



Directives techniques

concernant

la procédure d'autorisation des tests de diagnostic vétérinaire utilisés dans le cadre de la lutte officielle contre les épizooties et dans la surveillance des épizooties

du 2 avril 2007 (version rev. 05.12.2011 ; version avec adaptations rédactionnelles du 15.03.2016)

Office fédéral de la sécurité alimentaires et des affaires vétérinaires (OSAV),

vu les articles 130, alinéa 3, 297, alinéa 1, lettre c et 312, alinéa 6 de l'ordonnance du 27 juin 1995 sur les épizooties (OFE; RS 916.401),

édicte les

directives

suivantes:

I. Définitions, synonymes, abréviations

- RQ Requérant
- Lab. réf. Laboratoire de référence
- C TG Collaborateur/trice du santé animale de l'OSAV
- Robustesse : La robustesse d'une méthode d'analyse montre dans quelle mesure elle reste stable par rapport à des modifications des paramètres d'application et indique quelle est sa fiabilité dans des conditions normales d'utilisation.
- Test de stabilité Test permettant d'obtenir des informations sur la conservation du test dans les conditions de conservation définies
- Sensibilité analytique : correspond à la plus faible concentration décelable
- Spécificité analytique : mesure des résultats faussement positifs dus à des réactions croisées
- Sensibilité diagnostique (%) : mesure de la probabilité de déceler correctement les résultats véritablement positifs
- Spécificité diagnostique (%) : mesure de la probabilité de déceler correctement les résultats véritablement négatifs
- Test de diagnostic vétérinaire : syn. test, système de test, kit de test
- Répétabilité : mise en évidence du degré de concordance d'un résultat
- CDL : Centrale de l'OSAV pour les diagnostics de laboratoire

II. Champ d'application

1. Les systèmes de tests doivent être au bénéfice d'une autorisation de l'OSAV lorsqu'ils sont utilisés pour :
 - 1.1 prouver l'absence d'une épizootie (contrôles par sondage),
 - 1.2 des programmes de lutte à l'échelle nationale ou
 - 1.3 des programmes de surveillance ordonnés par l'autorité.
2. Pour toutes les épizooties qui ne sont pas concernées par les points 1.1 à 1.3, les laboratoires agréés choisiront de préférence des tests qui ont été autorisés dans un autre pays (Allemagne par exemple) ou par une organisation internationale (OIE). Une liste des tests autorisés régulièrement actualisée par le Service allemand d'homologation est disponible sur la page d'accueil de l'Institut Friedrich Löffler sous [http://www.fli.de/de/service/zulassungsstelle-des-fli/ \(en allemand\)](http://www.fli.de/de/service/zulassungsstelle-des-fli/)
L'Office international des épizooties (OIE) publie la liste des systèmes de tests certifiés sous <http://www.oie.int/doc/ged/D4844.PDF>.
3. Sont soumis à autorisation les kits de test prêts à l'emploi utilisés pour la mise en évidence d'anticorps et d'antigènes par une technique immunologique ou de biologie moléculaire.
4. Les lots de kits de test autorisés ne sont en général pas soumis à des contrôles réguliers. Mais l'OSAV peut prévoir dans la décision d'homologation du kit de test que pour chaque lot distribué en Suisse une documentation sur les contrôles de la qualité spécifiques au lot soit remise à la Centrale de l'OSAV pour les diagnostics de laboratoire (CDL).
5. Les tests « maison » développés par un laboratoire de référence et non commercialisés (protocoles « maison ») qui sont agréés par l'OSAV pour le diagnostic des épizooties peuvent être autorisés pour autant qu'ils aient été validés et admis dans le champ d'activité du laboratoire accrédité selon la norme ISO/IEC 17025.
6. S'il n'existe aucun test autorisé pour une utilisation donnée, il faut faire appel à l'expertise du laboratoire de référence pour l'agrément d'un test.

III. Procédure d'autorisation des tests de diagnostic vétérinaire

EXIGENCES POSEES AU REQUERANT / FABRICANT DU TEST

7. Le fabricant du test doit prouver qu'il dispose d'un système de management de la qualité (certification, par exemple).
8. La demande d'autorisation d'un test de diagnostic vétérinaire pour l'utilisation susmentionnée ainsi que la documentation correspondante doivent être remises en double exemplaire à :

Office fédéral de la sécurité alimentaires et des affaires vétérinaires
Centrale des diagnostics de laboratoire
Schwarzenburgstrasse 155
3003 Berne
9. La demande d'autorisation d'un test de diagnostic vétérinaire doit mentionner les données suivantes:
 - 9.1 nom et adresse du requérant/distributeur/fabricant
 - 9.2 nom du test (y compris sa dénomination abrégée)
 - 9.3 une description du champ d'application du test (mise en évidence d'anticorps ou d'antigènes), de l'agent infectieux recherché, de l'échantillon approprié et de l'espèce animale chez laquelle l'agent infectieux est à rechercher

Documentation complémentaire (informations détaillées à fournir sont mentionnées à l'annexe 2):

- 9.4 Mode d'emploi

- 9.5 Données sur la stabilité et les conditions de conservation du kit et des réactifs
- 9.6 Identification (étiquetage)
- 9.7 Documentation relative à la validation

La documentation relative à la validation doit contenir au moins les informations suivantes:

- Essais démontrant la répétabilité du test
- Preuve de la robustesse du test
- Détermination de la sensibilité et de la spécificité analytiques;
- Informations sur le spectre du test (souches de l'agent infectieux, espèces animales, par exemple)
- Détermination de la sensibilité et de la spécificité diagnostiques; sur la base de données statistiques évaluables (nombre d'échantillons), description du Gold Standard utilisé;
- Description de l'origine des échantillons analysés et de la détermination du statut de l'échantillon;
- Les résultats d'études de terrain sont souhaitables dans tous les cas;

Sur demande:

- 9.8 Exemplaies du test (destinés au laboratoire de référence)

Pour la documentation des tests utilisés en biologie moléculaire, il est en outre utile de consulter les directives du FLI relatives à l'autorisation des tests de diagnostic par PCR en Allemagne. Elles sont disponibles sur la page Internet suivante :

http://www.fli.de/fileadmin/FLI/Service/Zulassungsstelle/deutsch/13_d_PCR_Richtlinien.pdf (en allemand).

L'OIE publie de plus des lignes directrices pour la validation des procédures de diagnostic vétérinaire sous http://www.oie.int/fileadmin/Home/fr/Health_standards/tahm/1.01.05_VALIDATION.pdf

EXIGENCES RELATIVES À LA VERIFICATION (VERIFICATION DE PLAUSIBILITE) PAR L'OSAV

- 10. La CDL effectue l'expertise de la demande d'autorisation (plausibilité) et la vérification de l'exhaustivité de la documentation fournie.
- 11. Le deuxième exemplaire de la documentation remise est transmis au laboratoire de référence compétent.
- 12. Si des points ne sont pas clairs ou que la documentation fournie est incomplète, le requérant est contacté pour lui demander de fournir les données manquantes.
- 13. L'OSAV, d'entente avec le laboratoire de référence compétent, fixe les éléments principaux de la vérification ultérieure. En fonction de la suite de la procédure, quelques exemplaires du système de test sont demandés au fabricant afin que le laboratoire de référence puisse effectuer une vérification pratique.

EXIGENCES RELATIVES À LA VERIFICATION PAR LE LABORATOIRE DE REFERENCE

- 14. L'expertise de la documentation de validation et, d'entente avec l'OSAV, une vérification pratique du test sont effectuées dans le laboratoire de référence responsable du diagnostic de l'épizootie.
- 15. Au cas où une documentation supplémentaire de la part du fabricant serait nécessaire à l'évaluation finale de la documentation de validation, le laboratoire de référence la demande au requérant et en informe l'OSAV par écrit.
- 16. La vérification pratique est effectuée principalement en fonction de la problématique et des besoins épidémiologiques sur le plan suisse. Dans ce cadre, les études de validation déposées par le fabricant sont prises en compte.

AVIS DU LABORATOIRE DE RÉFÉRENCE

17. Le laboratoire de référence transmet à l'OSAV un avis écrit concernant l'autorisation demandée.
18. Cet avis comporte:
 - 18.1 une évaluation des données fournies concernant le test
 - 18.2 une estimation des études de validation
 - 18.3 les résultats de la vérification pratique si elle a été effectuée ainsi que
 - 18.4 la recommandation d'accepter ou de refuser l'autorisation demandée.

DURÉE DE LA PROCÉDURE D'AUTORISATION

19. La durée normale de la procédure d'autorisation est fixée à 3 mois, à condition que toutes les informations requises aient été remises et que la procédure n'ait subi aucun retard.

IV. Décision d'autorisation et rédaction du rapport

20. L'OSAV statue sur la demande d'autorisation lorsqu'il aura reçu l'avis du laboratoire de référence.
21. L'autorisation n'est pas octroyée si l'examen formel et/ou pratique du test de diagnostic vétérinaire révèle que le test n'est pas approprié à l'emploi auquel il est destiné („fit-for-purpose“). Si la demande d'autorisation ne peut être acceptée, l'OSAV informe le requérant par écrit des motifs du rejet de sa demande avant de lui adresser la décision définitive. Le requérant peut réagir aux motifs de refus dans un délai de 30 jours à compter de leur réception et remettre éventuellement à la CDL de nouveaux documents ou de nouvelles connaissances.
22. La décision d'autorisation est transmise au requérant par écrit et en courrier recommandé.
23. Une facture est adressée au requérant pour le paiement des émoluments perçus par l'OSAV pour la décision d'autorisation, conformément à l'article 3 de l'ordonnance du 30 octobre 1985 concernant les émoluments perçus par l'Office vétérinaire fédéral (OEmol-OSAV ; RS 916.472).
24. L'autorisation du test a une durée de validité limitée à 5 ans. Le requérant doit demander **une** prolongation de l'autorisation avant l'échéance de sa durée de validité. L'OSAV peut dans certaines circonstances faire dépendre la prolongation d'une nouvelle autorisation. La demande formelle de prolongation de l'autorisation du kit de test pour le diagnostic officiel d'une épizootie en Suisse doit comporter un résumé des modifications apportées au kit de test au cours des cinq dernières années.
25. Le requérant est tenu d'informer sans retard la CDL des problèmes survenus dans le contrôle interne ou externe des lots de kits de test.
26. Les modifications de nature purement formelle (étiquetage, mode d'emploi) doivent être annoncées par écrit à la CDL. Toute modification de la conception du test, des réactifs ou de la procédure d'exécution du test (durées ou températures d'incubation) doit être préalablement approuvée par l'OSAV. S'il souhaite apporter des changements dans la fabrication du test, le requérant doit remettre des données à l'OSAV qui attestent que ces changements n'altèrent pas les spécifications du test. L'OSAV d'entente avec le laboratoire de référence décide s'il est nécessaire de procéder à une nouvelle autorisation. Des modifications importantes du test lui-même doivent dans tous les cas être soumises à une nouvelle vérification.

V. Publication des tests de diagnostic vétérinaire autorisés par l'OSAV

27. Si le test remplit les exigences fixées, il est intégré dans la liste des tests autorisés par l'OSAV. Cette liste est régulièrement actualisée en cas de modifications et publiée sur le site internet de l'OSAV.

VI. Entrée en vigueur

Ces directives entrent en vigueur le 01.01.2012.

Berne, le 05.12.2011

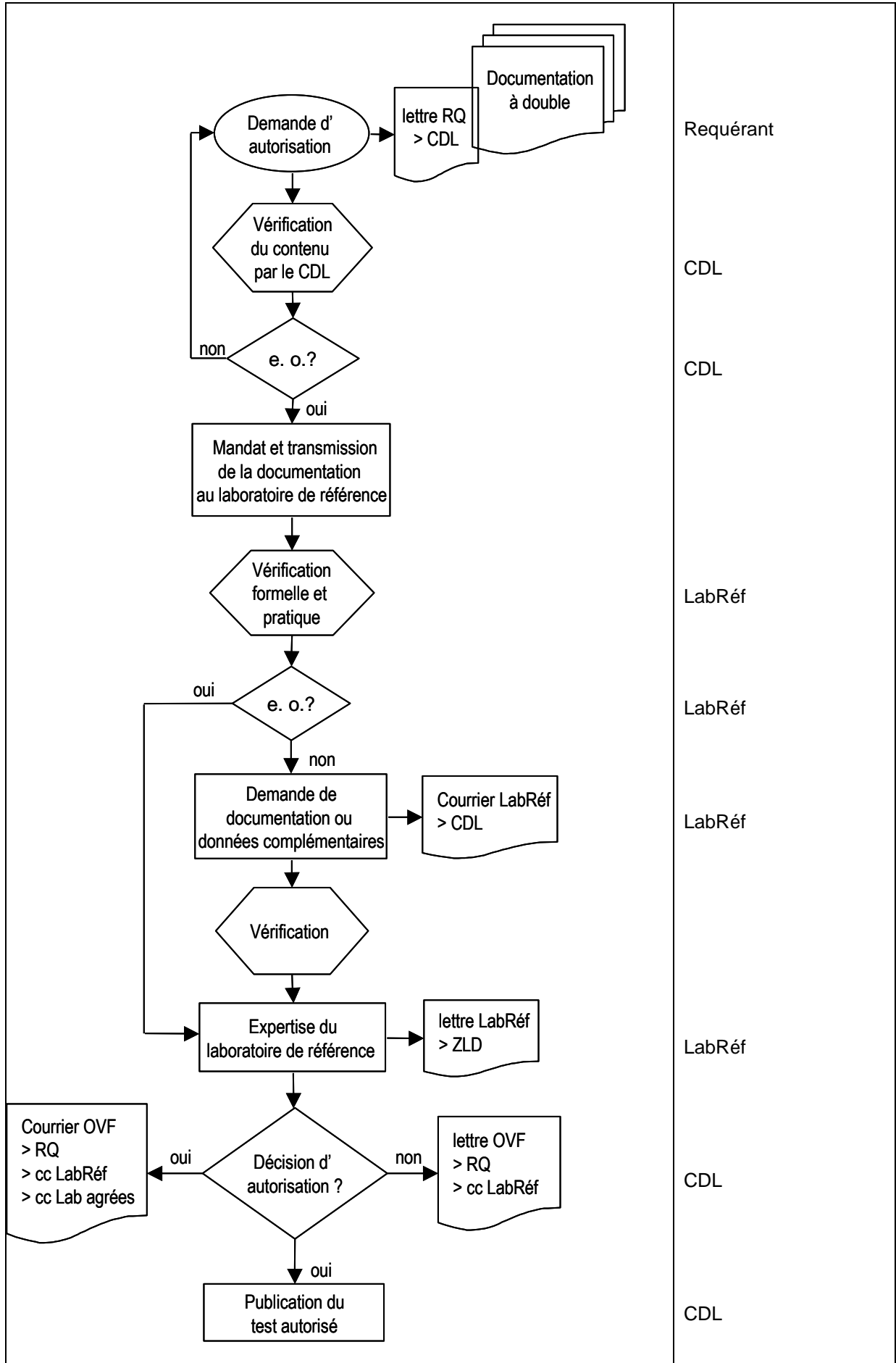
OFFICE VETERINAIRE FEDERAL

Annexes:

Annexe 1: Procédure d'autorisation des tests de diagnostic vétérinaire (diagramme)

Annexe 2: Exigences minimales que les documents de validation doivent remplir

Annexe 1: Procédure d'autorisation des tests de diagnostic vétérinaire



Annexe 2: Exigences minimales que les documents de validation doivent remplir

Sauf exigences formulées spécifiquement par le laboratoire de référence, les présentes exigences minimales sont applicables au dossier de validation à remettre pour l'autorisation des tests de diagnostic vétérinaire.

1. Généralités

- 1.1. Le **champ d'application du test de diagnostic pour lequel l'autorisation est demandée** doit être décrit avec précision.
- 1.2. Le **mode d'emploi / le protocole de test** doit être décrit de manière compréhensible. Si ce mode d'emploi ou protocole de test n'existe pas dans une des langues officielles suisses (allemand, français, italien), il faut remettre au moins une version en anglais.
- 1.3. Le dossier doit contenir **les documents de validation** pour tous les **types d'échantillon** (sérum, plasma, lait, fèces, organes) qui peuvent être utilisés pour le diagnostic **et pour toutes les espèces animales** chez lesquelles le test peut être pratiqué. **Le type d'échantillon** prévu pour le test doit être suffisamment caractérisé : il faut mentionner la nature et l'origine des échantillons, l'âge et du statut immunitaire des animaux.
- 1.4. Si le test pour lequel l'autorisation est demandée est mis en parallèle avec **un test comparatif ou un test de référence**, ce dernier doit être décrit de manière suffisante (méthode standard, publication, etc.). Attention : lors de la détermination de la sensibilité et de la spécificité, on établira un parallèle avec le même test de référence.
- 1.5. Il faut joindre au dossier **les données brutes** (par exemple valeurs de DO mesurée, cycle seuil de la PCR) des essais. En général, il ne suffit pas de fournir seulement l'interprétation d'un résultat positif ou négatif.
- 1.6. Exigences supplémentaires pour les tests de diagnostic vétérinaire destinés à détecter des acides nucléiques:
 - 1.6.1. Les méthodes d'extraction doivent correspondre aux méthodes standards habituelles. Elles seront soumises à autorisation si elles sont un élément constitutif du kit.
 - 1.6.2. Contrôle de l'inhibition: outre un échantillon témoin positif et un échantillon témoin négatif, il faut intégrer au moins un échantillon témoin interne qui signale une possible inhibition de la PCR.
 - 1.6.3. Contrôle de l'extraction: un échantillon témoin séparé pour l'extraction est recommandé dans tous les cas et peut être exigé pour certains champs d'application (p. ex. tests PCR pour la détection du virus de la diarrhée virale bovine).

2. Propriétés analytiques du test

Le requérant doit fournir des données sur la répétabilité, la stabilité et (pour les méthodes PCR notamment) sur la robustesse du test.

2.1. Répétabilité

Les analyses sur au moins 3 échantillons (un échantillon fortement positif, un échantillon faiblement positif, un échantillon négatif) doivent être répétées tant par un test dans les plaques que par des essais (tests) entre les plaques et les résultats doivent être comparés en calculant le coefficient de variance (CV%). Les échantillons sont au moins utilisés deux fois. Il faut présenter les résultats de 2 essais au moins effectués à des dates différentes.

2.2. Stabilité

- Il faut indiquer les conditions de conservation du kit de test (température et durée).

- Il faut fournir les données de stabilité d'au moins deux lots de fabrication qui illustrent que le test est stable durant toute la durée de conservation recommandée par le fabricant.

2.3. Informations sur la robustesse du test

Des facteurs externes susceptibles d'influencer le résultat du test sont-ils connus ?

- Est-ce que des échantillons hémolytiques par exemple influencent la performance des tests immunologiques?
- Quels effets ont les contaminations et les matrices critiques sur la performance des tests PCR?

2.4. Sensibilité analytique

Pour la détermination de la sensibilité analytique (= seuil de détection) sont appropriés:

- Pour les tests sérologiques, les séries de dilution de sérums de référence connus (dilution au point final) ou des données sur l'analyse d'échantillons indicateurs de l'évolution de la maladie après infection expérimentale ou vaccination.
- Pour les kits de détection d'acides nucléiques, des informations sur la quantité minimale d'analyte détectable à l'aide de fragments PCR clonés (comme ADN plasmidique ou ARN synthétisé *in-vitro*) avec un nombre de copies ou une quantité d'agent infectieux connus.

2.5. Spécificité analytique

- Il existe des informations permettant de se prononcer sur les réactions croisées (micro-organismes, analyte) avec d'autres agents pathogènes impliqués dans le diagnostic différentiel.
- Il existe en outre des données qui décrivent le spectre de détection du test. Déterminer et délimiter ce spectre par rapport aux sous-types, sérotypes ou génotypes connus.

3. Sensibilité diagnostique & spécificité diagnostique

- Dans quelle institution les analyses ont-elles été effectuées?
- Comment le statut infectieux de la population contrôlée a-t-il été déterminé? Il faut fournir, si possible, une comparaison avec un autre test bien caractérisé ou un calcul avec une méthode sans le gold standard.
- Est-il nécessaire selon les circonstances d'analyser des échantillons de différentes classes d'âge (de la population cible)?
- Les analyses d'échantillons prélevés sur le terrain sont dans tous les cas à préférer à celles d'échantillons prélevés sur des animaux de laboratoire (infection expérimentale; vaccination).

Le nombre d'échantillons pour évaluer la sensibilité et la spécificité diagnostiques dépend fortement des conditions épidémiologiques. On admet en général comme valeur indicative:

- Pour les systèmes de test sérologiques : les résultats d'analyse d'environ 150 échantillons individuels bien caractérisés positifs à la recherche des anticorps (y compris sérums faiblement positifs) et de 300 échantillons individuels négatifs.
- Pour les tests de détection de gènes spécifiques d'un agent infectieux : les résultats concernant 150 échantillons individuels positifs et 150 échantillons individuels négatifs.

Les analyses sur des échantillons prélevés sur le terrain seront préférées aux analyses d'autres échantillons. Si on ne dispose pas d'échantillons prélevés sur le terrain, on pourra utiliser des échantillons prélevés sur des animaux infectés ou vaccinés à titre expérimental ou des cultures d'agents infectieux et des échantillonsensemencés.