

N. CHARLIER-BRET¹, B. BOUCHER¹, T.D. LY², C.J. SOUSSY³, F. ZERBIB⁴, M. DURAN CORDOBES¹, M. FROMAGE¹, F. POISSON¹, C. VAUGELADE¹, A. COURILLON MALLET⁵, J.D. DE KORWIN⁵, J.L. FAUCHÈRE⁵, F. MÉGRAUD⁵, J. RAYMOND⁵, J.C. DELCHIER⁵.

1. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) / DEDIM, Saint-Denis (93), 2. Laboratoire Biomnis, Ivry-sur-seine (94), 3. Bactériologie Hôpital Henri Mondor, Créteil (94), 4. Hépatogastroentérologie Hôpital St André, Bordeaux (33), 5. Groupe d'étude français des Helicobacter (GEFH).

INTRODUCTION

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) a réalisé en 2008 une évaluation comparative de 29 dispositifs permettant le diagnostic sérologique IgG de l'infection à *Helicobacter pylori* (17 tests ELISA, 12 tests de diagnostic rapide : TDR).

L'étude comparative de la sensibilité et spécificité de tous les dispositifs a été réalisée sur un même panel de 92 sérum natifs (45 patients infectés et 47 patients non infectés) recueillis en prospectif chez des patients adressés pour une endoscopie haute avec biopsie.

Les différents fabricants ont reçus leurs résultats début novembre 2008 et un rapport final après phase contradictoire en août 2009. Les fabricants ont, pour certains amélioré les performances de leur dispositif (mise en conformité) et/ou de leur notice.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

PANEL D'ÉVALUATION

Il a été constitué un panel de 92 échantillons sériques recueillis en prospectif chez des patients consultant en gastroentérologie. Pour chaque patient, une biopsie gastrique (antre et fundus) a été réalisée avec mise en culture, recherche de signes de gastrite active, test à l'urée rapide et dans certains cas un test respiratoire à l'urée a été effectué permettant d'identifier 45 patients infectés par *H.pylori* et 47 patients non infectés.

PROTOCOLE D'ÉVALUATION

Les 92 échantillons du panel ont été testés en simple sur la totalité des dispositifs dans les laboratoires de l'Afssaps hormis 2 techniques réalisées sur automates fermés (Laboratoire Biomnis). Les modes opératoires des notices ont été respectés. Les tests de diagnostic rapide ont été lus par 2 lecteurs indépendants.

29 DMDIV PARTICIPANTS

Code/Dénomination / Fabricants / Distributeurs
ELISA Automates fermés (n=2)
R14 H.pylori IgG Immulite 2000 ref L2KHPG2 / Siemens USA / Siemens France (ex DPC)
R15 Vidis H.pylori IgG ref 30192 / BioMérieux France
ELISA (n=15)
R1 Helicobacter Pylori IgG Elisa ref RE56381 / IBL Hamburg Allemagne
R2 NovaLis Helicobacter Pylori IgG ref HELG0220DS / Novatec Immuno diagnostica GmbH / DiaSorin
R3 Ridascreeen H.Pylori IgG ref K 2321 / R.Biopharm Allemagne / R.Biopharm France
R4 Premier H.Pylori ref 606096 / Meridian Bioscience Inc USA / Meridian Bioscience France
R5 Bioelisa H.Pylori IgG / Biokit Espagne / Orgentec
R6 Pyloriset EIA-G III ref 68063 / Orion Espoo Finlande / Fumouze
R7 Helicobacter Pylori IgG / Institut Virion Serion GmbH Allemagne
R8 Enzygnost anti Helicobacter pylori II IgG Ref 000A G11 C0541B Siemens Marburg Allemagne / Siemens France (ex Dade Behring)
R9 Captia H.Pylori IgG ref 2346400 / Trinity Biotech USA / Trinity Biotech France
R10 Gap IgG Helicobacter Pylori ref 4042002 / Biomerica USA / BioRad
R11 Helicobacter pylori IgG ELISA ref 071-512002 / MP Biomedicals GmbH Germany / MP Biomedicals France
R12 Platelia H.Pylori IgG ref 72778 / BioRad France
R13 Helicobacter pylori Test system ref 3Z51021G / Zeus Scientific Allemagne
R16 Helicobacter Pylori IgG ref 601040.02 / Biohit Helsinki Finlande / Ingen
R17 Helicobacter pylori IgG ELISA ref 1503 / Diagnostic automation INC - Cortez USA
Tests de diagnostic rapides (TDR) (n = 12)
Immunochromatographie
R18 Assure H.Pylori rapid test ref 43490-020 / MP Biomedicals Asia Pacific Ltd / MP Biomedicals France
R19 H.pylori rapid test device (WB,S,P) ref IHP 402 / Acon Laboratories Inc, San Diego USA
R20 One Step H.Pylori (S/P) ref IHP 302 / Acon Laboratories Inc, San Diego USA
R21 Immunocard H.Pylori ref 710030 / Meridian Bioscience Inc Cincinnati Ohio USA / Meridian Bioscience France
R22 H.Pylori rapid test strip (WB/S/P) / Acon Laboratories Inc, San Diego USA
R23 Aurodex H.Pylori ref D9441 / Dexall Biomedical Labs Gaithersburg, USA / J2L ELITECH France
R24 Pyloritop Ab ref 5534 / AIDiag
R25 Clearview H.pylori / Unipath Ltd / Inverness medical
R26 One step H pylori rapid card serum insta test ref 118561-1 / Cortez Diagnostic Inc USA
Assimilé
R24 ImmunoComb II H.Pylori ref 60425002 / Orgenics Israel / Orgenics France
Agglutination *
R28* Pylori test ref DR0130M / Oxoid Ltd UK / Oxoid France
R29* Pyloriset Dry ref 5030 / Orion Espoo Finlande / Fumouze

*Résultats toujours en analyse / échanges avec les industriels en cours.

RÉSULTATS

BILAN FINAL exprimé en nombre de faux négatifs, faux positifs et douteux																					
Résultats ELISA																					
		R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R7 I2	R8	R8 (V2)	R9	R10	R11	R12	R13	R14	R15	R16	R17	
Nombre de Faux Négatifs	/45	3	3	0	1	1	1	0	1	0	1	0	2	0	1	0	2	2	3	13	
Nombre de Faux Positifs	/47	0	6	4	7	4	4	10	3	6	1	8	6	1	5	15	2	5	2	1	
Nombre de Douteux	/92	**	4	1	11	0	0	0	10	3	0	0	3	16	11	3	5	3	1	0	6

** : (nombre de douteux parmi les 45 positifs + nombre de douteux parmi les 47 négatifs)
I2 : interprétation 2 suite à un nouveau seuil et zone grise (V2) : autre lot.

BILAN FINAL exprimé en nombre de faux négatifs, faux positifs et douteux																	
Résultats TDR et Assimilé																	
		R18	R18 (V2)	R19	R20	R21	R22	R23	R24	R25	R26	R27	R28	R28 (V2)	R29	R29 (V2)	
Nombre de Faux Négatifs	/45	3	4	7	1	15	8	11	1	20	3	17	7	23	15	23	
Nombre de Faux Positifs	/47	12	7	2	7	1	2	2	14	2	7	7	1	0	1	0	
Nombre de Douteux	/92	**	9	0	9	3	0	3	0	0	2	3	4	0	1	0	1

** : (nombre de douteux parmi les 45 positifs + nombre de douteux parmi les 47 négatifs)
(V2) : autre lot
inv : invalide
L'analyse des dispositifs d'agglutination 28 et 29 est toujours en cours.

ANALYSE DES RÉSULTATS

En considérant le panel de 92 sérum issus de 45 patients infectés et 47 patients non infectés, les performances diagnostiques réelles, c'est-à-dire le pourcentage de sérum bien classé varie de 73,9 à 97,8 % pour les techniques Elisa et de 66,7 à 87,9 % pour les tests de diagnostic rapide.

Les performances calculées ci après sont fondées sur l'attente par les cliniciens de l'obtention de résultats positifs chez les 45 patients infectés et de l'obtention de résultats négatifs chez les 47 patients non infectés.

Nom du dispositif	Panel qualifié (n=92)		
	Infectés	Non infectés	Total
Positif	a	b	a+b
douteux	c	d	c+d
Négatifs	e	f	e+f
Total	45	47	92

Sensibilité = a/45
Spécificité = f/47
Concordance globale = a+f/92
VPP = a/a+b
VPN = e/e+f

Pour les tests ELISA (n=17), les résultats ont montré une sensibilité diagnostique, un test mis à part (57,8%) allant de 86,7 à 100% et une spécificité diagnostique de 57,4 à 97,9%. La valeur prédictive négative (VPN) est en général excellente s'échelonnant, sauf pour 1 test de 93,2 à 100%.

Le fabricant du test montrant une faible sensibilité a depuis revu la conception de son dispositif notamment au niveau des antigènes choisis et un retest est prévu.

Pour les tests de diagnostic rapide (n=12), les résultats ont montré une plus grande hétérogénéité avec une sensibilité diagnostique allant de 46,7 à 97,8%, une spécificité diagnostique de 70,2 à 100% et une VPN de 67,1 à 97,5%. Concernant la sensibilité, 7 d'entre eux obtiennent 11 à 20 résultats faussement négatifs sur 45. Un dispositif est moins spécifique pour lequel 14 résultats faussement positifs sur 47 sérum de patient non infectés sont à dénombrer.

DISCUSSION - CONCLUSION

Après réception des résultats par les industriels et mise en œuvre de mesures correctives 11 Elisa sur 17 et 3 TDR sur 12 sont à ce jour en adéquation entre les performances obtenues et les performances annoncées dans leur notice. Nous avons pu constater des améliorations de performances de quelques dispositifs suite à des améliorations techniques (matière première, mode opératoire...) ou des révisions de seuil. Un dispositif a été suspendu du marché par le fabricant. Des notices ont été mises en conformité et certaines ont été complétées suite à nos remarques. Des échanges sont encore en cours avec certains fabricants.

En dehors des résultats bruts, les experts du groupe de travail considèrent que des performances diagnostiques inférieures à 80% de concordance (pourcentage de sérum bien classés) ne sont pas compatibles avec une utilisation de ces tests sérologiques en pratique clinique. Ils recommandent également de privilégier l'utilisation de dispositifs dont les performances de sensibilité et spécificité sont supérieures à 80%. A ce jour, 12 Elisa sur 17 et 3 TDR sur 12 répondent à ces exigences (Sens, Spéc, Conc > 80%).

Concernant le cas particulier des 2 techniques d'agglutination, les échanges avec les industriels et l'expertise sont toujours en cours afin de comprendre à quels éléments attribuer le problème de variation de résultats entre les 2 tests pour chacun des dispositifs. Des hypothèses sont en cours d'étude.

Au final, les résultats de ce contrôle permettent de mieux situer le niveau de performance des 29 tests sérologiques de l'infection à *H.pylori* concernés.

Le rapport détaillé de cette étude est disponible sur le site internet de l'Afssaps www.afssaps.fr