

Contrôle du marché des tests rapides d'orientation diagnostic de la syphilis

Bilan de la sensibilité et de la spécificité

Décembre 2015

Introduction

En réponse à la saisine de la DGS du 3 février 2015, l'ANSM a réalisé un contrôle du marché des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) de la syphilis (*Treponema pallidum*).

L'objectif de cette étude est de faire un état des lieux des TROD présents sur le marché français.

Sur le plan réglementaire, ces tests ont le statut de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV) et relèvent du marquage CE conformément à la directive 98/79/CE. Ils sont mis sur le marché sous la responsabilité du fabricant. Ils doivent répondre aux exigences essentielles énumérées dans l'annexe I de la directive précitée. Les exigences essentielles consistent notamment à démontrer des performances en termes de sensibilité, spécificité, interférences, limite de détection et à fournir un certain nombre d'informations sur la notice d'instruction telles que composition, type d'échantillon et caractéristiques des performances analytiques.

L'ANSM intervient sur ces dispositifs après leur mise sur le marché, au travers de ses missions de surveillance du marché. Ils ont été identifiés à partir de la base de données européenne EUDAMED et d'une recherche sur internet. Il faut noter que cette liste peut ne pas être exhaustive compte tenu de la réglementation en vigueur. Les notices d'utilisation et les évaluations de sensibilité et spécificité sur chacune des matrices revendiquées dans le test, ont été demandées aux fabricants, mandataires ou distributeurs européens.

Les notices d'utilisation et les évaluations de sensibilité et spécificité ont été évaluées au regard des exigences essentielles de la directive européenne 98/79/CE relative aux DMDIV.

Le bilan de ce contrôle du marché a été présenté aux membres du groupe de travail de la Direction des dispositifs médicaux de diagnostic et des plateaux techniques de l'ANSM le 10 décembre 2015.

Rappel des différentes techniques de dosage

- Méthodes directes :

Le diagnostic biologique par des méthodes directes telles que le microscope à fond noir, l'immunofluorescence, l'inoculation à l'animal ou les techniques récentes de biologie moléculaire (PCR, PCR multiplex) sont réalisées dans des structures spécialisées. C'est le cas des systèmes tels que GeneXpert fabriqués par Cepheid. Ce sont des PCR automatisées et relativement rapides (90 minutes) qui permettent l'identification de microorganismes pathogènes correspondant à des profils cliniques définis. A noter, qu'à notre connaissance, les systèmes GeneXpert ne permettent pas à ce jour la détection de *T. pallidum*.

- Méthodes indirectes :

En routine, le diagnostic biologique repose sur des techniques sérologiques parmi lesquelles on distingue les méthodes non spécifiques à antigène non tréponémique : VDRL (Venereal Disease Research laboratory) , RPR (Rapid plasma reagin test) , des méthodes spécifiques à antigène tréponémique : TPHA (Treponema Pallidum Haemagglutination Assay), FTA (Fluorescent treponemal Assay), ELISA, Western blot. Les TDR reposent sur des méthodes indirectes qui détectent des anticorps spécifiques.

Listes des tests rapides d'orientation diagnostique de la syphilis

Neuf fabricants et 10 tests ont été identifiés. Ils sont présentés sous forme de bandelettes ou de cassette. Ils sont énumérés dans le tableau suivant.

Fabricant/mandataire/ distributeur	Nom du réactif	Présentation
All Diag/Todapharma	Syphilitop optima	bandelette
BioLytical/Emergo/Nephrotek	Insti Multiplex (dépistage des anticorps VIH-1 et VIH-2 et syphilis)	membrane Insti à l'intérieur d'une cartouche
Nal von Minden	Nadal Syphilis Test (test cassette)	cassette
	Nadal Syphilis Test (test strip)	bandelette
TrinityBiotech	Uni-Gold Syphilis Treponemal	cassette
Turklab/ Nephrotek	Toyo diagnostic syphilis TTPO1	cassette
Omega Diagnostics/Elitech	Visitech Syphilis	cassette
Standard Diagnostic/MT Procons/Alere	SD Bioline Syphilis 3	cassette
Ultimed / Biolys	Syphilis Test (Anti syphilis Card)	cassette
Vedalab/Servibio	Syphilis Sign	cassette

Bilan des sensibilités et spécificités des tests rapides d'orientation diagnostique de la syphilis

d'après les informations des notices ou des documents fournis par les fabricants.

- **Méthode** : ce sont des tests qualitatifs par immunochromatographie sur bandelette ou équivalent. Ils sont recouverts d'antigènes spécifiques qui détectent la présence d'anticorps anti-*Treponema pallidum*. Ce sont donc des tests spécifiques. Un test « multiplex » permet aussi de réaliser le dépistage du VIH.
- **Anticorps détectés** : ces tests détectent la présence d'anticorps spécifiques de *T. pallidum* et sont donc équivalents aux méthodes immunoenzymatiques. Tous détectent les IgG. Quatre d'entre eux détectent les IgG et IgM et 4 les IgG, IgM et IgA : ces TROD permettent ainsi le dépistage de la syphilis quel que soit le stade de l'infection, notamment en phase précoce. Un test n'indique pas la classe des immunoglobulines détectées.
- **Composition en antigènes** : elle n'est pas précisée pour tous les tests. Deux tests sont constitués des antigènes recombinants 17 et 47 kDa, un test des antigènes recombinants 17 et 15 kDa, un test des antigènes recombinants 17, 15 et 47 kDa. Les autres indiquent seulement la présence d'antigènes recombinants.
- **Nature des échantillons** : neuf TROD peuvent être réalisés à partir d'échantillons de sérum, de plasma ou de sang total, un seul n'est réalisable qu'à partir de sérum ou de plasma.
- **Sensibilité** : les caractéristiques cliniques (stades de la maladie) du panel utilisé pour évaluer la sensibilité diagnostique sont bien décrites et la sensibilité indiquée à chaque stade pour un des TROD ; pour les autres, le panel n'est pas ou peu décrit. Tous les TROD ont été comparés à un TPHA ou équivalent, au moins. Le nombre d'échantillons étudié est significatif (>100). Il manque l'étude ou les résultats de l'étude sur sang total pour 5/9 des TROD. La sensibilité s'échelonne de 95% à 100% selon les TROD.
- **Spécificité** : tous les TROD ont été comparés à un TPHA ou équivalent, au moins. Le nombre d'échantillons étudié est significatif (>100 sauf pour un test où il est de 70). Il manque les résultats de l'étude ou l'étude sur sang total pour 5/9 TROD. Les panels sont constitués à partir de dons de sang pour 5 d'entre eux ; l'origine des échantillons n'est pas spécifiée pour les autres. La spécificité varie de 94.7% à 100% selon les TROD.

Éléments complémentaires

- Les valeurs de VPP et VPN figurent sur un des TROD et sont respectivement de 99.5% et 99.9%. Il faut noter que la mention de ces valeurs ne fait pas partie des exigences de la directive 98/79/CE.
- 4 notices seulement présentent les résultats de réactions croisées (pour tout ou partie des analytes suivants : FR, HAMA, ANA, Lyme, HSV, CMV, EBV, VHA, VIH, HTLV, VHC, VHB, chlamydiae, HPV, trichomonas, rubéole, grossesse, VVZ).
- 2 tests revendiquent, dans la notice, l'utilisation du standard OMS comme outil de calibration du TROD. La garantie d'une traçabilité métrologique des DMDIV, dans la mesure où il existe un matériau de référence de niveau supérieur est une exigence de la directive 98/79/CE. Pour la syphilis les fabricants disposent de deux standards OMS titrés, distribués par le National Institute for Biological Standards and Control (NISBC) : le WHO International Standard 05/132 Anti-Syphilis plasma IgG et IgM (humain) et le 05/122 Anti-Syphilis plasma IgG (humain) ainsi que de 2 contrôles de qualité : le QCRSYPHQC1 Anti-Syphilis Quality Control Serum et le QCRSYPHQC2 Anti-Syphilis Quality Control Serum.

Le tableau ci-dessous regroupe les caractéristiques des TROD syphilis répertoriés : le principe de dosage, la composition, la traçabilité OMS, la nature des échantillons, la classe des immunoglobulines détectées, la sensibilité et spécificité et des remarques sur les réactions croisées, les matrices évaluées et l'état clinique des échantillons.

Conclusion

Dix TROD de la syphilis ont été identifiés. Ce sont des tests qualitatifs et spécifiques de *Treponema pallidum*. Un test permet aussi la détection du VIH.

Les évaluations de sensibilité et de spécificité ont été réalisées par les fabricants pour chaque test. Toutefois pour certains tests, le descriptif clinique des échantillons ou les résultats d'évaluation sur les différentes matrices n'ont pas été indiqués dans la notice ou pris en compte dans l'évaluation du test.

Les valeurs de sensibilité sont comprises entre 95% et 100% et entre 94.7% et 100% pour la spécificité selon les évaluations fournies. Certains écarts par rapport aux exigences de la mise sur le marché seront portés à la connaissance des fabricants : l'indication de la classe des immunoglobulines détectées, la traçabilité au regard des standards de l'OMS ainsi que la validation des performances du test sur sang total, le cas échéant, comme l'exige la directive 98/79/CE. Il est à noter que l'exigence de l'indication d'une utilisation par du personnel médical, s'il y a lieu, et la validation de cette utilisation seront renforcées par le futur règlement européen qui remplacera prochainement la directive 98/79/CE et devront être respectées par les fabricants.

Les caractéristiques de chacun des TROD sont regroupées dans le tableau ci-dessous :

Réactif fabricant/ mandataire/ distributeur	Technique/ Composition/ OMS	Matrice/ classes d'Ig	Sensibilité	Spécificité
Syphilitop optima All Diag/ Todapharma	- immuno- chromatographie - qualitatif - ag recombinants : 17 et 47 kDa - standard OMS (détermination du seuil)	- sérum - classe Ig ?	- TPHA (57/57) corrélation : 100%	- don de sang : 95% n=100 - TPHA (46/46) corrélation : 100%
Insti Multiplex (VIH et syphilis) BioLytical	- membrane INSTI - protéine de fusion recombinante issue des domaines p17 et p47 de Tp.	- sérum plasma, sang total - IgG	<u>Etude 1</u> TP-PA (138 /145) 95,2% <u>Etude 2</u> CNR France, <i>syphilis primaire</i> (29/40) 72,5% comme un TPHA ; <i>syphilis secondaire</i> 100% (41/41) et <i>syphilis latente précoce</i> (21/22) 95,5% soit 98,4% (62/63) <u>Etude 3</u> RPR/TPHA n=12/16 <u>Etude 4</u> panel avec titres variés et tests FDA : pas de résultat chiffré. <u>Etude 5</u> TP-PA* sang total n=64 96,9%	<u>Etude 1</u> TP-PA (374/379) 98,7% <u>Etude 2</u> CNR France, (38/38) 100% <u>Etude 3</u> RPR/TPHA n=993/994 <u>Etude 5</u> TP-PA* sang total n=105 100%
Nadal Syphilis Test (test cassette) Nal von Minden	- immuno-chromatographie - qualitatif - ag recombinants	- sérum plasma, sang total - IgG/M	- TPHA n=385 panel de séroconversion 99,7%	- TPHA n=495 99,6%
Nadal Syphilis Test (test strip) Nal von Minden	- immuno- chromatographie - qualitatif - ag recombinants	- sérum plasma, sang total - IgG/M	- TPHA - n=385 panel de séroconversion - 99,7%	- TPHA - n=495 - 99,6%
Uni-Gold Syphilis Treponemal TrinityBiotech	- immuno- chromatographie - qualitatif - ag tréponémiques recombinants	- sérum plasma sang total - IgG/M/A	- TPPA - 99,3% (134/135)	- TPPA - 94,7% (71/75)

Réactif fabricant/ mandataire/ distributeur	Technique/ Composition/ OMS	Matrice/ classes d'Ig	Sensibilité	Spécificité
Visitech Syphilis Omega Diagnostics/ Elitech	- immuno- chromatographie - ag recombinants - calibré avec sérum OMS	- sérum plasma, sang total - IgG/M	<u>Etude 1</u> 177/181 97,8% (panel 1 : primaire, secondaire, latente, latente précoce ou tardive, panel 2 : positifs) <u>Etude 2</u> 49/50 98% (VDRL/ TPHA / TAbs) <u>Etude 3</u> (doc technique) 93/95 97,5% (Elisa/RPR)	<u>Etude 1</u> 686/687 99,85% (négatifs) <u>Etude 2</u> 50/50 - 100% (VDRL, TPHA, Lymes+) <u>Etude 3</u> (doc technique) 118/118 100% (Elisa/RPR)
SD Bioline Syphilis 3 Standard Diagnostic/MT Procons/Alere	- immuno- chromatographie - ag recombinants : 17/15 kDa	- sérum, plasma, sang total - IgG/M/A	-TPHA n=153 99.3%	-TPHA n=210 - 99,5%
Syphilis Test Ultimed/Biolys	- immuno- chromatographie - ag recombinants	- sang total, sérum, plasma. - IgG et IgM	- TPHA 99,7% (384/385) sérum, plasma, sang total, panel de séroconversion : pas de résultats détaillés	- TPHA - 99,6% (493/495) sérum, plasma, sang total: pas de résultats détaillés
Syphilis Sign Vedalab/Servibio	- immuno- chromatographie - protéine recombinante - sérum n°3-1980 validé par l'OMS.	- sang total, sérum, plasma. - IgG/A et IgM à concentration élevée	<u>Etude 1</u> Elisa et VDRL FTA- Abs : 11/11 pos <u>Etude 2</u> 100% (224/224) stade secondaire précoce et nouvelle infection, sérum et sang total (testés 3x) avec VDRL TPI FTA- Abs <u>Etude 3</u> 98,2% méthodes spécifiques 444/452 sérum et sang total <u>Etude 4</u> corrélation avec IF : 100%, n= 164 patients traités et non traités pour infection primaire, secondaire ou latente.	<u>Etude 1</u> Elisa VDRL FTA-Abs 1/1 neg <u>Etude 2</u> 100% (80/80) VDRL TPI FTA-Abs patient nég, sérum et sang total (testés 3x) <u>Etude 3</u> 97,3% méthodes spécifiques 723/743 sérum et sang total

Abréviations

TROD : test rapide d'orientation diagnostique

TPHA : test d'hémagglutination de *T. pallidum*

TP-PA : test d'agglutination de particules de *T. pallidum* (marqué CE dans l'étude)

RPR : test de détection à la réagine plasmatique.

CMV : cytomégalovirus

 EVB : Epstein-Barr virus

VHA : virus de l'hépatite A.

VHB : virus de l'hépatite B.

H.pylori : *Helicobacter pylori*

VHC : virus de l'hépatite C

VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

VHS : virus Herpes Simplex

LES : Lupus érythémateux systémique

VVZ : virus varicelle zona

Ag de 17 kDa, 15 kDa et 45 kDa : antigènes lipoprotéiques de membrane

Ag 47 kDa : antigène lipoprotéique d'enveloppe (membrane interne) spécifique de l'espèce *pallidum*.