

DIV pour le dépistage sanguin (Office of Blood Research and Review – OBRR)

DIAPOSITIVE 1

Cette présentation a trait aux DIV, c'est à dire les diagnostics in vitro, du dépistage sanguin.

DIAPOSITIVE 2

En matière de sécurité du sang aux États-Unis, cette diapositive présente ce que l'on désigne par les « cinq niveaux de sécurité » relatifs à la collecte. Le premier porte sur les critères de sélection des donneurs. Le deuxième consiste à utiliser des registres permettant d'exclure la collecte de sang de donneurs qui ne remplissent pas les critères ; les registres contiennent les données de suivi des donneurs une fois qu'ils ont été testés. Le troisième consiste à mener en laboratoire des tests de dépistage d'agents de maladies infectieuses. Le quatrième consiste à mettre en quarantaine le sang collecté pendant que l'on établit si les donneurs remplissent ou non les critères. Et enfin le cinquième consiste à surveiller et à enquêter sur les événements indésirables, afin d'intervenir et de prendre les mesures correctives adéquates. Cette présentation est plus particulièrement axée sur le point numéro trois - les tests de dépistage d'agents de maladies infectieuses en laboratoire.

DIAPOSITIVE 3

Si vous intervenez dans le dépistage sanguin des donneurs, il existe deux types de tests de base. Il y a les tests de dépistage, qui sont en général des immunodosages. Ils peuvent être des dosages immunoenzymatiques ou, plus récemment, des immunodosages par chimiluminescence, qui ont été mis sur le marché et détectent les anticorps du VIH, du HTLV, du virus de l'hépatite B et du virus de l'hépatite C. Il y a aussi des tests de dépistage des protéines du VIH et du VHB par exemple, avec les antigènes de surface de l'hépatite B – ces tests ont joué un rôle très important dans la sécurité du sang – ainsi que des tests de dépistage du VIH, du VHB, du VHC et de l'acide nucléique du virus du Nil occidental, à savoir les tests TAN.

Il existe également des tests supplémentaires. Les tests de dépistage donnent une idée préliminaire de la positivité ou non d'une personne. Chacun de ces tests doit en général être confirmé par un autre test plus spécifique. Ces tests sont des tests supplémentaires, comme par exemple les transferts de type Western (« Western blots »), la technique des immunoblots recombinants ou RIBA, les analyses par chimiluminescence ; tous permettent de confirmer les résultats des tests de dépistage qui ont été réactifs à plusieurs reprises.

DIAPOSITIVE 4

Les tests de dépistage sanguin des donneurs passent par le processus d'homologation. Les demandes sont examinées par le Center for Biologics Evaluation and Research (centre d'évaluation et de recherche sur les produits biologiques), ou CBER, qui établit les politiques d'utilisation. Il s'agit de diagnostics in vitro indiqués pour le dépistage du sang ou des composants sanguins, aux fins de transfusion ou de traitement supplémentaire. Ils passent par le processus d'homologation et sont désignés par les termes produits

biologiques homologués. Sans entrer dans les réglementations et les lois qui s'appliquent, le terme est « homologués », par opposition à « dispositifs autorisés ». Le processus 5-10(k) est un autre mode de mise en circulation des produits sur le marché. D'une façon générale, un examen moins strict est nécessaire ; les instruments logiciels et les matériels de contrôle externe utilisés dans le dépistage sanguin des donneurs passent habituellement par le processus 5-10(k). Ces appareils sont appelés instruments autorisés.

DIAPOSITIVE 5

La voie réglementaire vers l'homologation. Avant la conduite d'études cliniques, une série de procédures a lieu.

Le CBER rencontre les sponsors pour les informer des procédures d'homologation d'un test et afin d'obtenir dès le début les meilleures informations. Les sponsors déposent ensuite un document officiel pour que le test puisse être utilisé dans des essais cliniques afin de produire des données de performance.

DIAPOSITIVE 6

Vous connaissez peut-être le terme IND (investigational new drug application), ou demande de nouvelle drogue de recherche. Ce terme peut porter à confusion, car le CBER n'a pas affaire dans ce cas à un nouveau médicament, mais plutôt à un dispositif. Le terme est néanmoins utilisé dans ce cas. Il permet de mettre le dispositif en circulation ou de le vendre à des chercheurs situés dans d'autres États, qui mèneront leur enquête. Il s'agit là d'une grande partie des activités de la FDA. Les lois fédérales contrôlent le commerce entre les États afin que l'utilisation du dispositif ne soit pas autorisée dans les essais cliniques, sauf permission officielle de la FDA.

Sinon, le chercheur enfreint la loi. Cette diapositive montre le contenu d'un IND et ce à quoi il faut s'attendre. Les réglementations stipulent un certain nombre de composantes diverses. Les produits biologiques figurent dans le Code des réglementations fédérales, ou CFR, partie 21, dans les alinéas 600.

La demande d'IND se compose d'un plan expérimental et d'un protocole détaillé. Le protocole est crucial pour l'IND. Le CBER a besoin de comprendre exactement ce que vont faire les chercheurs et ceux-ci ont besoin de savoir exactement ce qu'ils devront faire. Les informations relatives aux chercheurs comprennent entre autres la personne qui procédera à l'essai et autres détails, par exemple les déclarations sur la divulgation de renseignements financiers, ainsi que les approbations de l'Institutional Review Board (comité d'évaluation institutionnel), ou IRB. Ces informations sont cruciales pour veiller à la sécurité et à la protection des droits des sujets du test, ainsi qu'au maintien des documents de consentement éclairé.

Une demande d'IND contient également certaines informations sur la fabrication du dispositif, qui permettent au CBER d'avoir une idée de quoi il est fait et de son mode de fonctionnement, ainsi que des informations sur toutes les expériences précédentes susceptibles d'indiquer au CBER si le dispositif effectue réellement ce qu'il est censé effectuer.

Des rapports annuels sur les IND sont déposés au CBER afin de montrer comment les dispositifs ont été utilisés l'année précédente, combien de dispositifs ont été utilisés, et afin d'indiquer toutes constatations majeures résultant de leur utilisation.

DIAPOSITIVE 7

Deux mesures peuvent être prises pour une demande d'IND une fois qu'elle a été reçue. La première consiste à autoriser la poursuite de l'IND, c'est à dire que les études cliniques peuvent continuer comme précisé dans l'IND. Le CBER n'« approuve » pas les IND.

Toutefois, s'il y a des sujets d'inquiétude sur la sécurité des patients ou si les études qui sont proposées à l'appui du test sont insuffisantes, le CBER peut mettre l'IND en suspension clinique. Le CBER est tenu de répondre dans les trente jours si l'IND doit être suspendue.

DIAPOSITIVE 8

Une fois que les études ont été menées dans le cadre de l'IND, une demande est déposée auprès du CBER pour qu'il autorise le lancement du test sur le marché. Ce processus est désigné par les termes « biologics license application » (demande d'homologation de produit biologique), ou BLA. Il aboutit à une homologation autorisant une entreprise à fabriquer le produit.

Les instruments logiciels sont couverts par le processus 5-10(k), également appelé processus de notification précommercialisation. L'expression utilisée, ou le banc d'essai du processus, est l'« équivalence substantielle ». Elle signifie que le produit est substantiellement équivalent à un autre produit déjà sur le marché ou à un produit mis sur le marché avant 1976.

DIAPOSITIVE 9

Contenu d'une BLA. Le CBER entend que les données cliniques montrent que l'ensemble du test répond à ses conditions requises de sécurité et d'efficacité. En ce qui concerne les tests de dépistage sanguin des donneurs, les données cliniques proviennent des lieux d'utilisation prévue. Elles sont importantes, car le CBER veut connaître le degré de performance des tests dans le type de lieux où ils seront utilisés, à savoir en général une banque de sang.

Le CBER anticipe que les essais seront menés dans une région géographique étendue. Les données devraient provenir principalement des États-Unis, car, une fois encore, c'est aux États-Unis que le test sera mené. Plusieurs lots sont utilisés, afin de prouver que la qualité de fabrication du test est uniforme et qu'il existe un certain nombre de données permettant d'évaluer sa sensibilité et sa spécificité, les deux principales caractéristiques.

Le CBER tient également à ce que des statisticiens fassent partie des comités d'examen de ces produits, afin de garantir que les chiffres et les statistiques sont corrects et qu'ils correspondent aux déclarations de sécurité et d'efficacité.

Par ailleurs, durant les essais cliniques, un test est effectué en parallèle avec un autre test homologué ou approuvé, afin que les décisions cliniques soient prises en fonction du test déjà homologué, et non en fonction d'un test expérimental dont les résultats pourraient être incorrects. L'objectif de l'étude expérimentale est d'établir le degré de performance réelle du test. En ce qui concerne les tests pionniers, le CBER applique certaines conditions spéciales.

DIAPOSITIVE 10

En termes de contenu, le CBER examine également ce que l'on désigne par les données non cliniques, qui doivent prouver que le produit fabriqué répond une fois encore à ses conditions requises de sécurité, de pureté et d'efficacité. Il s'agit là d'évaluer la sensibilité et la spécificité analytiques relatives du test comparées une fois de plus à un test homologué.

Les types de données qu'examine le CBER sont par exemple les panels de séroconversion, les panels de dilution, l'effet des substances interférentes potentielles ou les états pathologiques sans rapport, afin de savoir si l'un quelconque de ces états est susceptible d'interférer avec l'aptitude du test à donner une réponse correcte.

Par exemple, une personne infectée par le virus de l'hépatite B aura-t-elle un résultat faux positif ou faux négatif à un test du VIH ? Si oui, cette limitation devra être mentionnée dans la notice d'accompagnement.

DIAPOSITIVE 11

Pour le CBER, la BLA doit fournir une description complète des méthodes de fabrication. Celles-ci comprennent toutes les procédures de fonctionnement standard intervenant dans la fabrication du test, ainsi que les dossiers de lot, à savoir les dossiers sur trois lots de tests fabriqués, montrant que la fabrication est uniforme.

Le CBER veut voir les données de stabilité, ainsi que toutes les étiquettes, les enceintes, les conteneurs, les matériaux publicitaires et promotionnels – tout ce qui a trait au test. Il entend voir ces informations immédiatement pour s'assurer que le test fonctionne et qu'il peut être produit de façon systématique.

DIAPOSITIVE 12

Dans le cadre du processus pré-approbation, des inspections ont lieu dans les usines de fabrication. Elles ont pour objectif d'évaluer l'application non seulement des bonnes pratiques de fabrication, mais aussi des réglementations sur le système qualité (QSR), qui figurent dans une autre partie du Code des réglementations fédérales. Les QSR figurent à 21 C.F.R., section 820.

Les QSR exigent des informations sur les systèmes qualité des instruments, y compris les diagnostics in vitro. Pendant le processus d'inspection, le CBER évalue le processus et les procédures de fabrication.

Il entend observer la fabrication du produit pendant l'inspection afin de s'assurer que tout est exécuté correctement. Il examine la tenue des dossiers, les contrôles de conception, les procédures correctives et préventives prises par l'usine de fabrication en cas d'écarts et de problèmes, pour s'assurer que ceux-ci ont été résolus correctement.

Vous n'avez peut-être pas entendu parler des contrôles de conception. Ils font partie des réglementations sur le système qualité. Les contrôles de conception constituent un processus officiel d'intégration de la qualité à un produit. Entre autres exigences, citons le maintien d'un dossier sur l'historique de conception, qui documente toutes les modifications apportées au produit. Les contrôles de conception suivent le cycle de vie du produit, depuis sa création ou depuis l'idée qui a présidé à sa création, au processus de développement et jusqu'au stade où il passe de la recherche à la fabrication.

DIAPOSITIVE 13

Le programme de surveillance en biorecherche, ou BIMO (bioresearch monitoring), est un autre type d'inspection. L'objet du BIMO n'est pas d'examiner le processus de fabrication, mais les essais cliniques. Il s'agit de garantir que la qualité et l'intégrité des données adressées à la FDA à l'appui de la BLA sont adéquates et que les droits des sujets humains participant aux recherches sont protégés ; le BIMO porte donc sur les essais cliniques conduits sur les sites.

Les inspecteurs de la FDA se rendent sur les sites d'essais cliniques, ils contrôlent les données, enquêtent sur les plaintes, offrent des réponses aux questions sur les bonnes pratiques cliniques et contribuent à évaluer les inquiétudes sur l'intégrité des données. Dans un certain nombre de cas, des données ont été compromises en raison de pratiques inadéquates.

DIAPOSITIVE 14

Examinons les procédures postérieures à l'homologation. Elles couvrent toutes les modifications qui ont été apportées aux tests par les fabricants, le processus d'autorisation de mise en circulation des lots, les inspections biennales, la réponse aux plaintes et les programmes de surveillance.

DIAPOSITIVE 15

En ce qui concerne l'autorisation de mise en circulation des lots, le CFR stipule qu'aucun lot de produits homologués ne sera mis en circulation par le fabricant tant que les tests de conformité aux normes s'appliquant à ce produit n'auront pas été menés. Voici ce que cela signifie.

DIAPOSITIVE 16

Une entreprise adresse au CBER un lot de tests accompagné d'un protocole, qui est un sommaire de ses propres résultats de test. Le CBER examine le protocole et teste le lot au moyen des panels d'autorisation de mise en circulation. Le CBER met ces panels à la disposition des fabricants afin qu'ils puissent tester leurs lots au préalable avant de les envoyer, pour s'assurer que leurs tests sont configurés et fonctionnent correctement.

DIAPOSITIVE 17

Dans la plupart des cas, tous les lots doivent être testés à la FDA avant d'être mis en circulation ; dans certains cas, toutefois, ils peuvent être mis sous surveillance et il n'est pas nécessaire de les tester tous. D'une manière générale, les tests de dépistage sanguin des donneurs ne sont pas mis sous surveillance, car chacun de ces lots doit passer par le test du panel.

DIAPOSITIVE 18

Cette diapositive montre les panels utilisés pour l'autorisation de mise en circulation des lots. Il existe des panels d'anticorps pour le VIH-1 et le VIH -2, des panels d'anticorps pour le HTLV-1 et le HTLV-2, des panels pour l'antigène de surface de l'hépatite B, des panels pour le virus de l'hépatite C et également des panels pour les tests TAN, qui comprennent l'ARN VIH, l'ARN VHC et l'ARN du virus du Nil occidental.

DIAPOSITIVE 19

Un certain nombre de panels sont également en développement à mesure que le contexte change. Des agents émergents apparaissent et il convient d'être conscient des sous-types. Les panels doivent être capables de discerner ces sous-types.

Ainsi, un panel d'ARN du sous-type du VIH a été développé, de même qu'un panel d'ADN du VHB. Ils n'ont pas encore été mis en application, mais la FDA a déjà homologué quelques tests TAN-VHB. Il existe aussi un panel d'anticorps pour T. cruzi.

DIAPOSITIVE 20

Les inspections biennales, qui ont lieu tous les deux ans, sont d'autres procédures qui interviennent après l'approbation. Quand des problèmes surviennent, la FDA est habilitée à effectuer des inspections plus fréquentes, appelées inspections « pour motif valable ». Elle peut adresser des lettres d'avertissement ou des lettres d'avis et entamer des procédures judiciaires, entre autres des injonctions et des saisies. Pour finir, elle peut suspendre ou révoquer une homologation si elle estime que l'entreprise ne coopère pas et qu'elle fournit un produit qui constitue une menace pour la santé publique.

Il peut également y avoir un rappel de produit. Le rappel est une mesure prise volontairement par le fabricant. Celui-ci assume sa responsabilité de protéger la santé publique lorsque ses propres produits sont en cause. De manière générale, les fabricants procèdent de bon gré à des rappels si la FDA les informe d'un problème ou s'ils prennent eux-mêmes connaissance d'un problème.

DIAPOSITIVE 21

Une note rapide au sujet des logiciels et des instruments. Ainsi que mentionné, ils peuvent être adressés séparément dans ce qui s'appelle un 5-10(k) ou dans le cadre de la BLA, afin que le système de test puisse être examiné dans son ensemble. Le CBER préfère que les instruments soient inclus dans la BLA elle-même. Il peut ainsi examiner l'ensemble du système. Par ailleurs, les modifications éventuelles apportées à l'instrument ou à l'essai sont plus faciles à évaluer au regard de l'ensemble d'un système

et non au regard d'un instrument par rapport à un test ; les examens sont aussi plus faciles à coordonner.

DIAPOSITIVE 22

Pour conclure, nous passerons en revue les tests qui sont obligatoires aux États-Unis, certains tests homologués qui sont disponibles et, enfin, l'évaluation de l'efficacité du dépistage des donneurs.

DIAPOSITIVE 23

Les réglementations stipulent que le sang doit être testé pour dépister un certain nombre d'agents, y compris le VIH-1 et le VIH-2, le HTLV-2, le virus de l'hépatite B et le virus de l'hépatite C.

DIAPOSITIVE 24

Les tests disponibles aujourd'hui sont l'anti-VIH-1 seul, l'anti-VIH-1-2 seul, les tests combinés anti-VIH-1 et 2, ainsi que deux tests de dépistage du VIH-1, VIH-2 et VIH-1 groupe O. Le deuxième des tests du VIH-1 groupe O a été homologué vers le milieu de 2009.

Il existe actuellement deux tests HTLV-1-2. Il existe bien entendu des tests de l'antigène de surface de l'hépatite B, de l'anticorps anti-HB, l'anti-VHC, et un test de dépistage de l'anti-T. cruzi.

En termes de tests supplémentaires, il existe des tests supplémentaires pour le VIH-1 et le VHC, ainsi qu'un certain nombre de tests des acides nucléiques du VIH-1, du VHC, du VHB et du virus du Nil occidental. L'un des tests les plus récents homologués par la FDA détectera cinq agents en même temps, le VIH-1 et 2, le VIH-1 groupe O, l'hépatite B et l'hépatite C.

DIAPOSITIVE 25

Ce graphique donne une idée de la baisse du risque d'infection virale par transfusion. En 1983, avant la mise en application des tests, le risque de contracter le VIH par suite d'une transfusion était de 1 sur 100. L'axe X représente les années et les différents types de tests créés. Le dépistage de l'anticorps du VIH a commencé entre 1984 et 1985. Vous pouvez constater que le risque baisse progressivement. À un certain stade est apparu le test de l'antigène P24 du VIH. Puis le test des acides nucléiques est apparu en 1999 et le risque a continué de baisser. De même, en ce qui concerne le VHB, le risque a été ramené d'environ 1 sur 2 000 à 1 sur 3 000 en 1984. Grâce à la mise en application et à l'homologation d'autres tests plus sensibles le risque baisse encore. La mise en application des nouvelles technologies a permis une diminution considérable.

DIAPOSITIVE 26

En termes de chiffres, vous pouvez constater qu'il s'agit ici du risque résiduel d'une infection au VIH, au VHC et au VHB, en utilisant les tests sérologiques seuls, les tests combinés d'acides nucléiques et les tests individuels d'acides nucléiques. Ce que vous voyez en jaune et en souligné est le risque pour le type de test qui est effectué

systématiquement aujourd'hui. Par exemple, le test TAN du VIH réalisé sur des mélanges est effectué systématiquement ; par conséquent, le risque d'infection au VIH à ce stade est d'environ 1 sur 2 millions. Le risque résiduel est dû très probablement aux dons effectués pendant la fenêtre sérologique avant l'apparition des acides nucléiques détectables. Pour le VIH, le risque décroît de 1 sur 1,3 million à 1 sur 1,9 million, soit environ 1 sur 2 millions. Il y a donc une amélioration à apporter. En ce qui concerne le TAN réalisé sur une unité individuelle, le risque baisse encore plus, à 1 sur 3 millions. La raison pour laquelle ce test n'est pas utilisé systématiquement à l'heure actuelle est due à la technologie. Elle n'est pas encore tout à fait au point.

En ce qui concerne le VHC, le gain en sécurité est considérable. Si l'on utilise la sérologie, le risque est de 1 sur 230 000 ; mais si l'on utilise le TAN réalisé sur des mélanges, qui est aujourd'hui la norme, le risque chute à 1 sur 1,6 million ; il diminue légèrement si l'on utilise le TAN sur une unité individuelle.

En ce qui concerne le VHB, il n'y a pas grande différence entre le test sérologique, qui est utilisé à l'heure actuelle, et le TAN réalisé sur des mélanges, où le risque décline à 1 sur 210 000. Mais le risque est divisé par deux si le TAN est réalisé sur une unité individuelle. La mise en application du TAN-VHB a été intéressante pour la FDA, car des discussions sont en cours à l'heure actuelle sur le bien-fondé d'une recommandation systématique du TAN-VHB pour les donneurs de sang.

DIAPOSITIVE 27

Voici un tableau de tous les tests homologués de dépistage d'agents infectieux chez les donneurs, ainsi qu'une liste de tous les diagnostics VIH. Cette référence comporte également des hyperliens vers la plupart des tests ; ils vous permettront d'accéder à la notice d'accompagnement, à la lettre d'approbation, ainsi qu'à d'autres documents sur l'homologation des tests.

DIAPOSITIVE 28

Ceci conclut la présentation « DIV pour le dépistage sanguin ».

Nous souhaitons remercier les personnes qui ont contribué à son élaboration. Merci.