

CAHIER DES CHARGES – TYPE

POUR LA PRÉSENTATION D'UN RÉACTIF

DE DIAGNOSTIC IMMUNOLOGIQUE

AUX CONTRÔLES DE CONFORMITÉ

Version 2- P_APPLICATION_DATE

Laboratoire	
Contact	
Tél	
Mail	

Mandat de référence	
----------------------------	--

Objet	
Cible	
Méthode	
Matrice	
Version	
Date d'application	

Validation			
Nom/Prénom	Fonction	Date	Signature

Table des matières

Avant-propos	3
1. Introduction	3
2. Référentiels et matériaux de référence	3
3. Définitions	4
4. Contexte et objectifs d'application du réactif	4
5. Descriptif du réactif et du lot soumis au contrôle initial	4
5.1 Description.....	4
5.2 Matériel à fournir par le demandeur pour le contrôle de conformité	5
5.3 Contrôle qualité interne	5
6. Dossier technique à présenter par le demandeur du contrôle initial	5
6.1 Échantillons	5
6.2 Détermination du(des) seuil(s) d'interprétation (ou seuil(s) diagnostique(s))	5
6.3 Validation des séries d'essai et modalités d'interprétation des résultats	6
6.4 Caractérisation des réactifs sérologiques pour des techniques qualitatives ou semi-quantitatives	6
6.4.1 <i>Inclusivité et exclusivité</i>	6
6.4.2 <i>Interférences de la matrice</i>	6
6.4.3 Limite de détection (LD) (ou sensibilité analytique, SeA)	6
6.4.4 <i>Cohérence de la loi dose-effet</i>	6
6.4.5 <i>Répétabilité (intra-essai)</i>	7
6.4.6 <i>Fidélité intermédiaire (reproductibilité intralaboratoire)</i>	7
6.4.7 <i>Reproductibilité (reproductibilité interlaboratoires)</i>	7
6.4.8 Sensibilité diagnostique et spécificité diagnostique (par rapport à un seuil d'interprétation) ..	7
6.4.9 <i>Robustesse</i>	7
6.4.10 <i>Stabilité</i>	8
6.5 Critères supplémentaires pour les techniques quantitatives.....	8
6.5.1 <i>Limite de quantification</i>	8
6.5.2 <i>Détermination de la zone de linéarité</i> (ou domaine de quantification)	8
6.5.3 <i>Justesse</i>	8
6.6 Synthèse des paramètres et des niveaux d'exigence attendus	9
7. Contrôle de lot	10
7.1 Contrôle avant commercialisation d'un lot de réactif	10
7.2 Contrôle en cours de commercialisation	10

Avant-propos

Ce cahier des charges-type est un des documents visant à harmoniser les pratiques des LNR Anses pour la mise en œuvre du contrôle des réactifs, et rédigés par le Groupe de travail Anses « Contrôle des réactifs » :

- **Animation** : successivement, Jaqueline Vialard (Direction de la stratégie et des programmes, DSP), Bruno Garin-Bastuji (DSP), Marc Tabouret (Laboratoire de Ploufragan-Plouzané-Niort –PPN) et Bertrand Lombard (DSP).
- **Membres** : Corinne Sailleau & Maria-Laura Boschioli (Laboratoire de santé animale), Élodie Rousset (Laboratoire de Sophia Antipolis), Marie-Frédérique Le Potier (Laboratoire PPN), Géraldine Anthoine (Laboratoire de santé des végétaux).

Le cahier des charges-type, décrit dans le présent document, a pour objet de guider chaque LNR Anses concerné pour la rédaction du (ou des) cahier(s) des charges (CdC) relatif(s) (i) au contrôle initial de conformité d'un (ou des) réactif(s) de diagnostic immunologique dans son domaine de compétence et (ii) au contrôle de lot.

Fondé sur le corpus normatif en santé animale, ce cahier des charges-type est destiné à être utilisé principalement par les LNR en santé animale. Les LNR en santé végétale, chargés de contrôle de réactifs, sont également encouragés à utiliser ce document avec des adaptations éventuelles.

Le présent document est destiné aux LNR Anses concernés alors que les cahiers des charges rédigés par les LNR seront rendus publics et accessibles notamment aux demandeurs (producteurs et distributeurs de réactifs).

Le texte en noir est destiné à figurer dans le CdC de chaque LNR alors que le texte en vert et en italique donne des recommandations rédactionnelles aux LNR pour apporter des compléments spécifiques au domaine de compétence de chaque LNR (cf. guide adressé aux LNR, [Anses/PG/0138](#)).

La version révisée de ce document est applicable non seulement au contrôle initial (version précédente) mais aussi au contrôle de lot. D'autres modifications, limitées, ont également été apportées sur la base des commentaires des utilisateurs de la version précédente. Les modifications de texte par rapport à la version précédente sont surlignées en jaune.

1. Introduction

Ce cahier des charges précise aux demandeurs (producteurs et distributeurs de réactifs) les conditions générales nécessaires à la présentation d'un réactif de diagnostic immunologique (technique immunoenzymatique, immunofluorescence, immunodiffusion en gel, immunochromatographie, agglutination, etc.), au contrôle de conformité initial et de lot du LNR en vue de l'obtention d'une attestation de conformité prévue à l'article R. 202-37 du Code rural et de la pêche maritime.

Il vise aussi à décrire le format et le contenu du dossier technique qui devra être présenté par le demandeur, en définissant pour chacun des paramètres spécifiés par le LNR, le niveau de performance attendu et les moyens à mettre en œuvre pour l'évaluer. Il décrit également les caractéristiques vérifiées par l'organisme de contrôle, les modalités de ce contrôle et les valeurs attendues. Les résultats de performance attendus sont notamment basés sur les capacités techniques et sur les besoins en fonction des objectifs d'application.

L'ensemble des données fournies au LNR par le demandeur sont et demeurent confidentielles. Par ailleurs, un dossier dépourvu d'informations confidentielles est fourni par le fabricant aux utilisateurs du kit.

2. Référentiels et matériaux de référence

- Norme AFNOR XP U47-310, Méthodes d'analyse en santé animale – Contrôle de réactifs biologiques pour les techniques immunologiques utilisées dans le domaine de la santé animale
- Norme AFNOR NF U 47-301, Méthodes d'analyse en santé animale – Dossier de présentation pour le contrôle des réactifs biologiques utilisés dans le domaine de la santé animale

- Norme AFNOR NF U 47-300, Méthodes d'analyse en santé animale – Terminologie
- Norme AFNOR NF U 47-020, Méthodes d'analyse en santé animale - Guide de bonnes pratiques de traitement de l'échantillon soumis à des analyses immuno-sérologiques
- Norme AFNOR NF U47-019, Méthodes d'analyses en santé animale - Guide de bonnes pratiques pour la mise en œuvre des techniques ELISA

Autres référentiels spécifiques à la cible (à compléter par le LNR).

- *Protocole(s) opératoire(s) ou éléments techniques de ce protocole mis en œuvre par le LNR pour le contrôle du réactif si différent(s) de celui utilisé dans la notice du fournisseur (à joindre en Annexe)*
- *Matériaux de référence, dont étalons, nationaux, européens ou internationaux (à compléter par le LNR).*

3. Définitions

À mentionner par le LNR dans ce chapitre les définitions spécifiques à la cible visée (fixées par la réglementation, le questionnaire ou le LNR).

Pour chaque paramètre, la définition est rappelée en introduction du paragraphe correspondant. En l'absence de précision, les définitions des termes employés seront celles des référentiels cités supra.

4. Contexte et objectifs d'application du réactif

Description précise par le LNR de la nature et des objectifs d'utilisation du réactif : voir guide.

5. Descriptif du réactif et du lot soumis au contrôle initial

5.1 Description

Le demandeur fournit un descriptif précis de son réactif : nom commercial, dénomination et code produit, conditionnement(s), lieu(x) de fabrication, de contrôle et de conditionnement du produit fini, principe analytique, composition et conditions d'emploi (protocoles d'utilisation et numéro de version, types de prélèvements, domaine(s) d'utilisation, précautions d'emploi...).

La description précise de la méthode (références bibliographiques le cas échéant) et des matières premières critiques pour les performances (composants biologiques utilisés, procédés de fabrication...) est communiquée, à l'exception des données touchant au secret industriel. Le LNR est tenu de garder confidentielles les informations contenues dans le dossier.

Les modalités de conservation du réactif et la durée de validité du lot sont précisées ainsi que toutes les informations relatives aux essais ayant permis de les établir (modalités et résultats des tests de vieillissement en particulier).

Le lot soumis au contrôle doit être un lot fabriqué et conditionné dans les conditions finales de commercialisation et identifié par un numéro unique (indiquer les critères de définition d'un lot, étant entendu que pour un numéro de lot donné correspond des numéros de lots identiques des constituants du réactif dans leur forme finale). Le numéro, la taille du lot, sa durée de validité ainsi que le numéro de lot des différents constituants du réactif sont décrits.

Le demandeur joint en annexe du dossier technique :

- pour chacun des principes actifs (composants biologiques) et chacune des matières premières (composants chimiques), la description, le nom et les coordonnées du fabricant, le procédé de fabrication¹, le mode de conditionnement (nature du récipient, mode de fermeture, volume), les modalités de conservation et la fiche de sécurité,

¹ à l'exception des données touchant au secret industriel

- le projet de notice **a minima en français**, rédigé selon les recommandations figurant dans l'Annexe B de la Norme **XP** U47–310,
- les modèles d'étiquettes du réactif ou de chacun des composants (*a minima* en français),
- la procédure de contrôle qualité et les certificats correspondants au lot soumis au contrôle,
- les modalités d'interprétation des résultats d'analyses (seuils de diagnostic...) doivent être décrites pour tous les types d'échantillon.

5.2 Matériel à fournir par le demandeur pour le contrôle de conformité

Le demandeur mettra gratuitement à disposition la quantité de réactif nécessaire et précisée par le LNR pour réaliser le contrôle et de vérifier d'autres paramètres que le LNR jugera nécessaire de vérifier (exemple : limite de détection de la méthode, tests de répétabilité et reproductibilité intra-laboratoire, tests de stabilité...).

5.3 Contrôle qualité interne

Le fournisseur devra présenter les procédures de contrôle qualité réalisées et les critères d'acceptation pour la libération de lot.

6. Dossier technique à présenter par le demandeur du contrôle initial

Avertissement important : La liste et les définitions des paramètres décrits ci-dessous sont fondées sur la Norme **XP** U47-310. Les données doivent être présentées dans le dossier technique selon les exigences définies par le LNR dans ce cahier des charges. Le demandeur doit en particulier indiquer, pour chacun des paramètres, les différents types d'échantillons (de référence, de contrôle, de terrain) utilisés en précisant leur mode de sélection et de caractérisation (provenance, statut, ...). Il doit également préciser les méthodologies de vérification (protocoles) mises en œuvre et inclure les données brutes relatives aux résultats obtenus.

L'évaluation des performances doit être réalisée pour chacune des matrices définies par le LNR pour laquelle le test s'applique et pour chacun des protocoles techniques différents proposés dans la notice.

Externalisation : Toutes ou parties des études permettant de caractériser les réactifs peuvent être réalisées dans un ou plusieurs laboratoires prestataires externes. Ces essais, notamment quand ils sont exigés par le LNR, doivent alors avoir été mis en œuvre par des laboratoires prestataires indépendants du fabricant et, dans la mesure du possible, accrédités voire agréés **ou reconnus** pour la mise en œuvre de la technique de diagnostic considérée. L'intégralité des résultats bruts et, le cas échéant, transformés selon la notice du fabricant, validée par le responsable du laboratoire prestataire concerné, doit être communiquée au LNR.

6.1 Échantillons

Le demandeur doit décrire les échantillons pouvant être analysés au moyen du réactif proposé. Dans le cas ou plusieurs types d'échantillons peuvent être analysés, l'évaluation des performances du réactif doit être menée pour chacun des types d'échantillon **(différentes matrices biologiques, en individuel ou en mélange)**.

Le demandeur doit préciser les modalités de préparation des échantillons et de prise d'essai.

6.2 Détermination du(des) seuil(s) d'interprétation (ou seuil(s) diagnostique(s))

Le demandeur doit décrire la méthodologie suivie (nombre et description des échantillons, calculs et statistiques) et les résultats obtenus pour déterminer le(s) seuil(s) selon le(s) objectif(s) d'application.

6.3 Validation des séries d'essai et modalités d'interprétation des résultats

Les conditions de validation des séries d'essais indiquées dans la notice doivent être justifiées par les résultats d'essais appropriés.

Les modalités d'interprétation (critères de validité de l'essai, formule de calcul, ...) et du (ou des) seuil(s) d'interprétation sont laissées à l'appréciation du demandeur.

6.4 Caractérisation des réactifs sérologiques pour des techniques qualitatives ou semi-quantitatives

Le demandeur doit présenter les essais réalisés pour déterminer les valeurs des paramètres évalués et les résultats obtenus, comme décrit ci-après.

6.4.1 Inclusivité et exclusivité

L'inclusivité est la capacité d'un réactif à détecter l'analyte cible visé, y compris les différentes sous-catégories d'analytes (en fonction de l'analyte ciblé, souches ou sous-types d'une même espèce, d'un même genre ou d'un groupe d'organismes ou anticorps correspondants).

L'exclusivité est la capacité d'un réactif à ne pas détecter d'autres analytes que la cible, pouvant potentiellement provoquer des réactions croisées.

À compléter par le LNR selon la nature de la cible et le contexte épidémiologique (préciser les modalités d'évaluation et les critères d'acceptation).

6.4.2 Interférences de la matrice

L'interférence de la matrice (ou sélectivité selon l'OMSA - Organisation Mondiale de la Santé Animale et l'OEPP- Organisation Européenne et Méditerranéenne pour la Protection des Plantes) est définie comme la faculté du test à distinguer les analytes cibles des autres substances de la matrice. Son étude prend donc en compte les variations possibles dans la composition de la matrice (lait riche en colostrum, sérum hémolysé...) et indirectement les interactions liées à l'ajout de composants lors du prélèvement (différents anticoagulants, conservateurs...) ou un éventuel prétraitement. Le fabricant doit identifier les variations de composition de la matrice pouvant modifier le niveau de réaction (diminution ou augmentation).

Le fabricant doit préciser dans la notice du kit la nécessité d'écarter de l'analyse les échantillons présentant des caractéristiques à l'origine d'interférences trop importantes.

À compléter par le LNR (préciser les modalités d'évaluation et les critères d'acceptation).

6.4.3 Limite de détection (LD) (ou sensibilité analytique, SeA)

La limite de détection (ou sensibilité analytique, SeA), correspond à la quantité minimale d'analyte décelable avec un niveau de confiance défini. Pour des techniques qualitatives et semi-quantitatives, elle correspond à la quantité minimale d'analyte donnant 95 % de réponses positives d'analyses répétées en condition de répétabilité, avec le réactif considéré. La LD est évaluée en analysant la dilution d'un ou de plusieurs matériaux de référence, dont celui qui définit le niveau exigible de détection (NED), en conditions de répétabilité intra séries (répliques) et inter séries (séries indépendantes).

À compléter par le LNR (préciser les modalités d'évaluation et les critères d'acceptation).

6.4.4 Cohérence de la loi dose-effet

À partir d'un matériau de référence fortement positif permettant à certains niveaux de dilution de couvrir la zone de linéarité et les points d'inflexion, et encadrant le NED, la loi dose-effet est vérifiée sur un minimum de 4 dilutions à déterminer par le LNR.

À compléter (préciser) par le LNR (préciser les modalités d'évaluation et les critères d'acceptation).

6.4.5 Répétabilité (intra-essai)

La répétabilité est l'écart entre des analyses répétées d'un même échantillon, avec un même réactif, dans un même laboratoire au cours du même essai (même réactif, conditions opératoires identiques). Dans le cas où la méthode nécessite un prétraitement et/ou une dilution de l'échantillon, ils doivent être mis en œuvre pour chacun des reliquats.

À préciser par le LNR les modalités de l'évaluation de ce paramètre et critères d'acceptation (cf. guide).

6.4.6 Fidélité intermédiaire (reproductibilité intralaboratoire)

Écart entre des analyses répétées d'un même échantillon, avec un même réactif, au sein du même laboratoire dans plusieurs séries d'essais faisant varier les conditions opératoires d'un même protocole technique (manipulateurs, matériel, jours, moment de la journée...).

Lorsque les données le permettent (données chiffrées), l'écart-type de fidélité intermédiaire ainsi que le coefficient de variation associé sont calculés sur les données transformées (unités, pourcentage d'inhibition par exemple).

À préciser par le LNR les modalités de l'évaluation de ce paramètre et critères d'acceptation (cf. guide)

6.4.7 Reproductibilité (reproductibilité interlaboratoires)

Écart entre des analyses répétées d'un même échantillon, avec un même réactif, dans des laboratoires différents en suivant le même protocole technique.

À préciser par le LNR le nombre de laboratoires, le nombre d'échantillons, le type d'échantillon et le nombre de répétition de chaque échantillon ainsi que les critères d'acceptation (cf. guide)

Lorsque les données le permettent (données chiffrées), les écart-types de répétabilité de reproductibilité ainsi que les coefficients de variation associés sont calculés sur les données transformées (unités, pourcentage d'inhibition par exemple).

6.4.8 Sensibilité diagnostique et spécificité diagnostique (par rapport à un seuil d'interprétation)

La sensibilité « diagnostique » (SeD) est la proportion d'échantillons donnant un résultat positif avec le réactif soumis au contrôle selon le(s) seuil(s) défini(s) par le demandeur ou la réglementation en vigueur parmi ceux définis comme positifs pour la cible selon les critères du LNR ou de la réglementation

La spécificité « diagnostique » (SpD) est la proportion d'échantillons donnant un résultat négatif avec le réactif soumis au contrôle selon le(s) seuil(s) défini(s) par le demandeur ou la réglementation en vigueur parmi ceux définis comme négatifs pour la cible selon les critères du LNR ou de la réglementation (indemnes par exemple ; cf. chapitre « définitions » de ce cahier des charges).

Ces caractéristiques de la méthode doivent être mesurées à partir d'un panel représentatif d'échantillons du terrain correspondant aux domaines et limites d'utilisation précisés dans la notice.

Un intervalle de confiance des pourcentages est déterminé, intervalle calculé en fonction du nombre d'échantillons testés.

Si le développeur fait appel à un prestataire, il doit transmettre le rapport complet de l'étude collaborative réalisée contenant l'ensemble des résultats obtenus par le prestataire.

À préciser par le LNR, le nombre et les caractéristiques (origine, statut de l'animal, niveau de positivité, etc.) des échantillons utilisés ainsi que les modalités de réalisation des analyses (par le demandeur et/ou ou externalisés) et les critères d'acceptation.

6.4.9 Robustesse

La robustesse est définie comme « la capacité de la méthode à ne pas être affectée par de petits changements dans les paramètres jugés critiques par le développeur, tels que temps et température d'incubation, concentrations des réactifs, etc. ».

L'étude de robustesse permet ainsi de valider les conditions d'emploi du protocole.

Elle doit être évaluée sur les paramètres opératoires jugés, par le LNR, les plus critiques de la méthode.

À préciser par le LNR les modalités de l'évaluation de ce paramètre et les critères d'acceptation.

6.4.10 Stabilité

Stabilité du kit non ouvert

Des éléments de stabilité du réactif dans le temps doivent être fournis par le demandeur (selon la méthode choisie par celui-ci, vieillissement accéléré par exemple).

Les études de stabilité doivent porter au minimum sur 2 échantillons négatifs, 2 échantillons au NED ou équivalent du NED et 2 échantillons positifs, et devront donner des résultats satisfaisants pendant une durée supérieure à la durée de conservation fixée par le demandeur. Les principes d'acceptabilité de variation des résultats pour chaque type d'échantillon doivent être définis au début de l'étude.

Si au moment du dépôt des dossiers, les données disponibles ne correspondent pas à la durée et aux modalités de conservation prévues sur la notice ou sur l'emballage (exemple vieillissement rapide), le demandeur s'engage à les actualiser en suivant la stabilité sur au moins 3 lots fabriqués dans les conditions finales de production et de commercialisation et à transmettre les données au fur et à mesure au LNR.

Stabilité du kit après ouverture et de ses composants reconstitués

Dans le cas où un ou plusieurs composants du réactif peuvent être utilisés plusieurs fois après ouverture, ou reconstitution, le demandeur doit fournir des données de stabilité relatives aux durées et conditions de conservation indiquées dans la notice.

6.5 Critères supplémentaires pour les techniques quantitatives

Pour les méthodes quantitatives, des paramètres supplémentaires doivent être étudiés.

6.5.1 Limite de quantification

La limite de quantification (LQ) est la plus faible concentration de l'analyte cible dans un échantillon qui puisse être quantifiée avec une fidélité et une exactitude acceptable.

Le cahier des charges doit préciser la méthode utilisée pour la déterminer et les critères d'acceptation.

6.5.2 Détermination de la zone de linéarité (ou domaine de quantification)

Zone de concentration de l'analyte pour laquelle on observe une relation linéaire entre les concentrations mesurées et les concentrations théoriques des dilutions d'un échantillon. Les limites de linéarité définissent l'intervalle de mesure à l'intérieur duquel les mesures peuvent être effectuées avec fiabilité (c'est-à-dire avec une incertitude de mesure maîtrisée sur le domaine intégrant les performances de répétabilité (6.4.5) reproductibilité (6.4.7), et justesse (6.5.3) de la méthode d'analyse).

Le cahier des charges doit préciser la méthode utilisée pour la déterminer et les critères d'acceptation.

6.5.3 Justesse

La justesse représente l'écart entre la valeur moyenne obtenue à partir d'une large série de résultats d'essais et la valeur conventionnellement vraie de l'échantillon (la valeur de référence acceptée).

La mesure de la justesse est exprimée en termes de biais, celui-ci représentant la différence entre l'espérance mathématique des résultats d'essais – c'est-à-dire la valeur « la plus » probable qu'on peut estimer à partir des résultats obtenus – et la valeur de référence acceptée.

Le cahier des charges doit préciser la méthode utilisée pour la déterminer et les critères d'acceptation.

6.6 Synthèse des paramètres et des niveaux d'exigence attendus

Les paramètres et niveaux d'exigence attendus par le LNR sont synthétisés dans le Tableau 1 ci-dessous. Un tableau est établi pour chacune des matrices ou des différents types d'échantillon proposés. Le fournisseur utilisera ce modèle de tableau pour synthétiser l'ensemble des résultats qu'il aura obtenus.

Tableau 1. Critères évalués *a minima* par le demandeur et présentés dans le dossier de validation pour un test qualitatif, quantitatif ou semi-quantitatif (* à compléter par le LNR)

Paramètres	Performance à évaluer*	Moyens mis en œuvre (Nombre d'échantillons et conditions testés)	Critères d'acceptation
Inclusivité/Exclusivité	Qualitatif/quantitatif	*	*
Interférences (Sélectivité)	Qualitatif/quantitatif	*	*
Limite de détection	Qualitatif/quantitatif	*	*
Cohérence de la loi dose-effet	Qualitatif/quantitatif	*	*
Répétabilité intraessai	Qualitatif/quantitatif	*	*
Fidélité intermédiaire	Qualitatif/quantitatif	*	*
Reproductibilité interlaboratoires	Qualitatif/quantitatif	*	*
Sensibilité diagnostique	Qualitatif/quantitatif	*	*
Spécificité diagnostique	Qualitatif/quantitatif	*	*
Robustesse Vérification des conditions d'emploi	Qualitatif/quantitatif	*	*
Vérification de la stabilité	Qualitatif/quantitatif	*	*
Limite de quantification	Quantitatif	*	*
Zone de linéarité	Quantitatif	*	*
Justesse	Quantitatif	*	*

Le LNR doit indiquer les paramètres qu'il vérifie, dont *a minima* la limite de détection (sensibilité analytique, 6.4.3) et la cohérence de la loi dose-effet (6.4.4). Ce peut être sous forme d'un tableau analogue au tableau 1

Le LNR se réserve, le cas échéant, le droit de vérifier d'autres paramètres en fonction des résultats présentés par le demandeur.

À l'issue du contrôle des documents envoyés par le demandeur et des résultats des paramètres vérifiés par le LNR, ce dernier établit et envoie au demandeur un rapport de contrôle initial ainsi qu'un certificat de contrôle concluant sur la conformité ou non du réactif au cahier des charges du LNR. Dans le cas d'un résultat

conforme, le LNR informe la direction générale de l'alimentation (DGAI) de la disponibilité d'un nouveau réactif contrôlé. La liste ou les certificats des kits contrôlés conformes sont disponibles sur le site de l'Anses en précisant la technique, le nom du fabricant, le nom et code du kit, le protocole d'utilisation du kit, la matrice et la date d'attestation de conformité.

7. Contrôle de lot

7.1 Contrôle avant commercialisation d'un lot de réactif

Pour les réactifs nécessitant, avant leur mise sur le marché, un contrôle de lot (contrôle lot par lot ou de certains lots) de la part du LNR, le demandeur doit fournir au LNR :

- Le formulaire de demande de contrôle reprenant :
 - nom et adresse du demandeur (coordonnées de la personne à qui adresser les résultats ou à contacter si nécessaire)
 - nom et adresse du fabricant
 - nom commercial, dénomination et code produit du réactif
 - nature des échantillons pour lesquels le réactif est utilisable
 - référence de l'acceptation du dossier pour le contrôle initial du réactif (date d'acceptation)
 - numéro de lot et date de péremption du réactif soumis au contrôle
 - taille du lot du réactif (nombre de plaques par exemple ou nombre de réactions)
 - liste des éléments du kit avec leur numéro de lot et date de péremption
 - numéro de version de la notice avec identification des éventuels changements.
- Un certificat de contrôle reprenant les résultats des contrôles finaux effectués par le demandeur avec, à minima, ceux concernant la limite de détection (sensibilité analytique, 6.4.3), la cohérence de la loi dose/effet (6.4.4), la répétabilité (6.4.5), et si possible et pertinent (par exemple un nouveau lot d'élément biologique critique tel qu'un nouveau lot d'antigène utilisé pour sensibiliser la plaque), les paramètres d'inclusivité/exclusivité (6.4.1), et/ou un panel élargi de vérification de sensibilité diagnostique et de spécificité diagnostique (6.4.8).
- La quantité de réactif nécessaire *et précisée par le LNR* pour réaliser les contrôles prévus et pour vérifier éventuellement d'autres paramètres jugés nécessaires par le LNR, en fonction par exemple de retours terrain ou de difficultés observés sur un lot précédent.

Le LNR doit indiquer les paramètres qu'il vérifie, à minima la limite de détection (sensibilité analytique) et selon les possibilités et la pertinence, la sensibilité (diagnostique) et la spécificité (diagnostique) sur un panel restreint, la cohérence de la loi dose-effet, la répétabilité (6.4.5) et la spécificité analytique.

À l'issue du contrôle des documents envoyés par le demandeur et des résultats des paramètres vérifiés par le LNR, ce dernier établit un certificat de contrôle, concluant sur la conformité ou non du lot au cahier des charges du LNR, qui est envoyé au demandeur et, si conforme, à la DGAI. La liste des lots contrôlés conforme ou leur certificat est disponible sur le site de l'Anses en précisant la technique, le nom du fabricant, le nom et code du kit, le numéro de lot, le numéro de notice, le protocole d'utilisation du kit, la matrice, la date d'attestation de conformité et la date de péremption.

Dans le cas d'une évaluation non conforme, le LNR avertit le demandeur en précisant la cause du rejet du lot présenté.

Le contrôle de lot peut être sous-traité par le LNR à un laboratoire indépendant du fabricant et accrédité pour la méthode d'analyse considérée.

7.2 Contrôle en cours de commercialisation

En cas d'anomalie d'un réactif rencontrée sur le terrain, le LNR peut décider de procéder à un nouveau contrôle du lot incriminé et éventuellement d'autres lots en cours de commercialisation. Les paramètres contrôlés dépendent du type d'anomalie observée et peuvent correspondre à certains paramètres contrôlés uniquement lors du contrôle initial.