des notices**
 - 3- Synthèse des résultats et réponse des industriels**
- IV- 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-VHA
- Annexe III :** Liste des dispositifs évalués et lieu d'exécution des dosages
- Annexe IV :** Etude de l'exactitude avec le standard international 97/646
- Annexe V :** Etude de sensibilité et spécificité sur les échantillons plasmatiques
- Annexe VI :** Comparaison entre les performances annoncées par les industriels et celles obtenues lors du contrôle du marché

I Introduction – Problématique

Le virus de l'hépatite A (VHA) est la première cause mondiale d'hépatite virale aiguë ; le niveau d'endémie est variable selon les pays en fonction des conditions d'hygiène. La contamination par ce virus se fait majoritairement de personne à personne soit par l'intermédiaire d'aliments ou de boissons contaminés.

En France, l'augmentation générale du niveau d'hygiène se traduit par un contact de plus en plus tardif avec le virus. Des études chez les appelés du contingent ont montré une séroprévalence de 50% en 1978 contre 11,5% en 1997 (Joussemet M. et al, Eur. J. Epidemiol. 1992 ; 8(2) : 289-91). En France en 2003, environ 7700 nouveaux cas ont été dépistés, soit une incidence de 13 cas pour 100 000 personnes ; depuis l'automne 2005, l'hépatite A aiguë est devenue une infection à déclaration obligatoire.

La maladie est souvent asymptomatique ou avec des symptômes de faible intensité chez les sujets jeunes. En revanche, l'infection par le VHA chez les sujets adultes peut conduire à des formes graves. Dans environ 1% des cas, le sujet adulte développe une hépatite fulminante avec nécrose hépatique pouvant conduire à la mort.

Les IgM dirigées contre le virus sont détectables durant la phase aiguë de la maladie tandis que les IgG persistent durant le reste de la vie du sujet et sont protecteurs contre toute nouvelle infection par le VHA.

Ainsi, la présence d'anticorps totaux (IgG ou IgM) est un signe d'exposition récente ou passée au virus. Le dépistage ou le dosage de ces anticorps est indiqué pour connaître le statut immunitaire du sujet, soit dans le cadre d'une exposition naturelle au virus, soit en réponse à la vaccination. En 2004, environ 105 000 analyses de dépistage des anticorps totaux dirigés contre le VHA ont été prescrites, correspondant à une évolution positive de 18% depuis 2001.

En 2001, le cas d'un militaire ayant présenté une sérologie faussement positive et ayant ensuite contracté une hépatite A fulminante en zone d'endémie nous a été rapporté par un de nos experts. Entre 2002 et 2005 plusieurs signalements concernant des problèmes sur des réactifs pouvant engendrer des risques de résultats faussement positifs ont été reçus à l'unité de réactovigilance de l'Afssaps.

Dans ce contexte, l'Afssaps a mis en place un groupe de travail dans le cadre de ses missions d'évaluation et de contrôle du marché des produits de santé. Celui-ci a pour objectif d'évaluer la sensibilité et la spécificité clinique des réactifs de dépistage et de dosage des anticorps totaux dirigés contre le VHA ainsi que sur l'exactitude de la valeur située au seuil d'immunisation (20 UI/l). Cette valeur est décrite dans la littérature (Ambrosh F. et al, *In Viral Hepatitis and Liver Disease*, Williams & Wilkins, Baltimore, 1991, pp 98-100 – Just M., Berger R., *Vaccine*, 1992, 10, suppl. 1 : S110-S113) et a été généralement adoptée par les industriels.

II Méthodologie

1- Groupe de Travail

Un groupe de travail constitué de 3 experts a été mis en place en mars 2005. Il a été coordonné par le Pr Elisabeth DUSSAIX, responsable du Centre National de Référence des virus hépatiques à transmission entérique. Les membres du groupe sont rapportés à l'annexe I. Les objectifs du groupe sont d'une part, d'étudier le comportement des réactifs en termes de reconnaissance de différents échantillons à l'aide d'un panel donné et d'autre part, de tester l'exactitude de ces réactifs autour de la valeur seuil d'immunisation de 20 UI/l.

Le protocole de ce contrôle du marché est joint en annexe II.

2- Caractéristiques des échantillons

2.1 - Standard international

Le standard OMS 97/646 distribué par le NIBSC contient 49 UI d'immunoglobulines pour 0,5 ml après reconstitution.

Deux gammes de dilution du standard ont été préparées. Le standard international a été dilué, soit dans du sérum, soit dans du plasma préalablement testé négatif pour les anticorps anti-VHA (réactif Vitros anti-HAV Ortho Clinical Diagnostic) ainsi que pour les anticorps dirigés contre le VHB, VHC et VIH. Les points de gamme sont aux concentrations finales suivantes : 0, 10, 20, 30, 40 et 50 UI/l. Les gammes ont été envoyées codées aux sites experts.

2.2 - Panel d'échantillons natifs

Il est constitué d'échantillons natifs de plasma prélevés sur CPD (Citrates Phosphate Dextrose). Il est composé de 249 échantillons. Un premier screening avec la trousse Vitros anti-HAV (Ortho Clinical Diagnostics) a permis de catégoriser ces échantillons en 199 négatifs et 50 positifs.

La classification définitive des échantillons a été réalisée aux vues de l'ensemble des résultats obtenus :

- Echantillons positifs : Un échantillon sera considéré comme positif si 80% des réactifs donnent un résultat positif.
- Echantillons négatifs : Un échantillon sera considéré comme négatif si 80% des réactifs donnent un résultat négatif.

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

Après enquête, en juin 2005, 12 dispositifs marqués CE étaient commercialisés en France.

Dix réactifs font partie d'un système automatisé fermé et 2 réactifs sont utilisables en méthode manuelle ou automatisée.

Un industriel nous a averti de l'arrêt de la commercialisation de son réactif début 2006 (IMx HAVAB, Abbott), celui-ci n'a pas été inclus dans ce contrôle du marché.

La liste des 11 dispositifs testés ainsi que le lieu d'exécution des dosages sont présentés en annexe III.

III Résultats

1- Evaluation technique

1.1- Résultats avec le standard international – Réactifs quantitatifs

Six réactifs permettent le dosage des anticorps anti-VHA.

Après analyse statistique et biologique des résultats de l'exactitude sur l'ensemble de la gamme d'échantillons (annexe IV) avec les experts du groupe de travail, les réactifs ont été catégorisés en trois groupes :

1. des réactifs pour lesquels les résultats montrent qu'ils sont correctement calibrés par rapport au standard international pour la gamme sérique et la gamme plasmatique :
 - VIDAS anti-HAV total (Biomérieux)
 - ADVIA CENTAUR anti-HAV total (Bayer)

2. des réactifs qui sur ou sous dosent les échantillons de la gamme sérique ou plasmatique tout en restant homogène avec les résultats de 80% (5/6) des réactifs.
- Enzygnost anti-HAV (Dade-Behring) : sous estimation de la concentration des échantillons de la gamme sérique au-delà de 20 UI/l.
 - ETI-AB-HAVK-PLUS (Diasorin) : sur estimation de la concentration des échantillons de la gamme sérique et plasmatique.
 - ELECSYS anti-HAV (Roche) : sur estimation de la concentration des échantillons de la gamme sérique.

Les précisions apportées par les sociétés DiaSorin (réactif ETI-AB-HAVK Plus), Dade Behring (Enzygnost Anti-HAV) et Roche (ELECSYS anti-HAV) sont en accord avec les conclusions du groupe d'expert : une sur estimation ou une sous estimation des valeurs hautes des gammes sériques ou plasmatiques constitue un risque acceptable, dans la mesure où le risque d'obtenir un échantillon faussement positif est négligeable. Les résultats obtenus autour de la valeur seuil doivent être mis au regard de la précision du dosage et ne constituent pas un risque important.

3. un réactif qui sur estime la gamme plasmatique et dans une moindre mesure la gamme sérique.
- ACCESS anti-HAV (Beckman Coulter).

Cette sur estimation est compensée par un seuil de positivité fixé à 40 UI/l (zone grise entre 35 et 40 UI/l). Cette mesure permet d'éviter des résultats faussement positifs dans des valeurs proches du seuil d'immunisation.

La société Beckmann Coulter propose de réaliser une étude complémentaire concernant l'exactitude du réactif sous 6 mois.

Concernant l'exactitude des réactifs de dosage à la concentration de 20 UI/l (valeur seuil d'immunisation), le tableau suivant présente les écarts, exprimés en pourcentage, par rapport à la valeur théorique attendue :

Gamme	Elecsys Anti-HAV (Roche)	Access HAV Ab (Beckman Coulter)	Advia Anti-HAV total (Bayer)	VIDAS anti-HAV Total (Biomerieux)	ETI-AB-HAVK PLUS (Diasorin)	Enzygnost Anti-HAV (Dade Behring)
	R1	R9	R8	R6	R11	R4
Plasma	12,5%	62,5%	3,5%	5,0%	7,1%	0,8%
Sérum	27,5%	25,0%	12,3%	-10,0%	8,3%	-1,0%

Ces données sont à mettre au regard avec les coefficients de variation annoncés par les industriels pour les échantillons positifs faibles.

L'ensemble des résultats de l'étude d'exactitude sont présentés dans l'annexe IV.

1.2- Résultats obtenus avec le panel d'échantillons

Remarque : Le réactif Liaison anti-HAV (Diasorin) a présenté un grand nombre de résultats discordants sur les échantillons négatifs (48 faux positifs et 78 résultats rendus douteux) par rapport à l'ensemble des autres techniques. Les résultats de ce réactif n'ont donc pas été inclus dans la catégorisation définitive des échantillons.

La classification définitive selon les critères présentés au paragraphe II.3b est la suivante :

- 199 échantillons négatifs → 199 échantillons négatifs
- 50 échantillons positifs → 48 échantillons positifs
→ 2 échantillons qui n'ont pu être catégorisés (titres proche du seuil de positivité des trousse) et qui ne sont pas inclus dans l'étude.

Les échantillons dont le résultat est rendu comme « douteux » ont été considérés à la faveur de l'industriel.

Huit échantillons faussement positifs parmi les 199 échantillons négatifs ont été trouvés par 5 réactifs (1-2 échantillons faussement positifs par réactif sur les 10 produits concernés). Dans 5 cas, les titres ou les indices obtenus correspondent à des échantillons faiblement positifs. Les autres échantillons montrent des ratios élevés ou un titre de 53,1UI/l.

Huit échantillons positifs parmi les 48 échantillons positifs testés ont été rendus faussement négatifs par le réactif Cobas Core Anti-HAV EIA II de Roche. Le seuil de positivité de ce réactif est de 35 UI/l à la différence de la plupart des autres réactifs dont le seuil de positivité est de 20UI/l. Les ratios pour ces 8 échantillons faussement négatifs varient de 101 à 128% (pour un seuil de 100%). Ils correspondent à des échantillons dont le titre en anticorps totaux est faible (valeurs moyennes allant de 28 à 47 UI/l mesurées avec les 5 autres réactifs de dosage des anticorps anti-VHA).

La société Roche nous a informé de l'arrêt de commercialisation de la gamme Cobas Core (y compris le réactif Cobas Core Anti-HAV EIA II) et précise qu'aucun nouveau lot de réactif pour cette gamme n'a été produit après juillet 2006.

Suite aux résultats de l'évaluation pour le réactif Liaison anti-HAV, la société Diasorin a réalisé une étude complémentaire avec des échantillons de plasma prélevés sur CPD. Cette étude incluait 100 échantillons plasmatiques prélevés sur CPD, dont 78 échantillons négatifs. Quatre échantillons sur 78 ont donné des résultats équivoques. La société Diasorin recommande donc de ne pas utiliser un anti-coagulant de type CPD avec la trousse Liaison Anti-HAV.

Diasorin a envoyé une lettre à l'attention de ses utilisateurs leur demandant de ne pas utiliser le réactif Liaison anti-HAV avec ce type d'échantillons. Une note d'information a également été incluse dans les coffrets de réactifs et la notice d'utilisation modifiée en ce sens.

Les résultats des échantillons négatifs et positifs présentant des résultats discordants sont résumés en annexe V.

Mis à part les réactifs Cobas Core Anti-HAV EIA II et Liaison anti-HAV, les performances obtenues sur le panel d'échantillons testé lors de cette évaluation étaient en accord avec les performances annoncées par les industriels dans les notices d'utilisation des réactifs.

La comparaison entre performances annoncées et performances obtenues au cours de ce contrôle du marché est présentée en annexe VI.

2- Evaluation des notices

Les notices d'utilisation des réactifs ont été analysées au regard des exigences essentielles de la directive 98/79/CE (Annexe I partie 8.7). Des non-conformités ont été émises pour 5 des 11 réactifs :

- Le seuil de positivité en UI/l n'est pas présent dans la notice pour les 2 réactifs de la société Abbott et pour le réactif Vitros Anti HAV total (Ortho Clinical Diagnostics).

La société Ortho Clinical Diagnostics va indiquer dans la notice d'utilisation du réactif Vitros anti-VHA total que le réactif est étalonné sur le 2nd standard international de l'OMS.

Nous continuons l'accompagnement de ces deux sociétés.

- Pour les réactifs Cobas Core Anti-HAV EIA II (Roche) et Access Anti-HAV (Beckman Coulter), une remarque a été émise concernant la valeur du seuil de positivité de la technique qui est respectivement de 35 et 40 UI/l alors que la plupart des réactifs ont un seuil proche ou égal à 20 UI/l.

La commercialisation du réactif COBAS CORE Anti-HAV EIA II de Roche est arrêtée.

3- Synthèse des résultats et réponses des industriels

Le tableau ci après reprend l'ensemble des remarques et non-conformité signalées au industriels et présente les éventuelles actions qui ont été entreprises.

Industriel	Problème rencontré	Actions effectuées par les industriels ou en cours
ABBOTT Architect HAVAB IgG	<ul style="list-style-type: none"> - Notice <ul style="list-style-type: none"> o Indication du seuil de positivité manquante 	Maintien de la notice en l'état / Discussion en cours
ABBOTT Axsym HAVAB 2.0	<ul style="list-style-type: none"> - Notice <ul style="list-style-type: none"> o Indication du seuil de positivité manquante 	Maintien de la notice en l'état / Discussion en cours
BECKMAN COULTER Access Anti-HAV	<ul style="list-style-type: none"> - Notice <ul style="list-style-type: none"> o Valeur seuil à 40 UI/ml au lieu de 20 UI/ml généralement admis dans la littérature scientifique. 	Modification de la partie « Résultats » de la notice. Discussions en cours.
	<ul style="list-style-type: none"> - Exactitude <ul style="list-style-type: none"> o Sur estimation des gammes sériques et plasmatiques 	Etude complémentaire menée par l'industriel. Discussion en cours
DADE BEHRING Enzygnost anti-HAV	<ul style="list-style-type: none"> - Exactitude <ul style="list-style-type: none"> o Sous estimation jugée acceptable de la concentration des échantillons de la gamme sérique 	Maintien du dispositif en l'état
DIASORIN SpA Liaison anti-HAV	<ul style="list-style-type: none"> - Sensibilité / spécificité <ul style="list-style-type: none"> o Nombreux échantillons faussement positifs ou douteux. Les performances obtenues sont non conforme aux performances annoncées dans la notice d'utilisation. 	<ul style="list-style-type: none"> - Etude complémentaire sur échantillons prélevés sur CPD, - Courrier à l'attention des utilisateurs et note d'alerte dans les coffrets de réactifs. - Modification de la partie « Prélèvement et préparation des échantillons » de la notice.
DIASORIN SpA ETI-AB-HAVK-PLUS	<ul style="list-style-type: none"> - Exactitude <ul style="list-style-type: none"> o Sur estimation jugée acceptable de la concentration des échantillons de la gamme sérique et plasmatique 	Maintien du dispositif en l'état
ORTHO CLINICAL DIAGNOSTICS Vitros anti-HAV	<ul style="list-style-type: none"> - Notice <ul style="list-style-type: none"> o Indication du seuil de positivité manquante 	Maintien de la notice en l'état / Discussion en cours
	<ul style="list-style-type: none"> o Absence d'indication sur le standard sur lequel est étalonné le calibrateur du réactif 	Ajout de la référence du standard international dans la prochaine version de la notice
ROCHE Elecsys Anti-HAV	<ul style="list-style-type: none"> - Exactitude <ul style="list-style-type: none"> o Sur estimation jugée acceptable de la concentration des échantillons de la gamme sérique. 	Maintien du dispositif en l'état
ROCHE Cobas Core Anti-HAV EIA II	<ul style="list-style-type: none"> - Sensibilité / spécificité <ul style="list-style-type: none"> o 8 échantillons rendus faussement négatifs par rapport aux autres réactifs. - Notice <ul style="list-style-type: none"> o Valeur seuil à 40 UI/ml au lieu de 20 UI/ml généralement admis dans la littérature scientifique. 	Arrêt de commercialisation

IV Discussion – Conclusions

L'étude réalisée sur le standard international (gammes sérum et plasma) a montré que 4 des 6 réactifs de dosage donnaient des sur ou sous estimations. L'impact clinique pour 3 d'entre eux a été jugé comme négligeable. Pour l'exactitude autour de la valeur seuil d'immunisation, les résultats obtenus sont à mettre au regard des coefficients de variation annoncés par les industriels pour des échantillons positifs faibles. Concernant le réactif Access anti-HAV qui présente une sur estimation du standard international dans les échantillons sériques et plasmatiques, la société Beckman Coulter a proposé de mener une étude complémentaire concernant la calibration du réactif dans les 6 mois, l'Afssaps continue d'accompagner cette société.

La trousse Liaison anti-HAV a montré un grand nombre de résultats faussement positifs ou ininterprétables avec les échantillons du panel de plasma prélevés sur Citrate Phosphate Dextrose (CPD). Une étude complémentaire a été réalisée par l'industriel. A l'issue de cette étude, Diasorin confirme que le prélèvement plasmatique avec un anticoagulant de type CPD n'est pas recommandé pour le dépistage des anticorps anti-VHA avec le réactif Liaison Anti-HAV. Une note d'information a été envoyée aux utilisateurs et une modification de la notice d'utilisation du réactif a été réalisée.

A l'issue du contrôle du marché la société Roche nous a informés de l'arrêt de commercialisation de la gamme Cobas Core.

Le seuil d'immunisation de 20 UI/l est décrit dans la littérature (Ambrosch F. et al, *In Viral Hepatitis and Liver Disease*, Williams & Wilkins, Baltimore, 1991, pp 98-100 – Just M., Berger R., *Vaccine*, 1992, 10, suppl. 1 : S110-S113) et a été adopté par la majorité des industriels comme seuil de positivité.

Les paragraphes 8.1 et 8.7.h de l'annexe I de la directive 98/79/CE précisent que « *chaque dispositif doit être accompagné des informations nécessaires pour pouvoir être utilisé correctement [...]* » et que la notice d'utilisation doit mentionner « *les caractéristiques de performance analytique [...]* ». Ainsi, il est essentiel, compte-tenu de l'existence d'un standard international, que le seuil de positivité des réactifs, y compris ceux qualitatifs, soit clairement mentionné dans la notice d'utilisation. Il est également important que ce seuil soit en accord avec celui décrit dans la littérature scientifique.

Enfin, compte-tenu de ce qui précède, il faut rappeler que tant que des recommandations d'harmonisation et d'affichage des seuils de positivité des réactifs ne sont pas adoptées, l'obtention d'un résultat positif faible, ne signifie pas forcément que le sujet est immunisé.

ANNEXES

ANNEXE I

Liste des membres du groupe de travail

Madame Le Professeur Elisabeth DUSSAIX

Service de microbiologie

Hôpital Paul Brousse

14 avenue Paul Vaillant Couturier – BP200 – 94804 VILLEJUIF CEDEX

Madame le Docteur Lydia MAISONNEUVE

Service de biologie médicale, laboratoire de virologie

Hôpital Robert Ballanger

Boulevard Robert Ballanger - 93602 AULNAY SOUS BOIS CEDEX

Monsieur le Docteur Jean-christophe PLANTIER

Laboratoire de virologie

CHU Charles Nicolle

1 rue Germont – 76031 ROUEN CEDEX

AFSSAPS

Madame Béatrice BOUCHER

Madame le Docteur Françoise CHEVENNE

Monsieur Eric LAFORGERIE

Monsieur le Docteur Francis POISSON

ANNEXE II

PROTOCOLE DE CONTROLE DU MARCHÉ DES REACTIFS POUR LA DETECTION ET LE DOSAGE DES ANTICORPS ANTI-VHA (IgG et anticorps totaux)

(Version du 15 novembre 2005)

1. Objectifs

- Etudier le comportement des réactifs en terme de sensibilité et de spécificité sur un panel de 249 échantillons natifs de plasma.
- Tester l'exactitude des réactifs de dosage des anticorps anti-VHA sur deux gammes de dilution du standard international 97/646 (une gamme réalisée en sérum, une en plasma).

2. Etude technique

2.1 Panel d'échantillons et standard

2.1.1 Panel d'échantillons

Le panel est fourni par l'AFSSAPS aux sites experts. Il est constitué de 249 échantillons de plasma (conservateur : CPD) prélevés par l'EFS. Les échantillons sont codés et comportent un volume de 0,5 ml.

Remarque : L'EFS nous a confirmé que le conservateur est du CPD et non de l'ACD, contrairement à ce qui nous avait été annoncé initialement.

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.

2.1.2 Standard international

L'ampoule du standard 97/646 contient 49 UI d'immunoglobulines anti-VHA dans un volume final de 0,5 ml après reconstitution.

Deux gammes de dilution du standard seront préparées. Le standard international sera dilué, soit dans du sérum, soit dans du plasma ; les points de gamme sont aux concentrations finales suivantes : 0, 10, 20, 30, 40 et 50 mUI/ml . Les gammes seront envoyées codées aux sites experts.

2.1.3 Conservation des échantillons

Les échantillons sont conservés congelés à -20°C .

2.2 Modalités de l'expertise

2.2.1 Lieu d'exécution des analyses

Les techniques seront réalisées soit :

- dans les laboratoires de l'afssaps,

- dans les laboratoires des experts de l'étude,
- dans des sites choisis avec les industriels si les automates permettant de réaliser ces techniques ne sont ni disponibles à l'Afssaps, ni chez les experts.

2.2.2 Mode opératoire

Pour les échantillons natifs de plasma, le réactif est évalué en simple sur un site sur la totalité du panel. Les échantillons sont codés de B1 à B249.

Chacune des deux gammes de standard international est évaluée en double sur un site. Les échantillons sont codés de C1 à C12.

NB : 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.

Une copie de l'ensemble des fichiers traces des automates doit être conservée par le laboratoire ayant réalisé la technique. (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.

2.3 Etude statistique

Pour chacune des deux gammes de standard international, un traitement statistique des données sera effectué pour les tests quantitatifs. Une analyse de régression en portant les concentrations moyennes d'anticorps anti-VHA 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.

2.4 Critères d'évaluation

2.4.1 Rappel de la réglementation européenne

Les résultats de cette étude doivent être en conformité, d'une part avec les performances annoncées dans les notices d'utilisation des trousse et d'autre part avec l'état de l'art ou l'état de la technique généralement reconnue (Annexe 1, §A.3 et point (6) des « considérant » de la directive 98/79/CE)

2.4.2 Résultats attendus

- Echantillons positifs : Un échantillon sera considéré comme positif si 80% des réactifs (soit 10 réactifs sur 12) donnent un résultat positif.
- Echantillons négatifs : Un échantillon sera considéré comme négatif si 80% des réactifs (soit 10 réactifs sur 12) donnent un résultat négatif.

Une non-conformité sera suspectée si le nombre de résultat faussement positifs et/ou faussement négatifs n'est pas en accord avec les pourcentages de spécificité et de sensibilité mentionnés dans la notice d'utilisation de la trousse.

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 l'évaluation 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 ou des plasmas, il pourra être tenu compte de ce point lors de l'analyse des résultats.

3. Evaluation de la notice

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

4. Confidentialité

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

5. 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.

ANNEXE III

Liste des dispositifs évalués et lieu d'exécution des dosages

Industriel	Nom du réactif	Code	Site
ABBOTT	AxSYM HAVAB 2.0	R5	CHRU Hôpital Ch. Nicolle, Rouen
ABBOTT	ARCHITECT HAVAB IgG	R3	LABM LCL, Ivry s/Seine
BAYER HealthCare LLC	Anti-HAV total (aHAVT)	R8	Laboratoire d'Eylau, Paris
BECKMANN COULTER	Access HAV Ab	R9	Centre Médical Europe, Paris
BIOMERIEUX S.A.	VIDAS anti-HAV Total (HAVT)	R6	CHI Robert Ballanger, Aulnay s/s Bois
DADE-BEHRING Germany	Enzygnost Anti-HAV	R4	Afssaps
DIASORIN SpA (Italie)	ETI-AB-HAVK PLUS	R11	Hôpital Paul Brousse, Villejuif
DIASORIN SpA (Italie)	Liaison anti-HAV	R10	Hôpital Antoine Béclère, Clamart
Ortho Clinical Diagnostics UK	Vitros Anti-HAV total	R7	CHI Robert Ballanger, Aulnay s/s Bois
ROCHE	Elecsys Anti-HAV	R1	LABM Boucard Thiesset, La Ferté s/s Jouare
ROCHE	Cobas Core Anti-HAV EIA II	R2	Centre Médical Rome, Paris

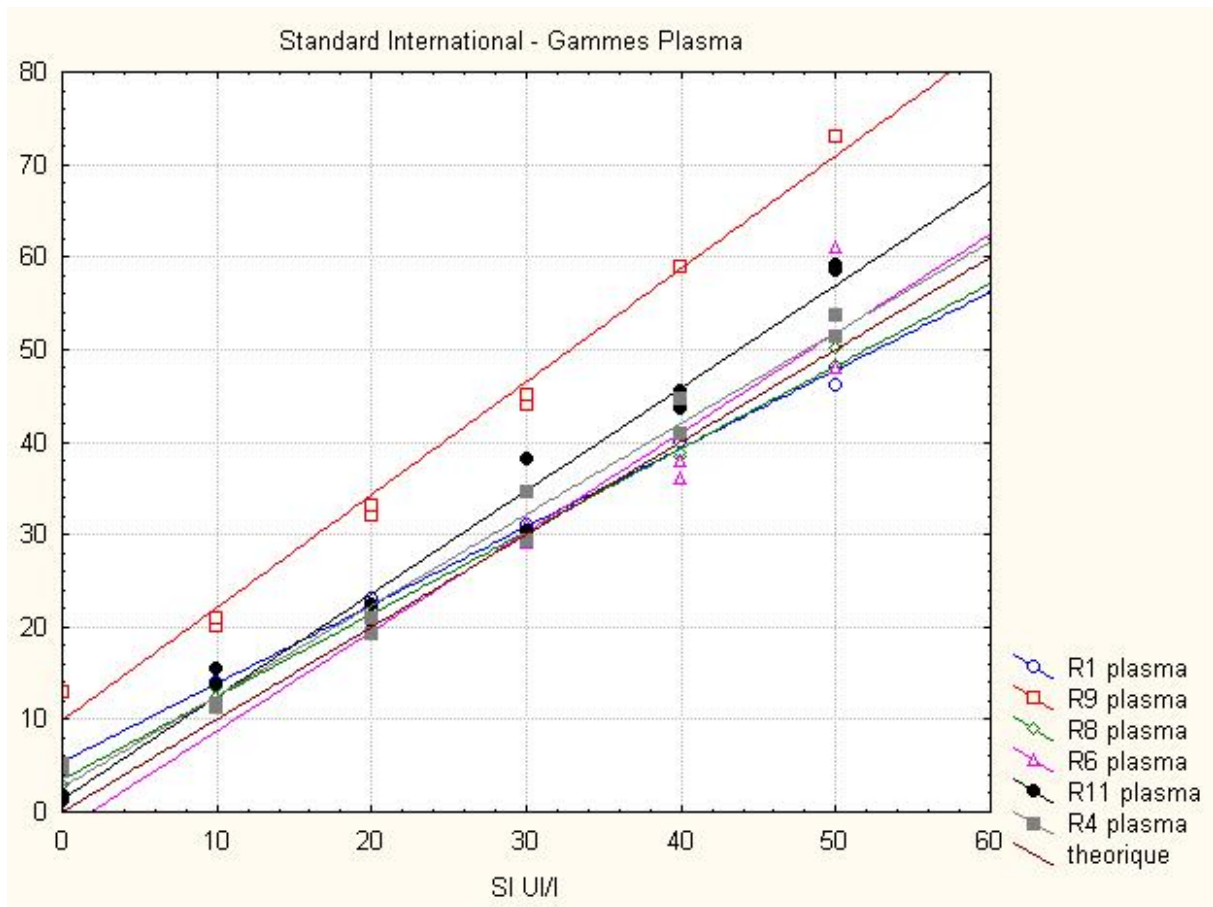
ANNEXE IV

Etude d'exactitude avec le standard OMS 97/646

- GAMME PLASMATIQUE -

Résultat obtenus en UI/l (moyenne des 2 déterminations)

Titre théorique (UI/l)	Elecsys Anti-HAV (Roche) R1	Access HAV Ab (Beckman Coulter) R9	Advia Anti-HAV total (Bayer) R8	VIDAS anti-HAV Total (Biomerieux) R6	ETI-AB-HAVK PLUS (Diasorin) R11	Enzygnost Anti-HAV (Dade Behring) R4
0	5,0	13,0	3,75	<	1,43	4,80
10	14,0	20,5	12,90	<	14,61	11,40
20	22,5	32,5	20,70	21,0	21,41	20,15
30	31,0	44,5	30,10	30,0	34,26	31,95
40	40,0	59,0	38,60	37,0	44,50	42,75
50	47,0	73,0	49,05	54,5	58,75	52,45



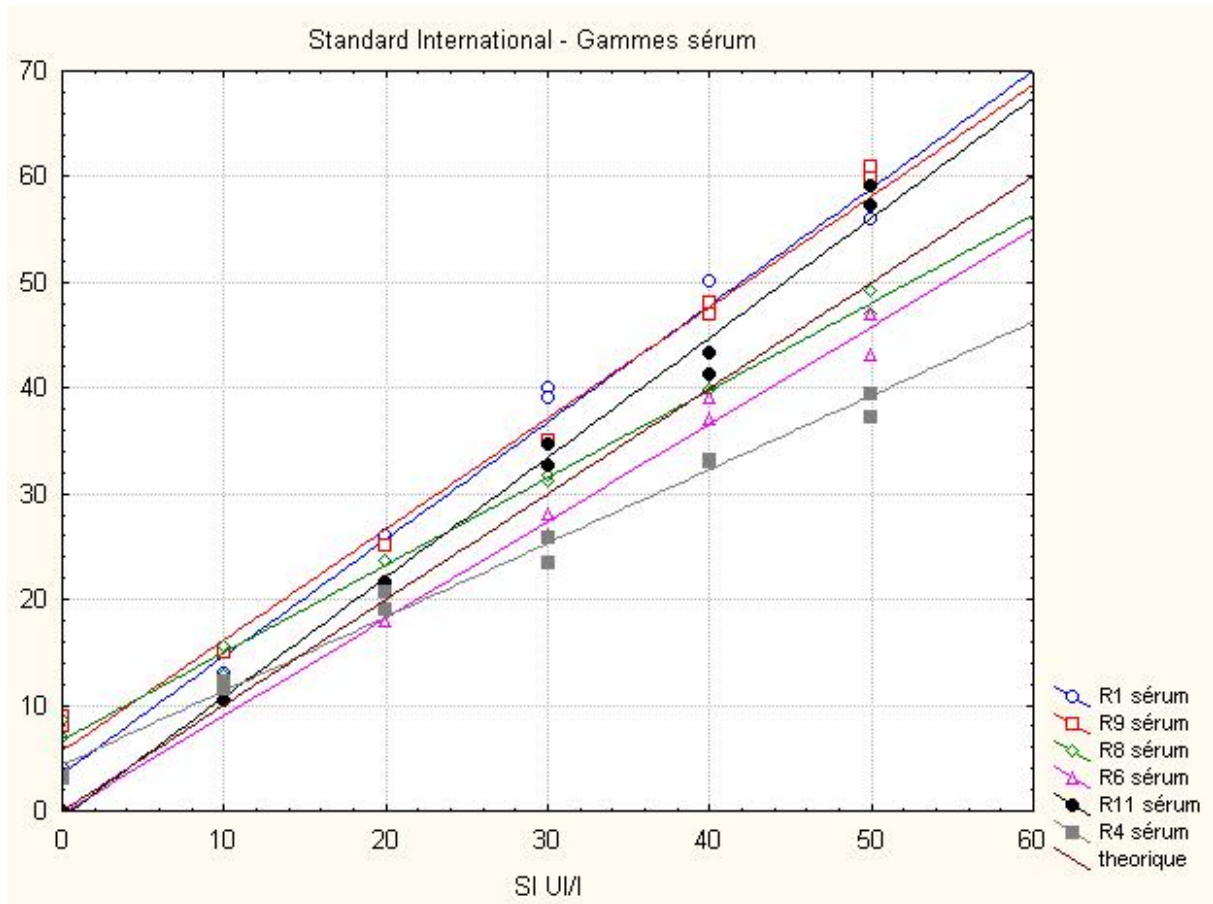
Ecart à la valeur théorique en %

Titre théorique (UI/l)	Elecsys Anti-HAV (Roche)	Access HAV Ab (Beckman Coulter)	Advia Anti-HAV total (Bayer)	VIDAS anti-HAV Total (Biomerieux)	ETI-AB-HAVK PLUS (Diasorin)	Enzygnost Anti-HAV (Dade Behring)
	R1	R9	R8	R6	R11	R4
0	-	-	-	-	-	-
10	40,0	105,0	29,0	-	46,1	14,0
20	12,5	62,5	3,5	5,0	7,1	0,7
30	3,3	48,3	0,3	0,0	14,2	6,5
40	0,0	47,5	-3,5	-7,5	11,3	6,9
50	-6,0	46,0	-1,9	9,0	17,5	4,9

- GAMME SERIQUE -

Résultat obtenus en UI/I (moyenne des 2 déterminations)

Titre théorique (UI/I)	Elecsys Anti-HAV (Roche)	Access HAV Ab (Beckman Coulter)	Advia Anti-HAV total (Bayer)	VIDAS anti-HAV Total (Biomerieux)	ETI-AB-HAVK PLUS (Diasorin)	Enzygnost Anti-HAV (Dade Behring)
	R1	R9	R8	R6	R11	R4
0	3,5	8,5	7,75	<	0,00	3,20
10	13,0	15,0	14,20	<	10,94	11,85
20	25,5	25,0	22,45	18,0	21,66	19,80
30	39,5	35,0	31,45	27,0	33,65	24,65
40	50,0	47,5	40,40	38,0	42,22	33,10
50	56,0	60,5	48,10	45,0	58,18	38,35



Ecart à la valeur théorique en %

Titre théorique (UI/l)	Elecsys Anti-HAV (Roche)	Access HAV Ab (Beckman Coulter)	Advia Anti-HAV total (Bayer)	VIDAS anti-HAV Total (Biomerieux)	ETI-AB-HAVK PLUS (Diasorin)	Enzygnost Anti-HAV (Dade Behring)
	R1	R9	R8	R6	R11	R4
0						
10	30,0	50,0	42,0		9,4	18,5
20	27,5	25,0	12,3	-10,0	8,3	-1,0
30	31,7	16,7	4,8	-10,0	12,2	-17,8
40	25,0	18,8	1,0	-5,0	5,6	-17,3
50	12,0	21,0	-3,8	-10,0	16,4	-23,3

ANNEXE V

Résultats (exprimés de façon qualitative) obtenus sur le panel d'échantillons plasmatiques (Hors résultats du Liaison anti-VHA)

Echantillons discordants parmi les 199 échantillons négatifs :

N° échantillon	Elecsys anti-HAV (Roche)	Cobas Core anti-HAV EIA II (Roche)	Architect HAVAB IgG (Abbott)	Enzygnost anti-HAV (Dade Behring)	AXSYM HAVAB 2.0 (Abbott)	ETI-AB-HAVK Plus (Diasorin)	VIDAS anti-HAV total (Biomerieux)	VITROS anti-HAV total (Ortho)	ADVIA CENTAUR anti-HAV total (Bayer)	ACCESS HAV Ab (Beckman Coulter)
B158	NEG	POS (64,3%)	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
B83	NEG	NEG	NEG	POS (19 UI/l)	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
B108	NEG	NEG	NEG	POS (18,7 UI/l)	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
B166	POS (29 UI/l)	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
B182	NEG	NEG	POS (R=1,21)	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
B231	NEG	NEG	POS (R=3,51)	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
B35	POS (23 UI/l)	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG
B59	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS (53,1 UI/l)	NEG

Faux positifs	2	1	2	2	0	0	0	0	1	0
---------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Echantillons discordants parmi les 48 échantillons positifs :

N° échantillon	Elecsys anti-HAV (Roche)	Cobas Core anti-HAV EIA II (Roche)	Architect HAVAB IgG (Abbott)	Enzygnost anti-HAV (Dade Behring)	AXSYM HAVAB 2.0 (Abbott)	ETI-AB-HAVK Plus (Diasorin)	VIDAS anti-HAV total (Biomerieux)	VITROS anti-HAV total (Ortho)	ADVIA CENTAUR anti-HAV total (Bayer)	ACCESS HAV Ab (Beckman Coulter)
B15	POS	NEG	POS	POS	POS	POS	DOUTEUX	POS	POS	POS
B26	POS	NEG	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS
B30	POS	NEG	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS
B46	POS	NEG	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS
B54	POS	NEG	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS
B204	POS	NEG	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS
B209	POS	NEG	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS
B4	POS	NEG	POS	POS	POS	POS	DOUTEUX	DOUTEUX	POS	POS

Faux négatifs	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0
---------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Remarque : Les résultats douteux ont été considérés à la faveur de l'industriel

ANNEXE VI

Comparaison entre les performances annoncées dans les notices d'utilisation et les performances obtenues durant le contrôle du marché

Réactif	SPECIFICITE		SENSIBILITE	
	Observée	Annoncée	Observée	Annoncée
ARCHITECT HAVAB-IgG (ABBOTT)	197/199 99% [96,0-99,8%]	960/968 99,17% [98,38-99,64]	48/48 100% [92,6-100%]	>98%
AxSYM HAVAB 2.0 (ABBOTT)	199/199 100% [98,1-100%]	380/384 98,96% [97,35-99,72%]	48/48 100% [92,6-100%]	383/384 99,74% [98,56-99,99%]
ADVIA CENTAUR Anti-HAV Total (BAYER)	198/199 99,50% [96,8-100%]	569/574 99,13% [97,98-99,72%]	48/48 100% [92,6-100%]	269/269 100% [98,64-100%]
Access HAV Ab (BECKMAN COULTER)	199/199 100% [98,1-100%]	885/887 99,80%	48/48 100% [92,6-100%]	433/433 100%
VIDAS anti-HAV Total (BIOMERIEUX)	199/199 100% [98,1-100%]	625/625 100% [99,2-100%]	48/48 100% [92,6-100%]	510/510 100% [99,4-100%]
Enzygnost Anti-HAV (DADE BEHRING)	195/199 98% [94,6-99,4%]	578/586 98,60% [98,3-100%]	48/48 100% [92,6-100%]	99-100%
ETI-AB-HAVK PLUS (DIASORIN)	199/199 100% [98,1-100%]	676/688 98,26% [96,98-99,09]	48/48 100% [92,6-100%]	680/681 99,85% [99,19-100%]
Liaison anti-HAV (DIASORIN)	48 faux positifs, 78 douteux	486/487 99,79% [98,53-99,95%]	48/48 100% [92,6-100%]	297/300 99% [97,1-99,8%]
VITROS Anti-HAV Total (ORTHO)	199/199 100% [98,1-100%]	99,65%	48/48 100% [92,6-100%]	1127/133 99,65% [99,09-99,9%]
ELECSYS Anti-HAV (ROCHE)	196/198 99,00% [96,0-99,8%]	1286/1301 98,85% [98,11-99,35%]	48/48 100% [92,6-100%]	100%
Cobas Core Anti-HAV EIA II (ROCHE)	198/199 99,50% [96,8-100%]	554/554 100% [99,33-100%]	40/48 81,60% [70,4-91,3%]	100% [98,7-100%]