

**RÈGLEMENT D'EXÉCUTION (UE) 2022/1107 DE LA COMMISSION****du 4 juillet 2022****établissant des spécifications communes pour certains dispositifs médicaux de diagnostic in vitro de classe D conformément au règlement (UE) 2017/746 du Parlement européen et du Conseil****(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)**

LA COMMISSION EUROPÉENNE,

vu le traité sur le fonctionnement de l'Union européenne,

vu le règlement (UE) 2017/746 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et abrogeant la directive 98/79/CE et la décision 2010/227/UE de la Commission <sup>(1)</sup>, et notamment son article 9, paragraphe 1,

considérant ce qui suit:

- (1) Pour certains dispositifs médicaux de diagnostic in vitro de classe D qui relèvent du règlement (UE) 2017/746, il n'existe pas de normes harmonisées concernant certaines exigences établies à l'annexe I dudit règlement, et il y a lieu de répondre à des préoccupations de santé publique, car le risque lié à l'utilisation de ces dispositifs est important pour la santé publique et pour la sécurité du patient. Il convient donc d'adopter des spécifications communes pour ces dispositifs en ce qui concerne les exigences susmentionnées.
- (2) Le règlement (UE) 2017/746 remplace la directive 98/79/CE du Parlement européen et du Conseil <sup>(2)</sup>. Les spécifications techniques communes énoncées dans la décision 2002/364/CE de la Commission <sup>(3)</sup> pour certains dispositifs couverts par la directive 98/79/CE demeurent pertinentes. Dès lors, ces spécifications techniques communes ont été prises en considération et mises à jour, le cas échéant, afin de tenir compte de l'état de la technique.
- (3) Afin de permettre aux fabricants, autres opérateurs économiques, organismes notifiés et autres acteurs de s'adapter au présent règlement, et de veiller à sa bonne application, il convient de reporter son application. Toutefois, dans l'intérêt de la santé publique et de la sécurité du patient, les fabricants devraient être autorisés à se conformer librement aux spécifications communes prévues par le présent règlement avant sa date d'application.
- (4) Afin d'assurer en permanence un niveau élevé de sécurité et de performances des dispositifs, il devrait être prévu, en tant que mesure de transition, que les dispositifs qui sont conformes à la décision 2002/364/CE soient présumés conformes aux exigences en ce qui concerne certaines caractéristiques de performance énoncées à l'annexe I du règlement (UE) 2017/746 jusqu'à la date d'application du présent règlement.
- (5) Le groupe de coordination en matière de dispositifs médicaux a été consulté.
- (6) Les mesures prévues par le présent règlement sont conformes à l'avis du comité «Dispositifs médicaux».

A ADOPTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT:

*Article premier***Spécifications communes**

Le présent règlement établit des spécifications communes pour certains dispositifs médicaux de diagnostic in vitro de classe D en ce qui concerne les exigences concernant les caractéristiques de performance énoncées à l'annexe I, section 9.1, points a) et b), section 9.3 et section 9.4, point a), du règlement (UE) 2017/746.

<sup>(1)</sup> JO L 117 du 5.5.2017, p. 176.

<sup>(2)</sup> Directive 98/79/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 octobre 1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (JO L 331 du 7.12.1998, p. 1).

<sup>(3)</sup> Décision 2002/364/CE de la Commission du 7 mai 2002 portant spécifications techniques communes des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (JO L 131 du 16.5.2002, p. 17).

L'annexe I établit des spécifications communes pour les dispositifs couverts par les annexes II à XIII, comme indiqué dans cette annexe.

L'annexe II établit des spécifications communes pour les dispositifs destinés à la détection des antigènes de groupe sanguin dans les systèmes de groupe sanguin ABO, Rh, Kell, Kidd et Duffy.

L'annexe III établit des spécifications communes pour les dispositifs destinés à la détection ou à la quantification des marqueurs d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

L'annexe IV établit des spécifications communes pour les dispositifs destinés à la détection ou à la quantification des marqueurs d'infection par le virus de leucémie humaine à cellules T (HTLV).

L'annexe V établit des spécifications communes pour les dispositifs destinés à la détection ou à la quantification des marqueurs d'infection par le virus de l'hépatite C (VHC).

L'annexe VI établit des spécifications communes pour les dispositifs destinés à la détection ou à la quantification des marqueurs d'infection par le virus de l'hépatite B (VHB).

L'annexe VII établit des spécifications communes pour les dispositifs destinés à la détection ou à la quantification des marqueurs d'infection par le virus de l'hépatite D (VHD).

L'annexe VIII établit des spécifications communes pour les dispositifs destinés à la détection des marqueurs de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ).

L'annexe IX établit des spécifications communes pour les dispositifs destinés à la détection ou à la quantification des marqueurs d'infection par le cytomégalovirus (CMV).

L'annexe X établit des spécifications communes pour les dispositifs destinés à la détection ou à la quantification des marqueurs d'infection par le virus d'Epstein-Barr (VEB).

L'annexe XI établit des spécifications communes pour les dispositifs destinés à la détection des marqueurs d'infection par *Treponema pallidum*.

L'annexe XII établit des spécifications communes pour les dispositifs destinés à la détection ou à la quantification des marqueurs d'infection par *Trypanosoma cruzi*.

L'annexe XIII établit des spécifications communes pour les dispositifs destinés à la détection ou à la quantification des marqueurs d'infection par le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SARS-CoV-2).

## Article 2

### Définitions

Aux fins du présent règlement, on entend par:

- 1) «vrai positif», un échantillon connu positif pour le marqueur cible et classé correctement par le dispositif;
- 2) «faux négatif», un échantillon connu positif pour le marqueur cible et classé négativement de façon erronée par le dispositif;
- 3) «faux positif», un échantillon connu négatif pour le marqueur cible et classé positivement de façon erronée par le dispositif;
- 4) «limite de détection», la plus petite quantité de marqueur cible pouvant être détectée;
- 5) «techniques d'amplification des acides nucléiques» («NAT»), les tests de détection et/ou de quantification d'acides nucléiques, soit par amplification d'une séquence cible ou d'un signal, soit par hybridation;
- 6) «Système NAT», la combinaison de dispositifs utilisés pour l'extraction, l'amplification et la détection des acides nucléiques;
- 7) «test rapide», un dispositif médical de diagnostic in vitro qualitatif ou semi-quantitatif, utilisé séparément ou pour une série limitée, faisant appel à des procédures non automatisées (sauf pour la lecture des résultats) et conçu pour donner un résultat rapide;

- 8) «robustesse» d'une technique d'analyse, sa capacité à ne pas être affectée par des variations faibles mais délibérées des paramètres de la méthode, et qui fournit une indication sur sa fiabilité dans les conditions normales d'utilisation;
- 9) «réactivité croisée», la capacité des analytes ou des marqueurs non cibles à produire de faux résultats positifs dans un test en raison d'une similarité, par exemple la capacité d'anticorps non spécifiques à se lier à un antigène de test d'une épreuve aux anticorps, ou la capacité d'acides nucléiques non cibles à être réactifs dans un test NAT;
- 10) «interférence», la capacité de substances qui n'ont aucun lien entre elles à avoir une incidence sur les résultats d'un test;
- 11) «taux d'échec global», la fréquence des échecs lorsque l'ensemble de la procédure est réalisée conformément aux prescriptions du fabricant;
- 12) «test de première ligne», un dispositif utilisé afin de détecter un marqueur ou un analyte, et dont l'utilisation peut être suivie par celle d'un test de confirmation. Les dispositifs destinés exclusivement à être utilisés pour suivre un marqueur ou un analyte préalablement déterminé ne sont pas considérés comme des tests de première ligne.
- 13) «test de confirmation», un dispositif utilisé pour confirmer un résultat réactif obtenu lors d'un test de première ligne;
- 14) «test complémentaire», un dispositif utilisé pour fournir des informations supplémentaires en vue de l'interprétation du résultat d'un autre test;
- 15) «dispositif de typage du virus», un dispositif utilisé pour le typage au moyen d'échantillons positifs déjà connus et non pour le diagnostic initial d'une infection ou pour le dépistage;
- 16) «valeur limite positive à 95 %», la concentration de l'analyte où 95 % des résultats sont positifs après dilutions en cascade d'un matériel de référence international, en fonction des disponibilités, comme un standard international de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ou des matériaux de référence étalonnés par rapport au standard international de l'OMS.

### Article 3

#### Dispositions transitoires

1. À partir du 25 juillet 2022 jusqu'au 25 juillet 2024, les dispositifs conformes aux spécifications techniques communes établies dans la décision 2002/364/CE sont présumés conformes aux exigences relatives aux caractéristiques de performance énoncées à l'annexe I, section 9.1, points a) et b), section 9.3 et section 9.4, point a), du règlement (UE) 2017/746.

Pendant cette période, les fabricants de dispositifs non conformes aux spécifications techniques communes établies dans la décision 2002/364/CE justifient dûment avoir adopté des solutions qui garantissent un niveau de sécurité et de performances au moins équivalent à celui prévu par ces spécifications.

2. À partir du 25 juillet 2022 jusqu'au 25 juillet 2024, les dispositifs conformes aux spécifications communes établies par le présent règlement sont présumés conformes aux exigences relatives aux caractéristiques de performance énoncées à l'annexe I, section 9.1, points a) et b), section 9.3 et section 9.4, point a), du règlement (UE) 2017/746.

### Article 4

#### Entrée en vigueur et date d'application

Le présent règlement entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Il est applicable à partir du 25 juillet 2024.

Toutefois, l'article 3 est applicable à partir du 25 juillet 2022.

Le présent règlement est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tout État membre.

Fait à Bruxelles, le 4 juillet 2022.

*Par la Commission*  
*La présidente*  
Ursula VON DER LEYEN

---

## SPÉCIFICATIONS GÉNÉRALES COMMUNES

Première partie — Exigences applicables aux caractéristiques de performance des dispositifs couverts par les annexes II à XIII

Caractéristiques de performance	Exigence
Toutes les caractéristiques de performance énoncées à l'annexe I, section 9.1, points a) et b), section 9.3 et section 9.4, point a), du règlement (UE) 2017/746	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. La détermination des caractéristiques de performance est réalisée par comparaison directe avec un dispositif conforme à l'état de la technique. Le dispositif utilisé pour la comparaison doit porter le marquage CE s'il est sur le marché au moment de l'évaluation des performances.</li> <li>2. Les dispositifs utilisés pour la détermination du statut des échantillons utilisés dans la détermination des caractéristiques de performance doivent être des dispositifs conformes à l'état de la technique portant le marquage CE.</li> <li>3. Si la détermination des caractéristiques de performance donne des résultats discordants, les discordances sont résolues autant que possible, par une ou plusieurs méthodes suivantes: <ul style="list-style-type: none"> <li>— par l'évaluation de l'échantillon discordant par des dispositifs complémentaires,</li> <li>— par l'utilisation d'autres méthodes ou marqueurs,</li> <li>— par l'examen de l'état clinique et du diagnostic du patient,</li> <li>— par le test d'échantillons provenant de prélèvements séquentiels.</li> </ul> </li> <li>4. La détermination des caractéristiques de performance est pratiquée sur une population comparable à celle de l'Europe.</li> </ol>
Taux d'échec global	5. Dans le cadre de l'analyse du risque imposée, le taux d'échec global donnant des résultats faussement négatifs est déterminé par des tests répétés sur des échantillons faiblement positifs.
Sensibilité analytique et spécificité analytique, interférence	6. En ce qui concerne les dispositifs destinés à l'utilisation avec du plasma, le fabricant vérifie les performances du dispositif utilisant tous les anticoagulants indiqués par le fabricant pour l'utilisation du dispositif, sur au moins 50 échantillons de plasma (en ce qui concerne les dispositifs destinés à la détection et/ou à la quantification d'agents infectieux, 25 échantillons positifs et 25 échantillons négatifs).
Spécificité analytique et spécificité diagnostique, interférence et réactivité croisée	7. Le fabricant sélectionne les substances interférentes potentielles à évaluer en prenant en considération la composition des réactifs et la configuration du dispositif.
Constance entre les lots	<ol style="list-style-type: none"> <li>8. En ce qui concerne les dispositifs destinés à détecter les antigènes et les anticorps, les critères de vérification des lots par le fabricant assurent que chaque lot identifie de manière cohérente les antigènes, les épitopes et les anticorps en question, et que chaque lot est adéquat pour les types d'échantillons prévus.</li> <li>9. L'essai de libération des lots par le fabricant pour les tests de première ligne doit porter sur au moins 100 échantillons négatifs pour l'analyte en question <sup>(1)</sup>.</li> </ol>

<sup>(1)</sup> Cette exigence ne s'applique pas aux dispositifs couverts par les tableaux 1 et 2 de l'annexe XIII.

Caractéristique de performance	Exigence
Sensibilité analytique et sensibilité diagnostique	<p>10. Les dispositifs destinés par le fabricant à des tests réalisés sur des fluides corporels autres que le sérum et le plasma (par exemple, urine, salive) doivent satisfaire aux mêmes exigences que les dispositifs destinés à des tests réalisés sur le sérum ou le plasma. Le fabricant doit effectuer des tests sur des échantillons provenant des mêmes personnes au moyen à la fois des dispositifs à approuver et d'un dispositif destiné à des tests sur le sérum ou le plasma <sup>(1)</sup>.</p> <p>11. Les dispositifs d'autodiagnostic sont soumis aux mêmes exigences que les dispositifs similaires à usage professionnel.</p> <p>12. Les échantillons positifs utilisés pour l'évaluation des performances doivent être sélectionnés de sorte à représenter les différents stades d'infection, différents profils d'anticorps, différents génotypes, différents sous-types, mutants, etc.</p> <p>13. Les panels de séroconversion doivent commencer par un ou plusieurs tests sanguins négatifs et l'intervalle entre les tests sanguins devrait être court, si possible. Lorsque cela n'est pas possible, les fabricants fournissent une justification dans le rapport d'évaluation des performances.</p> <p>14. En ce qui concerne les dispositifs destinés par le fabricant à l'utilisation avec du sérum et du plasma, l'évaluation des performances doit démontrer l'équivalence sérum/plasma. Cette démonstration doit porter sur au moins 25 dons positifs.</p> <p>15. En ce qui concerne les dispositifs qui détectent ou quantifient les antigènes ou les acides nucléiques, l'antigène (ou les antigènes) cible(s) ou la (ou les) région(s) d'acide nucléique cible(s) en question doit (doivent) être indiqué(s) dans la notice d'utilisation.</p> <p>16. En ce qui concerne les dispositifs qui détectent ou quantifient les anticorps contre un agent infectieux, le ou les antigènes cibles de ces anticorps doivent être indiqués dans la notice d'utilisation.</p>
Spécificité analytique et spécificité diagnostique	<p>17. Les dispositifs destinés par le fabricant à des tests réalisés sur des fluides corporels autres que le sérum et le plasma (par exemple, urine, salive) doivent satisfaire aux mêmes exigences que les dispositifs destinés à des tests réalisés sur le sérum ou le plasma. Les performances doivent être évaluées en testant des échantillons provenant des mêmes personnes au moyen à la fois des dispositifs à approuver et d'un dispositif destiné aux tests sur le sérum ou le plasma <sup>(1)</sup>.</p> <p>18. Les dispositifs d'autodiagnostic sont soumis aux mêmes exigences que les dispositifs similaires à usage professionnel.</p> <p>19. Les échantillons négatifs utilisés lors d'une évaluation des performances doivent être représentatifs de la population cible du dispositif (par exemple, donneurs de sang, patients hospitalisés, femmes enceintes).</p> <p>20. La spécificité est établie sur la base de résultats faux positifs répétés parmi les échantillons négatifs pour le marqueur cible.</p> <p>21. En ce qui concerne les dispositifs destinés par le fabricant à l'utilisation avec du sérum et du plasma, l'évaluation des performances doit démontrer l'équivalence sérum/plasma. Cette démonstration doit porter sur au moins 25 dons négatifs.</p>

Spécificité analytique et spécificité diagnostique, interférence et réactivité croisée	<p>22. Le fabricant doit, le cas échéant, inclure des échantillons tels que:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— des échantillons représentant des infections apparentées,</li> <li>— des échantillons provenant de femmes multigravides (c'est-à-dire de femmes qui ont eu plusieurs grossesses) ou de patients positifs pour le facteur rhumatoïde (FR),</li> <li>— des échantillons qui contiennent des anticorps humains contre les composants du système d'expression (par exemple, anti-<i>E. coli</i>, anti-levure).</li> </ul>
Performances obtenues par des profanes	<p>23. Les éléments pertinents de l'évaluation des performances doivent être réalisés (ou répétés) par des profanes appropriés de manière à valider le fonctionnement du dispositif et la notice d'utilisation. Les profanes sélectionnés pour l'évaluation des performances doivent être représentatifs des groupes d'utilisateurs visés.</p>
<p>(<sup>4</sup>) Cette exigence ne s'applique pas aux dispositifs couverts par les tableaux 4, 5 et 6 de l'annexe XIII.</p>	

**SPÉCIFICATIONS COMMUNES POUR LES DISPOSITIFS DESTINÉS À LA DÉTECTION DES ANTIGÈNES DE GROUPE SANGUIN DANS LES SYSTÈMES DE GROUPE SANGUIN ABO, RH, KELL, KIDD ET DUFFY**

**Champ d'application**

La présente annexe s'applique aux dispositifs destinés à la détection des antigènes de groupe sanguin dans les systèmes de groupe sanguin ABO, Rh, Kell, Kidd et Duffy.

Le tableau 1 s'applique à l'évaluation des performances des dispositifs qui détectent les antigènes de groupe sanguins dans les systèmes de groupe sanguin ABO, Rh, Kell, Kidd et Duffy.

Le tableau 2 s'applique au contrôle par le fabricant de la constance entre lots des réactifs et des produits réactifs pour la détermination des antigènes de groupe sanguin dans les systèmes de groupe sanguin ABO, Rh, Kell, Kidd et Duffy (réactifs de test, matériaux de contrôle).

**Tableau 1. Évaluation des performances des dispositifs qui détectent les antigènes des groupes sanguins dans les systèmes de groupe sanguin ABO, Rh, Kell, Kidd et Duffy**

Spécificité du réactif	Nombre de tests par méthode prévue par le fabricant	Nombre total d'échantillons à tester pour un nouveau dispositif	Nombre total d'échantillons à tester pour une nouvelle formulation ou l'utilisation de réactifs bien caractérisés	Critères de qualification généraux	Critères de qualification spécifiques	Critères d'acceptation
Anti-ABO1 (anti-A), anti-ABO2 (anti-B), anti-ABO3 (anti-A, B)	≥ 500	≥ 3 000	≥ 1 000	Échantillons cliniques: 10 % de la population testée Échantillons néonataux: > 2 % de la population testée	Les échantillons ABO doivent inclure plus de 40 % d'échantillons A et B positifs, qui peuvent inclure des échantillons de groupe A, de groupe B et de groupe AB.	L'ensemble des réactifs doivent démontrer des performances comparables à celles des dispositifs porteurs du marquage CE conformes à l'état de la technique au regard de la réactivité prévue du dispositif. Pour les dispositifs porteurs du marquage CE, en cas de changement ou d'extension de l'application ou de l'utilisation, d'autres tests doivent avoir lieu en fonction des exigences visées à la colonne 2 ci-dessus («Nombre de tests par méthode prévue par le fabricant»).
Anti-RH1 (Anti-D)	≥ 500	≥ 3 000	≥ 1 000		L'évaluation des performances des réactifs anti-D comprend des tests portant sur une série d'échantillons RH1 (D) faible et RH1 (D) partiel en fonction de la destination du produit. Les cellules D faibles et/ou partielles doivent être supérieures à 2 % d'échantillons positifs RH1 (D).	
Anti-RH2 (anti-C), anti-RH4 (anti-c), anti-RH3 (anti-E)	≥ 100	≥ 1 000	≥ 200			
Anti-RH5 (anti-e)	≥ 100	≥ 500	≥ 200			

Anti-KEL1 (anti-K)	≥ 100	≥ 500	≥ 200			
Anti-JK1 (Jk <sup>a</sup> ), anti-JK2 (Jk <sup>b</sup> )	≥ 100	≥ 500	≥ 200			
Anti-FY1 (Fy <sup>a</sup> ), anti-FY2 (Fy <sup>b</sup> )	≥ 100	≥ 500	≥ 200			

Note: les échantillons positifs utilisés pour l'évaluation des performances sont sélectionnés en incluant des phénotypes variants et affaiblis.

**Tableau 2. Contrôle par le fabricant de la constance entre lots des réactifs et des produits réactifs pour la détermination des antigènes de groupe sanguin dans les systèmes de groupe sanguin ABO, Rh, Kell, Kidd et Duffy**

### 1. Réactifs de test

Réactifs pour groupage sanguin	Nombre minimal de cellules de contrôle à tester dans le cadre de l'évaluation de la spécificité				Critères d'acceptation			
	Réactions positives				Réactions négatives			Chaque lot de réactif doit donner des résultats positifs ou négatifs sans équivoque pour l'ensemble des techniques prévues par le fabricant conformément aux résultats obtenus des données d'évaluation des performances.
	A1	A2B	Ax		B	O		
Anti-ABO1 (anti-A)	2	2	2 (1)		2	2		
	B	A1B			A1	O		
Anti-ABO2 (anti-B)	2	2			2	2		
	A1	A2	Ax	B	O			
Anti-ABO3 (anti-A, B)	2	2	2 (1)	2	4			
	R1r	R2r	D faible		r'r	r"r	rr	
Anti-RH1 (Anti-D)	2	2	2 (1)		1	1	1	
	R1R2	R1r	r'r		R2R2	r"r	rr	
Anti-RH2 (anti-C)	2	1	1		1	1	1	
	R1R2	R1r	r'r		R1R1			
Anti-RH4 (anti-c)	1	2	1		3			
	R1R2	R2r	r"r		R1R1	r'r	rr	

Anti-RH3 (anti-E)	2	1	1			1	1	1
	R1R2	R2r	r''r			R2R2		
Anti-RH5 (anti-e)	2	1	1			3		
	Kk					kk		
Anti-KEL1 (anti-K)	4					3		
	Jk(a+b+)					Jk(a-b+)		
Anti-JK1 (anti-Jk <sup>a</sup> )	4					3		
	Jk(a+b+)					Jk(a+b-)		
Anti-JK2 (anti-Jk <sup>b</sup> )	4					3		
	Fy(a+b+)					Fy(a-b+)		
Anti-FY1 (anti-Fy <sup>a</sup> )	4					3		
	Fy(a+b+)					Fy(a+b-)		
Anti-FY2 (anti-Fy <sup>b</sup> )	4					3		

Note: les réactifs polyclonaux doivent être testés sur un plus grand panel de cellules pour confirmer la spécificité et exclure la présence d'anticorps contaminants indésirables.

(<sup>1</sup>) Uniquement lorsque la réactivité contre ces antigènes est affirmée.

## 2. Matériaux de contrôle (globules rouges)

Le phénotype des globules rouges utilisés pour le contrôle des réactifs pour la détermination du type sanguin cités ci-dessus doit être confirmé en utilisant un dispositif reconnu.

## SPÉCIFICATIONS COMMUNES POUR LES DISPOSITIFS DESTINÉS À LA DÉTECTION OU À LA QUANTIFICATION DES MARQUEURS D'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE (VIH)

### Champ d'application

1. La présente annexe s'applique aux dispositifs destinés à la détection ou à la quantification des marqueurs d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
  - Le tableau 1 s'applique aux tests de première ligne pour les anticorps VIH 1/2 (anti-VIH 1 et 2) et aux tests de première ligne combinés antigènes et anticorps pour VIH 1/2 (Ag/Ac VIH 1 et 2) qui ne sont pas des tests rapides.
  - Le tableau 2 s'applique aux tests de première ligne pour anti-VIH 1 et 2 et Ag/Ac VIH 1 et 2 qui sont des tests rapides.
  - Le tableau 3 s'applique aux tests de confirmation pour anti-VIH 1 et 2.
  - Le tableau 4 s'applique aux tests antigéniques pour VIH 1 et Ag/Ac VIH.
  - Le tableau 5 s'applique aux dispositifs NAT qualitatifs et quantitatifs pour l'acide ribonucléique (ARN) du VIH.
  - Le tableau 6 s'applique aux autotests VIH 1/2.

### Définitions

2. Aux fins de la présente annexe, on entend par:
  - 1) «échantillons de séroconversion du VIH», les échantillons:
    - antigène p24 positifs et/ou ARN-VIH positifs,
    - qui ont été identifiés par les tests de première ligne de dépistage des anticorps, et
    - qui ont obtenu un résultat indéterminé ou positif lors des tests de confirmation;
  - 2) «échantillons de séroconversion du VIH», les échantillons:
    - antigène p24 positifs et/ou ARN-VIH positifs,
    - qui n'ont pas été identifiés par les tests de première ligne de dépistage des anticorps, et
    - qui ont obtenu un résultat indéterminé ou négatif lors des tests de confirmation.

**Tableau 1. Tests de première ligne: anti-VIH 1 et 2, Ag/Ac VIH 1 et 2 (exigences pour la détection des anticorps)**

Caractéristique de performance	Échantillon	Nombre d'échantillons, caractéristiques, utilisation	Critères d'acceptation
Sensibilité diagnostique	Échantillons positifs	≥ 400 VIH 1 ≥ 100 VIH 2 Y compris 40 sous-types non-B; y compris 25 échantillons positifs de sérum frais «du jour même» (≤ 1 jour après le prélèvement)	Tous les échantillons vrais positifs doivent être identifiés comme positifs

		Tous les sous-types de VIH 1 disponibles doivent être représentés par au moins 3 échantillons par sous-type	
	Panels de séroconversion	≥ 30 panels Au moins 40 échantillons de séroconversion précoce au VIH doivent être testés	La sensibilité diagnostique lors de la séroconversion doit représenter l'état de la technique Tous les échantillons de séroconversion au VIH doivent être identifiés comme positifs
Spécificité diagnostique	Donneurs de sang non sélectionnés (y compris donneurs effectuant leur premier don) <sup>(1)</sup>	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Patients hospitalisés	≥ 200	Les limitations potentielles quant à la spécificité doivent être identifiées le cas échéant
Réactivité croisée	Échantillons avec réaction croisée potentielle	≥ 100 au total (notamment FR+, d'infections par des virus apparentés, de femmes enceintes, de personnes récemment vaccinées contre un quelconque agent infectieux)	

<sup>(1)</sup> Les populations de donneurs de sang étudiées doivent provenir d'au moins deux centres et les échantillons sont constitués de dons de sang consécutifs qui n'ont pas été sélectionnés pour exclure des donneurs effectuant leur premier don.

**Tableau 2. Tests rapides: anti-VIH 1 et 2, Ag/Ac VIH 1 et 2 (exigences pour la détection des anticorps)**

Caractéristique de performance	Échantillon	Nombre d'échantillons, caractéristiques, utilisation	Critères d'acceptation
Sensibilité diagnostique	Échantillons positifs	≥ 400 VIH 1 ≥ 100 VIH 2 Y compris 40 sous-types non-B; Tous les sous-types de VIH 1 disponibles doivent être représentés par au moins 3 échantillons par sous-type	Tous les échantillons vrais positifs doivent être identifiés comme positifs
	Panels de séroconversion	≥ 30 panels Au moins 40 échantillons de séroconversion précoce au VIH doivent être testés	La sensibilité diagnostique lors de la séroconversion doit représenter l'état de la technique Tous les échantillons de séroconversion au VIH doivent être identifiés comme positifs
Spécificité diagnostique	Donneurs de sang non sélectionnés (y compris donneurs effectuant leur premier don)	≥ 1 000	≥ 99 %

	Patients hospitalisés	≥ 200	Les limitations potentielles quant à la spécificité doivent être identifiées le cas échéant
Réactivité croisée	Échantillons avec réaction croisée potentielle	≥ 200 échantillons de femmes enceintes ≥ 100 autres échantillons avec réaction croisée potentielle au total (par exemple, FR+, d'infections apparentées)	

**Tableau 3. Tests de confirmation: anti-VIH 1/2**

Caractéristique de performance	Échantillon	Nombre d'échantillons, caractéristiques, utilisation	Critères d'acceptation
Sensibilité diagnostique	Échantillons positifs	≥ 200 VIH 1 ≥ 100 VIH 2  Comprenant des échantillons représentant différents stades de l'infection et différents profils d'anticorps	Identification comme «positif confirmé» ou «indéterminé» et non comme «négatif»
	Panels de séroconversion	≥ 15 panels de séroconversion/panels à faible titre ≥40 échantillons de séroconversion précoce au VIH	La sensibilité diagnostique lors de la séroconversion doit représenter l'état de la technique Tous les échantillons de séroconversion au VIH doivent être identifiés comme positifs
Spécificité diagnostique	Donneurs de sang	≥ 200	Pas de résultats faussement positifs/pas de neutralisation
	Patients hospitalisés	≥ 200	
Réactivité croisée	Échantillons avec réaction croisée potentielle	≥ 50 au total (y compris des échantillons de femmes enceintes, des échantillons ayant donné des résultats indéterminés dans d'autres tests de confirmation)	

**Tableau 4. Tests antigéniques: VIH 1, Ag/Ac VIH (exigences pour la détection des antigènes)**

Caractéristique de performance	Échantillon	Nombre d'échantillons, caractéristiques, utilisation	Critères d'acceptation
Sensibilité diagnostique	Échantillons positifs	≥ 50 positifs à l'antigène du VIH-1 ≥ 50 surnageants de culture cellulaire comprenant différents sous-types du VIH-1 et le VIH-2	Tous les échantillons vrais positifs doivent être identifiés comme positifs (après neutralisation, le cas échéant)
	Panels de séroconversion	≥ 20 panels de séroconversion/panels à faible titre ≥40 échantillons de séroconversion précoce au VIH	La sensibilité diagnostique lors de la séroconversion doit représenter l'état de la technique Tous les échantillons de séroconversion au VIH doivent être identifiés comme positifs

Sensibilité analytique	Premier réactif de référence international, antigène p24 du VIH-1, code NIBSC: 90/636		≤ 2 UI/ml
Spécificité diagnostique	Donneurs de sang	≥ 200	≥ 99,5 % après neutralisation ou, si aucun test de neutralisation n'est disponible, après résolution du statut de l'échantillon
	Patients hospitalisés	≥ 200	Les limitations potentielles quant à la spécificité doivent être identifiées le cas échéant
Réactivité croisée	Échantillons avec réaction croisée potentielle	≥ 50	

**Tableau 5. Dispositifs NAT qualitatifs et quantitatifs pour ARN-VIH**

1. En ce qui concerne les dispositifs d'amplification d'une séquence cible, un contrôle de fonctionnalité pour chaque échantillon (contrôle interne) représente l'état de la technique. Ce contrôle est opéré si possible tout au long du processus: extraction, amplification/hybridation, détection.
2. La détection du génotype et/ou du sous-type doit être démontrée par une validation appropriée de la conception de l'amorce ou de la sonde et doit aussi être validée en testant des échantillons de génotypes caractérisés.
3. La réaction croisée potentielle de séquences d'un acide nucléique non cible doit être analysée par une validation appropriée de la conception de l'amorce ou de la sonde et doit aussi être validée en testant des échantillons sélectionnés.
4. Les résultats des dispositifs NAT quantitatifs doivent suivre les normes internationales ou les matériaux de référence étalonnés, en fonction des disponibilités, et sont exprimés en unités internationales utilisées dans le domaine d'application en question.
5. Les dispositifs NAT qualitatifs pour le VIH destinés à être utilisés pour détecter la présence du VIH dans le sang, les composants sanguins, les cellules, les tissus ou les organes, ou leurs dérivés, afin d'évaluer s'ils sont appropriés à la transfusion, à la transplantation ou à l'administration de cellules, doivent être conçus de manière à détecter aussi bien le VIH-1 que le VIH-2.
6. Les dispositifs NAT qualitatifs pour le VIH autres que les tests de typage du virus doivent être conçus de manière à ce que le risque d'échec d'une région ciblée par les NAT pour le VIH-1 soit pris en considération, par exemple en ciblant deux régions indépendantes.

Caractéristique de performance	Échantillon	Nombre d'échantillons, caractéristiques, utilisation	Critères d'acceptation
Sensibilité analytique	Standard international de l'OMS concernant l'ARN-VIH 1; standard international de l'OMS concernant l'ARN-VIH 2; ou matériaux de référence étalonnés	La sensibilité et la limite de détection des tests NAT doivent être validées par des séries de dilution de matériaux de référence, en testant les réplicats (au minimum 24) à différentes concentrations d'analyte, y compris celles avec une transition de résultats positifs à des résultats négatifs avec le dispositif NAT en question.	Conformément à l'état de la technique

		<p>La limite de détection doit être exprimée en tant que valeur limite positive à 95 % (IU/ml) après des analyses statistiques (par exemple, des analyses de probabilité) (1).</p> <p>NAT quantitatif: définition de limite de quantification inférieure et supérieure, fidélité, exactitude, champ de mesure «linéaire», «champ dynamique». Reproductibilité aux différents niveaux de concentration.</p>	
Sensibilité du génotype/sous-type de VIH	Tous les génotypes/sous-types en question, de préférence de matériaux de référence internationaux Substituts potentiels pour sous-types rares de VIH (à quantifier par des méthodes appropriées): surnageants de culture cellulaire; transcrits in vitro; plasmides.	<p>NAT qualitatif: au moins 10 échantillons par génotype ou sous-type</p> <p>NAT quantitatif: séries de dilution pour démontrer l'efficacité de la quantification</p>	Conformément à l'état de la technique
Sensibilité diagnostique	Échantillons positifs reflétant les conditions de routine des utilisateurs (par exemple, pas de présélection des échantillons)	<p>NAT quantitatif: <math>\geq 100</math></p> <p>Des résultats comparatifs avec un autre système NAT doivent être établis en parallèle.</p>	Conformément à l'état de la technique
	Panels de séroconversion	<p>NAT qualitatif: <math>\geq 10</math> panels</p> <p>Des résultats comparatifs avec un autre système NAT doivent être établis en parallèle.</p>	Conformément à l'état de la technique
Spécificité diagnostique	Échantillons de donneurs de sang	<p>NAT qualitatif: <math>\geq 500</math></p> <p>NAT quantitatif: <math>\geq 100</math></p>	Conformément à l'état de la technique
Réactivité croisée	Échantillons avec réaction croisée potentielle	$\geq 10$ échantillons positifs pour un rétrovirus humain (exemple: HTLV)	Conformément à l'état de la technique
Effets reportés	Fortement positifs à l'ARN-VIH; négatifs à l'ARN-VIH	Au moins cinq séries doivent être réalisées lors des études de robustesse, en alternant des échantillons fortement positifs et négatifs. Les titres viraux des échantillons fortement positifs doivent être représentatifs des titres viraux élevés apparaissant naturellement.	Conformément à l'état de la technique
Détection en lien avec le statut immunologique	Positifs à l'ARN-VIH: négatifs aux anti-VIH, positifs aux anti-VIH	Échantillons de préséroconversion (négatifs aux anti-VIH) et de post-séroconversion (positifs aux anti-VIH)	Conformément à l'état de la technique

Taux d'échec global	Faiblement positifs à l'ARN-VIH	≥ 100 échantillons faiblement positifs à l'ARN-VIH doivent être testés. Ceux-ci doivent contenir une concentration en virus équivalente à trois fois la concentration en virus limite positive à 95 %.	≥ 99 % positifs
---------------------	---------------------------------	--	-----------------

(<sup>1</sup>) Référence: Pharmacopée européenne 9.0, 2.6.21 Techniques d'amplification des acides nucléiques, Validation.

**Tableau 6. Exigences supplémentaires applicables aux autotests VIH-1/2**

Caractéristique de performance	Échantillons ( <sup>1</sup> )	Nombre de profanes
Interprétation des résultats ( <sup>2</sup> )	Interprétation des résultats ( <sup>3</sup> ) par des profanes reflétant le champ de niveaux de réactivité suivant: — non réactifs — réactifs — faiblement réactifs ( <sup>4</sup> ) — non valables	≥ 100
Sensibilité diagnostique	Personnes profanes dont on sait qu'elles sont positives	≥ 200
Spécificité diagnostique	Personnes profanes qui ignorent leur statut	≥ 400
	Personnes profanes qui ont un risque élevé d'avoir contracté l'infection	≥ 200

(<sup>1</sup>) Pour chaque fluide corporel pour lequel l'utilisation du dispositif est prévue (par exemple, sang total, urine, salive, etc.), la sensibilité et la spécificité du dispositif d'autodiagnostic mis à la disposition de personnes profanes doivent être établies au regard de l'état infectieux confirmé des patients.

(<sup>2</sup>) L'étude sur l'interprétation des résultats doit inclure la lecture et l'interprétation des résultats de tests sur échantillons par au moins 100 personnes profanes, chacune d'entre elles étant soumise à la lecture de résultats couvrant le champ spécifique de niveaux de réactivité des résultats. Le fabricant doit déterminer la cohérence entre la lecture par une personne profane et la lecture par un professionnel.

(<sup>3</sup>) Les tests doivent avoir lieu avant l'étude sur l'interprétation des résultats, en utilisant autant que possible le type d'échantillon prévu par le fabricant. Les essais peuvent être effectués sur des échantillons artificiels sur la base de la matrice naturelle du type d'échantillon concerné.

(<sup>4</sup>) Une plus grande proportion d'échantillons doit se situer dans le champ faiblement positif, proche de la valeur limite ou de la limite de détection du test.

**SPÉCIFICATIONS COMMUNES POUR LES DISPOSITIFS DESTINÉS À LA DÉTECTION OU À LA QUANTIFICATION DES MARQUEURS D'INFECTION PAR LE VIRUS DE LEUCÉMIE HUMAINE À CELLULES T (HTLV)**

**Champ d'application**

La présente annexe s'applique aux dispositifs destinés à la détection ou à la quantification des marqueurs d'infection par le virus de leucémie humaine à cellules T (HTLV).

Le tableau 1 s'applique aux tests de première ligne pour les anticorps dirigés contre HTLV I ou II (anti-HTLV I/II) qui ne sont pas des tests rapides.

Le tableau 2 s'applique aux tests de première ligne pour anti-HTLV I/II qui sont des tests rapides.

Le tableau 3 s'applique aux tests de confirmation pour anti-HTLV I/II.

Le tableau 4 s'applique aux dispositifs NAT pour HTLV I/II.

**Tableau 1. Tests de première ligne: anti-HTLV I/II**

Caractéristique de performance	Échantillon	Nombre d'échantillons, caractéristiques, utilisation	Critères d'acceptation
Sensibilité diagnostique	Échantillons positifs	≥ 300 HTLV-I ≥ 100 HTLV-II y compris 25 échantillons positifs de sérum frais «du jour même» (≤ 1 jour après le prélèvement)	Tous les échantillons vrais positifs doivent être identifiés comme positifs
	Panels de séroconversion	À définir en fonction des disponibilités	La sensibilité diagnostique lors de la séroconversion doit représenter l'état de la technique, le cas échéant.
Spécificité diagnostique	Donneurs de sang non sélectionnés (y compris donneurs effectuant leur premier don) <sup>(1)</sup>	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Patients hospitalisés	≥ 200	Les limitations potentielles quant à la spécificité doivent être identifiées le cas échéant
Réactivité croisée	Échantillons avec réaction croisée potentielle	≥ 100 au total (par exemple, RF+, d'infections virales apparentées, de femmes enceintes)	

<sup>(1)</sup> Les populations de donneurs de sang étudiées doivent provenir d'au moins deux centres et les échantillons sont constitués de dons de sang consécutifs qui n'ont pas été sélectionnés pour exclure des donneurs effectuant leur premier don.

**Tableau 2. Tests rapides: anti-HTLV I/II**

Caractéristique de performance	Échantillon	Nombre d'échantillons, caractéristiques, utilisation	Critères d'acceptation
Sensibilité diagnostique	Échantillons positifs	≥ 300 HTLV-I ≥ 100 HTLV-II	Tous les échantillons vrais positifs doivent être identifiés comme positifs
	Panels de séroconversion	À définir en fonction des disponibilités	La sensibilité diagnostique lors de la séroconversion doit représenter l'état de la technique, le cas échéant.
Spécificité diagnostique	Donneurs de sang non sélectionnés (y compris donneurs effectuant leur premier don)	≥ 1 000	≥ 99 %
	Patients hospitalisés	≥ 200	Les limitations potentielles quant à la spécificité doivent être identifiées le cas échéant
Réactivité croisée	Échantillons avec réaction croisée potentielle	≥ 200 échantillons de femmes enceintes ≥ 100 autres échantillons avec réaction croisée potentielle au total (par exemple, FR+, d'infections apparentées)	

**Tableau 3. Tests de confirmation: anti-HTLV I/II**

Caractéristique de performance	Échantillon	Nombre d'échantillons, caractéristiques, utilisation	Critères d'acceptation
Sensibilité diagnostique	Échantillons positifs	≥ 200 HTLV-I ≥ 100 HTLV II	Identification comme «positif confirmé» ou «indéterminé» et non comme «négatif»
	Panels de séroconversion	À définir en fonction des disponibilités	La sensibilité diagnostique lors de la séroconversion doit représenter l'état de la technique, le cas échéant.
Spécificité diagnostique	Donneurs de sang	≥ 200	Pas de résultats faussement positifs
	Patients hospitalisés	≥ 200	
Réactivité croisée	Échantillons avec réaction croisée potentielle	≥ 50 au total (y compris des échantillons de femmes enceintes, des échantillons ayant donné des résultats indéterminés dans d'autres tests de confirmation)	

**Tableau 4. Dispositifs NAT pour HTLV I/II**

1. En ce qui concerne les dispositifs d'amplification d'une séquence cible, un contrôle de fonctionnalité pour chaque échantillon (contrôle interne) représente l'état de la technique. Ce contrôle est opéré si possible tout au long du processus: extraction, amplification/hybridation, détection.
2. La détection du génotype et/ou du sous-type doit être démontrée par une validation appropriée de la conception de l'amorce ou de la sonde et doit aussi être validée en testant des échantillons de génotypes caractérisés.
3. La réaction croisée potentielle de séquences d'un acide nucléique non cible doit être analysée par une validation appropriée de la conception de l'amorce ou de la sonde et doit aussi être validée en testant des échantillons sélectionnés.
4. Les résultats des dispositifs NAT quantitatifs doivent suivre les normes internationales ou les matériaux de référence étalonnés, en fonction des disponibilités, et sont exprimés en unités internationales utilisées dans le domaine d'application en question.

Caractéristique de performance	Échantillon	Nombre d'échantillons, caractéristiques, utilisation	Critères d'acceptation
Sensibilité analytique	Préparations de référence internationales	La sensibilité et la limite de détection des tests NAT doivent être validées par des séries de dilution de matériaux de référence, en testant les répliquats (au minimum 24) à différentes concentrations d'analyte, y compris celles avec une transition de résultats positifs à des résultats négatifs avec le dispositif NAT en question.  La limite de détection doit être exprimée en tant que valeur limite positive à 95 % (IU/ml) après des analyses statistiques (par exemple, des analyses de probabilité) (1). NAT quantitatif: définition de limite de quantification inférieure et supérieure, fidélité, exactitude, champ de mesure «linéaire», «champ dynamique». Reproductibilité aux différents niveaux de concentration.	Conformément à l'état de la technique
Sensibilité des génotypes HTLV I et HTLV II	Tous les génotypes en question, de préférence de matériaux de référence internationaux.  Substituts potentiels pour génotypes rares de HTLV (à quantifier par des méthodes appropriées): surnageants de culture cellulaire; transcrits in vitro; plasmides.	NAT qualitatif: au moins 10 échantillons par génotype ou sous-type NAT quantitatif: séries de dilution pour démontrer l'efficacité de la quantification	Conformément à l'état de la technique
Spécificité diagnostique	Échantillons de donneurs de sang	NAT qualitatif: $\geq 500$ NAT quantitatif: $\geq 100$	Conformément à l'état de la technique

Réactivité croisée	Échantillons avec réaction croisée potentielle	≥ 10 échantillons positifs pour un rétrovirus humain (exemple: VIH-1, VIH-2)	Conformément à l'état de la technique
Effets reportés	Fortement positifs à l'ARN-HTLV; négatifs à l'ARN-HTLV	Au moins cinq séries doivent être réalisées lors des études de robustesse, en alternant des échantillons fortement positifs et négatifs. Les titres viraux des échantillons fortement positifs doivent être représentatifs des titres viraux élevés apparaissant naturellement.	Conformément à l'état de la technique
Détection en lien avec le statut immunologique	Positifs à l'ARN-HTLV: négatifs aux anti-HTLV, positifs aux anti-HTLV	Échantillons de préséroconversion (négatifs aux anti-HTLV) et de post-séroconversion (positifs aux anti-HTLV)	Conformément à l'état de la technique
Taux d'échec global	Faiblement positifs à l'ARN-HTLV	≥ 100 échantillons faiblement positifs à l'ARN-HTLV doivent être testés. Ceux-ci doivent contenir une concentration en virus équivalente à trois fois la concentration en virus limite positive à 95 %.	≥ 99 % positifs

(<sup>1</sup>) Référence: Pharmacopée européenne 9.0, 2.6.21 Techniques d'amplification des acides nucléiques, Validation.

**SPÉCIFICATIONS COMMUNES POUR LES DISPOSITIFS DESTINÉS À LA DÉTECTION OU À LA QUANTIFICATION DES MARQUEURS D'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE C (VHC)**

**Champ d'application**

La présente annexe s'applique aux dispositifs destinés à la détection ou à la quantification des marqueurs d'infection par le virus de l'hépatite C (VHC).

Le tableau 1 s'applique aux tests de première ligne pour les anticorps dirigés contre le VHC (anti-VHC) et aux tests combinés antigènes et anticorps pour VHC (Ag/Ac VHC) qui ne sont pas des tests rapides.

Le tableau 2 s'applique aux tests de première ligne pour anti-VHC et Ag/Ac VHC qui sont des tests rapides.

Le tableau 3 s'applique aux tests de confirmation et aux tests complémentaires pour anti-VHC.

Le tableau 4 s'applique aux tests antigéniques VHC et Ag/Ac VHC.

Le tableau 5 s'applique aux dispositifs NAT qualitatifs et quantitatifs pour l'ARN du VHC.

Le tableau 6 s'applique aux autotests VHC.

**Tableau 1. Tests de première ligne: anti-VHC, Ag/Ac VHC (exigences pour la détection des anticorps)**

Caractéristique de performance	Échantillon	Nombre d'échantillons, caractéristiques, utilisation	Critères d'acceptation
Sensibilité diagnostique	Échantillons positifs	<p>≥ 400</p> <p>comprenant des échantillons représentant différents stades de l'infection et différents profils d'anticorps</p> <p>Génotypes 1-4 du VHC: &gt; 20 échantillons par génotype (y compris sous-types non-A du génotype 4);</p> <p>Génotypes 5 et 6 du VHC: &gt; 5 échantillons chacun;</p> <p>y compris 25 échantillons positifs de sérum frais «du jour même» (≤ 1 jour après le prélèvement)</p>	Tous les échantillons vrais positifs doivent être identifiés comme positifs
	Panels de séroconversion	<p>≥ 30 panels</p> <p>Les panels de séroconversion du VHC destinés à l'évaluation des tests combinés antigènes et anticorps du VHC (Ag/Ac VHC) doivent commencer par un ou plusieurs tests sanguins négatifs et comporter des membres relevant d'une infection précoce par le VHC (positifs à l'antigène de capside du VHC et/ou à l'ARN du VHC mais négatifs aux anti-VHC).</p>	<p>La sensibilité diagnostique lors de la séroconversion doit représenter l'état de la technique</p> <p>Les tests Ag/Ac VHC doivent démontrer une amélioration de la sensibilité à l'infection précoce par le VHC par rapport aux tests portant uniquement sur les anticorps dirigés contre le VHC.</p>

Spécificité diagnostique	Donneurs de sang non sélectionnés (y compris donneurs effectuant leur premier don) <sup>(1)</sup>	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Patients hospitalisés	≥ 200	Les limitations potentielles quant à la spécificité doivent être identifiées le cas échéant
Réactivité croisée	Échantillons avec réaction croisée potentielle	≥ 100 au total (par exemple, RF+, d'infections virales apparentées, de femmes enceintes)	

<sup>(1)</sup> Les populations de donneurs de sang étudiées doivent provenir d'au moins deux centres et les échantillons sont constitués de dons de sang consécutifs qui n'ont pas été sélectionnés pour exclure des donneurs effectuant leur premier don.

**Tableau 2. Tests rapides: anti-VHC, Ag/Ac VHC (exigences pour la détection des anticorps)**

Caractéristique de performance	Échantillon	Nombre d'échantillons, caractéristiques, utilisation	Critères d'acceptation
Sensibilité diagnostique	Échantillons positifs	≥ 400 comprenant des échantillons représentant différents stades de l'infection et différents profils d'anticorps. Génotypes 1-4 du VHC: > 20 échantillons par génotype (y compris sous-types non-A du génotype 4); Génotypes 5 et 6 du VHC: > 5 échantillons chacun;	Tous les échantillons vrais positifs doivent être identifiés comme positifs
	Panels de séroconversion	≥ 30 panels Les panels de séroconversion du VHC destinés à l'évaluation des tests combinés antigènes et anticorps du VHC (Ag/Ac VHC) doivent commencer par un ou plusieurs tests sanguins négatifs et comporter des membres relevant d'une infection précoce par le VHC (positifs à l'antigène de capsid du VHC et/ou à l'ARN du VHC mais négatifs aux anti-VHC).	La sensibilité diagnostique lors de la séroconversion doit représenter l'état de la technique  Les tests Ag/Ac VHC doivent démontrer une amélioration de la sensibilité à l'infection précoce par le VHC par rapport aux tests portant uniquement sur les anticorps dirigés contre le VHC.
Spécificité diagnostique	Donneurs de sang non sélectionnés (y compris donneurs effectuant leur premier don) <sup>1</sup>	≥ 1 000	≥ 99 %
	Patients hospitalisés	≥ 200	Les limitations potentielles quant à la spécificité doivent être identifiées le cas échéant
Réactivité croisée	Échantillons avec réaction croisée potentielle	≥ 200 échantillons de femmes enceintes ≥ 100 autres échantillons avec réaction croisée potentielle au total (par exemple, FR+, d'infections apparentées)	

**Tableau 3. Tests de confirmation et tests complémentaires: anti-VHC**

Caractéristique de performance	Échantillon	Nombre d'échantillons, caractéristiques, utilisation	Critères d'acceptation
Sensibilité diagnostique	Échantillons positifs	≥ 300 comprenant des échantillons représentant différents stades de l'infection et différents profils d'anticorps. Génotypes 1-4 du VHC: > 20 échantillons (y compris sous-types non-a du génotype 4); Génotype 5 du VHC: > 5 échantillons; Génotype 6 du VHC: en fonction des disponibilités	Identification comme «positif confirmé» ou «indéterminé» et non comme «négatif»
	Panels de séroconversion	≥ 15 panels de séroconversion/panels à faible titre	La sensibilité diagnostique lors de la séroconversion doit représenter l'état de la technique
Spécificité diagnostique	Donneurs de sang	≥ 200	Pas de résultats faussement positifs/pas de neutralisation
	Patients hospitalisés	≥ 200	
Réactivité croisée	Échantillons avec réaction croisée potentielle	≥ 50 au total (y compris des échantillons de femmes enceintes, des échantillons ayant donné des résultats indéterminés dans d'autres tests de confirmation)	

**Tableau 4. Tests antigéniques: antigène VHC, Ag/Ac VHC (exigences pour la détection des antigènes)**

Caractéristique de performance	Échantillon	Nombre d'échantillons, caractéristiques, utilisation	Critères d'acceptation
Sensibilité diagnostique	Échantillons positifs	≥ 25 échantillons positifs à l'antigène de capsid du VHC et/ou à l'ARN du VHC mais négatifs à l'anti-VHC, comprenant les génotypes 1-6 du VHC (si l'on ne dispose pas d'un génotype, une justification doit être fournie)	Tous les échantillons vrais positifs doivent être identifiés comme positifs
	Panels de séroconversion	≥ 20 panels de séroconversion/panels à faible titre Les panels de séroconversion du VHC destinés à l'évaluation des tests combinés antigènes et anticorps du VHC doivent commencer par un ou plusieurs tests sanguins négatifs et comporter des membres relevant d'une infection précoce par le VHC (positifs à l'antigène de capsid du VHC et/ou à l'ARN du VHC mais négatifs aux anti-VHC).	La sensibilité diagnostique lors de la séroconversion doit représenter l'état de la technique Les tests combinés antigènes et anticorps du VHC doivent démontrer une amélioration de la sensibilité à l'infection précoce par le VHC par rapport aux tests portant uniquement sur les anticorps dirigés contre le VHC.

Sensibilité analytique	Standard international de l'OMS concernant la capsid du VHC (PEI 129096/12)	Séries de dilution	
Spécificité diagnostique	Donneurs de sang	≥ 200	≥ 99,5 % après neutralisation ou, si aucun test de neutralisation n'est disponible, après résolution du statut de l'échantillon
	Patients hospitalisés	≥ 200	Les limitations potentielles quant à la spécificité doivent être identifiées le cas échéant
Réactivité croisée	Échantillons avec réaction croisée potentielle	≥ 50	

**Tableau 5. Dispositifs NAT qualitatifs et quantitatifs pour l'ARN du VHC**

- En ce qui concerne les dispositifs d'amplification d'une séquence cible, un contrôle de fonctionnalité pour chaque échantillon (contrôle interne) représente l'état de la technique. Ce contrôle est opéré si possible tout au long du processus: extraction, amplification/hybridation, détection.
- La détection du génotype et/ou du sous-type doit être démontrée par une validation appropriée de la conception de l'amorce ou de la sonde et doit aussi être validée en testant des échantillons de génotypes caractérisés.
- La réaction croisée potentielle de séquences d'un acide nucléique non cible doit être analysée par une validation appropriée de la conception de l'amorce ou de la sonde et doit aussi être validée en testant des échantillons sélectionnés.
- Les résultats des dispositifs NAT quantitatifs doivent suivre les normes internationales ou les matériaux de référence étalonnés, en fonction des disponibilités, et sont exprimés en unités internationales utilisées dans le domaine d'application en question.

Caractéristique de performance	Échantillon	Nombre d'échantillons, caractéristiques, utilisation	Critères d'acceptation
Sensibilité analytique	Standard international de l'OMS concernant l'ARN du VHC (ou matériaux de référence étalonnés)	La sensibilité et la limite de détection des tests NAT doivent être validées par des séries de dilution de matériaux de référence, en testant les répliqués (au minimum 24) à différentes concentrations d'analyte, y compris celles avec une transition de résultats positifs à des résultats négatifs avec le dispositif NAT en question. La limite de détection doit être exprimée en tant que valeur limite positive à 95 % (IU/ml) après des analyses statistiques (par exemple, des analyses de probabilité) (1).  NAT quantitatif: définition de limite de quantification inférieure et supérieure, fidélité, exactitude, champ de mesure «linéaire», «champ dynamique». Reproductibilité aux différents niveaux de concentration.	Conformément à l'état de la technique

Sensibilité des génotypes du VHC	Tous les génotypes/sous-types en question, de préférence de matériaux de référence internationaux Substituts potentiels pour génotypes rares de VHC (à quantifier par des méthodes appropriées): transcrits in vitro; plasmides	NAT qualitatif: $\geq 10$ échantillons par génotype ou sous-type. NAT quantitatif: séries de dilution pour démontrer l'efficacité de la quantification	Conformément à l'état de la technique
Sensibilité diagnostique	Échantillons positifs reflétant les conditions de routine des utilisateurs (par exemple, pas de présélection des échantillons)	NAT quantitatif: $\geq 100$ Des résultats comparatifs avec un autre système NAT doivent être établis en parallèle.	Conformément à l'état de la technique
	Panels de séroconversion	NAT qualitatif: $\geq 10$ panels Des résultats comparatifs avec un autre système NAT doivent être établis en parallèle.	Conformément à l'état de la technique
Spécificité diagnostique	Échantillons de donneurs de sang	NAT qualitatif: $\geq 500$ NAT quantitatif: $\geq 100$	Conformément à l'état de la technique
Réactivité croisée	Échantillons avec réaction croisée potentielle	$> 10$ échantillons positifs pour un flavivirus humain (exemple: HGV, YFV)	Conformément à l'état de la technique
Effets reportés	Fortement positifs à l'ARN du VHC; négatifs à l'ARN du VHC	Au moins cinq séries doivent être réalisées lors des études de robustesse, en alternant des échantillons fortement positifs et négatifs. Les titres viraux des échantillons fortement positifs doivent être représentatifs des titres viraux élevés apparaissant naturellement.	Conformément à l'état de la technique
Détection en lien avec le statut immunologique	Positifs à l'ARN du VHC: négatifs aux anti-VHC, positifs aux anti-VHC	Échantillons de préséroconversion (négatifs aux anti-VHC) et de post-séroconversion (positifs aux anti-VHC).	Conformément à l'état de la technique
Taux d'échec global	Faiblement positifs à l'ARN du VHC	$\geq 100$ échantillons faiblement positifs à l'ARN du VHC doivent être testés. Ceux-ci doivent contenir une concentration en virus équivalente à trois fois la concentration en virus limite positive à 95 %.	$\geq 99$ % positifs

(<sup>1</sup>) Référence: Pharmacopée européenne 9.0, 2.6.21 Techniques d'amplification des acides nucléiques, Validation.

**Tableau 6. Exigences supplémentaires applicables aux autotests VHC**

Caractéristique de performance	Échantillons <sup>(1)</sup>	Nombre de profanes
Interprétation des résultats <sup>(2)</sup>	Interprétation des résultats <sup>(3)</sup> par des profanes reflétant le champ de niveaux de réactivité suivant: — non réactifs — réactifs — faiblement réactifs <sup>(4)</sup> — non valables	≥ 100
Sensibilité diagnostique	Personnes profanes dont on sait qu'elles sont positives	≥ 200
Spécificité diagnostique	Personnes profanes qui ignorent leur statut	≥ 400
	Personnes profanes qui ont un risque élevé d'avoir contracté l'infection	≥ 200

<sup>(1)</sup> Pour chaque fluide corporel pour lequel l'utilisation du dispositif est prévue (par exemple, sang total, urine, salive, etc.), la sensibilité et la spécificité du dispositif d'autodiagnostic mis à la disposition de personnes profanes doivent être établies au regard de l'état infectieux confirmé des patients.

<sup>(2)</sup> L'étude sur l'interprétation des résultats doit inclure la lecture et l'interprétation des résultats de tests sur échantillons par au moins 100 personnes profanes, chacune d'entre elles étant soumise à la lecture de résultats couvrant le champ spécifique de niveaux de réactivité des résultats. Le fabricant doit déterminer la cohérence entre la lecture par une personne profane et la lecture par un professionnel.

<sup>(3)</sup> Les tests doivent avoir lieu avant l'étude sur l'interprétation des résultats, en utilisant autant que possible le type d'échantillon prévu par le fabricant. Les essais peuvent être effectués sur des échantillons artificiels sur la base de la matrice naturelle du type d'échantillon concerné.

<sup>(4)</sup> Une plus grande proportion d'échantillons doit se situer dans le champ faiblement positif, proche de la valeur limite ou de la limite de détection du test.

## SPÉCIFICATIONS COMMUNES POUR LES DISPOSITIFS DESTINÉS À LA DÉTECTION OU À LA QUANTIFICATION DES MARQUEURS D'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE B (VHB)

### Champ d'application

La présente annexe s'applique aux dispositifs destinés à la détection ou à la quantification des marqueurs d'infection par le virus de l'hépatite B (VHB).

Le tableau 1 s'applique aux tests de première ligne pour l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHBs) et pour les anticorps dirigés contre l'antigène de capsid du virus de l'hépatite B (anti-HBc) qui ne sont pas des tests rapides.

Le tableau 2 s'applique aux tests de première ligne AgHBs et anti-HBc qui sont des tests rapides.

Le tableau 3 s'applique aux tests de confirmation AgHBs.

Le tableau 4 s'applique aux tests de marqueurs d'infection par le virus de l'hépatite B: anticorps dirigés contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (anti-HBs), anticorps IgM dirigés contre l'antigène de capsid du virus de l'hépatite B (anti-HBc IgM), anticorps dirigés contre l'antigène Hbe (anti-HBe) et l'antigène Hbe (AgHBe).

Le tableau 5 s'applique aux dispositifs NAT qualitatifs et quantitatifs pour l'acide désoxyribonucléique (ADN) du VHB.

Le tableau 6 s'applique aux autotests VHB.

**Tableau 1. Tests de première ligne: AgHBs, anti-HBc**

Caractéristique de performance	Échantillon	Nombre d'échantillons, caractéristiques, utilisation	Critères d'acceptation
Sensibilité diagnostique	Échantillons positifs	<p>≥ 400</p> <p>Anti-HBc: y compris évaluation d'autres marqueurs VHB</p> <p>AgHBs: comprenant différents géotypes/sous-types/mutants du VHB</p> <p>Anti-HBc ou AgHBs: y compris 25 échantillons positifs de sérum frais «du jour même» (≤ 1 jour après le prélèvement)</p>	Les performances globales doivent être au moins équivalentes à celles du dispositif comparateur
	Panels de séroconversion	<p>Tests AgHBs: ≥ 30 panels</p> <p>Tests anti-HBc: à définir en fonction des disponibilités</p>	La sensibilité diagnostique lors de la séroconversion doit représenter l'état de la technique (pour les anti-HBc, cela doit être le cas, si possible)
Sensibilité analytique	Troisième standard international de l'OMS concernant l'AgHBs, (sous-types ayw1/adw2, VHB génotype B4, code NIBSC: 12/226)		Pour les tests AgHBs: < 0,130 UI/ml

Spécificité diagnostique	Donneurs de sang non sélectionnés (y compris donneurs effectuant leur premier don) <sup>(1)</sup>	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Patients hospitalisés	≥ 200	Les limitations potentielles quant à la spécificité doivent être identifiées le cas échéant
Réactivité croisée	Échantillons avec réaction croisée potentielle	≥ 100 au total (par exemple, RF+, d'infections virales apparentées, de femmes enceintes)	

<sup>(1)</sup> Les populations de donneurs de sang étudiées doivent provenir d'au moins deux centres et les échantillons sont constitués de dons de sang consécutifs qui n'ont pas été sélectionnés pour exclure des donneurs effectuant leur premier don.

**Tableau 2. Tests rapides: AgHBs, anti-HBc**

Caractéristique de performance	Échantillon	Nombre d'échantillons, caractéristiques, utilisation	Critères d'acceptation
Sensibilité diagnostique	Échantillons positifs	≥ 400 y compris évaluation d'autres marqueurs VHB comprenant différents génotypes/sous-types/mutants du VHB	Les performances globales doivent être au moins équivalentes à celles du dispositif comparateur
	Panels de séroconversion	Tests AgHBs: ≥ 30 panels Tests anti-HBc: à définir en fonction des disponibilités	La sensibilité diagnostique lors de la séroconversion doit représenter l'état de la technique (pour les anti-HBc, cela doit être le cas, si possible)
Spécificité diagnostique	Donneurs de sang non sélectionnés (y compris donneurs effectuant leur premier don)	≥ 1 000	Tests AgHBs: ≥ 99 % Tests anti-HBc: ≥ 99 %
	Patients hospitalisés	≥ 200	Les limitations potentielles quant à la spécificité doivent être identifiées le cas échéant
Réactivité croisée	Échantillons avec réaction croisée potentielle	≥ 200 échantillons de femmes enceintes ≥ 100 autres échantillons avec réaction croisée potentielle au total (par exemple, RF+, d'infections apparentées)	

**Tableau 3. Tests de confirmation: AgHBs**

Caractéristique de performance	Échantillon	Nombre d'échantillons, caractéristiques, utilisation	Critères d'acceptation
Sensibilité diagnostique	Échantillons positifs	≥ 300 Comprenant des échantillons représentant différents stades de l'infection Comprenant 20 échantillons «fortement positifs» (> 26 UI/ml); 20 échantillons proches de la valeur limite	Identification correcte comme positif (ou indéterminé) et non comme négatif
	Panels de séroconversion	≥ 15 panels de séroconversion/panels à faible titre	La sensibilité diagnostique lors de la séroconversion doit représenter l'état de la technique
Sensibilité analytique	Troisième standard international de l'OMS concernant l'AgHBs, sous-types ayw1/adw2, VHB génotype B4, code NIBSC: 12/226		
Spécificité diagnostique	Échantillons négatifs	≥ 10 faux positifs si disponibles à l'issue de l'évaluation des performances du test de première ligne	Pas de résultats faussement positifs/pas de neutralisation
Réactivité croisée	Échantillons avec réaction croisée potentielle	≥ 50	

**Tableau 4. Tests de marqueurs VHB: anti-HBs, anti-HBc IgM, anti-HBe, AgHBe**

Caractéristique de performance		anti-HBs:	anti-HBc IgM	anti-HBe	AgHBe	Critères d'acceptation
Sensibilité diagnostique	Échantillons positifs	≥ 100 sujets vaccinés ≥ 100 sujets naturellement infectés	≥ 200 Comprenant des échantillons à différents stades de l'infection (aigu/chronique, etc.)	≥ 200 Comprenant des échantillons à différents stades de l'infection (aigu/chronique, etc.)	≥ 200 Comprenant des échantillons à différents stades de l'infection (aigu/chronique, etc.)	≥ 98 % (pour anti-HBc IgM: les critères d'acceptation ne doivent s'appliquer qu'à des échantillons à un stade d'infection aigu)
	Panels de séroconversion	10 panneaux de séroconversion anti-HB ou série de suivi	En fonction des disponibilités	En fonction des disponibilités	En fonction des disponibilités	La sensibilité diagnostique lors de la séroconversion doit représenter l'état de la technique (pour anti-HBc IgM, anti-HBe, AgHBe, cela doit être le cas, si possible)

Sensibilité analytique	Normes	Deuxième standard international de l'OMS concernant l'immunoglobuline humaine de l'antigène de surface de l'hépatite B (anti-HBs), code NIBSC: 07/164		Premier standard international de l'OMS concernant l'antigène e du virus de l'hépatite B (anti-HBe), code PEI 129095/12	Premier standard international de l'OMS concernant l'antigène e du virus de l'hépatite B (AgHBe) code PEI 129097/12 HBe	anti-HBs: < 10 mUI/ml
Spécificité diagnostique	Échantillons négatifs	≥ 500 Comprenant des échantillons cliniques ≥ 50 échantillons potentiellement interférents	≥ 200 dons de sang ≥ 200 échantillons cliniques ≥ 50 échantillons potentiellement interférents	≥ 200 dons de sang ≥ 200 échantillons cliniques ≥ 50 échantillons potentiellement interférents	≥ 200 dons de sang ≥ 200 échantillons cliniques ≥ 50 échantillons potentiellement interférents	≥ 98 %

**Tableau 5. Dispositifs NAT qualitatifs et quantitatifs pour l'ADN du VHB**

- En ce qui concerne les dispositifs d'amplification d'une séquence cible, un contrôle de fonctionnalité pour chaque échantillon (contrôle interne) représente l'état de la technique. Ce contrôle est opéré si possible tout au long du processus: extraction, amplification/hybridation, détection.
- La détection du génotype et/ou du sous-type doit être démontrée par une validation appropriée de la conception de l'amorce ou de la sonde et doit aussi être validée en testant des échantillons de génotypes caractérisés.
- La réaction croisée potentielle de séquences d'un acide nucléique non cible doit être analysée par une validation appropriée de la conception de l'amorce ou de la sonde et doit aussi être validée en testant des échantillons sélectionnés.
- Les résultats des dispositifs NAT quantitatifs doivent suivre les normes internationales ou les matériaux de référence étalonnés, en fonction des disponibilités, et sont exprimés en unités internationales utilisées dans le domaine d'application en question.

Caractéristique de performance	Échantillon	Nombre d'échantillons, caractéristiques, utilisation	Critères d'acceptation
Sensibilité analytique	Standard international de l'OMS concernant l'ADN du VHB (ou matériaux de référence étalonnés)	La sensibilité et la limite de détection des tests NAT doivent être validées par des séries de dilution de matériaux de référence, en testant les répliquats (au minimum 24) à différentes concentrations d'analyte, y compris celles avec une transition de résultats positifs à des résultats négatifs avec le dispositif NAT en question. La limite de détection doit être exprimée en tant que valeur limite positive à 95 % (IU/ml) après des analyses statistiques (par exemple, des analyses de probabilité) (1).  NAT quantitatif: définition de limite de quantification inférieure et supérieure, fidélité, exactitude, champ de mesure «linéaire», «champ dynamique». Reproductibilité aux différents niveaux de concentration.	Conformément à l'état de la technique

Sensibilité des génotypes du VHB	Panel de référence international de l'OMS concernant l'ADN du VHB (génotypes du VHB) Tous les génotypes/sous-types en question, de préférence de matériaux de référence internationaux Substituts potentiels pour génotypes rares de VHB (à quantifier par des méthodes appropriées): plasmides; ADN synthétique	NAT qualitatif: au moins 10 échantillons par génotype ou sous-type NAT quantitatif: séries de dilution pour démontrer l'efficacité de la quantification	Conformément à l'état de la technique
Sensibilité diagnostique	Échantillons positifs reflétant les conditions de routine des utilisateurs (pas de présélection des échantillons)	NAT quantitatif: $\geq 100$ Des résultats comparatifs avec un autre système NAT doivent être établis en parallèle.	Conformément à l'état de la technique
	Panels de séroconversion	NAT qualitatif: $\geq 10$ panels Des résultats comparatifs avec un autre système NAT doivent être établis en parallèle.	Conformément à l'état de la technique
Spécificité diagnostique	Échantillons de donneurs de sang	NAT qualitatif: $\geq 500$ NAT quantitatif: $\geq 100$	Conformément à l'état de la technique
Réactivité croisée	Échantillons avec réaction croisée potentielle		Conformément à l'état de la technique
Effets reportés	Fortement positifs à l'ADN du VHB; négatifs à l'ADN du VHB	Au moins cinq séries doivent être réalisées lors des études de robustesse, en alternant des échantillons fortement positifs et négatifs. Les titres viraux des échantillons fortement positifs doivent être représentatifs des titres viraux élevés apparaissant naturellement.	Conformément à l'état de la technique
Détection en lien avec le statut immunologique	Positifs à l'ADN du VHB; négatifs à l'anti-VHB, positifs à l'anti-VHB	Échantillons de préséroconversion (négatifs à l'anti-VHB) et de post-séroconversion (positifs à l'anti-VHB).	Conformément à l'état de la technique
Taux d'échec global	Faiblement positifs à l'ADN du VHB	$\geq 100$ échantillons faiblement positifs à l'ADN du VHB doivent être testés. Ceux-ci doivent contenir une concentration en virus équivalente à trois fois la concentration en virus limite positive à 95 %.	$\geq 99$ % positifs

(<sup>1</sup>) Référence: Pharmacopée européenne 9.0, 2.6.21 Techniques d'amplification des acides nucléiques, Validation.

**Tableau 6. Exigences supplémentaires applicables aux autotests VHB**

Caractéristique de performance	Échantillons <sup>(1)</sup>	Nombre de profanes
Interprétation des résultats <sup>(2)</sup>	Interprétation des résultats <sup>(3)</sup> par des profanes reflétant le champ de niveaux de réactivité suivant: — non réactifs — réactifs — faiblement réactifs <sup>(4)</sup> — non valables	≥ 100
Sensibilité diagnostique	Personnes profanes dont on sait qu'elles sont positives	≥ 200
Spécificité diagnostique	Personnes profanes qui ignorent leur statut	≥ 400
	Personnes profanes qui ont un risque élevé d'avoir contracté l'infection	≥ 200

<sup>(1)</sup> Pour chaque fluide corporel pour lequel l'utilisation du dispositif est prévue (par exemple, sang total, urine, salive, etc.), la sensibilité et la spécificité du dispositif d'autodiagnostic mis à la disposition de personnes profanes doivent être établies au regard de l'état infectieux confirmé des patients.

<sup>(2)</sup> L'étude sur l'interprétation des résultats doit inclure la lecture et l'interprétation des résultats de tests sur échantillons par au moins 100 personnes profanes, chacune d'entre elles étant soumise à la lecture de résultats couvrant le champ spécifique de niveaux de réactivité des résultats. Le fabricant doit déterminer la cohérence entre la lecture par une personne profane et la lecture par un professionnel.

<sup>(3)</sup> Les tests doivent avoir lieu avant l'étude sur l'interprétation des résultats, en utilisant autant que possible le type d'échantillon prévu par le fabricant. Les essais peuvent être effectués sur des échantillons artificiels sur la base de la matrice naturelle du type d'échantillon concerné.

<sup>(4)</sup> Une plus grande proportion d'échantillons doit se situer dans le champ faiblement positif, proche de la valeur limite ou de la limite de détection du test.

## SPÉCIFICATIONS COMMUNES POUR LES DISPOSITIFS DESTINÉS À LA DÉTECTION OU À LA QUANTIFICATION DES MARQUEURS D'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE D (VHD)

### Champ d'application

La présente annexe s'applique aux dispositifs destinés à la détection ou à la quantification des marqueurs d'infection par le virus de l'hépatite D (VHD).

Le tableau 1 s'applique aux dispositifs destinés à la détection (y compris la confirmation) ou à la quantification des marqueurs d'infection par le virus de l'hépatite D suivants: anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite D (anti-VHD), anticorps IgM dirigés contre le virus de l'hépatite D (anti-VHD IgM), antigène Delta.

Le tableau 2 s'applique aux dispositifs NAT qualitatifs et quantitatifs pour l'ARN du VHC.

**Tableau 1. Tests de marqueurs VHD: anti-VHD, anti-VHD IgM, antigène Delta**

Caractéristique de performance		anti-VHD	anti-VHD IgM	Antigène Delta	Critères d'acceptation
Sensibilité diagnostique	Échantillons positifs	≥ 100 Indication des marqueurs de coinfection de VHB	≥ 50 Indication des marqueurs de coinfection de VHB	≥ 10 Indication des marqueurs de coinfection de VHB	≥ 98 %
Spécificité diagnostique	Échantillons négatifs	≥ 200 Comprenant des échantillons cliniques ≥ 50 échantillons potentiellement interférents	≥ 200 Comprenant des échantillons cliniques ≥ 50 échantillons potentiellement interférents	≥ 200 Comprenant des échantillons cliniques ≥ 50 échantillons potentiellement interférents	≥ 98 %

**Tableau 2. Dispositifs NAT qualitatifs et quantitatifs pour l'ARN du VHD**

1. En ce qui concerne les dispositifs d'amplification d'une séquence cible, un contrôle de fonctionnalité pour chaque échantillon (contrôle interne) représente l'état de la technique. Ce contrôle est opéré si possible tout au long du processus: extraction, amplification/hybridation, détection.
2. La détection du génotype et/ou du sous-type doit être démontrée par une validation appropriée de la conception de l'amorce ou de la sonde et doit aussi être validée en testant des échantillons de génotypes caractérisés.
3. La réaction croisée potentielle de séquences d'un acide nucléique non cible doit être analysée par une validation appropriée de la conception de l'amorce ou de la sonde et doit aussi être validée en testant des échantillons sélectionnés.
4. Les résultats des dispositifs NAT quantitatifs doivent suivre les normes internationales ou les matériaux de référence étalonnés, en fonction des disponibilités, et sont exprimés en unités internationales utilisées dans le domaine d'application en question.

Caractéristique de performance	Échantillon	Nombre d'échantillons, caractéristiques, utilisation	Critères d'acceptation
Sensibilité analytique	Premier standard international de l'OMS concernant l'ARN du VHD, code PEI 7657/12	La sensibilité et la limite de détection des tests NAT doivent être validées par des séries de dilution de matériaux de référence, en testant les réplicats (au minimum 24) à différentes concentrations d'analyte, y compris celles avec une transition de résultats positifs à des résultats négatifs avec le dispositif NAT en question. La limite de détection doit être exprimée en tant que valeur limite positive à 95 % (IU/ml) après des analyses statistiques (par exemple, des analyses de probabilité <sup>(1)</sup> ).  NAT quantitatif: définition de limite de quantification inférieure et supérieure, fidélité, exactitude, champ de mesure «linéaire», «champ dynamique». Reproductibilité aux différents niveaux de concentration.	Conformément à l'état de la technique
Sensibilité des génotypes du VHD	Tous les génotypes/sous-types en question, de préférence de matériaux de référence internationaux Substituts potentiels pour génotypes rares de VHD (à quantifier par des méthodes appropriées): plasmides; ARN synthétique	NAT quantitatif: séries de dilution pour démontrer l'efficacité de la quantification	Conformément à l'état de la technique
Spécificité diagnostique	Échantillons de donneurs de sang	NAT qualitatif: $\geq 100$ NAT quantitatif: $\geq 100$	Conformément à l'état de la technique
Réactivité croisée	Échantillons avec réaction croisée potentielle		Conformément à l'état de la technique
Effets reportés	Fortement positifs à l'ARN du VHD; négatifs à l'ARN du VHD	Au moins cinq séries doivent être réalisées lors des études de robustesse, en alternant des échantillons fortement positifs et négatifs. Les titres viraux des échantillons fortement positifs doivent être représentatifs des titres viraux élevés apparaissant naturellement.	Conformément à l'état de la technique
Taux d'échec global	Faiblement positifs à l'ARN du VHD	$\geq 100$ échantillons faiblement positifs à l'ARN du VHD doivent être testés. Ceux-ci doivent contenir une concentration en virus équivalente à trois fois la concentration en virus limite positive à 95 %.	$\geq 99$ % positifs

<sup>(1)</sup> Référence: Pharmacopée européenne 9.0, 2.6.21 Techniques d'amplification des acides nucléiques, Validation.

**SPÉCIFICATIONS COMMUNES POUR LES DISPOSITIFS DESTINÉS À LA DÉTECTION DES MARQUEURS DE LA VARIANTE DE LA MALADIE DE CREUTZFELDT-JACOB (vMCJ)**

**Champ d'application**

La présente annexe s'applique aux dispositifs destinés à la détection des marqueurs de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ).

Le tableau 1 s'applique aux dispositifs destinés à la détection des marqueurs du vMCJ.

**Tableau 1. Dispositifs destinés à la détection des marqueurs du vMCJ**

Caractéristique de performance	Matériel	Nombre d'échantillons	Critères d'acceptation
Sensibilité analytique	Plasma humain surchargé en cerveau contenant du vMCJ (numéro de référence OMS NHBY0/0003)	≥ 24 réplicats de chacune des trois dilutions du matériel, numéro de référence OMS NHBY0/0003 ( $1 \times 10^4$ , $1 \times 10^5$ , $1 \times 10^6$ )	23 des 24 réplicats détectés à $1 \times 10^4$
	Plasma humain surchargé en rate contenant du vMCJ (homogénat de rate 10 % - numéro de référence NIBSC NHSY0/0009)	≥ 24 réplicats de chacune des trois dilutions du matériel, numéro de référence NIBSC NHSY0/0009 ( $1 \times 10$ , $1 \times 10^2$ , $1 \times 10^3$ )	23 des 24 réplicats détectés à $1 \times 10$
Sensibilité diagnostique	Échantillons de modèles animaux appropriés	Autant d'échantillons que possible, dans les limites du raisonnable et des disponibilités, avec un minimum de dix échantillons	90 %
	Échantillons provenant d'êtres humains présentant une manifestation clinique de vMCJ	Autant d'échantillons que possible, dans les limites du raisonnable et des disponibilités, avec un minimum de dix échantillons	90 %
		Uniquement lorsque dix échantillons ne sont pas disponibles: — le nombre d'échantillons testés doit être compris entre six et neuf, — tous les échantillons disponibles doivent être testés	au maximum un faux négatif
Spécificité analytique	Échantillons avec réaction croisée potentielle	≥ 100	
Spécificité diagnostique	Échantillons de plasma humain normal provenant d'une zone de faible exposition à l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB)	≥ 5 000	≥ 99,5 %

**SPÉCIFICATIONS COMMUNES POUR LES DISPOSITIFS DESTINÉS À LA DÉTECTION OU À LA QUANTIFICATION DES MARQUEURS D'INFECTION PAR LE CYTOMÉGALOVIRUS (CMV)**

**Champ d'application**

La présente annexe s'applique aux dispositifs destinés à la détection ou à la quantification des marqueurs d'infection par le cytomégalovirus (CMV).

Le tableau 1 s'applique aux tests de première ligne pour les anticorps totaux dirigés contre le CMV (anti-CMV totaux) et les anticorps IgG dirigés contre le CMV (IgG anti-CMV).

Le tableau 2 s'applique aux dispositifs NAT qualitatifs et quantitatifs pour l'ADN du CMV.

**Tableau 1. Tests de première ligne: anti-CMV totaux et IgG anti-CMV**

Caractéristique de performance	Échantillons	Nombre d'échantillons, caractéristiques, utilisation	Critères d'acceptation
Sensibilité diagnostique	Échantillons positifs	≥ 400 comprenant des échantillons représentant une infection récente ou passée par le CMV, échantillons présentant des titres faiblement positifs et fortement positifs	Sensibilité d'au moins 99 % pour pouvoir confirmer une infection passée <sup>(1)</sup> ; la sensibilité globale comprenant une récente infection <sup>(2)</sup> doit être au moins équivalente au dispositif comparateur
	Panels de séroconversion	À tester en fonction des disponibilités	La sensibilité diagnostique lors de la séroconversion doit représenter l'état de la technique
Sensibilité analytique	Normes	Standard international de l'OMS concernant les IgG anti-CMV (code PEI 136616/17) En cas de déterminations des titres et d'informations quantitatives	
Spécificité diagnostique	Échantillons négatifs	≥ 400 <sup>(3)</sup> échantillons négatifs au CMV provenant de donneurs non sélectionnés, par rapport à un autre test CMV.	≥ 99 %
	Patients hospitalisés <sup>(4)</sup>	≥ 200	Les limitations potentielles quant à la spécificité doivent être identifiées le cas échéant
Réactivité croisée	Échantillons avec réaction croisée potentielle <sup>(5)</sup>	≥ 100 au total (par exemple, FR+, virus apparentés ou autres agents infectieux, femmes enceintes, etc.)	

<sup>(1)</sup> Comprenant des tests d'autres paramètres du CMV (par exemple, CMV-IgM, avidité, immunoempreinte), ou échantillons précédents/provenant de prélèvements séquentiels visant à déterminer le statut réel de l'échantillon.

<sup>(2)</sup> Test complémentaire afin de confirmer une récente infection par le CMV (infection primaire ou réinfection): par exemple, CMV-IgM, avidité des IgG, analyse de l'immunoempreinte.

<sup>(3)</sup> Correspondant à un nombre initial de 1 000 donneurs à une prévalence estimée du CMV de 60 %.

<sup>(4)</sup> Comprenant des receveurs avant transplantation.

<sup>(5)</sup> Comprenant des β-herpèsvirus apparentés (HHV-6, HHV-7).

**Tableau 2. Dispositifs NAT qualitatifs et quantitatifs pour l'ADN du CMV**

1. En ce qui concerne les dispositifs d'amplification d'une séquence cible, un contrôle de fonctionnalité pour chaque échantillon (contrôle interne) représente l'état de la technique. Ce contrôle est opéré si possible tout au long du processus: extraction, amplification/hybridation, détection.
2. La détection du génotype et/ou du sous-type doit être démontrée par une validation appropriée de la conception de l'amorce ou de la sonde et doit aussi être validée en testant des échantillons de génotypes caractérisés.
3. La réaction croisée potentielle de séquences d'un acide nucléique non cible doit être analysée par une validation appropriée de la conception de l'amorce ou de la sonde et doit aussi être validée en testant des échantillons sélectionnés.
4. Les résultats des dispositifs NAT quantitatifs doivent suivre les normes internationales ou les matériaux de référence étalonnés, en fonction des disponibilités, et sont exprimés en unités internationales utilisées dans le domaine d'application en question.

Caractéristique de performance	Échantillons	Nombre d'échantillons, caractéristiques, utilisation	Critères d'acceptation
Sensibilité analytique	Premier standard international de l'OMS concernant l'ADN du CMV (09/162; 5 000 000 UI/flacon) (ou matériaux de référence étalonnés)	La sensibilité et la limite de détection des tests NAT doivent être validées par des séries de dilution de matériaux de référence, en testant les répliqués (au minimum 24) à différentes concentrations d'analyte, y compris celles avec une transition de résultats positifs à des résultats négatifs avec le dispositif NAT en question. La limite de détection doit être exprimée en tant que valeur limite positive à 95 % (IU/ml) après des analyses statistiques (par exemple, des analyses de probabilité) (1).  NAT quantitatif: définition de limite de quantification inférieure et supérieure, fidélité, exactitude, champ de mesure «linéaire», «champ dynamique». Reproductibilité aux différents niveaux de concentration.	Conformément à l'état de la technique
Sensibilité diagnostique Sensibilité des souches de CMV	Échantillons de patients déterminés comme positifs à l'ADN du CMV par un dispositif comparateur Des séries de dilution de cultures cellulaires positives au CMV peuvent servir de substituts potentiels	NAT qualitatif: $\geq 100$ NAT quantitatif: $\geq 100$ séries de dilution pour démontrer l'efficacité de la quantification	Conformément à l'état de la technique
Spécificité diagnostique	Échantillons de donneurs de sang	NAT qualitatif: $\geq 500$ NAT quantitatif: $\geq 100$	Conformément à l'état de la technique

Réactivité croisée	Échantillons avec réaction croisée potentielle	<p>≥ 20 échantillons au total</p> <p>Comprenant des échantillons humains positifs à des herpèsvirus humains apparentés, par exemple, VEB, HHV-6, VZV</p> <p>Des cultures cellulaires positives à un herpèsvirus peuvent servir de substituts potentiels</p>	Conformément à l'état de la technique
Effets reportés	Fortement positifs à l'ADN du CMV; négatifs à l'ADN du CMV	Au moins cinq séries doivent être réalisées lors des études de robustesse, en alternant des échantillons fortement positifs et négatifs. Les titres viraux des échantillons fortement positifs doivent être représentatifs des titres viraux élevés apparaissant naturellement.	Conformément à l'état de la technique
Taux d'échec global	Faiblement positifs à l'ADN du CMV	<p>≥ 100 échantillons faiblement positifs à l'ADN du CMV doivent être testés. Ceux-ci doivent contenir une concentration en virus équivalente à trois fois la concentration en virus limite positive à 95 %.</p>	≥ 99 % positifs

(<sup>1</sup>) Référence: Pharmacopée européenne 9.0, 2.6.21 Techniques d'amplification des acides nucléiques, Validation.

**SPÉCIFICATIONS COMMUNES POUR LES DISPOSITIFS DESTINÉS À LA DÉTECTION OU À LA QUANTIFICATION DES MARQUEURS D'INFECTION PAR LE VIRUS D'EPSTEIN-BARR (VEB)**

**Champ d'application**

La présente annexe s'applique aux dispositifs destinés à la détection ou à la quantification des marqueurs d'infection par le virus d'Epstein-Barr (VEB).

Le tableau 1 s'applique aux tests de première ligne pour les anticorps IgG dirigés contre l'antigène de la capsid virale du VEB (IgG anti-VCA).

Le tableau 2 s'applique aux dispositifs NAT qualitatifs et quantitatifs pour l'ADN du VEB.

**Tableau 1. Tests de première ligne: IgG anti-VCA**

Caractéristique de performance	Échantillons	Nombre d'échantillons, caractéristiques, utilisation	Critères d'acceptation
Sensibilité diagnostique	Échantillons positifs	≥ 400 comprenant des échantillons représentant une infection récente ou passée par le VEB, échantillons présentant des titres faiblement positifs et fortement positifs	Sensibilité d'au moins 99 % pour pouvoir confirmer une infection passée <sup>(1)</sup> ; la sensibilité globale comprenant une récente infection <sup>(2)</sup> doit être au moins équivalente au dispositif comparateur
	Panels de séroconversion	À tester en fonction des disponibilités	La sensibilité diagnostique lors de la séroconversion doit représenter l'état de la technique
Sensibilité analytique	Normes	Référence internationale concernant les réactifs, le cas échéant	
Spécificité diagnostique	Échantillons négatifs	≥ 200 <sup>(3)</sup> échantillons négatifs au VEB provenant de donneurs non sélectionnés par rapport à un autre test VEB.	≥ 99 %
	Patients hospitalisés <sup>(4)</sup>	≥ 200	Les limitations potentielles quant à la spécificité doivent être identifiées le cas échéant
Réactivité croisée	Échantillons avec réaction croisée potentielle	≥ 100 au total (par exemple, FR+, virus apparentés ou autres agents infectieux, femmes enceintes, etc.)	

<sup>(1)</sup> Comprenant des tests d'autres paramètres du CMV (par exemple IgM VCA, IgG EBNA-1, immunoempreinte), ou échantillons précédents/provenant de prélèvements séquentiels visant à déterminer l'état réel de l'échantillon.

<sup>(2)</sup> Test complémentaire afin de confirmer une récente infection par le VEB: par exemple, IgM VCA, avidité des IgG, analyse de l'immunoempreinte.

<sup>(3)</sup> À une prévalence estimée du VEB de 80 % correspondant à un nombre initial de 1 000 donneurs.

<sup>(4)</sup> Comprenant des receveurs avant transplantation.

**Tableau 2. Dispositifs NAT qualitatifs et quantitatifs pour l'ADN du VEB**

1. En ce qui concerne les dispositifs d'amplification d'une séquence cible, un contrôle de fonctionnalité pour chaque échantillon (contrôle interne) représente l'état de la technique. Ce contrôle est opéré si possible tout au long du processus: extraction, amplification/hybridation, détection.
2. La détection du génotype et/ou du sous-type doit être démontrée par une validation appropriée de la conception de l'amorce ou de la sonde et doit aussi être validée en testant des échantillons de génotypes caractérisés.
3. La réaction croisée potentielle de séquences d'un acide nucléique non cible doit être analysée par une validation appropriée de la conception de l'amorce ou de la sonde et doit aussi être validée en testant des échantillons sélectionnés.
4. Les résultats des dispositifs NAT quantitatifs doivent suivre les normes internationales ou les matériaux de référence étalonnés, en fonction des disponibilités, et sont exprimés en unités internationales utilisées dans le domaine d'application en question.

Caractéristique de performance	Échantillons	Nombre d'échantillons, caractéristiques, utilisation	Critères d'acceptation
Sensibilité analytique	Premier standard international de l'OMS concernant l'ADN du CMV (09/260; 5 000 000 UI/flacon) (ou matériaux de référence étalonnés)	La sensibilité et la limite de détection des tests NAT doivent être validées par des séries de dilution de matériaux de référence, en testant les réplicats (au minimum 24) à différentes concentrations d'analyte, y compris celles avec une transition de résultats positifs à des résultats négatifs avec le dispositif NAT en question. La limite de détection doit être exprimée en tant que valeur limite positive à 95 % (IU/ml) après des analyses statistiques (par exemple, des analyses de probabilité ( <sup>1</sup> )). NAT quantitatif: définition de limite de quantification inférieure et supérieure, fidélité, exactitude, champ de mesure «linéaire», «champ dynamique». Reproductibilité aux différents niveaux de concentration.	Conformément à l'état de la technique
Sensibilité diagnostique Sensibilité des souches de VEB	Échantillons de patients déterminés comme positifs à l'ADN du EBV par un dispositif comparateur Des séries de dilution de cultures cellulaires positives au VEB peuvent servir de substituts potentiels.	NAT qualitatif: $\geq 100$ NAT quantitatif: $\geq 100$ séries de dilution pour démontrer l'efficacité de la quantification	
Spécificité diagnostique	Échantillons négatifs	NAT qualitatif: $\geq 500$ NAT quantitatif: $\geq 100$	Conformément à l'état de la technique
Réactivité croisée	Échantillons avec réaction croisée potentielle	$\geq 20$ échantillons au total Comprenant des échantillons humains positifs à des herpèsvirus humains apparentés, par exemple, VEB, HHV-6, VZV Des cultures cellulaires positives à un herpèsvirus peuvent servir de substituts potentiels	Conformément à l'état de la technique

Effets reportés	Fortement positifs à l'ADN du VEB; négatifs à l'ADN du VEB	Au moins cinq séries doivent être réalisées lors des études de robustesse, en alternant des échantillons fortement positifs et négatifs. Les titres viraux des échantillons fortement positifs doivent être représentatifs des titres viraux élevés apparaissant naturellement.	Conformément à l'état de la technique
Taux d'échec global	Faiblement positifs à l'ADN du VEB	≥ 100 échantillons faiblement positifs à l'ADN du VEB doivent être testés. Ceux-ci doivent contenir une concentration en virus équivalente à trois fois la concentration en virus limite positive à 95 %.	≥ 99 % positifs

(<sup>1</sup>) Référence: Pharmacopée européenne 9.0, 2.6.21 Techniques d'amplification des acides nucléiques, Validation.

SPÉCIFICATIONS COMMUNES POUR LES DISPOSITIFS DESTINÉS À LA DÉTECTION DES MARQUEURS D'INFECTION PAR *TREPONEMA PALLIDUM*

## Champ d'application

La présente annexe s'applique aux dispositifs destinés à la détection des marqueurs de *Treponema pallidum* (*T. pallidum*).

Le tableau 1 s'applique aux tests de première ligne pour les anticorps dirigés contre *T. pallidum* (anti-*T. pallidum*).

Le tableau 2 s'applique aux tests de confirmation et aux tests complémentaires anti-*T. pallidum*.

Tableau 1. Tests de première ligne: anti-*T. pallidum*

Caractéristique de performance	Échantillons	Nombre d'échantillons, caractéristiques, utilisation	Critères d'acceptation
Sensibilité diagnostique	Échantillons positifs	≥ 200 échantillons positifs au total, à différents stades de l'infection, en fonction des disponibilités, comprenant des échantillons fortement positifs et des échantillons faiblement positifs, identifiés comme positifs par au moins deux tests sérologiques différents (dont un test immuno-enzymatique) pour différents anticorps dirigés contre <i>T. pallidum</i>	Sensibilité globale d'au moins 99,5 %
	Panels de séroconversion	Au moins un panel de séroconversion, plusieurs si possible, comprenant des échantillons de patients en phase précoce	La sensibilité diagnostique lors de la séroconversion doit représenter l'état de la technique.
Sensibilité analytique	Normes	Standards internationaux de l'OMS Code NIBSC 05/132, le cas échéant	
Spécificité diagnostique	Donneurs de sang non sélectionnés (y compris donneurs effectuant leur premier don) <sup>(1)</sup>	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Patients hospitalisés	≥ 200	Les limitations potentielles quant à la spécificité doivent être identifiées le cas échéant
Réactivité croisée	Échantillons avec réaction croisée potentielle	≥ 100 au total comprenant les échantillons suivants: positifs à <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> , confirmation des IgG par immunoempreinte; positifs aux anti-VIH; FR+; autres agents microbiens/infectieux apparentés; patients atteints de lupus érythémateux disséminé (LED); positifs aux anticorps antiphospholipides; femmes enceintes, etc.	

<sup>(1)</sup> Les populations de donneurs de sang étudiées doivent provenir d'au moins deux centres et les échantillons sont constitués de dons de sang consécutifs qui n'ont pas été sélectionnés pour exclure des donneurs effectuant leur premier don.

**Tableau 2. Tests de confirmation et tests complémentaires: anti-*T. pallidum***

Caractéristique de performance	Échantillons	Nombre d'échantillons, caractéristiques, utilisation	Critères d'acceptation
Sensibilité diagnostique	Échantillons positifs	≥ 300 échantillons positifs à différents stades de l'infection (syphilis primaire précoce, phase secondaire et syphilis tardive) comprenant des échantillons fortement positifs, 50 échantillons faiblement positifs, par au moins deux tests sérologiques différents (dont un test immuno-enzymatique) pour différents anticorps dirigés contre <i>T. pallidum</i>	99 % identifiés comme «positifs confirmés» ou «indéterminés»
	Panels de séroconversion	Au moins un panel de séroconversion, plusieurs si possible, comprenant des échantillons de patients en phase précoce	La sensibilité diagnostique lors de la séroconversion doit représenter l'état de la technique
Sensibilité analytique	Normes	Standards internationaux de l'OMS Code NIBSC 05/132	
Sensibilité diagnostique	Donneurs de sang	≥ 200	≥ 99 %;
	Échantillons cliniques:	≥ 200	Les limitations potentielles quant à la spécificité doivent être identifiées le cas échéant
Réactivité croisée	Échantillons avec réaction croisée potentielle	≥ 50 au total (y compris des échantillons de femmes enceintes et des échantillons ayant donné des résultats indéterminés dans d'autres tests de confirmation)	

**SPÉCIFICATIONS COMMUNES POUR LES DISPOSITIFS DESTINÉS À LA DÉTECTION OU À LA QUANTIFICATION DES MARQUEURS D'INFECTION PAR  
TRYPANOSOMA CRUZI**

**Champ d'application**

La présente annexe s'applique aux dispositifs destinés à la détection ou à la quantification des marqueurs d'infection par *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*).

Le tableau 1 s'applique aux tests de première ligne pour les anticorps dirigés contre *T. cruzi* (anti-*T. cruzi*).

Le tableau 2 s'applique aux tests de confirmation et aux tests complémentaires anti-*T. cruzi*.

Le tableau 3 s'applique aux dispositifs NAT qualitatifs et quantitatifs pour l'ADN *T. cruzi*.

**Tableau 1. Tests de première ligne: anti-*T. cruzi***

Caractéristique de performance	Échantillons	Nombre d'échantillons, caractéristiques, utilisation	Critères d'acceptation
Sensibilité diagnostique	Échantillons positifs	≥ 400 échantillons positifs, comprenant des échantillons fortement positifs confirmés par au moins deux tests sérologiques différents pour différents anticorps dirigés contre <i>T. cruzi</i> . Sur ces 400 échantillons, ≥ 25 échantillons positifs parasites, confirmés par détection directe.	Sensibilité globale d'au moins 99,5 %
	Panels de séroconversion	À définir en fonction des disponibilités	La sensibilité diagnostique lors de la séroconversion doit représenter l'état de la technique
Sensibilité analytique	Normes	Standards internationaux de l'OMS Code NIBSC: 09/186 Code NIBSC: 09/188	
Spécificité diagnostique	Donneurs non sélectionnés (y compris donneurs effectuant leur premier don) <sup>(1)</sup>	≥ 5 000	≥ 99,5 %
	Patients hospitalisés	≥ 200	Les limitations potentielles quant à la spécificité doivent être identifiées le cas échéant
Réactivité croisée	Échantillons avec réaction croisée potentielle	≥ 100 au total comprenant les échantillons suivants: positifs aux anti- <i>Toxoplasma gondii</i> ; au moins 5 échantillons positifs aux anti- <i>Leishmania</i> ; FR+; agent microbiens apparentés ou autres agents infectieux; patients atteints de LED; patients positifs aux anticorps antiphospholipides; femmes enceintes, etc.	

<sup>(1)</sup> Les populations de donneurs de sang étudiées doivent provenir d'au moins deux centres et les échantillons sont constitués de dons de sang consécutifs qui n'ont pas été sélectionnés pour exclure des donneurs effectuant leur premier don.

**Tableau 2. Tests de confirmation et tests complémentaires: anti-*T. cruzi***

Caractéristique de performance	Échantillons	Nombre d'échantillons, caractéristiques, utilisation	Critères d'acceptation
Sensibilité diagnostique	Échantillons positifs	≥ 300 échantillons positifs, comprenant des échantillons fortement positifs confirmés par au moins deux tests sérologiques différents pour différents anticorps dirigés contre <i>T. cruzi</i> . Sur ces 300 échantillons, ≥ 25 échantillons positifs parasites, confirmés par détection directe.	≥ 99 % identifiés comme «positifs confirmés» ou «indéterminés»
	Panels de séroconversion	En fonction des disponibilités	La sensibilité diagnostique lors de la séroconversion doit représenter l'état de la technique, le cas échéant.
Sensibilité analytique	Normes	Standards internationaux de l'OMS Code NIBSC: 09/186 Code NIBSC: 09/188	
Sensibilité diagnostique	Échantillons négatifs	≥ 200	≥ 99 %
	Échantillons cliniques:	≥ 200	Les limitations potentielles quant à la spécificité doivent être identifiées le cas échéant
Réactivité croisée	Échantillons avec réaction croisée potentielle	≥ 50 au total (y compris des échantillons de femmes enceintes et des échantillons ayant donné des résultats indéterminés dans d'autres tests de confirmation)	

**Tableau 3. Dispositifs NAT pour ADN de *T. cruzi***

1. En ce qui concerne les dispositifs d'amplification d'une séquence cible, un contrôle de fonctionnalité pour chaque échantillon (contrôle interne) représente l'état de la technique. Ce contrôle est opéré si possible tout au long du processus: extraction, amplification/hybridation, détection.
2. La détection du génotype et/ou du sous-type doit être démontrée par une validation appropriée de la conception de l'amorce ou de la sonde et doit aussi être validée en testant des échantillons de génotypes caractérisés.
3. La réaction croisée potentielle de séquences d'un acide nucléique non cible doit être analysée par une validation appropriée de la conception de l'amorce ou de la sonde et doit aussi être validée en testant des échantillons sélectionnés.
4. Les résultats des dispositifs NAT quantitatifs doivent suivre les normes internationales ou les matériaux de référence étalonnés, en fonction des disponibilités, et sont exprimés en unités internationales utilisées dans le domaine d'application en question.

Caractéristique de performance	Échantillons	Nombre d'échantillons, caractéristiques, utilisation	Critères d'acceptation
Sensibilité analytique	Préparation de référence caractérisée en interne (tant que les matériaux de référence internationaux ne sont pas disponibles)	La sensibilité et la limite de détection des tests NAT doivent être validées par des séries de dilution de matériaux de référence, en testant les réplicats (au minimum 24) à différentes concentrations d'analyte, y compris celles avec une transition de résultats positifs à des résultats négatifs avec le dispositif NAT en question. La limite de détection doit être exprimée en tant que valeur limite positive à 95 % (IU/ml) après des analyses statistiques (par exemple, des analyses de probabilité <sup>(1)</sup> ).	Conformément à l'état de la technique
Sensibilité diagnostique: différentes souches/isolats de <i>T. cruzi</i>	Échantillons de patients provenant de différentes régions déterminés comme positifs à l'ADN de <i>T. cruzi</i> par un dispositif comparateur; variantes séquentielles	≥ 100 Des séries de dilution de cultures (isolats) cellulaires positives à <i>T. cruzi</i> ou des matériaux positifs à <i>T. cruzi</i> provenant de modèles animaux peuvent servir de substituts potentiels.	Conformément à l'état de la technique
Spécificité diagnostique	Échantillons négatifs	≥ 100	Conformément à l'état de la technique
Réactivité croisée	Échantillons avec réaction croisée potentielle	≥ 10 échantillons humains positifs à d'autres parasites, par exemple, espèces <i>Plasmodium</i> , <i>Trypanosoma brucei</i> . Des cultures cellulaires positives peuvent servir de substituts potentiels.	Conformément à l'état de la technique
Effets reportés		Au moins cinq séries doivent être réalisées lors des études de robustesse, en alternant des échantillons fortement positifs et négatifs. Les titres <i>T. cruzi</i> des échantillons fortement positifs doivent être représentatifs des titres <i>T. cruzi</i> élevés apparaissant naturellement.	Conformément à l'état de la technique
Taux d'échec global		≥ 100 échantillons faiblement positifs à l'ADN de <i>T. cruzi</i> doivent être testés. Ceux-ci doivent contenir une concentration en <i>T. cruzi</i> équivalente à trois fois la concentration limite positive à 95 % en <i>T. cruzi</i> .	≥ 99 % positifs

(<sup>1</sup>) Référence: Pharmacopée européenne 9.0, 2.6.21 Techniques d'amplification des acides nucléiques, Validation.

## SPÉCIFICATIONS COMMUNES POUR LES DISPOSITIFS DESTINÉS À LA DÉTECTION OU À LA QUANTIFICATION DES MARQUEURS D'INFECTION PAR LE CORONAVIRUS DU SYNDROME RESPIRATOIRE AIGU SÉVÈRE 2

### Champ d'application

La présente annexe s'applique aux dispositifs destinés à la détection ou à la quantification des marqueurs d'infection par le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SARS-CoV-2).

Le tableau 1 s'applique aux tests de première ligne suivants (y compris les tests rapides) pour les anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2 (anti-SARS-CoV-2): anticorps totaux, IgG uniquement, IgG combinés aux IgM et/ou IgA.

Le tableau 2 s'applique aux tests de première ligne (y compris les tests rapides) pour la détection des IgM et/ou IgA anti-SARS-CoV-2.

Le tableau 3 s'applique aux tests de confirmation et aux tests complémentaires pour les anti-SARS-CoV-2.

Le tableau 4 s'applique aux tests antigéniques SARS-CoV-2, y compris les tests antigéniques rapides.

Le tableau 5 s'applique aux tests NAT pour l'ARN du SARS-CoV-2.

Le tableau 6 s'applique aux autotests antigéniques SARS-CoV-2 qui ont déjà fait l'objet d'une évaluation des performances pour usage professionnel.

Le tableau 7 s'applique aux autotests d'anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2 qui ont déjà fait l'objet d'une évaluation des performances pour usage professionnel.

Tableau 1. Tests de première ligne (y compris les tests rapides) pour anti-SARS-CoV-2: anticorps totaux, IgG uniquement, IgG combinés <sup>(1)</sup> aux IgM et/ou IgA

Caractéristique de performance	Échantillon	Nombre d'échantillons, caractéristiques, utilisation	Critères d'acceptation
Sensibilité diagnostique	Échantillons positifs	<p>≥ 400 comprenant des échantillons de sujets en phase précoce et en phase de post-séroconversion <sup>(2)</sup> (au cours des 21 premiers jours et plus de 21 jours après l'apparition des symptômes);</p> <p>comprenant des échantillons de sujets asymptomatiques ou symptomatiques subcliniques et faiblement symptomatiques (traitement ambulatoire);</p> <p>comprenant des échantillons avec des titres élevés et des titres faibles;</p> <p>comprenant des échantillons de sujets vaccinés, le cas échéant <sup>(3)</sup>;</p> <p>prise en considération des variants génétiques</p>	Sensibilité d'au moins 90 % <sup>(4)</sup> pour les échantillons prélevés plus de 21 jours après l'apparition des symptômes <sup>(5)</sup> ; la sensibilité globale comprenant une infection en phase précoce <sup>(6)</sup> doit être au moins équivalente au dispositif comparateur
	Panels de séroconversion	En fonction des disponibilités	Sensibilité de la séroconversion comparable à d'autres dispositifs porteurs du marquage CE.

Sensibilité analytique	Préparations de référence	Standard international de l'OMS concernant les anti-SARS-CoV-2 (code NIBSC 20/136); panel de référence international de l'OMS concernant les anticorps anti-SARS-CoV-2 (codes NIBSC 20/140, 20/142, 20/144, 20/148, 20/150)	Standards internationaux de l'OMS: pour les déterminations de titres/résultat quantitatif <sup>(7)</sup> ; Panel de référence international de l'OMS: tous les tests d'anticorps
Spécificité diagnostique	Échantillons négatifs <sup>(8)</sup>	≥ 400 échantillons de sujets non infectés et non vaccinés <sup>(9)</sup>	Spécificité > 99 % <sup>(10)</sup>
		≥ 200 patients hospitalisés (sans infection par le SARS-CoV-2)	Les limitations potentielles quant à la spécificité doivent être identifiées le cas échéant
Réactivité croisée	Échantillons avec réaction croisée potentielle	≥ 100 au total comprenant des anticorps dirigés contre les coronavirus humains endémiques 229E, OC43, NL63, HKU1 et autres agents pathogènes respiratoires tels que les gripes A et B, le virus respiratoire syncytial (VRS), etc.	

<sup>(1)</sup> Performances alléguées des résultats globaux combinés; pour les dispositifs avec des allégations séparées concernant les IgM et/ou IgA, voir tableau 2.

<sup>(2)</sup> Des informations sur l'intervalle de temps entre le prélèvement de l'échantillon et l'apparition des symptômes (ou le moment de l'infection, le cas échéant) doivent être fournies.

<sup>(3)</sup> Le fabricant doit fournir une justification du caractère approprié et du moment auquel est réalisée l'évaluation de sensibilité des anticorps en question chez les sujets vaccinés.

<sup>(4)</sup> Sur la base du résultat NAT confirmé positif du SARS-CoV-2.

<sup>(5)</sup> Les allégations en matière de sensibilité doivent être spécifiées en fonction du temps écoulé entre le prélèvement de l'échantillon après l'apparition des symptômes ou le diagnostic PCR initial et le test.

<sup>(6)</sup> Porteur du marquage CE au titre du règlement (UE) 2017/746 relevant de la classe D, si disponible.

<sup>(7)</sup> S'applique aux tests quantitatifs s'il s'agit également de tests de première ligne.

<sup>(8)</sup> Les échantillons négatifs doivent provenir de sujets sans antécédents d'infection par le SARS-CoV-2 (pré-pandémie, si disponible).

<sup>(9)</sup> Les sujets vaccinés avec un antigène différent de celui utilisé dans le dispositif peuvent être inclus, s'il y a lieu.

<sup>(10)</sup> Les résultats faussement positifs doivent être résolus par la réalisation d'un nouveau test sérologique SARS-CoV-2, le cas échéant avec une conception de test et un revêtement antigénique différents par rapport au test initial, et/ou d'un test de confirmation.

**Tableau 2. Tests de première ligne (y compris les tests rapides) pour anti-SARS-CoV-2: détection des IgM et/ou des IgA**

Caractéristique de performance	Échantillon	Nombre d'échantillons, caractéristiques, utilisation	Critères d'acceptation
Sensibilité diagnostique	Échantillons positifs	≥ 200 <sup>(1)</sup> Échantillons <sup>(2)</sup> avec une proportion importante de phase précoce (dans les 21 jours qui suivent l'apparition des symptômes) par rapport à des échantillons post-séroconversion (plus de 21 jours après l'apparition des symptômes); comprenant des échantillons de sujets asymptomatiques, symptomatiques subcliniques et faiblement symptomatiques (traitement ambulatoire); comprenant des sujets récemment <sup>(3)</sup> vaccinés, le cas échéant; prise en considération des variants génétiques	Sensibilité ≥ 80 % <sup>(4)</sup> pour les échantillons prélevés au cours des 21 premiers jours qui suivent l'apparition des symptômes <sup>(5)</sup> ; la sensibilité globale doit être au moins équivalente au dispositif comparateur <sup>(6)</sup> du même type (c'est-à-dire IgM et/ou IgA)

Panels de séroconversion	En fonction des disponibilités	Sensibilité de la séroconversion comparable à d'autres dispositifs porteurs du marquage CE.	
Sensibilité analytique	Normes	S.O.	S.O.
Spécificité diagnostique	Échantillons négatifs <sup>(7)</sup>	≥ 200 échantillons de sujets non infectés et non vaccinés <sup>(8)</sup>	Spécificité ≥ 98 % <sup>(9)</sup>
		≥ 100 de patients hospitalisés (sans infection par le SARS-CoV-2)	Les limitations potentielles quant à la spécificité doivent être identifiées le cas échéant
Réactivité croisée	Échantillons avec réaction croisée potentielle	≥ 100 au total comprenant des anticorps dirigés contre les coronavirus humains endémiques 229E, OC43, NL63, HKU1 et autres agents pathogènes respiratoires tels que les gripes A et B, le virus respiratoire syncytial (VRS), etc.	

<sup>(1)</sup> En cas de dispositifs destinés à la détection des IgM et des IgA, 200 par marqueur IgM et IgA.

<sup>(2)</sup> Des informations sur l'intervalle de temps entre le prélèvement de l'échantillon et l'apparition des symptômes (ou le moment de l'infection, le cas échéant) doivent être fournies.

<sup>(3)</sup> Le fabricant doit fournir une justification du caractère approprié et du moment auquel est réalisée l'évaluation de sensibilité des IgM et des IgA chez les sujets vaccinés.

<sup>(4)</sup> Diagnostic sur la base du résultat NAT confirmé positif du SARS-CoV-2.

<sup>(5)</sup> Les allégations en matière de sensibilité doivent être spécifiées en fonction du temps écoulé entre le prélèvement de l'échantillon après l'apparition des symptômes ou le diagnostic PCR initial et le test.

<sup>(6)</sup> Porteur du marquage CE au titre du règlement (UE) 2017/746 relevant de la classe D, si disponible.

<sup>(7)</sup> Les échantillons négatifs doivent provenir de sujets sans antécédents d'infection par le SARS-CoV-2 (pré-pandémie, si disponible).

<sup>(8)</sup> Les sujets vaccinés avec un antigène différent de celui utilisé dans le dispositif peuvent être inclus, s'il y a lieu.

<sup>(9)</sup> Les résultats faussement positifs doivent être résolus par la réalisation d'un nouveau test sérologique SARS-CoV-2, le cas échéant avec une conception de test et un revêtement antigénique différents par rapport au test initial, et/ou d'un test de confirmation. Les précisions relatives aux résultats faussement positifs peuvent inclure également des tests de présence d'autres types d'anticorps anti-SARS-CoV-2 (IgA, IgG, anticorps totaux).

Tableau 3. Tests de confirmation et tests complémentaires <sup>(1)</sup> pour anti-SARS-CoV-2

Caractéristique de performance	Échantillon	Nombre d'échantillons, caractéristiques, utilisation	Critères d'acceptation
Sensibilité diagnostique	Échantillons positifs	≥200 comprenant des échantillons de sujets en phases de préséroconversion et de post-séroconversion (au cours des 21 premiers jours et plus de 21 jours après l'apparition des symptômes)	Détermination correcte comme «positif» (ou «indéterminé»)
	Panels de séroconversion/panels à faible titre	en fonction des disponibilités	

Sensibilité analytique	Normes	S.O.	S.O.
Spécificité diagnostique	Échantillons négatifs <sup>(?)</sup>	≥ 200 échantillons de sujets non infectés/non vaccinés	Pas de résultats faussement positifs; détermination correcte comme «négatif» (ou «indéterminé»)
		≥ 200 échantillons de patients hospitalisés (sans infection par le SARS-CoV-2)	
Réactivité croisée	Échantillons avec réaction croisée potentielle	≥ 50 au total comprenant des échantillons avec des anticorps dirigés contre les coronavirus humains endémiques 229E, OC43, NL63, HKU1 et autres agents pathogènes respiratoires tels que les gripes A et B, le virus respiratoire syncytial (VRS), etc. comprenant des échantillons avec des résultats indéterminés ou faussement positifs dans d'autres tests anti-SARS-CoV-2	

<sup>(1)</sup> Par exemple, immunoempreinte avec des antigènes différents de ceux utilisés dans le test initial de détection des anticorps.

<sup>(2)</sup> Les échantillons négatifs doivent provenir de sujets sans antécédents d'infection par le SARS-CoV-2 (pré-pandémie, le cas échéant).

**Tableau 4. Tests antigéniques (y compris les tests rapides): SARS-CoV-2**

Caractéristique de performance	Échantillon	Nombre d'échantillons, caractéristiques, utilisation	Critères d'acceptation
Sensibilité diagnostique	Échantillons positifs	≥ 100 <sup>(1)</sup> échantillons NAT positifs <sup>(2)</sup> en phase précoce dans les sept jours qui suivent l'apparition des symptômes <sup>(3)</sup> ; les échantillons doivent représenter les charges virales apparaissant naturellement <sup>(4)</sup> ; prise en considération des variants génétiques <sup>(5)</sup> ; prise en considération de variations dans la collecte d'échantillons et/ou la manipulation des échantillons <sup>(6)</sup>	Détection supérieure à 80 % (tests rapides); détection supérieure à 85 % [tests en laboratoire <sup>(7)</sup> ]; par rapport au test NAT du SARS-CoV-2 <sup>(8)</sup> <sup>(9)</sup>
Sensibilité analytique	Normes	Dès qu'elles seront disponibles	Détermination d'une limite de détection <sup>(10)</sup>
Spécificité diagnostique	Échantillons négatifs	≥ 300 échantillons de sujets non infectés	Spécificité supérieure à 98 % (tests rapides) Spécificité supérieure à 99 % (tests en laboratoire <sup>(7)</sup> )
		≥ 100 échantillons de patients hospitalisés	
Réactivité croisée	Échantillons avec réaction croisée potentielle	≥ 50 au total comprenant des échantillons positifs aux coronavirus humains endémiques 229E, OC43, NL63, HKU1; gripes A et B, virus respiratoire syncytial (VRS), et autres agents pathogènes respiratoires pouvant faire l'objet de diagnostics différentiels; comprenant les bactéries <sup>(11)</sup> présentes dans la zone de prélèvement de l'échantillon	Les limitations potentielles quant à la spécificité doivent être identifiées le cas échéant

- (<sup>1</sup>) Si le dispositif est destiné à être utilisé pour plusieurs types d'échantillons, 100 échantillons sont requis pour chaque type d'échantillon. Si, dans des cas exceptionnels, cela est impossible (par exemple, si la collecte d'échantillons est très invasive), le fabricant doit fournir une justification et des données probantes d'équivalence matricielle.
- (<sup>2</sup>) L'échantillonnage doit être apparié pour les tests antigéniques et les tests NAT, par exemple, deux échantillons simultanés pour chaque sujet ou, idéalement, un test NAT et antigénique du même échantillon (par exemple, de l'éluat d'écouvillon); le tampon/milieu de transport doit être compatible avec les tests antigéniques; tout changement de volume dans le tampon/milieu de rétention de l'échantillon entre le test antigénique et le test NAT doit être clairement communiqué.
- (<sup>3</sup>) Ou au moment de l'infection, si connu, en prenant en considération la période d'incubation.
- (<sup>4</sup>) C'est-à-dire sans présélection; les charges virales et leur répartition doivent être indiquées, par exemple caractérisées par les valeurs de Ct de la RT-PCR; ou transformées en charge virale par ml ou échantillon, le cas échéant.
- (<sup>5</sup>) Selon la conception du dispositif et la nature du variant génétique. Aux fins de l'évaluation, au moins 3 échantillons doivent être représentés pour chaque variant génétique pertinent.
- (<sup>6</sup>) Les éléments de collecte d'échantillons et d'extraction, tels que les écouvillons, les tampons d'extraction, etc., doivent faire partie de l'évaluation. Si le prélèvement/la préparation des échantillons propre au fabricant ne figure pas dans le dispositif, les performances du dispositif doivent être analysées pour une gamme applicable de dispositifs d'échantillonnage. Si l'échantillon n'est pas testé immédiatement, par exemple, après un certain temps de transport, la stabilité de l'antigène doit être analysée.
- (<sup>7</sup>) Autres que tests rapides, c'est-à-dire dispositifs officiels en laboratoire, par exemple, tests immuno-enzymatique, tests automatisés, etc.
- (<sup>8</sup>) La sensibilité de respectivement  $\geq 80\%$  et  $\geq 85\%$  concerne tous les types d'échantillons prévus. Tous les types d'échantillons prévus doivent être comparés aux résultats appariés des tests NAT réalisés sur des échantillons nasopharyngés.
- (<sup>9</sup>) La relation entre la sensibilité du test antigène et celle de la NAT doit être démontrée; la sensibilité peut être montrée par rapport à différents champs de charges virales et au seuil de l'infection. Le test NAT et la méthode d'extraction utilisés doivent être décrits.
- (<sup>10</sup>) Sauf s'il existe une norme internationale disponible, la sensibilité analytique peut être testée par des séries de dilution de préparations de virus réalisées en interne, en comparaison avec d'autres tests antigéniques et NAT; en cas d'utilisation de virus inactivé, l'effet de l'inactivation et du gel/dégel sur l'antigène doivent être analysés.
- (<sup>11</sup>) Par exemple, staphylococcie et streptococcie exprimant une protéine A ou G.

**Tableau 5. Dispositifs NAT pour l'ARN du SARS-CoV-2**

Caractéristique de performance	Échantillon	Test quantitatif de l'ARN du SARS-CoV-2	Test quantitatif de l'ARN du SARS-CoV-2
<b>Sensibilité</b>			
Sensibilité analytique: limite de détection	Premier standard international de l'OMS concernant l'ARN du SARS-CoV-2 (code NIBSC 20/146; 7,70 log 10 UI/ml) Normes secondaires étalonnées par rapport aux standards internationaux de l'OMS	Conformément à la recommandation de validation NAT de la Pharmacopée européenne: plusieurs séries de dilution jusqu'à la concentration limite; analyse statistique (par exemple, analyse de probabilité) sur la base d'au moins 24 réplicats; calcul de la valeur limite à 95 %	Conformément à la recommandation de validation NAT de la Pharmacopée européenne: plusieurs séries de dilution de préparations de référence étalonnées jusqu'à la concentration limite; analyse statistique (par exemple, analyse de probabilité) sur la base d'au moins 24 réplicats; calcul de la valeur limite à 95 % en tant que limite de détection
Limite de quantification; caractéristiques de quantification	Premier standard international de l'OMS concernant l'ARN du SARS-CoV-2 (code NIBSC 20/146; 7,70 log 10 UI/ml) Normes secondaires étalonnées par rapport aux standards internationaux de l'OMS		Dilutions (demi-log 10 ou moins) de préparations de référence étalonnées; détermination de la limite de quantification inférieure, de la limite de détection, de la fidélité, de l'exactitude, du champ de mesure «linéaire», du «champ dynamique». Un acide nucléique de synthèse peut être utilisé comme norme secondaire pour atteindre des niveaux de concentration supérieurs. Démontrer la reproductibilité aux différents niveaux de concentration

Sensibilité diagnostique: différentes souches d'ARN du SARS-CoV-2	Échantillons de patients issus de diverses régions et de foyers épidémiques différents et jugés positifs à l'ARN du SARS-CoV-2 par un dispositif comparateur; variantes séquentielles Des séries de dilution de cultures (isolats) cellulaires positives au SARS-CoV-2 peuvent servir de substituts potentiels.	≥ 100 (1)	
Efficacité de la quantification	Échantillons de patients issus de diverses régions et de foyers épidémiques différents et jugés positifs à l'ARN du SARS-CoV-2; variantes séquentielles avec des valeurs quantitatives obtenues par un dispositif comparateur Des séries de dilution de cultures cellulaires positives à l'ARN du SARS-CoV-2 peuvent servir de substituts potentiels.		≥ 100
Inclusivité	Analyse <i>in silico</i> (2); au moins deux régions génétiques cibles indépendantes dans une série de tests (conception à deux cibles)	Preuves d'une conception de dispositif appropriée: Alignements des séquences d'amorce et de sonde sur les séquences du SARS-CoV-2 publiées	Preuves d'une conception de dispositif appropriée: Alignements des séquences d'amorce et de sonde sur les séquences du SARS-CoV-2 publiées

### Spécificité

Spécificité diagnostique	Échantillons humains négatifs à l'ARN du SARS-CoV-2	≥ 500	≥ 100
Analyse <i>in silico</i> (2)		Preuves d'une conception de dispositif appropriée (alignements des séquences); contrôle régulier des séquences d'amorce et de sonde sur la base des entrées des banques de données sur les séquences	Preuves d'une conception de dispositif appropriée (alignements des séquences); contrôle régulier des séquences d'amorce et de sonde sur la base des entrées des banques de données sur les séquences
Réactivité croisée	Échantillons positifs (différentes concentrations) aux coronavirus humains apparentés 229E, HKU1, OC43, NL63, coronavirus MERS; SARS CoV-1, le cas échéant; grippe A et B; virus respiratoire syncytial (VRS); <i>Legionella pneumophila</i> ; des cultures cellulaires positives peuvent servir de substituts potentiels.	≥ 20 au total	≥ 20 au total

### Robustesse

Effets reportés		Au moins cinq séries en alternant des échantillons fortement positifs et des échantillons négatifs. Les titres viraux des échantillons fortement positifs doivent être représentatifs des titres viraux élevés apparaissant naturellement.	Au moins 5 séries en alternant des échantillons fortement positifs (connus pour apparaître naturellement) et des échantillons négatifs
-----------------	--	--	--

Inhibition		Contrôle interne utilisé de préférence tout au long de la procédure NAT complète	Contrôle interne utilisé de préférence tout au long de la procédure NAT complète
Taux d'échec global au niveau des résultats faussement négatifs: 99/100 tests positifs		≥ 100 échantillons infectés par le virus avec 3 × la concentration limite positive à 95 % (3 × la limite de détection)	≥ 100 échantillons infectés par le virus avec 3 × la concentration limite positive à 95 % (3 × la limite de détection)

(<sup>1</sup>) Si le dispositif est destiné à être utilisé pour plusieurs types d'échantillons, 100 échantillons sont requis pour chaque type d'échantillon. Si, dans des cas exceptionnels, cela est impossible (par exemple, si la collecte d'échantillons est très invasive), le fabricant doit fournir une justification et des données probantes d'équivalence matricielle.

(<sup>2</sup>) Le fabricant doit fournir des preuves de contrôles de surveillance réguliers, sur la base des entrées mises à jour des banques de données, dans un plan et du rapport de suivi des performances après commercialisation.

**Tableau 6. Exigences supplémentaires applicables aux autotests antigéniques SARS-CoV-2 (<sup>1</sup>)**

Caractéristique de performance	Échantillons ( <sup>2</sup> )	Nombre de profanes
Interprétation des résultats ( <sup>3</sup> )	Interprétation des résultats ( <sup>4</sup> ) par des profanes reflétant le champ de niveaux de réactivité suivant: — non réactifs — réactifs — faiblement réactifs ( <sup>5</sup> ) — non valables	≥ 100
Sensibilité diagnostique ( <sup>6</sup> )	Personnes profanes dont on sait qu'elles sont positives à l'antigène ( <sup>7</sup> ) ( <sup>8</sup> ),	≥ 30
Spécificité diagnostique ( <sup>9</sup> )	Personnes profanes qui ignorent leur statut ( <sup>5</sup> )	≥ 60

(<sup>1</sup>) Il est supposé que les performances sous-jacentes des autotests ont déjà été précédemment démontrées par l'évaluation d'un test réalisé par un professionnel de conception identique à l'autotest soumis à évaluation. Dans le cas où il n'existerait pas de variante correspondante de test réalisé par un professionnel pour les échantillons à utilisation autonome en question, la comparaison sera établie avec le type d'échantillon standard (par exemple, écouvillons nasopharyngés pour test antigénique, sérum ou plasma pour test de détection des anticorps) du test correspondant réalisé par un professionnel.

(<sup>2</sup>) Pour chaque type d'échantillon à utilisation autonome prévu pour le dispositif (par exemple, nasal, expectoration, salive, sang complet, etc.).

(<sup>3</sup>) L'étude sur l'interprétation des résultats doit inclure la lecture et l'interprétation des résultats de tests sur échantillons par au moins 100 personnes profanes, chacune d'entre elles étant soumise à la lecture de résultats couvrant le champ spécifique de niveaux de réactivité des résultats. Le fabricant doit déterminer la cohérence entre la lecture par une personne profane et la lecture par un professionnel.

(<sup>4</sup>) Les tests doivent avoir lieu avant l'étude sur l'interprétation des résultats, en utilisant autant que possible le type d'échantillon prévu par le fabricant. Les essais peuvent être effectués sur des échantillons artificiels sur la base de la matrice naturelle du type d'échantillon concerné.

(<sup>5</sup>) Une plus grande proportion d'échantillons doit se situer dans le champ faiblement positif, proche de la valeur limite ou de la limite de détection du test.

(<sup>6</sup>) Par comparaison avec la R-PCR Le fabricant doit déterminer la cohérence entre la lecture par une personne profane et la lecture par un professionnel.

(<sup>7</sup>) Sujets qui ignorent le résultat du test diagnostique posé par un professionnel avant de s'autotester, et réalisant la procédure complète de test, de la collecte de l'échantillon et du prétraitement de l'échantillon (écouvillon, tampon d'extraction, etc.) à la lecture.

(<sup>8</sup>) Sujets jusqu'à environ sept jours après l'apparition des symptômes.

(<sup>9</sup>) Le fabricant doit déterminer la cohérence entre la lecture par une personne profane et la lecture par un professionnel.

**Tableau 7. Exigences supplémentaires applicables aux autotests de détection des anticorps du SARS-CoV-2 <sup>(1)</sup>**

Caractéristique de performance	Échantillons <sup>(2)</sup>	Nombre de profanes
Interprétation des résultats <sup>(3)</sup>	Interprétation des résultats <sup>(4)</sup> par des profanes reflétant le champ de niveaux de réactivité suivant: — non réactifs — réactifs — faiblement réactifs <sup>(5)</sup> — non valables	≥ 100
Sensibilité diagnostique <sup>(6)</sup>	Personnes profanes dont on sait qu'elles sont positives aux anticorps <sup>(7)</sup>	≥ 100
Spécificité diagnostique <sup>(8)</sup>	Personnes profanes qui ignorent leur statut <sup>(5)</sup>	≥ 100

<sup>(1)</sup> Il est supposé que les performances sous-jacentes des autotests ont déjà été précédemment démontrées par l'évaluation d'un test réalisé par un professionnel de conception identique à l'autotest soumis à évaluation. Dans le cas où il n'existerait pas de variante correspondante de test réalisé par un professionnel pour les échantillons à utilisation autonome en question, la comparaison sera établie avec le type d'échantillon standard (par exemple, écouvillons nasopharyngés pour test antigénique, sérum ou plasma pour test de détection des anticorps) du test en question réalisé par un professionnel.

<sup>(2)</sup> Pour chaque type d'échantillon à utilisation autonome prévu pour le dispositif (par exemple, nasal, expectoration, salive, sang complet, etc.).

<sup>(3)</sup> L'étude sur l'interprétation des résultats doit inclure la lecture et l'interprétation des résultats de tests sur échantillons par au moins 100 personnes profanes, chacune d'entre elles étant soumise à la lecture de résultats couvrant le champ spécifique de niveaux de réactivité des résultats. Le fabricant doit déterminer la cohérence entre la lecture par une personne profane et la lecture par un professionnel.

<sup>(4)</sup> Les tests doivent avoir lieu avant l'étude sur l'interprétation des résultats, en utilisant autant que possible le type d'échantillon prévu par le fabricant. Les essais peuvent être effectués sur des échantillons artificiels sur la base de la matrice naturelle du type d'échantillon concerné.

<sup>(5)</sup> Une plus grande proportion d'échantillons doit se situer dans le champ faiblement positif, proche de la valeur limite ou de la limite de détection du test.

<sup>(6)</sup> Avec antécédents d'infection initiale confirmée par PCR pour le SARS-CoV-2; par rapport à un résultat de test de détection des anticorps précédent confirmé; Le fabricant doit déterminer la cohérence entre la lecture par une personne profane et la lecture par un professionnel.

<sup>(7)</sup> Sujets qui ignorent le résultat du test diagnostique posé par un professionnel avant de s'autotester, et réalisant la procédure complète de test, de la collecte de l'échantillon et du prétraitement de l'échantillon (écouvillon, tampon d'extraction, etc.) à la lecture.

<sup>(8)</sup> Le fabricant doit déterminer la cohérence entre la lecture par une personne profane et la lecture par un professionnel.