

Direction des Politiques d'Autorisation et d'Innovation (DPAI)
Pôle Pilotage et sécurisation des métiers, des processus et pharmacopée
Personne en charge : Wahiba OUALIKENE-GONIN

CSP Sécurité et Qualité des Médicaments Formation restreinte sécurité virale et sécurité microbiologique

Ordre du jour de la séance du 09 décembre 2020
9h00-13H00 Audioconférence

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
AUBIN Jean-Thierry	Membre du CSP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BERINGUE Vincent	Membre du CSP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DE ROUGEMONT Alexis	Membre du CSP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAPERCHE Syria	Membre du CSP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PAYAN Christopher	Membre du CSP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
POLLARD Hélène	Association patients	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VAN DER WERF Sylvie	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
POZZETTO Bruno	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LINA Bruno	Expert ponctuel	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
CHALLINE Dominique	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANDREOLETTI Olivier	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MARTINACHE Isabelle	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OUALIKENE-GONIN Wahiba	ANSM / Référent Sécurité Virale	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BEAULIEUX Frédéric	ANSM / Evalueur Sécurité Virale	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BELLIARD Guillaume	ANSM / Evalueur Sécurité Virale	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ROBIN Maëva	ANSM / Evalueur Sécurité Virale	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SOURATI Isabelle	Banque Française des yeux /audition	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COUDREC Guilhem	Banques hospitalières /audition	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FIALAIRE-LEGENDRE Anne	EFS/audition	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LECAM Sophie	EFS/audition	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Points prévus à l'ordre du jour	Pour info/avis
I - Approbation du compte-rendu de la séance du 14 septembre 2020	Pour avis
II- Point sur les déclarations publiques d'intérêts	Pour information
<p>III- Dossier Thématique Algorithmes de validation biologique des tests de dépistage des maladies transmissibles applicables à la qualification biologique des organes, des tissus et des cellules, notamment dans le cadre de greffons cornéens</p> <p>Partie I (9H15-11H30):Qualification biologique des cornées, dépistage des maladies transmissibles, algorithmes de validation biologique, cas de résultats positifs</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Introduction Contexte / objet de la saisine/ rappel des algorithmes actuels pour les cornées. 2. Présentation /Auditions -Retours d'expériences (données de terrain) : Agence de Biomédecine (ABM) -Audition: Représentants les banques de tissus hospitalière et associatives et représentants de l'EFS →Retrait des auditionnés 3. Discussion 4. Conclusion/Définition des algorithmes actualisés <p>Partie II (11h30-13H): Qualification biologique des organes, des tissus et des cellules, dépistage des maladies transmissibles, marqueurs recherchés et algorithmes de validation biologique</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Rappel des marqueurs d'infection recherchés pour qualification biologique des organes, tissus et de cellules, algorithmes de validation biologique 6. Eventuelles pistes de propositions de modification / simplification en fonction des retours d'expérience des résultats obtenus par marqueurs, en fonction des tissus/ organes/ cellules. 	Pour discussion et avis

1. Introduction

1.1. Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

-Le modérateur, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, précise qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard du dossier à l'ordre du jour.

-L'ordre du jour a été adopté à l'unanimité.

Aucun lien n'a été identifié pour les membres et les experts

Dossiers

Dossier 1

	Nom du dossier:	Algorithmes de validation biologique des tests de dépistage des maladies transmissibles applicables à la qualification biologique des organes, des tissus et des cellules, notamment dans le cadre de greffons cornéens
	Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

L'EFS a sollicité l'ANSM sur le sujet de greffons cornéens détruits possiblement à tort en raison de résultats qualifiés de « faux positifs » lors du dépistage de première intention des marqueurs d'infection. Il souligne notamment le fait que les algorithmes en vigueur ne prennent pas en considération la possibilité d'un résultat « faux positif ». L'EFS indique que dans ces conditions des greffons cornéens sont détruits, alors que la demande augmente conduisant à des importations de greffons alors que la pandémie de COVID-19 limite les dons.

L'ANSM a souhaité une réflexion collégiale sur le sujet de la qualification biologique des greffons cornéens dans le cas de tests initiaux réactifs, afin d'examiner selon les marqueurs d'infection recherchés lors d'un premier passage dans quelles conditions une sérologie ou une antigénémie pourrait être considérée comme négative.

L'ANSM souhaite aussi recueillir les avis sur l'ensemble des algorithmes de validation biologique des tests de dépistage des maladies transmissibles applicables à la qualification biologique des organes, des tissus et des cellules, datés d'avril 2013, afin de discuter de leur pertinence, et de les amender le cas échéant.

Questions posées	Concernant la qualification biologique des cornées, dans le cas de résultats positifs lors du premier passage, selon les marqueurs recherchés, est-il possible de définir au moyen d'essais de répétabilité et des résultats de recherche d'autres marqueurs d'infection un cas de « faux positif » au premier passage ? Est-il nécessaire de réviser les marqueurs d'infection recherchés / algorithmes de validation biologique des tests de dépistage des maladies transmissibles applicables à la qualification biologique des organes, des tissus et des cellules. ?
-------------------------	--

Préambule:

La séance s'est déroulée en 3 temps:

1-Partie I : Rappel du contexte, présentation du dossier par l'ANSM

2-Partie II : Auditions et échanges avec les experts : ABM, Représentants EFS et les banques de tissus hospitalière et associatives

Les représentants de l'EFS les banques de tissus hospitalière et associatives quittent la séance à 11h00

3- Partie III : Discussion avec les experts et décision collégiale.

Les parties auditionnées ont présenté leurs éléments et échangé avec les experts. Elles n'ont pas participé à l'avis final donné par le GT sur le sujet.

I- INTRODUCTION

L'Etablissement Français du Sang (EFS) a présenté dans deux courriers datés du 20/03/2019 et du 23/04/2020 une demande de modification des algorithmes pour la qualification des cellules et des tissus. Le deuxième courrier contenait une proposition d'algorithmes pour la gestion des résultats (résultats positifs) des tests suivants : recherche d'anticorps anti VIH-1 et 2 et de l'antigène p24 ; anticorps anti-HTLV 1 et 2 ; anticorps anti-VHC ; recherche de l'antigène HBs et anticorps anti-HBC ; et recherche des anticorps dirigés contre l'agent de la syphilis (TPHA quantitatif ou technique ELISA IgG ou TPPA qualitatif).

Ces propositions d'algorithmes modifiés sont à mettre en regard avec ceux publiés par l'ANSM en avril 2004 puis mis à jour en avril 2013, après l'introduction dans le bilan de qualification des tests de biologie moléculaire (*Recommandations portant diffusion des algorithmes de validation biologique des tests de dépistage des maladies transmissibles applicables à la qualification biologique des organes, des tissus et des cellules**).

Le motif de cette saisine est l'absence de directive de contrôler les résultats « positifs faibles » possiblement faux positifs, qui aboutirait selon l'EFS au rejet de nombreux greffons, notamment dans le cadre du don de cornées. L'EFS fait la proposition d'algorithmes alternatifs donnant l'opportunité de répéter ces tests « positifs faibles » afin de redresser certains résultats et d'éviter le rejet de certains greffons.

[*https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c8fc1185927def61d75d07f9023eee7f.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c8fc1185927def61d75d07f9023eee7f.pdf)

II- PRESENTATIONS – AUDITIONS – ECHANGES AVEC LES EXPERTS

L'agence de la biomédecine a présenté des données relatives au prélèvement de tissus (diapositives en annexe pour les détails). Ces données ont fait l'objet de rapports de l'ABM consultables sur le site <https://www.agence-biomedecine.fr/>. Brièvement, ces données sont issues de plusieurs sources selon l'étape concernée (prélèvement, conservation, greffe). Le bilan 2019 montre que 46074 donneurs de tissus ont été répertoriés dont 39460 donneurs vivants et 6614 donneurs décédés. Parmi les donneurs décédés, 1048 sont des donneurs d'organes et de tissus et 5566 sont des donneurs de tissus seuls. Il est souligné que 84% des donneurs de tissus prélevés chez les donneurs décédés le sont en contexte CAT (Cœur Arrêté Tissus) et 54% des donneurs d'organes sont aussi prélevés pour des tissus (1940 donneurs d'organes).

Parmi les donneurs décédés, 95% des actes de prélèvement concernent des cornées (dont 85% CAT) et 49,6% des cornées ont été éliminées (cette proportion est comparable à celle constatée lors des années 2015 à 2019). La répartition des causes d'élimination de tissus, pour 2019, est présentée, en particulier pour les cornées; 6173 cornées éliminées sont comptabilisées. La cause principale d'élimination des cornées est la qualité tissulaire (65.7%). Cependant, 1019 cornées ont été rejetées pour raisons d'examen virologique et syphilitique non conforme (positifs ou interprétables), soit 16,5% par rapport à la somme des tissus éliminés et 8,2% par rapport à la somme des tissus réceptionnés et des tissus en stock en début d'année moins celle des tissus en stock en fin d'année. Une différence du taux d'élimination des cornées est notée, toutes causes confondues, selon que le donneur est un donneur d'organe et de tissu (33%) ou un donneur de tissu seul (51%). La qualité de l'échantillon prélevé

est critique pour la qualité des résultats du bilan de sécurité sanitaire, en particulier chez les donneurs CAT prélevés post-mortem . Les causes de non-conformité virologique sont liées notamment au délai de prélèvement post-mortem ; l'hémolyse, à la présence de microorganismes ou au relargage d'enzymes, au contexte chronique du donneur et au site de prélèvement.

En présence des intervenants, le groupe note la nécessité d'obtenir des données complémentaires plus développées concernant tout particulièrement les causes possibles d'éventuelles fausses réactivités des résultats virologiques et syphilitiques, en particulier : le détail des non-conformités pré-analytiques, les marqueurs concernés, les trousse de détection utilisées (certaines trousse de détection sont qualifiées pour des prélèvements sur donneur décédé, d'autres ne le recommandent pas explicitement bien que cela soit techniquement possible, d'autres le contre-indiquent). L'importance de la phase pré-analytique est soulignée. Le contexte de la qualification des OTC est aussi évoqué (particularités de la qualification des organes), notamment la nécessité de mettre en place de plateformes techniques spécialisées disposant d'une habilitation spécifique pour ces activités. Concernant les prélèvements pour lesquels le résultat des contrôles de marqueurs d'infection montre une réactivité faible, le principe d'essais de répétabilité est discuté ainsi que les conditions possibles de mise en œuvre (zones grises, répétabilité selon le type de réactif, sensibilité, type de marqueur recherché, apport des marqueurs moléculaires à la sécurité virale).

III- DISCUSSION

Après discussion des points évoqués ci-dessus, le groupe propose la révision des algorithmes décisionnels intégrant notamment le contrôle des résultats faiblement positifs. Néanmoins, la prise en considération de cette option doit être effectuée en fonction de données complémentaires concernant les causes de non-conformité des examens virologiques et syphilitiques. Cette option doit s'intégrer dans une révision globale des algorithmes selon les marqueurs recherchés pour tous les organes, tissus ou cellules. De plus, des modifications de la réglementation pourront s'avérer nécessaires.

Au cours des échanges entre les experts de nombreux points ont été discutés :

Concernant la définition d'un résultat Douteux (zone grise), il a été rappelé que certains fabricants de trousse de détection immunologique d'anticorps ou d'antigènes ne précisent pas la zone grise de leurs techniques. Il est de la responsabilité du biologiste, par la validation de méthode et la détermination de l'incertitude de mesure de chaque test et son suivi de définir la zone grise de ses techniques.

Il a été retenu que la notion de zone grise englobe tous les résultats se trouvant dans une zone où le résultat ne peut être considéré ni positif, ni négatif (cas des résultats « douteux » ou « ininterprétables »)

Dans l'exemple présenté par l'EFS des greffes de cornées, il a été retenu que les prélèvements des donneurs de tissus à cœur arrêté, malgré la recommandation que le prélèvement soit effectué dans les 12-24 heures qui suivent le décès du donneur, n'avaient pas la qualité pré-analytique de ceux des donneurs vivants, aboutissant dans certains cas à des résultats faiblement réactifs

Il revient au laboratoire qui pratique les tests de définir "ses" zones grises grâce à la détermination de l'incertitude des mesures, l'analyse continue des résultats qu'elles fournissent, et les indications du fabricant du test, si elles existent.

Les résultats de ces analyses doivent permettre de justifier l'élargissement de la zone grise pour des échantillons reconnus comme susceptibles de donner des « faux positifs » comme des « faux négatifs », qui seraient alors considérés comme résultats douteux (zone grise), et permettrait de tester la répétabilité de la positivité potentielle.

Dans le cas où le résultat d'un test est classé douteux (zone grise) la stratégie de répétabilité (test répété (R1 + R1 ou R1 + R2) a été discutée. Il semble logique de recommander que, si une deuxième trousse de détection R2 est mise en œuvre, elle ait une limite de détection au moins égale à celle de la trousse de détection R1, même s'il a été noté que la sensibilité de certains tests est influencée par la variabilité génotypique et phénotypique des virus concernés.

Il a été aussi discuté de la possibilité théorique et éventuelle d'inclure un troisième test (R1+R1 et R2 par exemple). Ainsi, en cas de test répété et de résultat réactif à un autre test, la « règle des 2 sur 3 » : deux résultats négatifs l'emportent sur un résultat positif « douteux » au premier essai a été évoquée.

Il a été noté que les techniques de biologie moléculaire (PCR) pour la détection des génomes viraux présentent également des zones grises (calculées lors de la validation de méthodes) comme par exemple les techniques de « PCR en temps réel » dont les résultats sont basés sur le Ct (nombre de cycles de PCR nécessaires à l'obtention d'un signal spécifique).

De plus, il a été évoqué la possibilité pour un agent donné, de prendre en compte l'ensemble des marqueurs pour éventuellement tolérer un marqueur aberrant « faiblement positif » isolé. Ceci reste à rediscuter.

Les dispositions réglementaires spécifiques aux greffes d'organes dans les situations d'urgence vitale et en l'absence d'alternatives thérapeutiques ont été évoquées. Elles concernent bien les trois virus HIV, HBV et HCV.

Il a été noté que les recommandations portant diffusion des algorithmes de validation biologique des tests de dépistage des maladies transmissibles applicables à la qualification biologique des organes, des tissus et des cellules de 2013 sont applicables à tous les greffons dont le risque de transmission virale est très hétérogène..

L'EFS a abordé le sujet de la neutralisation de l'AgHBs, laissant entendre que cette étape n'était pas inscrite dans les algorithmes et qu'elle aurait pu permettre de rendre négatif un résultat trouvé initialement réactif. Non seulement les algorithmes actuels stipulent cette étape mais de plus il a été rappelé qu'aucun résultat d'antigène HBs et p24 ne peut être rendu positif sans qu'un test de neutralisation n'ait confirmé la spécificité de cette détection. De même, ces algorithmes ne prennent pas en compte les résultats du diagnostic génomique viral (PCR), à la différence de ceux des recommandations de l'ANSM révisées en 2013.

Conclusions du CSP

Au vu des avancées des connaissances et des progrès des tests, le réexamen des algorithmes de 2013 paraît légitime. Cependant, il n'est pas possible ni souhaitable de modifier les algorithmes des recommandations de l'ANSM de 2013 dans le cadre de la demande de proposition de modifications faite par l'EFS.

En effet, plusieurs éléments importants sont à prendre en compte.

- même si la sollicitation de l'EFS vise principalement les cornées, toute modification des algorithmes de validation biologique des tests de dépistage des maladies transmissibles aurait des impacts sur tous les organes, tissus et cellules. Des modifications, mêmes mineures, de ces algorithmes nécessitent donc de prendre en compte toutes les conséquences éventuelles pour tous les organes, tissus, cellules et ceci selon leurs natures et leurs origines variées.
- les algorithmes de 2013 contiennent déjà la notion de résultats "douteux (zone grise)", pour les valeurs de signaux qui s'approchent de la limite de détection du test. D'autre part, la qualification des organes, tissus, cellules doit prendre en compte l'ensemble des marqueurs pour un agent donné.
- par ailleurs, il a été noté la nécessité d'obtenir des données complémentaires plus développées concernant tout particulièrement les causes possibles d'éventuelles fausses réactivités des résultats virologiques et syphilitiques.

Les experts proposent donc de réexaminer par la suite et dans un contexte beaucoup plus large « *les Recommandations portant diffusion des algorithmes de validation biologique des tests de dépistage des maladies transmissibles applicables à la qualification biologique des organes, des tissus et des cellules dont la dernière révision date de 2013* », et aussi le besoin éventuel de définir des habilitations pour les laboratoires impliqués dans cette qualification du fait qu'il ne s'agit pas d'un diagnostic biologique mais bien d'une qualification, avec des spécificités propres comme l'impossibilité de refaire le test sur un nouveau prélèvement chez les sujets décédés et la destination de ces produits du corps humains à être greffés à d'autres sujets.

Question posée :

Votes : discussion n'ayant pas nécessité un vote

Nombre de votants	
Nombre d'avis favorables	
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	

Explication des votes

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Conclusions

Références documentaires