

# Plan de lutte contre la Borréliose de Lyme

**Action 11:** renforcer le contrôle qualité des laboratoires de biologie médicale et le contrôle de la qualité des notices des tests

**Marianne Deschênes**

Chef de l'équipe DMDIV

Direction des dispositifs médicaux de diagnostic et des plateaux techniques

21 septembre 2018

COPIL, DGS

# Actions de l'ANSM depuis 2014

- ◆ 2014 : CNQ : Pas de défaut constaté sur les réactifs de sérologie utilisés par les laboratoires de biologie médicale

## Conclusion

Cette opération de contrôle « sérologie de la borréiose de Lyme » a permis de connaître la répartition actuelle par région, des LBM hospitaliers et de ville qui réalisent la sérologie de dépistage. Elle a également montré les bonnes performances des réactifs de dépistage IgG et IgM utilisés en routine sur les 3 échantillons testés et les difficultés rencontrées dans l'interprétation d'un test de confirmation de type Western blot en particulier IgM. Enfin, elle a mis en évidence la nécessité d'améliorer l'information des biologistes sur l'interprétation d'un résultat de dépistage en fonction de la clinique et des données épidémiologiques. A cet égard, des recommandations sont en cours d'élaboration au niveau ministériel.

Annales Bactériologie 14BAC2 26 / 26

- ◆ 2015-2016 : Contrôle du marché des notices des réactifs de sérologie : rapport début publié en 2017; des améliorations demandées par l'ANSM aux fabricants pour certains réactifs ELISA et WB.
- ◆ 2018 : Actualisation du rapport publié en 2017: vérification des améliorations apportées pour les réactifs ELISA et WB, intégration de nouveaux réactifs
- ◆ 2018: lancement du contrôle de marché des notices des réactifs par PCR et appui CNR pour l'étude technique
- ◆ 2018 CNQ: débuté fin 2017 : analyse des données en cours de finalisation

# Rappel réglementaire

- ◆ Les réactifs (ELISA, immunoempreinte (IE), tests de diagnostic rapide (TDR), autotests...) sont des **dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV)**.
  - Couverts par la directive européenne 98/79/CE
  - Démonstration de conformité à des exigences essentielles et à l'état de l'art (recommandations européennes reprises dans le rapport du Haut Conseil de la santé publique publié en décembre 2014)
  - Marquage CE en autocertification
  - Nouveau règlement (UE) 2017/746 (2022) : nécessité d'intervention d'un organisme tiers pour le marquage CE

# Rappel réglementaire

- ◆ L'ANSM dispose d'un pouvoir de police sanitaire à l'encontre des fabricants, proportionné aux non conformités constatées et au risque encouru pour les patients
- ◆ Décision de police sanitaire: interdiction, ou suspension de la fabrication, la mise sur le marché, la distribution, l'importation, et l'utilisation des dispositifs dans l'attente de leur mise en conformité
- ◆ Mise en demeure de mettre le dispositif en conformité dans un délai donné, avant suspension
- ◆ Sanctions financières en complément, selon la gravité des manquements constatés

# Contrôle du marché des notices: actualisation en 2018 du rapport 2017

- ◆ Contrôle documentaire des notices et de la documentation technique établie par les fabricants pour valider les performances de leurs réactifs
- ◆ Vérification de la conformité aux exigences essentielles de la directive européenne 98/79/CE et à l'état de l'art
- ◆ Critères de conformité retenus :
  - Composition des réactifs décrite dans les notices (souches de borrelia)
  - Méthodologie d'évaluation des performances et critères de spécificité et de sensibilité sur les 3 stades cliniques conformes aux recommandations (sérum)
  - Pour les tests sur LCR, études de performances réalisées selon les recommandations

# Actualisation 2018

## Résultats ELISA

Fabricant	Composition (information)	Spécificité (sérum)	Sensibilité (sérum)	Etude LCR/sérum
Biomérieux				
Bio-Rad				
Diasorin				
Euroimmun				
Mikrogen / Diasorin				
Orgentec Diagnostika				
Oxoid / Thermofisher				
Siemens				
Virion-Serion				Non revendiqué à la date du rapport
Virotech /Ingen				
Fabricant (nouveaux réactifs)	Composition (information)	Spécificité (sérum)	Sensibilité (sérum)	Etude LCR/sérum
<b>Diesse</b>				
<b>Immunitics/ OxfordImmunotec</b>	Composition antigénique nouvelle non évaluée en Europe			NA
<b>Vircell/Orgentec</b>				NA

Recommandations

remplies, remplies de façon partielle, insuffisamment remplies.

# Actualisation 2018

## Résultats ELISA

- ◆ Mise en conformité du dispositif de la société Virion-Serion
  - La revendication sur le LCR non suffisamment documentée a été retirée.
  - Le fabricant pourra réintroduire cette revendication après qu'il ait réalisé les études manquantes
- ◆ Actions spécifiques de mise en conformité en cours pour les dispositifs des fabricants Diesse et Immunetics
  - Mise en conformité des notices attendue pour fin novembre 2018

# Actualisation 2018

## Résultats WB

Fabricant	Composition	Spécificité	Sensibilité	Etude S/LCR
Biosynex				
Mlikrogen /Diasorin				
Euroimmun				NA
Virotech/Ingen				
Viramed				

Recommandations remplies, remplies de façon partielle, insuffisamment remplies.

# Actualisation 2018

## TDR et autotest

### ◆ Tests rapides et autotests

Nom du test	Fabricant	Distributeur	Usage
Nadal Lyme borreliosis IgG+ IgM )	Nal von Minden	Pas en France	Professionnel TDR(IgG et IgM)
LYme Sign Duo IgG et IgM	Veda Lab	Servibio (FR)	Professionnel TDR(IgG et IgM)
Tick alert	VedaLab	Medisur (FR)	Auto (IgM)
Tests équivalents : My test Lyme Imp Lyme test Borreliosis Lyme test Borrelia tick test	Primalb Imhotep Veda Lab	Mylan (FR)  Medigoo	Auto (IgM)

- Trois tests rapides pour usage professionnel et 1 autotest avaient été inclus dans le précédent rapport, présentant différentes non conformités. En 2018, d'autres autotests ont été identifiés

Pour tous ces tests, même fabricant ou sous-traitant de fabrication

# Actualisation 2018

## TDR et autotest

	Spécificité	Sensibilité
<b>LYme Sign Duo IgG et IgM</b>	Endémicité non précisée	Non testée en IgG sur les 3 stades de la maladie
<b>Mylan Lyme</b>	Endémicité non précisée	

Recommandations remplies, remplies de façon partielle, insuffisamment remplies.

- Après inspection de l'ANSM, le fabricant a fourni des éléments permettant de lever les non conformités,
  - ❖ Spécificité diagnostique: évaluée sur une population de sujets sains dont l'origine géographique est précisée (Europe)
- Complément attendu : données de sensibilité pour les IgG sur les 3 stades de la maladie pour le test professionnel

# Bilan des actions de l'ANSM au vu du rapport actualisé

- ◆ Conformité documentaire et à l'état de l'art des réactifs ELISA
- ◆ Conformité documentaire et à l'état de l'art des tests rapides et des autotests
  - Complément attendu : données de sensibilité pour les IgG sur les 3 stades de la maladie pour le test professionnel
- ◆ Tous les WB sont conformes à l'état de l'art et à la directive 98/79/CE

# Contrôle des notices des tests PCR

- ◆ 2018 : Contrôle du marché des notices des réactifs de PCR
  - 14 fabricants et 16 réactifs
- ◆ Critères de conformité retenus pour les notices :
  - Composition
  - Matrices revendiquées
  - Modalités d'extraction de l'ADN
  - Sensibilité et spécificité analytiques et diagnostiques
- ◆ Il est attendu que l'ensemble de ces points soit mentionné dans les notices et étayé par des études
- ◆ En parallèle, une étude technique de ces dispositifs est en cours au CNR

# L'action de l'ANSM c'est aussi la Réactovigilance

- ◆ Surveillance et évaluation des incidents survenus lors de l'utilisation des réactifs
  
- ◆ Pour la borréliose de Lyme:
  - tous réactifs confondus (sérologie et PCR), 37 incidents recensés depuis 2004
  - le nombre de signalements varie de 0 à 4 par an (nombre total de signalements pour l'ensemble des réactifs du marché = environ 1500/an)
  
- ◆ Aucun élément marquant :
  - Pas de typologie marquante
  - Origine des dispositifs variés

# CNQ 2017

- ◆ CNQ= Contrôle national de la qualité des résultats des examens de biologie médicale
- ◆ CNQ 2017 sérologie de Lyme
  - Envoi des échantillons aux LBM décembre 2017
  - 283 LBM concernés, 275 réponses dont 6 ne font plus l'examen.  
Nombre de résultats exploitables : 269
    - ❖ Taux de participation : 97,20 % .
  - Caractéristiques des échantillons :
    - 2 échantillons avec cas clinique associé
      - ❖ L1 : IgG Neg, IgM Neg
      - ❖ L2 : IgG Pos, IgM Pos
  - 33% des LBM ont réalisé une confirmation

# CNQ 2017 Résultats globaux

## Définition échantillons

	IgG	IgM
L1	Neg	Neg
L2	Pos	Pos

	Elisa											WB					
	IgG				IgM				IgTotaux			IgG			IGM		
	N	P	D	NP	N	P	D	NP	N	D	P	N	P	D	N	P	D
L1	258	4*		1	253	4(3*)	1*	1		1	3	8			7		1
L2	4*	255	1	2	7(4*)	232	17	2	1	3	1	86	2	10	67	2	

réponse attendue  
réponse acceptable

\* inversion probable

N : Négatif

P : Positif

D : Douteux

NP : Conclusion non précisée

# Conclusion en fonction du réactif de dépistage utilisé (IgG)

Réactif IgG	Echantillon L1 : Négatif				Echantillon L2 : Positif				
	Nég	Pos	NP	Total	Dou	Nég	Pos	NP	Total
Anti-Borrelia IgG ALEGRIA ORGENTEC	13			13			12	1	13
Borrelia afzelii + VlsE IgG Europe INGEN (VIROTECH)	1			1			1		1
Borrelia IgG ELISA medac THERADIAG	1			1			1		1
Chorus Borrelia IgG DIESSE	1			1			1		1
ELISA anti-Borrelia Plus VlsE IgG BIO-ADVANCE (Euroimmun)	6		1	7			6	1	7
Enzygnost Lyme link VlsE / IgG SIEMENS	12			12			12		12
IFI Borrelia mosaïque IgG BIO-ADVANCE (Euroimmun)	1			1			1		1
Liaison Borrelia IgG DIASORIN	63	2*		65		2*	63		65
Liaison Borrelia IgM II DIASORIN <small>ERREUR SAISIE ??</small>							1		1
Lyme Sign duo IgG+IgM VedaLab	2			2	1		1		2
RecomWell Borrelia IgG DIASORIN (Mikrogen)	3			3			3		3
Vidas Lyme IgG BIOMERIEUX	155	2*		157		2*	153		155
Total général	258	4	1	263	1	4	255	2	262

# Conclusion en fonction du réactif de dépistage utilisé (IgM)

Réactifs IgM	Echantillon L1 : Négatif					Echantillon L2 : Positif				
	Dou	Nég	Pos	NP	Total	Dou	Nég	Pos	NP	Total
Anti-Borrelia IgM ALEGRIA ORGENTEC		12			12	1		10	1	12
Borrelia afzelii IgM INGEN (VIROTECH)		1			1			1		1
Borrelia IgM ELISA medac THERADIAG		1			1			1		1
Chorus Borrelia IgM DIESSE		1			1			1		1
ELISA anti-Borrelia IgM BIO-ADVANCE (Euroimmun)		6		1	7			6	1	7
Enzygnost Borreliosis / IgM SIEMENS		12			12		2	10		12
IFI Borrelia mosaïque IgM BIO-ADVANCE (Euroimmun)		1			1			1		1
Liaison Borrelia IgM II DIASORIN	1*	46	1*		48	12	3(2*)	32		47
Liaison Borrelia IgM quant DIASORIN		14			14	3		13		16
Lyme Sign duo IgG+IgM VedaLab		1	1		2	1		1		2
Platelia Lyme IgM BIORAD		1			1			1		1
RecomWell Borrelia IgM DIASORIN (Mikrogen)		2			2			2		2
Vidas Lyme IgG BIOMERIEUX erreur saisie?		2			2					
Vidas Lyme IgM BIOMERIEUX		153	2*		155		2*	151		153
Réactif non précisé								2		2
Total	1	253	4	1	259	17	7	232	2	258

# Conclusions dépistage IgG / IgM

- ◆ Les résultats sont corrects sur l'échantillon L1 (NEG) quel que soit le réactif (IgG et IgM)
- ◆ Les résultats sont corrects pour l'échantillon L2 (POS) quel que soit le réactif (IgG et IgM)
- ◆ Pour les réactifs DIASORIN: un nombre de résultats douteux élevés en dépistage IgM sur L2 car les signaux se situent autour du cut-off des réactifs (hypothèse formulée par le fabricant qui a testé les échantillons CNQ 2017)

# Conclusion en fonction du réactif de dépistage utilisé (IgG totales)

Réactif Ig totales	Echantillon L1 : Négatif			Echantillon L2 : Positif		
	Douteux	Positif	Total	Négatif	Positif	Total
Lymetop BIOSYNEX		2	2	1	1	2
Réactif non précisé	1	1	2		2	2
Total	1	3	4	1	3	4

Le réactif Biosynex Lymetop n'est plus commercialisé depuis le 1 janvier 2018

# Conclusion en fonction du réactif utilisé (IgG / IGM) confirmation

Réactif IgG : confirmation	Douteux	Négatif	Positif	Total
Borrelia Europe LINE plus TpN17 IgG INGEN (VIROTECH)			3	3
Borrelia LINE IgG Dot Blot INGEN (VIROTECH)			1	1
Euroline-RN-AT anti Borrelia IgG BIO-ADVANCE (Euroimmun)			15	15
Euroline-WB anti Borrelia IgG BIO-ADVANCE (Euroimmun)			34	34
LYMECHECK Optima IgG et IgM BIOSYNEX	2	1	22	25
RecomLine Borrelia IgG DIASORIN (Mikrogen)			7	7
ViraStripe Borrelia Dot blot IgG SERVIBIO (Viramed)			3	3
réactif non précisé			1	1
<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>86</b>	<b>89</b>
Réactif IgM : confirmation	Douteux	Négatif	Positif	Total
Borrelia Europe LINE plus TpN17 IgG INGEN (VIROTECH) ??			1	1
Borrelia LINE IgM Dot Blot INGEN (VIROTECH)			1	1
Euroline-RN-AT anti Borrelia IgM BIO-ADVANCE (Euroimmun)			13	13
Euroline-WB anti Borrelia IgM BIO-ADVANCE (Euroimmun)	2	3	27	32
LYMECHECK Optima IgG et IgM BIOSYNEX		6	18	24
RecomLine Borrelia IgM DIASORIN (Mikrogen)		1	3	4
ViraStripe Borrelia Dot blot IgM SERVIBIO (Viramed)			3	3
réactif non précisé			1	1
<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>10</b>	<b>67</b>	<b>79</b>

# Conclusion en fonction du réactif utilisé (IgG / IGM) confirmation

- ◆ Les résultats sont corrects pour la confirmation IgG
- ◆ Pour la confirmation IgM, 10 faux négatifs relevés sur 79 résultats, concernant 3 réactifs différents :
  - Investigations en cours
    - ❖ Les 3 industriels concernés rendent des résultats conformes à ceux attendus
    - ❖ Hypothèses possible
      - instabilité de la conservation de l'échantillon
      - anomalie de la procédure, de la lecture visuelle,
      - signal proche du cut-off
- ◆ Consolidation des résultats après envoi des rapports aux LBM (confirmation des erreurs de saisie, autres difficultés de manipulation ...)

# CNQ 2017

- ◆ Les résultats de l'opération de CNQ 2017 ne révèlent pas d'anomalie majeure :
  - Résultats cohérents avec ceux du CNQ 2014
  - Retour des LBM après restitution des résultats nécessaire pour clôturer l'évaluation
- ◆ Un rapport de cette opération sera mis en ligne fin 2018-début 2019

### **Avertissement**

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'Etat).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis-à-vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.

### **Warning**

- Link of interest: employee of ANSM (State operator).
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.