

RAPPORT

**Contrôle du marché
des tests rapides pour la détection
semi-quantitative de la
protéine C-réactive (CRP)**

Juillet 2026

SOMMAIRE

LISTE DES ACRONYMES	3
INTRODUCTION	4
CONTEXTE	7
CADRE STRATEGIQUE NATIONAL FACE A L'ANTIBIORESISTANCE	7
ACTIONS MENEES PAR L'ANSM	7
METHODOLOGIE	8
LISTE DES TESTS RAPIDES CRP DISPONIBLES SUR LE MARCHE FRANÇAIS	9
RESULTATS	10
CARACTERISTIQUES ET PERFORMANCES	10
Caractéristiques principales des tests rapides CRP	10
Performances des tests rapides CRP	13
ÉTUDE DES SEUILS DE SENSIBILITE ANALYTIQUE ET DE LA SPECIFICITE DES TESTS RAPIDES CRP DISPONIBLES SUR LE MARCHE FRANÇAIS	16
Détermination des seuils de sensibilité analytique	16
Évaluation de la spécificité analytique	19
CONCLUSION	20
ANNEXE I : MODE OPERATOIRE	22
ANNEXE II : RESULTATS DES ESSAIS DE DETERMINATION DES SEUILS DE SENSIBILITE ANALYTIQUE	23

Liste des acronymes

AFP	Alpha-fœtoprotéin
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CEA	Antigène carcino-embryonnaire
CMV	Cytomégalovirus
CNR	Centre national de référence
CRP	Protéine C-réactive
CV	Coefficient de variation
DGS	Direction Générale de la Santé
HAMA	Échantillons positifs pour les anticorps humains anti-souris
HAV	Virus de l'Hépatite A
HBcAb	Anticorps nucléocapsidique du virus de l'hépatite B
HBeAb	Anticorps e du virus de l'hépatite B
HBeAg	Antigène e du virus de l'hépatite B
HBsAb	Anticorps de surface du virus de l'hépatite B
HBsAg	Antigène de surface du virus de l'hépatite B
HCV	Virus de l'Hépatite C
HEV	Virus de l'Hépatite E
hs-CRP	CRP ultrasensible
IC95	Intervalle de confiance à 95%
IL-6	Interleukine 6
IL-10	Interleukine 10
IgG	Immunoglobulines G
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PBS	Tampon phosphate salin
PCT	Procalcitonine
RF	Facteur rhumatoïde
SAP	Protéine amyloïde sérique de type P
Tests rapides CRP	Tests rapides permettant la détection semi-quantitative de la protéine C-réactive
TNF	Facteurs de nécrose tumorale
TROD	Test rapide d'orientation diagnostique
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Introduction

La protéine C-réactive (CRP) est un marqueur biologique connu depuis les années 1930 largement utilisé pour diagnostiquer et suivre diverses pathologies infectieuses et inflammatoires. La CRP est une protéine synthétisée par le foie en réponse à une inflammation aiguë, ce qui en fait un marqueur essentiel des processus inflammatoires dans l'organisme. Sa production est stimulée par les cytokines pro-inflammatoires, libérées lors d'une réponse inflammatoire systémique¹.

La figure 1 présentant le profil cinétique de différents marqueurs de l'inflammation illustre l'augmentation de la concentration en CRP lors de tout processus générant une inflammation biologique. La concentration en CRP augmente 6 à 7 heures après une infection, ce qui en fait un marqueur biologique permettant la détection d'une inflammation à un stade précoce.

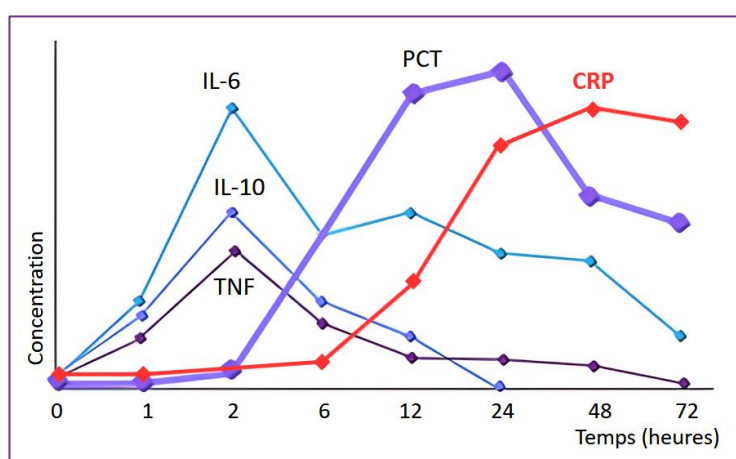


Figure 1 : Profils cinétiques de différents biomarqueurs d'infection bactérienne²

La CRP est un biomarqueur non spécifique, mais extrêmement sensible du syndrome inflammatoire. Elle permet de refléter l'intensité de l'inflammation. L'augmentation de la CRP peut être observée lors d'une infection bactérienne, d'une maladie inflammatoire, d'un traumatisme ou même au cours d'une chirurgie. Au regard de ces caractéristiques, la CRP a un intérêt diagnostique important.

Ainsi, la mesure de la CRP peut être utilisée notamment pour :

- détecter précocement une inflammation,
- évaluer la sévérité d'une infection ou d'un trouble inflammatoire,
- surveiller et apprécier l'efficacité d'un traitement par antibiotique,
- distinguer les infections virales (CRP modérée) des infections bactériennes (CRP élevée)³.

¹ Pepys MB, Hirschfield GM. "C-reactive protein: a critical update." J Clin Invest. 2003;111(12):1805–1812. oi:10.1172/JCI18921

² Adapté de Meisner M. Procalcitonin: Experience with a new diagnostic tool for bacterial infection and systemic inflammation. J Lab Med 1999;23:263–72.

³ Philippe Reinert « CRP minutes : une petite révolution ? » mt pédiatrie 2015 ; 18 (2) : 87 - 90

D'après la littérature, différents seuils de concentration de la CRP ont été identifiés⁴ pour orienter l'interprétation clinique et la prise en charge des patients en fonction du degré d'inflammation et du type d'infection suspecté :

- une concentration inférieure à 10 mg/L correspond à une valeur normale, indiquant l'absence d'inflammation aiguë,
- une concentration comprise entre 10 et 40 mg/L correspond à une élévation modérée de la CRP, et peut être liée à une infection virale,
- une concentration supérieure à 40 mg/L correspond à une élévation nette de la CRP, et est généralement un signe d'infection bactérienne probable,
- une concentration supérieure à 100 mg/L correspond à une très forte élévation de la CRP, et peut survenir dans des infections virales graves, mais est plus souvent observée dans des infections bactériennes sévères.

Il semblerait donc qu'un seuil de concentration en CRP pourrait constituer un repère utile pour orienter la décision de prescription d'antibiotique : une valeur inférieure évoquerait plutôt une étiologie virale, tandis qu'un taux plus élevé suggérerait une origine bactérienne, pouvant nécessiter un traitement.

Il existe plusieurs types de dispositifs permettant de mesurer la concentration en CRP :

- test de laboratoire de biologie médicale : réalisé sur sang veineux en quelques heures, il donne un résultat quantitatif ;
- test près du patient : réalisé à partir d'un échantillon de sang capillaire, il donne un résultat en quelques minutes. Il peut s'agir de dispositifs nécessitant un lecteur ou bien de tests rapides sans lecteur rendant un résultat semi-quantitatif.

Les tests en laboratoire garantissent une fiabilité des résultats puisqu'ils utilisent des méthodes automatisées avec des automates calibrés. Ils ont également la possibilité de mesurer des valeurs très basses en mesurant la hs-CRP. Contrairement aux tests rapides CRP qui donnent un résultat semi-quantitatif, le dosage en laboratoire rend une valeur chiffrée précise, essentielle notamment dans le suivi d'une inflammation.

Les tests rapides CRP, bien que moins précis qu'un dosage en laboratoire de biologie médicale, ont des avantages. De nombreuses études ont montré l'utilité des tests rapides CRP pour diminuer la prescription « superflue » d'antibiotiques dans les infections respiratoires. De plus, l'utilisation de tests rapides CRP peut permettre de réduire le nombre et le coût des examens demandés en routine, ainsi que la durée de prise en charge aux urgences. Enfin, d'après la figure 2, l'utilisation de tests rapides CRP semble corrélée à une diminution de la quantité d'antibiotiques utilisée en médecine de ville.

⁴ Carl Llor « C-reactive protein point-of-care testing to guide antibiotic prescribing for respiratory tract infections » Expert Review of Respiratory Medicine

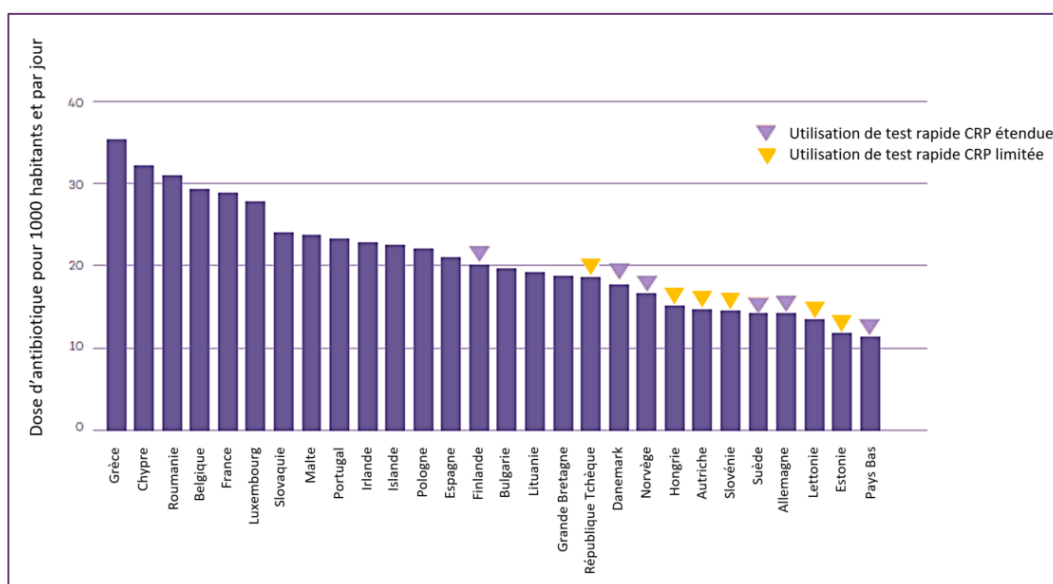


Figure 2 : Prescription d'antibiotique et utilisation des tests rapides CRP en Europe⁵

L'utilisation de tests rapides CRP pourrait conduire à une prescription plus raisonnée, tant pour l'antibiothérapie que pour la demande d'examens complémentaires.

⁵ Adapté de European Centre for Disease Prevention and Control.

Contexte

Cadre stratégique national face à l'antibiorésistance

En mai 2023, dans le cadre d'un travail sur les mesures à envisager pour l'hiver en vue de lutter efficacement contre les affections respiratoires courantes tout en limitant l'usage des antibiotiques, la DGS a sollicité l'ANSM concernant les tests rapides détectant la CRP, en raison de leur intérêt en médecine générale dans l'aide au diagnostic. La demande portait sur l'état du marché et les performances de ces dispositifs.

En juin 2023, la DGS a complété sa demande initiale en chargeant l'ANSM d'identifier les utilisateurs de ces dispositifs ainsi que les conditions dans lesquelles ils sont utilisés.

En septembre 2024, la feuille de route interministérielle 2024-2034 intitulée « Prévention et réduction de l'antibiorésistance, lutte contre la résistance aux antimicrobiens » a été publiée. L'objectif 7 de ce plan vise à renforcer les connaissances en sciences politiques, économiques et sociales afin de proposer de nouvelles approches pour limiter le développement de la résistance aux antimicrobiens. À ce titre, les tests rapides sont identifiés comme un outil essentiel pour objectiver la nécessité ou non de prescrire un antibiotique.

Actions menées par l'ANSM

Dans le cadre de ses missions d'évaluation des produits de santé, l'ANSM a réalisé un état des lieux des tests rapides permettant la détection semi-quantitative de la protéine C réactive (tests rapides CRP). Ce contrôle de marché a exclusivement porté sur les tests rapides ne nécessitant pas de lecteur pour le rendu des résultats. Le présent rapport présente les conclusions de cette évaluation, qui inclut un examen réglementaire des notices d'utilisation ainsi que les données issues des essais de sensibilité et de spécificité analytique des tests rapides CRP identifiés sur le marché français.

Méthodologie

L'ANSM a adressé des courriels à 55 fabricants ou distributeurs de tests rapides CRP en mai 2025, leur demandant de communiquer la liste des tests commercialisés en France et de transmettre la notice d'utilisation pour l'évaluation documentaire des performances analytiques et diagnostiques de leurs dispositifs.

Tous les opérateurs du marché sollicités n'ayant pas répondu, les informations de ce rapport ne sont pas exhaustives et correspondent aux données fournies par les opérateurs ayant répondu.

Dans un second temps, il a été demandé à l'ensemble des fabricants ou distributeurs identifiés comme mettant sur le marché français des tests rapides CRP marqués CE d'adresser à l'ANSM à titre gracieux entre 50 tests unitaires, afin de réaliser des essais de sensibilité et de spécificité analytiques.

Ils ont été conduits de juillet à août 2025 dans les laboratoires de contrôle de l'ANSM, selon le protocole joint en annexe I.

Liste des tests rapides CRP disponibles sur le marché français

Le tableau 1, ci-après, établit la liste des fabricants de tests rapides CRP disponibles sur le marché français. Cette liste peut ne pas être exhaustive et correspond aux données fournies par les opérateurs ayant répondu à notre enquête.

Les tests rapides CRP sont des tests semi-quantitatifs immuno-chromatographiques pour la détection de CRP. Selon le dispositif, le test est destiné à être utilisé par un professionnel de santé ou par un profane.

Pour le présent contrôle de marché, 5 fabricants ont indiqué mettre sur le marché français des tests rapides pour la détection semi-quantitative CRP. Ainsi, 5 tests rapides CRP ont été identifiés comme présents sur le marché français : 4 destinés à être utilisés par des professionnels de santé et 1 autotest.

F : Fabricant M : Mandataire D : Distributeur	Nom du dispositif	Référence	Utilisateur
F : AAZ M : NA D : AAZ	CRP ALL IN®	TR-CRP-001	Professionnel de santé
F : Actim Oy M : NA D : Abbott Rapid Dx International Ltd.	Actim® CRP	31031ETAC	Professionnel de santé
F : nal von minden GmbH M : NA D : nal von minden GmbH, NATech SAS	NADAL® CRP Test	311801N-20	Professionnel de santé
F : PRIMA Lab SA M : QbD RepS BV D : PRIMA Lab SA	C-Reactive Protein test	800034-x	Profane (autotest)
F : Toda Pharma M : NA D : Toda Pharma	Toda CRP DIAG SemiQ	803018	Professionnel de santé

Tableau 1 : liste des tests rapides CRP disponibles sur le marché français

Résultats

Les informations du rapport ne sont pas exhaustives et correspondent aux données fournies par les fabricants.

Les données collectées concernant les caractéristiques et les performances des tests rapides pour la détection semi-quantitative CRP mis sur le marché en France sont détaillées dans les paragraphes ci-dessous.

5 tests rapides CRP présents sur le marché français ont été inclus dans le présent contrôle de marché. Leurs notices d'utilisation ont également fait l'objet d'un contrôle documentaire afin d'apprécier leurs caractéristiques principales et leurs performances.

Caractéristiques et performances

Caractéristiques principales des tests rapides CRP

Le principe de ces tests rapides qualitatifs se base sur l'immunochromatographie directe : cela consiste à mettre en évidence la CRP pouvant être présente dans les échantillons prélevés grâce à des anticorps anti-CRP fixés sur une bandelette.

Ces bandelettes sont présentées, soit seules pour être immergées directement avec l'échantillon (généralement en le plaçant dans un tube prévu à cet effet), soit placées dans des « cassettes », le dépôt de l'échantillon se faisant dans le(les) puits prévu(s) sur le dessus de la cassette.

Le tableau 2, ci-dessous, détaille les caractéristiques principales des 5 dispositifs identifiés et inclus dans le présent contrôle du marché, à savoir :

- le conditionnement des coffrets (nombre de dispositifs par coffret),
- les informations concernant l'échantillon requis : type d'échantillon, l'inclusion dans les trousses du matériel de prélèvement,
- la température de conservation du dispositif,
- la température de réalisation du test,
- le temps de lecture (délai entre le dépôt de l'échantillon et la lecture / l'interprétation du résultat),
- l'interprétation des résultats : méthode de lecture, plages de concentration en CRP détectable par les dispositifs pour l'interprétation des résultats.

Tableau 2 : caractéristiques principales des tests rapides CRP présents sur le marché français

Fabricant	Nom du dispositif	Nombre de dispositifs par boîte	Type d'échantillon	Matériel de prélèvement inclus dans la trousse	Condition de stockage	Condition de réalisation	Temps de réalisation (min - max)	Interprétation des résultats et concentration de CRP
AAZ	CRP ALL IN®	10	sang (ponction au bout du doigt uniquement)	Tampons imprégnés d'alcool et lancettes Note : le dispositif intègre un collecteur d'échantillon et ne nécessite pas l'usage d'un capillaire ou d'une pipette.	2 - 30°C	15 - 30°C	5 - 10 min	Lecture visuelle comparant les intensités des lignes (T), (R) et (C) : < 10 mg/L : pas de ligne (T) ≤ 40 mg/L : ligne (T) plus claire ou proche de la ligne (R) : T≤R 40 - 100 mg/L : ligne (T) plus foncée que ligne (R) et plus faible que la ligne (C) : R<T<C ≥ 100 mg/L : ligne (T) plus foncée ou proche de la ligne (C) : T≥C
Actim Oy	Actim® CRP	20	sang	Capillaires Non inclus : tampons imprégnés d'alcool et lancettes	2 - 25°C	température ambiante	5 min	Lecture visuelle du nombre de lignes (en plus de la ligne rouge de contrôle) : < 10 mg/L : aucune ligne bleue 10 - 40 mg/L : 1 ligne bleue 40 - 80 mg/L : 2 lignes bleues > 80 mg/L : 3 lignes bleues
nal von minden GmbH	NADAL® CRP Test	10 20	sang sérum plasma	Capillaires et pipettes Non inclus : tampons imprégnés d'alcool et lancettes	2 - 30°C	15 - 30°C	5 - 8 min	Lecture visuelle du nombre de lignes : < 10 mg/L : 1 ligne → ligne (C) > 10 mg/L : 2 lignes → ligne (T1) + (C) ≥ 40 mg/L : 3 lignes → ligne (T1) + (T2) + (C) ≥ 80 mg/L : 4 lignes → ligne (T1) + (T2) + (T3) + (C)
PRIMA Lab SA	C-Reactive Protein test	1	sang (ponction au bout du doigt uniquement)	Tampons imprégnés d'alcool, pipettes et lancettes	4 - 30°C	température ambiante	5 - 6 min	Lecture visuelle du nombre de lignes : < 10 mg/L : 1 ligne → ligne (C) 10 - 40 mg/L : 2 lignes → ligne (T1) + (C) 40 - 80 mg/L : 3 lignes → ligne (T1) + (T2) + (C) > 80 mg/L : 4 lignes → ligne (T1) + (T2) + (T3) + (C)
Toda Pharma	Toda CRP DIAG SemiQ	20	sang sérum plasma	Compte-gouttes et capillaires Non inclus : tampons imprégnés d'alcool et lancettes	2 - 30°C	15 - 30°C	5 - 10 min	Lecture visuelle du nombre de lignes : < 10 mg/L : 1 ligne → ligne (C) 10 - 40 mg/L : 2 lignes → ligne (T3) + (C) 40 - 80 mg/L : 3 lignes → ligne (T3) + (T2) + (C) > 80 mg/L : 4 lignes → ligne (T3) + (T2) + (T1) + (C)

Légende : (T) : ligne test
(R) : ligne de référence
(C) : ligne de contrôle

Note : l'usage d'une lancette nécessaire pour réaliser un prélèvement par ponction au bout du doigt n'est pas requis lorsque le sang total est prélevé par ponction veineuse.

Le tableau 2 détaillant les caractéristiques principales des TROD CRP met notamment en avant que :

- les dispositifs revendiquent différents types d'échantillons : 3 tests peuvent être réalisés uniquement à partir de sang (CRP ALL IN[®], Actim[®] CRP, C-Reactive Protein test), tandis que 2 peuvent être utilisés avec du plasma, du sérum, ou du sang (NADAL[®] CRP Test, Toda CRP DIAG SemiQ).
- la méthode de prélèvement des échantillons dépend du type d'échantillon revendiqué et de la conception du dispositif : l'échantillon peut être prélevé par ponction au bout du doigt et/ou ponction veineuse.
- les dispositifs ne contiennent pas tous l'intégralité du matériel nécessaire à tous les types de prélèvement revendiqués :
 - Les dispositifs CRP ALL IN[®] et C-Reactive Protein test revendiquent uniquement l'utilisation d'échantillons de sang prélevés par ponction au bout du doigt. Le matériel nécessaire pour ces prélèvements est inclus dans les trousse.
 - Pour les autres dispositifs (Actim[®] CRP, NADAL[®] CRP Test et Toda CRP DIAG SemiQ), les lancettes et les tampons imprégnés d'alcool nécessaires à la réalisation des prélèvements de sang par ponction au bout du doigt ne sont pas inclus. A noter, la ponction au bout du doigt n'est pas le seul mode de prélèvement revendiqué pour ces dispositifs.
- les températures de stockage des dispositifs varient légèrement : avec des températures minimales de conservation oscillant entre 2°C et 4°C et des températures maximales variant entre 25°C et 30°C pour tous.
- tous les dispositifs doivent être utilisés à température ambiante.
- les temps de lecture sont compris entre 5 et 10 minutes en fonction des dispositifs, ce qui correspond à une fourchette de délai habituelle pour les tests rapides en biologie médicale.
- les résultats sont semi-quantitatifs. Tous les dispositifs permettent d'apprécier la concentration en CRP selon 4 plages de mesure variant légèrement en fonction des dispositifs :
 - inférieure à 10 mg/L,
 - comprise entre 10 et 40 mg/L,
 - comprise entre 40 et 80 mg/L ou entre 40 mg/L et 100 mg/L,
 - supérieure à 80 mg/L ou 100 mg/L.

Ces plages de concentrations en CRP, utilisées comme référence pour l'interprétation des résultats, sont conformes à l'état de l'art et reflètent l'intérêt clinique de ce biomarqueur.

- l'interprétation des résultats se fait par lecture visuelle. Pour la plupart des dispositifs, l'utilisateur détermine la fourchette de concentration en CRP en fonction du nombre de lignes apparaissant sur la bandelette de test. En revanche, l'interprétation des résultats du dispositif CRP ALL IN[®] diffère : elle repose sur la comparaison de l'intensité entre les différentes lignes.
- tous les dispositifs recensés sont conçus avec un contrôle de validité. Le contrôle de validité est présent sur chaque bandelette ou cassette, et permet de vérifier que le volume de l'échantillon est suffisant et que la procédure a bien été exécutée. Ce type de contrôle ne doit pas être confondu avec les contrôles de qualité internes qui permettent de vérifier, au-delà du respect de l'exécution de l'analyse, que la qualité prévue des résultats est bien atteinte.

Performances des tests rapides CRP

Les notices d'utilisation des 5 tests rapides CRP inclus dans le présent contrôle de marché ont fait l'objet d'un contrôle documentaire afin d'identifier notamment leurs performances analytiques et cliniques.

Le tableau 3, ci-dessous, présente les performances des 5 dispositifs identifiés, à savoir :

- la sensibilité analytique (limite de détection),
- l'effet crochet,
- la spécificité analytique : la liste des substances interférentes et pathogènes ayant été testée pour l'évaluation de la spécificité analytique,
- les performances cliniques évaluées par comparaison de méthode : détermination de la sensibilité et de la spécificité à partir d'échantillons cliniques.

Les informations présentées dans cette section proviennent des notices d'utilisation des dispositifs, ainsi que des données fournies par les fabricants.

Tableau 3 : performances revendiquées des tests rapides CRP présents sur le marché français

Fabricant	Nom du dispositif	Performances analytiques			Comparaison de méthode	
		Sensibilité analytique	Effet crochet	Spécificité analytique	Sensibilité (IC95)	Spécificité (IC95)
AAZ	CRP ALL IN®	10 mg/L	1000 mg/L	11 substances interférentes et pathogènes ont été testées : acide ascorbique (20 mg/dL), hémoglobine (1000 mg/dL), acide gentisique (20 mg/dL), acétaminophène (20 mg/dL), acide acétylsalicylique (20 mg/dL), caféine (20 mg/dL), acide oxalique (60 mg/dL), acide urique (20 mg/dL), bilirubine (1000 mg/dL), triglycérides (3 g/dL), HAMAs.	97,1% (89,9% - 99,2%)	100 % (95,5% - 100,0%)
Actim Oy	Actim® CRP	10 mg/L	750 mg/L	4 substances interférentes et pathogènes ont été testées : bilirubine (500 µM), RF (510 IU/mL), triglycérides (26,3 mM), sérum amyloïde P (500 mg/L).	96,6% (92,7% - 98,7%)	93,2% (84,7% - 97,7%)
nal von minden GmbH	NADAL® CRP Test	10 mg/L	3120 mg/L	25 substances interférentes et pathogènes ont été testées : acétaminophène (200 mg/L), acide acétylsalicylique (200 mg/L), albumine (20000 mg/L), acide ascorbique (200 mg/L), bilirubine (10000 mg/L), acide gentisique (200 mg/L), hémoglobine (10000 mg/L), caféine (200 mg/L), créatinine (2000 mg/L), méthanol (10%), acide oxalique (600 mg/L), HAV, HBsAg, VIH, HCV, HEV, syphilis, HAMA, RF, mononucléose, rubéole, toxoplasmose, CMV, AFP et CEA.	99,4% (96,7% - 100%)	97,1 % (93,9% - 98,1%)
PRIMA Lab SA	C-Reactive Protein test	10 mg/L	750 mg/L	5 substances interférentes et pathogènes ont été testées : RF (421.8 U/ mL), bilirubine (500 mg/L), triglycérides (500 mg/L), cholestérol (500 mg/L), sérum amyloïde P (100 mg/L).	98,7% (93,0% - 99,8%)	96% (86,5% - 98,9%)
Toda Pharma	Toda CRP DIAG SemiQ	10 mg/L	2000 mg/L	25 substances interférentes et pathogènes ont été testées : acétaminophène (20 mg/dL), caféine (20 mg/dL), acide ascorbique (20 mg/dL), acide gentisique (20 mg/dL), créatine (200 mg/dL), albumine (10500 mg/dL), bilirubine (1000 mg/dL), hémoglobine (1000 mg/dL), cholestérol (800 mg/dL), acide oxalique (600 mg/dL), triglycérides (1600 mg/dL), RF, HAMA, HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcAb, syphilis, anti-VIH, anti-H.pylori, mononucléose, anti-CMV, anti-rubéole, anti-toxoplasmose.	>99,9% (94,6% - 100%)	97,5% (95,7% - 98,7%)

Le tableau 3 détaillant les performances des tests rapides CRP met notamment en avant que :

- la sensibilité analytique a été évaluée par tous les fabricants. L'ensemble des dispositifs présentent une limite de détection identique, fixée à 10 mg/L.
- l'effet crochet est supérieur à 750 mg/L pour tous les dispositifs.
- concernant la spécificité analytique, les fabricants ont mené des études pour évaluer l'impact de diverses substances interférentes et agents pathogènes à différentes concentrations.
 - les dispositifs Actim[®] CRP et C-Reactive Protein test ont été testés respectivement sur 4 et 5 substances.
 - le dispositif CRP ALL IN[®] a été évalué sur 11 substances.
 - les dispositifs NADAL[®] CRP Test et Toda CRP DIAG SemiQ ont été testés sur 25 substances chacun.
- tous les fabricants ont réalisé des évaluations de performances cliniques au moyen d'études de comparaison de méthode.
 - sensibilité : selon les dispositifs, les valeurs obtenues sont comprises entre 96 % à 100 %, avec des intervalles de confiance à 95 % dont la limite basse est toujours supérieure à 89 %.
 - spécificité : selon les dispositifs, les valeurs obtenues sont comprises entre 93 % à 100 %, avec des intervalles de confiance à 95 % dont la limite basse est toujours supérieure à 84 %.

Lors de l'évaluation des notices d'utilisation des tests rapides CRP inclus dans le présent contrôle de marché, l'ANSM a mis en évidence des non-conformités réglementaires. En effet, il est notamment apparu que certaines notices d'utilisation ne mentionnaient pas l'ensemble des performances applicables à leur dispositif. Cela constitue une non-conformité au regard des exigences essentielles de la réglementation applicable. À ce titre, l'ANSM a demandé aux fabricants concernés de mettre en conformité leurs notices d'utilisation. À ce jour, tous les fabricants ont mis à jour leur notice d'utilisation et sont en conformité au regard de la réglementation applicable.

Étude des seuils de sensibilité analytique et de la spécificité des tests rapides CRP disponibles sur le marché français

5 tests rapides CRP ont été inclus dans cette étude.

En fonction des dispositifs et des essais prévus, il a été demandé aux fabricants d'envoyer 50 tests unitaires au laboratoire de contrôle de l'ANSM.

Les essais réalisés ont consisté :

- déterminer les seuils de sensibilité analytique,
- évaluer la spécificité analytique.

Le mode opératoire est disponible en annexe I.

Détermination des seuils de sensibilité analytique

Trois gammes identiques de CRP humaine diluée dans du PBS ont été préparées indépendamment par trois opérateurs pour évaluer la sensibilité analytique. Les concentrations choisies correspondaient aux seuils de lecture indiqués dans les notices d'utilisation : 7,5 ; 15 ; 50 ; 90 et 110 mg/L. Les trois gammes ont été testées sur chaque dispositif. Les tests ont été réalisés avec 5 µL de solution de CRP et selon les procédures décrites dans les notices. La lecture des résultats a été effectuée indépendamment par deux opérateurs.

Les essais réalisés ont mis en évidence des discordances pour plusieurs dispositifs, observées sur différentes gammes de dilution, à plusieurs concentrations, et parfois entre opérateurs. Un seul dispositif a présenté des résultats conformes aux revendications du fabricant et reproductibles. Pour les autres dispositifs, les résultats obtenus n'ont pas permis de confirmer la sensibilité revendiquée.

Les discordances inter-opérateurs observées suggèrent une limite potentielle liée au design semi-quantitatif du test. En effet, l'interprétation visuelle du nombre et de l'intensité des bandes peut s'avérer difficile dans certaines conditions, pouvant conduire à une variabilité de lecture.

Les conclusions issues des résultats obtenus sont présentées ci-après, et le détail de ces derniers est disponible en annexe II.

- **Dispositif Actim CRP® fabriqué par Actim Oy :**

Les résultats obtenus étaient conformes aux revendications du fabricant. Pour les trois gammes testées, la concentration mesurée correspond au seuil de

concentration testée. Aucune discordance n'a été mise en évidence dans la lecture des résultats entre les deux opérateurs.

- **Dispositif CRP ALL IN® fabriqué par AAZ :**

Les résultats obtenus n'ont pas été trouvés satisfaisants pour les seuils de sensibilité suivants : < 10 mg/L, 10 à 40 mg/L et 40 à 80 mg/L.

Aucune discordance n'a été mise en évidence dans la lecture des résultats entre les deux opérateurs.

Le fabricant a été contacté afin de justifier des écarts observés.

Il a réalisé des essais complémentaires sur des échantillons de sang total, avec une comparaison des résultats obtenus à ceux d'un analyseur d'immunodosage. Les données mettent en évidence une bonne corrélation entre le dispositif CRP ALL IN® et l'analyseur, à l'exception de 2 échantillons présentant une concentration de 11 mg/L, qui ont été détectés négatifs avec le dispositif CRP ALL IN®. À titre informatif, l'étude incluait également 14 échantillons présentant une concentration inférieure à 10 mg/L. Le fabricant indique que cette discordance est acceptable au regard du CV de l'instrument de comparaison.

Le fabricant précise que les résultats insatisfaisants présentés ci-dessus pourraient s'expliquer par la dilution des échantillons dans le PBS.

Les justifications transmises ont été considérées comme suffisantes et n'ont pas conduit à une mise en cause du dispositif.

- **Dispositif NADAL® CRP Test fabriqué par Nal von minden :**

Les résultats obtenus n'ont pas été trouvés satisfaisants pour les seuils de sensibilité suivants : 10 à 40 mg/L, 40 à 80 mg/L et > 80 mg/L. La tendance des résultats est en faveur d'une sous-estimation de la concentration en CRP.

La lecture des résultats entre les deux opérateurs est discordante dans 5 cas sur 12.

Le fabricant a été contacté afin de justifier des écarts observés.

Il a réalisé des tests internes sur le produit en utilisant le même protocole d'essai (avec le même matériau de contrôle dilué dans du PBS aux mêmes concentrations) et a également appliqué sa procédure standard à titre de comparaison. Les résultats étaient conformes avec la procédure du fabricant et indiquent que le test fonctionne comme attendu lorsque les échantillons sont dilués dans le tampon interne du kit alors que les échantillons dilués dans le PBS présentent un signal réduit.

Les résultats insatisfaisants présentés ci-dessus pourraient s'expliquer par la dilution des échantillons dans le PBS.

Les justifications transmises ont été considérées comme suffisantes et n'ont pas conduit à une mise en cause du dispositif.

- **Dispositif C-Reactive Protein test fabriqué par PRIMA LAB :**

Les résultats obtenus n'ont pas été trouvés satisfaisants pour l'ensemble des seuils de sensibilité testés.

La lecture des résultats entre les deux opérateurs est discordante dans 2 cas sur 12.

Le fabricant a été contacté afin de justifier des écarts observés.

Il a transmis un rapport de traçabilité métrologique, réalisé conformément aux exigences du Règlement (UE) 2017/746. Ce rapport évalue le dispositif à l'aide d'échantillons couvrant l'ensemble des intervalles de concentration en CRP et présente des résultats conformes aux revendications du fabricant.

Le fabricant précise que le matériel de référence et le type d'échantillon utilisés lors des essais diffèrent de ses procédures internes et du type d'échantillon prévu, ce qui peut entraîner des résultats atypiques ne reflétant pas la performance réelle du test.

Les justifications transmises ont été considérées comme suffisantes et n'ont pas conduit à une mise en cause du dispositif.

- **Dispositif Toda CRP DIAG SemiQ test fabriqué par TODA PHARMA :**

Les résultats obtenus n'ont pas été trouvés satisfaisants pour l'ensemble des seuils de sensibilité testés.

La lecture des résultats entre les deux opérateurs est discordante dans 2 cas sur 12.

Le fabricant a été contacté afin de justifier des écarts observés.

Il a réalisé des tests aux mêmes concentrations que celles prévues dans le protocole d'essai. Les lectures effectuées à 5 minutes sont conformes aux performances annoncées. Pour des lectures proches de 10 minutes, les résultats restent conformes pour les concentrations de 50 mg/L et 90 mg/L, tandis que la sensibilité analytique est excessive pour les concentrations de 7,5 mg/L et 15 mg/L, entraînant l'apparition de bandes supplémentaires. Le fabricant précise qu'un écart dans le temps de lecture pourrait expliquer certains résultats non conformes.

Les produits fournis étaient des échantillons de pré-validation, non destinés à la commercialisation, dont la sensibilité ne reflète pas celle du produit final. Bien que le dispositif ait été disponible sur le marché, il n'a fait l'objet d'aucune commercialisation effective. Au regard de la nécessité d'améliorer la sensibilité analytique des tests, le fabricant a décidé de retirer ce dispositif du marché.

Évaluation de la spécificité analytique

Chaque kit a été testé à une concentration de 150 mg/L pour la Protéine Serum amyloid P (SAP), l'Haptoglobine et la CRP. A la concentration testée, aucune réaction croisée n'a été observée avec la SAP ni avec l'Haptoglobine. De plus, la lecture des résultats a été identique pour tous les lecteurs.

Conclusion

Le contrôle du marché s'inscrit dans un contexte marqué par un usage excessif d'antibiotiques qui favorise le développement de la résistance bactérienne, un enjeu majeur de santé publique. Les tests rapides de détection de la CRP constituent un outil essentiel pour améliorer la prise en charge des patients, en aidant à objectiver la nécessité d'une prescription antibiotique.

Ce contrôle de marché a permis de réaliser un état des lieux des tests rapides CRP disponibles sur le marché français. Ainsi, 5 dispositifs ont été identifiés, dont 4 destinés à être utilisés par des professionnels de santé et 1 autotest.

Lors de ce contrôle de marché, un contrôle documentaire des notices d'utilisation des dispositifs a été réalisé afin de garantir la conformité réglementaire de ces dernières.

- Le contrôle documentaire a mis en évidence les principales caractéristiques des dispositifs. Tous les dispositifs doivent être utilisés à température ambiante et ont des temps de lecture allant de 5 à 10 minutes. Chaque dispositif intègre un contrôle de validité. Les résultats semi-quantitatifs permettent d'estimer la concentration en CRP selon quatre plages de concentration distinctes. Leurs résultats s'interprètent généralement de manière visuelle, en fonction du nombre de lignes observées. À l'exception du test CRP ALL IN® fabriqué par AAZ, dont l'interprétation repose sur la comparaison de l'intensité des lignes entre elles, ce qui la rend, en pratique, plus complexe.
- La limite de détection est de 10 mg/L et l'effet crochet est supérieur à 750 mg/L pour tous les dispositifs. La spécificité analytique a été évaluée sur un nombre variable de substances interférentes et d'agents pathogènes selon les dispositifs. Les sensibilités et spécificités cliniques établies à partir d'études de comparaison de méthode, sont supérieures à 93 %, avec des limites basses des intervalles de confiance à 95 % toujours supérieures à 84 %.

De plus, une étude sur la sensibilité et la spécificité analytiques de ces dispositifs a également été menée par le laboratoire de contrôle de l'ANSM.

- L'étude a notamment consisté à vérifier les seuils de sensibilité analytique indiqués dans les notices d'utilisation des tests rapides CRP. Sur les 5 dispositifs inclus dans le contrôle de marché et selon le protocole d'essai réalisé :
 - les résultats des essais réalisés permettent de conclure à la conformité du dispositif Actim CRP® au regard des revendications du fabricant.
 - pour les autres dispositifs, les résultats obtenus n'étaient pas conformes aux revendications des fabricants, ceux-ci ont été sollicités afin de fournir des éléments explicatifs. Des investigations complémentaires ont alors été conduites et ont mis en évidence que l'utilisation du PBS comme matrice de dilution, différente des conditions normales d'utilisation prévues pour les dispositifs, est susceptible d'altérer le signal et pourrait expliquer les résultats observés. Les éléments fournis par les fabricants

ont été jugés suffisants et ne permettent pas de remettre en cause la performance intrinsèque des dispositifs évalués ainsi que leur conformité réglementaire.

- des discordances de lecture entre opérateurs ont été observées pour trois dispositifs, reflétant la variabilité possible liée à l'interprétation visuelle des bandes dans ce type de test semi-quantitatif.
- Les résultats relatifs à la spécificité analytique démontrent qu'aucun des dispositifs évalués ne présente de réactivité croisée avec la SAP ou l'haptoglobine jusqu'à la concentration en CRP testé (150 mg/L).

Pour résumer, les notices d'utilisation des dispositifs inclus dans ce contrôle de marché sont conformes aux exigences réglementaires applicables. Par ailleurs, les caractéristiques principales des tests évalués sont conformes à l'état de l'art. Néanmoins, les essais en laboratoire relatifs à la sensibilité analytique ont montré que seul le test ACTIM® CRP présentait des résultats satisfaisants, tandis que les concentrations mesurées pour les autres dispositifs ne correspondaient pas aux seuils de concentration revendiqués dans les notices d'utilisation et présentaient des discordances de lecture entre opérateurs mettant en évidence les limites propres au design de ce type de dispositif.

Les opérateurs ont apporté des éléments complémentaires justifiant les écarts observés et les justifications apportées ont été considérées comme acceptables, permettant de ne pas remettre en cause la conformité réglementaire de ces dispositifs. Le fabricant TODA PHARMA a retiré son dispositif Toda CRP DIAG SemiQ du marché français.

ANNEXE I : mode opératoire

- Sensibilité analytique :

Pour évaluer la sensibilité analytique, 3 gammes identiques ont été préparées indépendamment, par trois opérateurs différents, à partir de CRP d'origine humaine (fournisseur Sigma Aldrich) en solution dans du PBS.

Pour chaque gamme, les concentrations de CRP sélectionnées pour évaluer les seuils de sensibilité ont été choisies en fonction des seuils de lecture indiqués dans les notices des tests antigéniques, soit :

- concentration de 7,5 mg/L pour l'évaluation du seuil < 10 mg/L,
- concentration de 15 mg/L pour l'évaluation du seuil de 10 à 40 mg/L,
- concentration de 50 mg/L pour l'évaluation du seuil de 40 à 80 mg/L ou 40 à 100 mg/L,
- concentration de 90 mg/L pour l'évaluation du seuil > 80 mg/L,
- concentration de 110 mg/L pour l'évaluation du seuil > 100 mg/L.

Chaque gamme est testée sur 1 dispositif.

Afin de mimer au mieux les conditions de réalisation du test, un volume de 5 µL de solution de CRP a été utilisé pour les essais (à noter que les dispositifs de recueil de l'échantillon fournis dans les tests n'ont pas été utilisés).

Les instructions fournies dans la notice de chaque test ont été suivies, en particulier pour le temps de lecture et la lecture des résultats a été effectuée indépendamment par deux opérateurs.

- Spécificité analytique :

Pour tester la spécificité, deux protéines ont été utilisées :

- protéine serum amyloid P (SAP) présentant de fortes similitudes avec la CRP mais qui néanmoins ne doit pas être détectée par le test,
- haptoglobine synthétisée par le foie et impliquée dans les phénomènes inflammatoires mais ne présentant aucune similarité de séquence avec la CRP.

Les kits ont été testés en présence de SAP et d'haptoglobine, préparées en solution PBS à une concentration de 150 mg/L, en simple répétition, avec comme contrôle positif de la réaction une solution de CRP à 150 mg/L. Le volume de solution utilisé pour réaliser les essais est de 5 µL et les conditions expérimentales (volume de dépôt et temps de lecture) suivent les instructions fournies dans la notice de chaque kit.

ANNEXE II : Résultats des essais de détermination des seuils de sensibilité analytique

Les résultats sont donnés test par test.

A noter qu'un code couleur a été utilisé dans les tableaux de résultats dont la signification est indiquée ci-après :

- code couleur vert : pour la concentration testée, les deux lectures indépendantes sont concordantes et correspondent au seuil de concentration étudié ;
- code couleur orange : pour la concentration testée, les deux lectures indépendantes ne sont pas concordantes. Une lecture correspond au seuil de concentration étudié et l'autre n'y correspond pas, dans ce cas les deux résultats sont notés dans le tableau ;
- code couleur rouge : pour la concentration testée, les deux lectures indépendantes sont concordantes mais ne correspondent pas au seuil de concentration étudié.

Résultats - dispositif Actim CRP® fabriqué par Actim Oy :

Tableau 4 : Résultats pour le dispositif Actim CRP®

Concentration testée (mg/L)	Seuil testé (mg/L)	Concentration mesurée (mg/L)		
		Résultats Gamme 1	Résultats Gamme 2	Résultats Gamme 3
7,5	< 10	< 10	< 10	< 10
15	10 - 40	10 - 40	10 - 40	10 - 40
50	40 - 80	40 - 80	40 - 80	40 - 80
90	> 80	> 80	> 80	> 80

Pour les trois gammes testées, la concentration mesurée correspond au seuil de concentration testé.

En conclusion : les résultats de vérification des seuils de sensibilité ont été trouvés satisfaisants pour l'ensemble des seuils de concentration testés.

On ne note aucune discordance dans la lecture des résultats.

Résultats - dispositif CRP ALL IN® fabriqué par AAZ :

Tableau 5 : Résultats pour le dispositif CRP ALL IN®

Concentration testée (mg/L)	Seuil testé (mg/L)	Concentration mesurée (mg/L)		
		Résultats Gamme 1	Résultats Gamme 2	Résultats Gamme 3
7,5	< 10	< 10	10 - 40	40 - 100
15	10 - 40	> 100	10 - 40	40 - 100
50	40 - 100	> 100	10 - 40	> 100
110	> 100	> 100	> 100	> 100

Pour les 3 gammes testées, les résultats ne sont satisfaisants que pour la vérification du seuil > 100 mg/L.

En effet :

- pour les seuils < 10 mg/L et 10 à 40 mg/L :
 - pour une gamme : la concentration mesurée correspond au seuil de concentration testé,
 - pour deux gammes : la concentration mesurée ne correspond pas au seuil de concentration testé.
- pour le seuil 40 à 100 mg/L : pour les trois gammes testées, la concentration mesurée ne correspond pas au seuil de concentration testé.

En conclusion : les résultats de vérification des seuils de sensibilité n'ont pas été trouvés satisfaisants pour les seuils suivants : < 10 mg/L, 10 à 40 mg/L et 40 à 80 mg/L. On ne note aucune discordance dans la lecture des résultats.

Résultats - dispositif NADAL® CRP Test fabriqué par Nal von minden :

Tableau 6 : Résultats pour le dispositif NADAL® CRP Test

Concentration testée (mg/L)	Seuil testé (mg/L)	Concentration mesurée (mg/L)		
		Résultats Gamme 1	Résultats Gamme 2	Résultats Gamme 3
7,5	< 10	< 10	< 10	< 10
15	10 - 40	<10 10 à 40	< 10	<10 10 à 40
50	40 - 80	40 à 80	10 à 40 40 à 80	10 à 40 40 à 80
90	> 80	40 à 80	40 à 80	40 à 80 > 80

Pour les 3 gammes testées, les résultats ne sont satisfaisants que pour la vérification du seuil < 10 mg/L.

En effet :

- pour le seuil 10 à 40 mg/L :
 - pour deux gammes : les résultats montrent une discordance,
 - pour une gamme : la concentration mesurée ne correspond pas au seuil de concentration testé.
- pour le seuil 40 à 80 mg/L :
 - pour une gamme : la concentration mesurée correspond au seuil de concentration testé,
 - pour deux gammes : les résultats montrent une discordance.
- pour le seuil > 80 mg/L :
 - pour une gamme : les résultats montrent une discordance,
 - pour deux gammes : la concentration mesurée ne correspond pas au seuil de concentration testé.

En conclusion : les résultats de vérification des seuils de sensibilité n'ont pas été trouvés satisfaisants pour les seuils 10 à 40 mg/L, 40 à 80 mg/L et > 80 mg/L.

On note que :

- la tendance des résultats est en faveur d'une sous-estimation de la concentration en CRP (en particulier pour les résultats issus des lectures concordantes en rouge dans le tableau),
- la lecture des résultats est discordante dans 5 cas sur 12.

Résultats - dispositif C-Reactive Protein test fabriqué par PRIMA LAB :

Tableau 7 : Résultats pour le dispositif C-Reactive Protein test

Concentration testée (mg/L)	Seuil testé (mg/L)	Concentration mesurée (mg/L)		
		Résultats Gamme 1	Résultats Gamme 2	Résultats Gamme 3
7,5	< 10	10 - 40	< 10	< 10
15	10 - 40	10 - 40	10 - 40	< 10 10 - 40
50	40 - 80	40 - 80	40 - 80	10 - 40
90	> 80	> 80	40 - 80 > 80	40 - 80

Pour les 3 gammes testées, les résultats ne sont pas satisfaisants sur l'ensemble des seuils testés.

En effet :

- pour les seuils < 10 mg/L et 40 à 80 mg/L :

- pour deux gammes : la concentration mesurée correspond au seuil de concentration testé,
- pour une gamme, la concentration mesurée ne correspond pas au seuil de concentration testé.
- pour le seuil 10 à 40 mg/L :
 - pour deux gammes: la concentration mesurée correspond au seuil de concentration testé,
 - pour une gamme : les résultats montrent une discordance.
- pour le seuil > 80 mg/L :
 - pour une gamme : la concentration mesurée correspond au seuil de concentration testé,
 - pour une gamme : les résultats montrent une discordance,
 - pour une gamme : la concentration mesurée ne correspond pas au seuil de concentration testé.

En conclusion : les résultats de vérification des seuils de sensibilité n'ont pas été trouvés satisfaisants pour l'ensemble des seuils testés.

On note également que la lecture des résultats est discordante dans 2 cas sur 12.

Résultats - dispositif Toda CRP DIAG SemiQ test fabriqué par TODA PHARMA :

Tableau 8 : Résultats pour le dispositif Toda CRP DIAG SemiQ test

Concentration testée (mg/L)	Seuil testé (mg/L)	Concentration mesurée (mg/L)		
		Résultats Gamme 1	Résultats Gamme 2	Résultats Gamme 3
7,5	< 10	< 10 10 - 40	< 10	< 10 10 - 40
15	10 - 40	40 - 80	< 10	40 - 80
50	40 - 80	40 - 80	40 - 80	10 - 40
90	> 80	> 80	40 - 80	> 80

Pour les 3 gammes testées, les résultats ne sont pas satisfaisants sur l'ensemble des seuils testés. En effet :

- pour le seuil < 10 mg/L :
 - pour une gamme : la concentration mesurée correspond au seuil de concentration testé,
 - pour deux gammes : les résultats montrent une discordance.
- pour le seuil 10 à 40 mg/L : pour les 3 gammes, la concentration mesurée ne correspond pas au seuil de concentration testé.
- pour les seuils 40 à 80 mg/L et > 80 mg/L :

- pour deux gammes : la concentration mesurée correspond au seuil de concentration testé,
- pour une gamme, la concentration mesurée ne correspond pas au seuil de concentration testé.

En conclusion : les résultats de vérification des seuils de sensibilité n'ont pas été trouvés satisfaisants pour l'ensemble des seuils testés.

On note également que la lecture des résultats est discordante dans 2 cas sur 12.