

# Tests de diagnostic de la COVID-19

Examen technique des tests sérologiques (tests ELISA, tests de détection d'antigènes et tests de détection d'anticorps)

Nom de l'instrument	ANTI-SARS-COV-2 ELISA (IGG)
Fabricant	EUROIMMUN MEDIZINISCHE LABORDIAGNOSTIKA AG
N° de demande	313727
Évaluateur de la DEM	Catherine Milley

	Directives	Acceptable	Commentaires
Description de l'instrument	<p><b>Type de technologie</b> : ELISA, flux latéral, détection d'antigènes, détection d'anticorps  <b>Utilisation prévue</b> : qualitative, quantitative  <b>Type d'échantillon/méthodes de prélèvement</b> : les données sur le type de prélèvement au bout du doigt doivent être retirées du mode d'emploi si cette méthode n'est pas utilisée aux points de service  <b>Milieu de dépistage</b> : laboratoire/point de service  <b>Instruments requis</b>  <b>Étalon et contrôles</b> (valeurs attribuées)  <b>Méthode de détection</b> : interférence avec la biotine?  <b>Source d'antigène</b> : de quoi s'agit-il et quelle est la source?</p> <p><b>Sérum du patient utilisé pour valider les tests</b> : nombre et variété de sérums (évaluation pendant l'examen).</p> <p><b>Déclaration d'utilisation prévue évaluée lors de l'examen</b></p>	Lacune	<p>ELISA Semi-quantitative IgG</p> <p>Échantillons : sérum et plasma (citrate, EDTA, héparine)</p> <p>Dans l'ensemble, peu de renseignements fournis en dehors du mode d'emploi. Des renseignements supplémentaires seront demandés.</p>
Sensibilité analytique	<p>Aucune limite de détection n'est requise pour les tests sérologiques. La sensibilité diagnostique démontrée dans les études cliniques est plus pertinente.</p> <p>Pour les tests de détection d'antigènes, une limite de détection est requise.</p> <p>La sensibilité analytique relative des tests ELISA peut être évaluée à l'aide d'une analyse de dilution limite qui indique la dilution du sérum dans lequel l'anticorps n'est plus détecté.</p> <p>Il faudrait le demander lors de l'examen préliminaire seulement si aucune donnée n'est fournie (qualité de l'information évaluée pendant l'examen).</p>	Lacune	La sensibilité analytique relative des tests ELISA peut être évaluée à l'aide d'une analyse de dilution limite qui indique la dilution du sérum dans lequel l'anticorps n'est plus détecté.
Valeur seuil	Comment la valeur seuil a-t-elle été établie?	Lacune	Fournir un résumé détaillé de l'étude de validation de valeur seuil pour justifier la valeur seuil alléguée.
Effet crochet	Applicable pour les tests immunométriques de type sandwich	Lacune	
Matrice de prélèvement	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Équivalence entre les types de prélèvements et les études d'équivalence de la matrice</b> : les points de service ont besoin de données concernant le type de prélèvement de sang capillaire au bout du doigt. Si aucune donnée n'est disponible pour chaque type de prélèvement, une étude d'équivalence des prélèvements est demandée.</li> <li>• <b>Validation d'anticoagulants</b></li> <li>• <b>Pour les tests de détection d'antigènes</b> : équivalence entre les écouvillons recommandée si toutes les études ont été effectuées avec un échantillon prélevé par écouvillonnage (cela pourrait être trop pour un arrêté d'urgence?)</li> </ul>	Lacune	
Interférences	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Substances endogènes</b>, y compris : Hb, bilirubine, protéines, TG, AHAM, FR, IgG totales, IgM totales. Pour les tests de détection d'antigènes, présentes naturellement dans les échantillons respiratoires ou introduites artificiellement dans la cavité nasale ou le nasopharynx.</li> <li>• <b>Substances exogènes</b> : médicaments courants</li> <li>• Réactivité croisée avec les microorganismes pathogènes et commensaux non ciblés : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Coronavirus humain 229E</b></li> <li>• <b>Coronavirus humain OC43</b></li> <li>• <b>Coronavirus humain HKU1</b></li> <li>• <b>Coronavirus humain NL63</b></li> <li>• <b>Coronavirus du SRAS</b></li> <li>• <b>IgG ou IgM du SRAS-CoV-2</b></li> </ul> </li> </ul>	Lacune	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) (non essentiel)</b></li> <li>• Adénovirus (p. ex. C1 Ad. 71)</li> <li>• Métapneumovirus humain (MPVh)</li> <li>• Virus parainfluenza 1 à 4</li> <li>• Virus grippaux A et B</li> <li>• Entérovirus (p. ex. EV68)</li> <li>• Virus respiratoire syncytial</li> <li>• Rhinovirus</li> </ul> <p>Interférence microbienne par d'autres agents pathogènes courants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Chlamydia pneumoniae</i></li> <li>• <i>Haemophilus influenzae</i></li> <li>• <i>Legionella pneumophila</i></li> <li>• <i>Mycobacterium tuberculosis</i></li> <li>• <i>Streptococcus pneumoniae</i></li> <li>• <i>Streptococcus pyogenes</i></li> <li>• <i>Bordetella pertussis</i></li> <li>• <i>Mycoplasma pneumoniae</i></li> <li>• <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP)</li> <li>• <i>Candida albicans</i></li> <li>• <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> <li>• <i>Staphylococcus epidermidis</i></li> <li>• Rhinovirus <i>Staphylococcus salivarius</i></li> </ul> <p><b>Tests de détection d'antigènes</b> : une analyse in silico seule n'est pas acceptable. Si des tests humides sont également fournis, seuls les résultats des tests humides doivent être énumérés dans la notice d'accompagnement.</p> <p><b>Tests de détection d'anticorps : spécificité des classes</b> : pour le dosage des IgM, pour déterminer si la réactivité avec les IgG spécifiques du SRAS-CoV-2 pourrait interférer avec le dosage, et vice versa pour le dosage des IgG. Détection des anticorps totaux : la spécificité de la classe n'est pas requise.</p>		
Précision	Preuve de répétabilité	Lacune	
Séroconversion	Tests de panels de séroconversion, <b>si disponibles</b> . Veuillez fournir un rapport de test complet. Assurez-vous d'inclure des renseignements sur les panels de séroconversion proprement dits (comme la source et la validation des échantillons, y compris dans les panels), notamment le temps écoulé depuis l'infection représenté par chaque échantillon (délai de séroconversion). Veuillez décrire la source du panel.	Lacune	
Stabilité	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Description du plan de test de stabilité</li> <li>• Les études de stabilité des réactifs n'ont pas besoin d'être terminées au moment de la délivrance de l'<b>Arrêté d'urgence</b>, mais le plan d'étude doit être convenu lors de l'examen et les études de stabilité doivent commencer immédiatement après l'autorisation.</li> </ul>	Lacune	
Évaluation clinique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Au moins 50 échantillons cliniques positifs et 200 échantillons cliniques négatifs sont requis pour l'évaluation clinique.</li> <li>• <b>Utilisation prévue au point de service</b> : les données en matière de rendement sont nécessaires pour chaque type de prélèvement.</li> <li>• Choix du moment de la collecte d'échantillons positifs (moment de l'infection) si disponible : les échantillons positifs devraient comprendre des périodes d'infection de 4 à 10 jours et de 11 à 24 jours</li> </ul>	Lacune	
Point de service	Études hors laboratoire effectuées dans un environnement clinique par les utilisateurs prévus. Minimum de 9 opérateurs et questionnaire afin d'évaluer la clarté du mode d'emploi.	S.O.	
Étiquetage	Mode d'emploi Étiquettes de réactif  La déclaration d'utilisation prévue sera évaluée lors de l'examen.	O	Mode d'emploi fourni

Puisque la COVID-19 est une nouvelle maladie, plusieurs inconnus subsistent quant à la réponse anticorps et aux protéines cibles optimales à utiliser dans la conception de tests sérologiques. Pour bon nombre des questions ci-dessous, des déclarations ont été faites dans le mode d'emploi, mais aucune donnée probante (rapports scientifiques) n'a été présentée. Veuillez vous assurer de fournir les renseignements suivants :

1. Description complète de l'instrument comprenant les détails et une justification de sa conception et de votre sélection de l'ensemble des réactifs et des contrôles. Décrire tout antigène intégré dans la conception et fournir des renseignements sur sa source. Vous pouvez inclure toute la littérature pertinente à l'appui.
2. Votre étiquetage permet l'utilisation de différents types d'échantillons (sérum et plasma avec divers anticoagulants). Par conséquent, les données probantes que vous présentez à l'appui de votre instrument doivent inclure tous les types d'échantillons permis sur l'étiquette, ou vous devez démontrer que ces types d'échantillons sont équivalents. Assurez-vous que les données probantes fournies appuient l'équivalence de chaque type d'anticoagulant.
3. Limite de détection/rapport d'analyse de sensibilité, ou résumé détaillé des méthodes et des résultats.
4. Étude de l'effet crochet ou explication de la raison pour laquelle une telle étude n'est pas nécessaire dans votre plan.
5. Résumé détaillé de l'étude de validation de la valeur seuil pour justifier la valeur seuil alléguée.
6. Réactivité croisée/rapport d'études de spécificité analytique, ou résumé détaillé des méthodes et des résultats. Veuillez noter que des tests de réactivité croisée avec les anticorps contre les coronavirus humains 229E, OC43, HKU1 et NL63, ainsi que contre l'adénovirus (p. ex. C1 Ad. 71), le métapneumovirus humain (MPVh), les virus parainfluenza 1 à 4, les virus grippaux A et B, l'entérovirus (p. ex. EV68), le virus respiratoire syncytial et le rhinovirus sont attendus, et qu'une évaluation des agents pathogènes respiratoires courants (*Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Bordetella pertussis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Pneumocystis jiroveci* [PJP], *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermis*, *Staphylococcus salivarius*) est souhaitable.
7. Rapport d'étude de spécificité des classes d'anticorps ou résumé détaillé des méthodes et des résultats. Par exemple, pour le dosage des IgM, déterminer si la réactivité avec les IgG spécifiques du SRAS-CoV-2 pourrait interférer avec le dosage, et vice versa pour le dosage des IgG.
8. Tests d'interférence des substances endogènes (Hb, bilirubine, protéines, TG, AHAM, FR, IgG totales, IgM totales), et des substances exogènes (médicaments courants).
9. Rapports de rendement des études cliniques.  
La précision clinique doit être établie à l'aide d'échantillons humains provenant de patients ayant une infection à la COVID-19 confirmée par analyse microbiologique. Vous devez :
  - a. Inclure le nom et le fabricant du test RT-PCR utilisé pour caractériser les échantillons.
  - b. Démontrer la concordance clinique pour établir la sensibilité (concordance positive) et la spécificité (concordance négative) diagnostiques du test; des intervalles de confiance à 95 % doivent être fournis.
  - c. Indiquer clairement le moment de la collecte d'échantillons positifs (moment de l'infection), si disponible.
  - d. Fournir une ventilation de la sensibilité et de la spécificité du test pour chaque type d'échantillon. Il est également possible de présenter une étude d'équivalence des échantillons.
  - e. Fournir une justification statistique pour le nombre d'échantillons compris dans l'étude. Au moins 50 échantillons d'IgG positifs, 50 échantillons d'IgM positifs et 200 échantillons négatifs doivent être analysés. L'ensemble d'échantillons positifs doit inclure des échantillons pertinents provenant de la population cible pour appuyer l'utilisation prévue alléguée, notamment :
    - Échantillons au stade précoce d'apparition de la maladie
    - Échantillons au stade intermédiaire d'apparition de la maladie
    - Échantillons au stade de convalescence de la maladie
    - Échantillons provenant de patients ayant des symptômes graves
    - Échantillons provenant de patients ayant des symptômes légers
10. Tests de panels de séroconversion, si disponibles. Veuillez fournir un rapport de test complet. Assurez-vous d'inclure des renseignements sur les panels de séroconversion proprement dits, notamment le temps écoulé depuis l'infection représenté par chaque échantillon.
11. Preuve de répétabilité. Fournir des résumés détaillés de toutes les études de précision disponibles.

12. Stabilité (durée de conservation, expédition/transport et stabilité après ouverture).  
Veuillez décrire brièvement votre plan d'analyse de stabilité. Veuillez prendre note que les études de stabilité des réactifs n'ont pas besoin d'être terminées au moment de la délivrance de l'*Arrêté d'urgence*; cependant, le plan d'étude sera évalué lors de l'examen de votre demande, et les études de stabilité devront commencer au plus tard immédiatement après l'autorisation. Veuillez présenter l'allégation que vous faites relativement à la stabilité de votre instrument ainsi que la façon dont vous êtes parvenus à cette allégation.
13. Description du programme d'autorisation de mise en circulation des lots en place visant à garantir que chaque lot de production répond aux spécifications établies. Les renseignements requis incluent un protocole détaillé, une description du panel d'échantillons et une description claire des critères d'acceptation.