**Compte rendu de la réunion du 3 mai 2018 du GT RFSA « Réactifs rapides »**

Participants : Marie Anne BARTHELEMY (SIMV), Béatrice BLANCHARD (SIMV/ Adiagène), Virginie CATINOT (Allice /LNCR), Serge LETERME (SIMV/IDEXX), Claire MILARD (ADILVA), Astrid MOUTON (SIMV/Thermo Fisher Scientific), David NGWA MBOT (GDS France), Stephanie Philizot (SNGTV), Bruno ROY (SIMV/BVT), Elisabeth VAUCLARE (SIMV/IDEXX), Caroline VISTE – MARTIN (DGAl), Philippe YVOREL (SIMV/ Adiagène),

Animation : Jaquemine VIALARD (Anses Niort)

**Point 1 : Nature des informations à destination des utilisateurs des réactifs**

*Support de discussion : Propositions d’items pour fiche technique tests rapides (cf. annexe 1)*

***CONSTATS***

* Mode d’emploi = document
  + Regroupant généralement des informations de base sur le mode d’utilisation du réactif ainsi que les éléments d’interprétation.
  + Relativement homogène entre les différents fabricants (descriptif des constituants du réactif, des différentes étapes de réalisation de l’analyse, des modalités de lecture du résultat et éléments relatifs à la sécurité par rapport aux produits contenus).
  + Mis à jour par intégration d’informations complémentaires à la demande des utilisateurs
  + Pouvant se présenter sous forme papier ou consultable via QR code. Format papier obligatoire dans certains pays.
* Absence de directive particulière sur le contenu d’un mode d’emploi qui accompagne un réactif (sauf cas particuliers des réactifs agréés pour lesquels les LNR peuvent donner des instructions aux fabricants)
* Compléments d’information /mode d’emploi disponibles auprès des fabricants, pour l’instant essentiellement sur demande
* Problèmes signalés par les utilisateurs répertoriés au niveau du système qualité du producteur (obligation de la norme ISO 9001) et font l’objet d’actions correctives et/ou préventives qui peuvent conduire à des modifications du mode d’emploi signalées directement sur le mode d’emploi ou par un sticker sur l’emballage. Pas particulièrement de communication active vers les utilisateurs/détenteurs de versions antérieures du réactif.
* Items listés (cf. annexe1) = Très grande quantité d’informations qui ne peuvent être regroupées dans un seul et même document (mode d’emploi)
* Souhait des utilisateurs de pouvoir disposer de données suffisamment documentées comme par exemple les conditions d’obtention des Se et Sp présentées, les conditions d’utilisation en fonction des matrices et l’impact éventuel sur la sensibilité, l’emploi possible pour d’autres espèces que celles ciblées habituellement (exemple animaux de parcs zoologiques), spécificités liées à un emploi en contexte réglementaire …
* Difficultés pour les producteurs de réactifs de pouvoir fournir des données sur les performances des tests en fonction des différents contextes épidémiologiques possibles d’utilisation (prévalence , variabilité des souches circulantes, …) mais certaines informations sur les performances indépendantes du contexte d’emploi pourraient être fournies ( i.e selon le type de matrice testée).
* Informations relatives au diagnostic expérimental (infos sur la maladie ou utiles pour l’interprétation du résultat obtenu – i . e dynamique réponse immunitaire ou excrétion) - sont plus du ressort des organismes de formation des utilisateurs (initiale ou continue via SNGTV, AFVAC … ).

***avis du GT ET PROPOSITIONS***

* Faire figurer sur le **mode d’emploi** tout ce qui est permet la **réalisation de l’analyse** dans les meilleures conditions,
* Rendre disponible sous la forme d’une **fiche technique ou d’information** tout ce qui peut permettre à l’utilisateur d’**évaluer la valeur du résultat obtenu**.
* Proposer un trame de présentation des données figurant sur cette fiche technique ou d’information, en s’inspirant de documents normatifs (i.e. NFU 47-301 – dossier de présentation pour le contrôle des réactifs biologiques utilisés dans le domaine de la santé animale,
* Concernant **l’évaluation de la fiabilité des informations** mises à disposition des utilisateurs, plusieurs pistes envisageables et non exclusives l’une de l’autre :
  + 1ère possibilité : l’existence d’un processus certifiant ou labellisant, garant de la confiance que l’utilisateur peut avoir envers le réactif visé ; Ce type de dispositif suppose l’existence d’un tiers chargé :
    - de faire l’analyse des informations fournies par le producteur de réactif (« contrôle documentaire ») ,
    - et, s’il en a les moyens, de réaliser des vérifications des allégations du fabricant ;

Obligation pour le tiers en charge de ces opérations de présenter des garanties d’indépendance, de neutralité et d’engagement de respect des règles de confidentialité et d’être en capacité d’assumer la responsabilité de la délivrance du « label » 🡪 Etat, organisme certificateur reconnu (type AFNOR) ou organisme mandaté pour réaliser ce type de prestations pour le compte des producteurs de réactifs et des utilisateurs et présentant les garanties attendues

* + 2è possibilité : Evaluation réalisée par l’utilisateur final lui-même, au besoin en s’appuyant sur des documents d’information sur le diagnostic expérimental des maladies concernées mises à disposition par des organismes techniques. Cette modalité sous-entend un minimum de formation initiale et continue sur le diagnostic de laboratoire, ainsi qu’une mise à disposition sans réserve par le producteur du réactif des informations demandées par l’utilisateur du réactif.
* Concernant **la réactovigilance** sur ce type de réactifs : intérêt de réfléchir au moyen de compiler l’ensemble des remontées terrain (expériences, problèmes …), mais comment ensuite en assurer la rediffusion vers les utilisateurs finaux ?
* Veiller à ne pas mettre en place des exigences spécifiques disproportionnées par rapport à la valeur du marché, mais intérêt aussi de construire collégialement un dispositif prenant en compte l’ensemble des intérêts (du fabricant jusqu’au payeur de l’analyse) et susceptible de constituer un modèle au niveau européen.

**Point 2 : Utilisation des réactifs rapides dans des contextes réglementaires (DS1 ou DS2)**

*Support de discussion : Exemples de réactifs rapides (type immunochromatographie ou SNAP) commercialisés ou en développement (publications scientifiques). (cf. annexe 2) : A noter les maladies ciblées incluant des DS1, approche soit directe - recherche d’antigène - soit indirecte - recherche d’anticorps , la diversité des matrices utilisées*

Les réflexions du GT sont consignées dans le tableau ci-dessous :

|  |  |
| --- | --- |
| Contextes potentiels d’emploi | Avis du GT |
| Qualification/certification de cheptel | Nécessite d’avoir le même niveau de garanties par comparaison avec des analyses effectuées en laboratoires agréé : Outils validés par un laboratoire de référence + réalisation de l’analyse selon norme 17025) (principal facteur limitant)  ***Inenvisageable*** |
| Aide au diagnostic différentiel et lancement d’alertes /notamment vis-à-vis des DS1 (i.e influenza, FA, PPC ou PPA) et | Intérêt pour la mise en place rapide des premières mesures de biosécurité et pour pondérer le sentiment d’injustice lié au blocage d’exploitation induit par une suspicion clinique ;  Utilisateurs potentiels: Vétérinaires, techniciens d’élevage notamment en filières d’élevage industriel  Résultats devant obligatoirement confirmés par un laboratoire agréé utilisant des réactifs agréés.  Intérêt d’une surveillance de l’utilisation des tests mis à disposition des intervenants en élevage – Obligation de déclaration d’un résultat positif : cohérence avec obligation réglementaire en cas de DS1 - démarche assimilable à un autocontrôle en sécurité sanitaire des aliments  ***Elément complémentaire dans l’élaboration de la suspicion mais en aucun cas un élément décisionnel*** |
| Contrôles des mouvements d’animaux | Contexte export : contrôles au niveau des PIF «  au pied du camion » = intérêt éventuel dans un contexte de vérification de fraudes ou en cas de volonté d’accentuer l’épidémiosurveillance / agents exotiques menaçants -  Introductions dans les exploitations : Démarche pratiquée dans certains pays (i.e) BVD – Problème de traçabilité et d’indépendance de l’opérateur pouvant entacher la validité du résultat –  ***Problème majeur : Marché très limité impliquant un engagement financier des autorités sanitaires*** |
| Annulation de vente pour vice rédhibitoire | En particulier pour les maladies des carnivores, résultat d’un test rapide peut être un élément constitutif du dossier. Vis-à-vis d’un vendeur un peu réticent à reprendre l’animal, peut apporter un crédit supplémentaire à la suspicion portée sur des éléments cliniques.  ***Acceptabilité juridique de ce type d’analyse à évaluer*** |
| Surveillance de la faune sauvage captive ou non | Intérêt potentiel pour le développement de l’épidémiosurveillance participative (i.e implication plus forte des FDC ou des ONG de protection animale dans la surveillance de la tuberculose = tests sur lésions évocatrices ou sur déjections de blaireaux)  Intérêt dans l’assainissement d’une population infectée capture – test – abattage ou relâcher selon résultat du test) 🡪 meilleure acceptabilité sociétale / processus d’abattage systématique  ***Problème majeur : Marché très limité impliquant un engagement financier des autorités sanitaires*** |

Nécessité pour des tests utilisés dans ces contextes , de répondre à des **exigences de performances** calibrées, avec un bon compromis entre VPN et VPP et un différentiel de qualité avec les kits utilisés en laboratoire, le plus faible possible. Confirmation par un test agréé réalisé par une laboratoire agréé sur un prélèvement réalisé par un vétérinaire sanitaire.

Possibilité pour les producteurs de réactifs peuvent répondre à des exigences vis-à-vis de la sensibilité analytique, mais pas sur les aspects de valeurs prédictives

**Cas de dispositifs autonomes** (i.e capteurs à la ferme) : Pourraient constituer des systèmes intéressants sur le plan de la surveillance en continu (lanceurs d’alerte). Validité de tels dispositifs pour la délivrance de certification envisageable à condition de répondre aux exigences appliquées aux systèmes d’analyse en laboratoires. Point d’attention important : **Clarifier la propriété des données générées** entre le développeur du dispositif, l’éleveur et le gestionnaire des DS détectés

ANNEXE 1 Liste des items d’intérêt pour les utilisateurs

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Catégorie d'informations** | **Nature des informations** | **Commentaires / précisions** | **Propositions /remarques des membres du GT** |
| Mode d'emploi | Mode opératoire illustré | Indication de la quantité ~~minimale~~ de matrice nécessaire pour faire l'analyse | Quantité nécessaire, qualité nécessaire, type de matrice, conservation de la matrice ; Préciser les conditions de prélèvements (Type de contenant, matériel de prélèvement,…) et de conservation des échantillons. Préciser les points critiques susceptibles. Au dessus du mode d'emploi un résumé des points d'alerte mis en évidence dans le détail développé dans la suite de la notice. Dans le mode d'emploi: nature des matrices utilisables avec référence à l'iten "performances/ type de matrices" pour le détail, alertes si certaines matrices impactent fortement les résultats. règles de prélèvement et de conservation des matrices. guide de lecture avec échelles colorimétriques, temps de lecture et effet des dépassement (avec références à "conditions limites d'emploi) pour le détail. |
| Informations sur le fabricant et sur les référentiels de fabrication | Certification ISO 9001 OU ~~et~~ autres, référentiel suivi (normes afnor , ….) |  | preuve de qualité de fabrication |
| Description et Principe du test | Nature des marqueurs détectés (Ag, Ac,…)/Méthode utilisée ( immunochromatographie) |  |  |
| Composition du kit | Réactifs du kit | Composants/Conservation |  |
| Informations sur la maladie et sur le diagnostic expérimental (Informations utiles à l'interprétation du résultat d'analyse) | Durée d'incubation, durée de la phase symptomatique, principaux symptômes -Existence de types, sous types , sérovars et impact sur le diagnostic expérimental - dose infectante | Une présentation sous forme d'un chronogramme de ces informations pourrait être conseillée | Les laboratoires ne sont pas les mieux placés pour fournir ces informations " génériques"qui sont plutôt de la prérogative des structures techniques vétérinaires. L'initiative de QUALITEVET qui travaille sur les bonnes pratiques de biologie pourrait être une possibilité pour accéder à ces informations maladies. Préciser peut être également dans ce chapitre les différents tests de diagnostic existants (ELISA/SN/PCR…) pour orienter en cas de résultats suspects ou positifs Nombre d'animaux à tester pour les pathologies de groupe en fonction de la prévalence supposée et caractéristiques de ces animaux (ex animaux hyperthermiques non malades pour les pathologies respiatoires) - Variations de la performance du tests au cours du chronogramme |
| Durée d'excrétion de l'agent pathogène et matières virulentes - Niveau d'excrétion en fonction des stades clinique et asymptomatique (existence d'un portage asymptomatique) - Caractère permanent ou intermittent de la présence de l'agent en fonction des matrices testées - |
| Eléments d'informations sur la cinétique des anticorps : Délai d'apparition des anticorps détectables par la méthode utilisée et durée de persistance |
| Informations épidémiologiques | Résultats d'enquêtes épidémiologiques ponctuelles avec précisions spatio-temporelles, données collectées en continu dans le cadre d'un observatoire avec résultats accessibles en ligne … | Oui |
| Performances du réactif | Sensibilité et spécificité diagnostique | Nature du test ou des tests utilisés pour la détermination du statut des animaux positifs ou négatifs utilisés pour le calcul des Se et Sp, Caractéristiques du panel d'échantillons ayant servi à l'évaluation de la SeD et de la SpD (nombre, origine géographique, stade évolutif de la maladie ou portage, souches infectantes), Informations sur les tests "de référence" ou de comparaison utilisés pour le la détermination du statut des animaux entrant dans le calcul des Se et Sp (méthode de comparaison ou méthode de référence) - Identité du ou des laboratoires ayant réalisé les analyses d'évaluation des performances - Analyse des défauts de sensibilité et de spécificité constatés - VPP et VPN si disponibles avec indications sur le contexte de de calcul (Prévalence) | La quantité d'informations demandées est trop important pour entrer sur une notice - info à mettre à dispo sur demande mais pas en systématique sur le mode d'emploi Préciser également le niveau de charge des échantillons utilisés. Estimer les intervalles de confiance. |
| Sensibilité analytique (limite de détection - détectabilité) | Signification / connaissance portage - maladie - dose infectante (test de diagnostic direct). | La quantité d'informations demandées est trop important pour entrer sur une notice - info à mettre à dispo sur demande mais pas en systématique sur le mode d'emploi Si quantification possible : Limite de quantification/linéarité à préciser? Comparaisons de méthodes? |
| Inclusivité - Exclusivité | Aptitude du test au dépistage des infections par les différentes souches - Description des antigénicités croisées connues - Résultats des tests avec des animaux infectés par des agents pathogènes apparentés à celui recherché (i.e même famille ou sous famille virale) ... | La quantité demandées est trop important pour entrer sur une notice - info à mettre à dispo sur demande mais pas en systématique sur le mode d'emploi oui ( Pour inclusivité : préciser la méthode utilisée pour connaitre le statut des échantillons constituant le panel testé. Pour l'exclusivité : tester également des agents pathogènes se trouvant dans la même niche écologique) |
| Répétabilité, reproductibilité intralaboratoire( fidélité intermédiaire), reproductibilité interlaboratoire | Coefficient de variation | La quantité d'informations demandées est trop important pour entrer sur une notice - info à mettre à dispo sur demande mais pas en systématique sur le mode d'emploi oui (Description du panel utilisé) et à réaliser sur les différentes matrices potentiellement utilisables et comparaisons |
| Loi dose effet ? |  | Réserve sur cette demande : La plupart des tests rapides sont de type POS ou NEG ("black or white"); un signal est détecté, l'échantillon est POS (ou NEG si competition). La linéarité de la réponse en fonction de la concentration de l'analyte est rarement bonne.Informations indispensables pour l'utilisateur du kit de diagnostic rapide. |
| Type de matrice pouvant être soumise à l'analyse | Matrices utilisables pour le diagnostic (classement par ordre de recommandation), variabilité des performances du test en fonction du stade évolutif - Possibilité ou non d'utiliser le test pour d' autres espèces susceptibles d'être infectée par le même virus, la même bactérie | Des données de validation doivent être fournies pour chaque matrice utilisable. En cas de performances différentes entre matrices, celles-ci doivent être indiquées pour les matrices respectives.Informations indispensables pour l'utilisateur du kit de diagnostic rapide. oui (De plus si le choix des échantillons suivant réglementations nationales, régionales ou locales en vigueur : à préciser) Animal vivant vs animal mort. Conservation des matrices. Règles de prélèvement |
| Précautions d'emploi (HS du manipulateur) | Protection de l'utilisateur - Modalités d'élimination des déchets | Protection de l'utilisateur - Elimination des déchets | utile ,réglementé oui (fournir fiches de données de sécurité) |
| Conditions limites d'emploi (Robustesse) | Température, hygrométrie, temps de contact, temps de lecture | Le protocole technique doit préciser clairement les conditions opératoires limites (valeur +/- écart tolérable). Proscrire l'emploi par exemple de "température ambiante" | utile, préciser limites et borner Résultats des tests de robustesse à préciser |
| Conditions de conservation du réactif | Température, lumière, hygrométrie … |  | indispensable |
|  | Contaminations | Définir les points critiques de la méthode susceptibles d'engendrer des phénomènes de contamination |  |
|  | Conduite à tenir en cas de résultats positifs ou ininterprétables? |  |  |
| Références bibliographiques |  | Utiles si facilement accessibles et réactualisées | Dispo sur demande, pas forcément nécessaire |

*Annexe 2 : Exemples de tests rapides disponibles pour la détection de DS pouvant faire l’objet de démarches réglementaires*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *Espèce* | *Agent pathogène* | *Type de diagnostic* | *Nature du ou des prélèvements* | *Statut \** |
| *Bovin* | *Tuberculose* | *Indirect* | *Sang total, sérum, plasma* | *C* |
| *Bovins* | *Tuberculose* | *Indirect* | *Sérum* | *P* |
| *Bovins* | *BVD* | *Direct* | *Sang total, sérum, plasma* | *C* |
| *Bovins, ovins, porcins* | *Fièvre aphteuse* | *Indirect* | *Sang total , sérum, plasma* | *C* |
| *Bv, petits ruminants, porc* | *Brucellose* | *Indirect* | *Sang total, sérum, plasma* | *P* |
| *Ruminants* | *Fièvre de la Vallée du Rift* | *Direct* | *Non disponible (Article non consultable en ligne)* | *P* |
| *Ruminants* | *tuberculose (M. bovis, M caprae)* | *Direct* | *Culture* | *P* |
| *Chat* | *FeLV* | *Direct* | *Sérum, plasma, sang total* | *C* |
| *Chat* | *FIV* | *Indirect* | *Sérum, plasma, sang total* | *C* |
| *Chat* | *Parvovirus (Typhus)* | *Direct* | *Fécès* | *C* |
| *Chien* | *Adénovirus 1 (Hep de rubarth)* | *Direct* | *Sécrétion oculaire ou nasale* | *C* |
| *Chien* | *Brucellose canine* | *Indirect* | *Sérum* | *P* |
| *Chien* | *Maladie de carré* | *Direct* | *Sécrétion oculaire ou nasale* | *C* |
| *Chien* | *Parvovirus* | *Direct* | *Fécès* | *C* |
| *Carnivores, faune sauvage* | *Rage* | *Direct* | *Broyat de cerveau* | *C* |
| *Faune sauvage (cervidés)* | *Tuberculose* | *Indirect* | *Sérum, plasma, sang total* | *C* |
| *Faune sauvage captive (éléphant)* | *Tuberculose* | *Indirect* | *Sérum, plasma, sang total* | *C* |
| *Faune sauvage (Blaireau)* | *Tuberculose* | *Direct* | *Feces* | *P* |
| *Porc* | *Grippe porcine* | *Direct* | *Sécrétion nasale et oculaire* | *C* |
| *Porc* | *Grippe porcine type H1,H3,N1, N2)* | *Direct* | *Sécrétion nasale et oculaire* | *C* |
| *Porc* | *Peste porcine classique* | *Direct* | *Formations lymphoides, foie,* | *P* |
| *Porcs* | *DEP* | *Indirect* | *Sérum* | *P* |
| *Porcs* | *SDRP* | *Indirect* | *Sérum* | *P* |
| *Volailles* | *Grippe aviaire* | *Direct* | *Fèces, écouvillon cloacal* | *C* |
| *Volailles* | *Grippe aviaire H5* | *Direct* | *Fèces, écouvillon cloacal* | *C* |
| *Volailles* | *Maladie de Newcastle* | *Direct* | *Ecouvillon cloacal, frottis de gorge, organes* | *C* |
| *Volailles* | *Salmonella enteridis* | *Indirect* | *sérum* | *P* |
| *Volailles* | *Salmonella typhimurium et enteritidis* | *Direct* | *Pas finalisé* | *P* |
| *Cheval* | *Grippe équine* | *Direct* | *Prélèvements nasaux pharyngés* | *P* |
|  |  |  | *P = publié* |  |
|  |  |  | *C= commercialisé* |  |