

**Guide complémentaire concernant les tests et procédés appropriés en matière de sang et de produits sanguins**
**Table des matières**

<b>1</b>	<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro pour la détection de maladies transmissibles dans le sang et les produits sanguins.....</b>	<b>2</b>
<b>3</b>	<b>Procédés de détection du VIH-1, du VHC et du VHB dans des dons de sang par technique d'amplification des acides nucléiques.....</b>	<b>2</b>
3.1.	Validation de la méthode.....	2
3.2.	Exigences minimales de sensibilité.....	3
3.3.	Assurance qualité.....	3
3.4.	Autres documents applicables.....	3
<b>4</b>	<b>Vérification de la compatibilité des produits sanguins labiles avec le receveur.....</b>	<b>4</b>
<b>5</b>	<b>Modifications par rapport à la version précédente.....</b>	<b>4</b>

**1 Introduction**

Le présent guide complémentaire a pour objet de décrire les exigences applicables aux tests et procédés appropriés en matière de sang et de produits sanguins, utilisés pour la transfusion ou la fabrication de produits sanguins labiles. Il sert principalement d'outil à Swissmedic pour appliquer de manière uniforme et conforme aux principes d'égalité juridique les dispositions légales relatives à l'utilisation de tests et de procédés appropriés dans le domaine de la transfusion sanguine, qui constituent un élément essentiel pour assurer la sûreté du sang et des produits sanguins labiles ainsi que la sécurité en matière de transfusion sanguine en général. Le présent guide complémentaire doit par ailleurs permettre de présenter au secteur privé de manière transparente les exigences qui doivent être remplies par les tests et procédés dans le domaine de la transfusion sanguine, conformément à la pratique de Swissmedic.

Conformément à l'art. 38 de la loi sur les produits thérapeutiques (LPT<sub>h</sub> ; RS 812.21) et aux art. 30 al. 2 et art. 31 al. 2 de l'ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments (OAMéd, RS 812.212.1), seuls peuvent être utilisés, pour l'analyse de dons de sang et du plasma, les tests qui ont été qualifiés d'appropriés par Swissmedic, Institut suisse des produits thérapeutiques. Swissmedic peut également préciser des exigences techniques et des modalités relatives à l'exécution des tests et procédés en question.

Le chapitre 3 du présent guide complémentaire fixe les exigences minimales en matière de sensibilité, d'assurance qualité et de validation des techniques d'amplification des acides nucléiques (TAN) pour leur application dans le cadre de la transfusion sanguine (art. 30, al. 1, OAMéd). De plus amples informations à destination des utilisateurs de TAN du VIH-1, du VHC et du VHB dans le domaine de la transfusion sanguine y sont également présentées.

En outre, conformément à l'art. 30, al. 3, OAMéd, des méthodes appropriées doivent être employées pour la vérification de la compatibilité des produits sanguins labiles avec le receveur. Dans ce domaine, il existe des recommandations émanant d'associations professionnelles (p. ex. de Transfusion CRS Suisse [T-CH CRS]), auxquelles il est possible de se référer.

Il y a lieu d'une manière générale d'observer également, lors de la réalisation de tous les tests de sang ou de produits sanguins labiles destinés à la transfusion, les règles de bonnes pratiques selon l'annexe 1 de l'ordonnance sur les laboratoires de microbiologie (RS 818.101.32, art. 31, al. 3, OAMéd).

## **2 Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro pour la détection de maladies transmissibles dans le sang et les produits sanguins**

Les recherches d'agents infectieux mentionnés à l'art. 30, al. 2, OAMéd ne peuvent être effectuées qu'au moyen de tests (dispositifs médicaux de diagnostic in vitro) qualifiés d'appropriés par Swissmedic.

Sont considérés comme appropriés les tests suivants :

Trousses ayant été soumises à une procédure d'évaluation de la conformité selon l'ordonnance sur les dispositifs médicaux (ODim ; RS 812.213) et portant une marque de conformité correspondante (marquage CE européen selon la directive 2017/746 ou marquage suisse selon l'ODim), pour autant qu'elles soient destinées aux tests selon les paramètres prescrits par l'art. 30, al. 2, OAMéd et aux tests de dépistage.

## **3 Procédés de détection du VIH-1, du VHC et du VHB dans des dons de sang par technique d'amplification des acides nucléiques**

L'art. 30, al. 1, OAMéd prescrit un test des dons de sang visant à rechercher la présence du VIH (VIH-1) et du VHC (virus de l'hépatite C) par une technique d'amplification des acides nucléiques appropriée (TAN), validée selon l'état de la science et de la technique. En outre, Transfusion CRS Suisse a rendu obligatoire pour ses membres en Suisse à partir de 2009 la réalisation de tests par TAN sur les dons de sang à la recherche du virus de l'hépatite B.

L'utilisation de tels procédés est soumise à autorisation conformément à l'art. 16, al. 1 de la loi sur les épidémies (LEp ; RS 818.101), selon lequel les laboratoires concernés sont tenus d'obtenir une autorisation d'exploitation de Swissmedic. Les exigences fondamentales à respecter par les laboratoires sont fixées par l'ordonnance sur les laboratoires de microbiologie et par les règles de «Bonnes pratiques de laboratoire de microbiologie» qui figurent dans son annexe 1 et 2.

Le présent chapitre s'applique à l'emploi des TAN du VIH, du VHC et du VHB pour l'analyse et la libération de dons de sang ou de leurs composants. Il sert d'auxiliaire à l'administration dans ses tâches d'exécution et reflète l'état généralement reconnu de la science et de la technique. Il décrit en outre les conditions s'appliquant spécifiquement aux laboratoires et les exigences minimales particulières en matière de méthodes de validation, d'assurance qualité et de sensibilité du procédé d'analyse. Swissmedic renvoie en outre à d'autres sources d'informations supplémentaires destinées aux utilisateurs de TAN du VIH, du VHC et du VHB dans la transfusion sanguine.

### **3.1. Validation de la méthode**

En transfusion sanguine, la TAN consiste en plusieurs étapes, toutes susceptibles d'influencer l'efficacité et la qualité de la procédure globale. Une validation par l'utilisateur doit donc déterminer si les méthodes choisies sont adaptées à l'objectif visé et satisfont en tout temps aux exigences.

La méthode utilisée doit en principe répondre aux exigences requises des méthodes qualitatives de détection énoncées dans la directive ICH Q2B «Validation of analytical methods : Methodology» (CPMP/ICH/281/95) et être validée conformément aux directives du PEI (Paul-Ehrlich-Institut, voir ci-dessous). Cette validation doit également satisfaire aux exigences minimales de sensibilité décrites plus bas. Swissmedic se réserve le droit de demander et de contrôler les documents de validation dans le cadre d'une inspection.

En cas d'utilisation de systèmes de tests commerciaux portant le marquage CE et d'usage en conformité avec les instructions du fabricant, il n'est pas nécessaire de recueillir des données de validation supplémentaires. Un contrôle documenté («vérification») attestant que le système fonctionne correctement selon les indications du fabricant suffit. Il est cependant exigé que les limites de détection au moins soient vérifiées par les utilisateurs.

### 3.2. Exigences minimales de sensibilité

La méthode retenue et employée doit être conçue de telle sorte qu'au moins une concentration de 500 UI/ml pour l'ARN de VIH-1 et une concentration de 50 UI/ml pour l'ARN de VHC puissent être détectées de façon fiable dans le don individuel (sur la base des standards correspondants de l'OMS). La limite de détection du VHB est de 25 UI/ml pour l'ADN du VHB. Les méthodes actuellement utilisées en Suisse reposent sur un test de don individuel, qui permet d'atteindre des limites de détection plus basses. La limite de détection doit être garantie pour les génotypes du VHC et du VHB ainsi que pour les sous-types du VIH-1 prévalant en Suisse.

La limite de détection de l'ARN du VIH-1 et du VHC ainsi que de l'ADN du VHB doit être interprétée comme dans la monographie méthodologique de la Ph. Eur. 2.6.21 (voir ci-dessous). En conséquence, la concentration d'ARN du VIH-1 et du VHC et la concentration d'ADN du VHB doivent être détectées dans 95 % des cas au moins.

### 3.3. Assurance qualité

La procédure d'amplification des acides nucléiques, ses points critiques ainsi que les conditions spécifiques à remplir par les laboratoires sont décrits dans une monographie méthodologique de la Pharmacopée européenne (Ph. Eur., chapitre 2.6.21) prenant comme modèle la réaction d'amplification en chaîne par polymérase (PCR).

Il y a lieu d'observer et de respecter les points critiques et les exigences qui y sont formulés concernant

- le matériel d'analyse,
- la méthode d'analyse, notamment la préparation des échantillons et les mesures visant à éviter une contamination,
- l'évaluation et l'interprétation des résultats,
- l'assurance qualité, notamment la validation et le contrôle des étapes de la réaction.

L'incorporation régulière de contrôles positifs adaptés (run-control) doit permettre de surveiller la limite de détection. La concentration en acides nucléiques viraux dans ces échantillons dépend de la taille du pool choisie et doit refléter la sensibilité minimale relative fixée par don individuel. Le run-control sera préparé et analysé en même temps que les échantillons. Les contrôles négatifs réalisés en parallèle doivent faire apparaître d'éventuelles contaminations.

Une analyse de tendance de la sensibilité de la méthode choisie peut être réalisée en incorporant de façon régulière des échantillons dont les concentrations d'acides nucléiques viraux sont inférieures à la limite de détection requise (analyse tendancielle).

### 3.4. Autres documents applicables

Les publications et documents suivants, qui concernent les exigences générales relatives aux méthodes de détection qualitatives ou aux méthodes TAN, constituent le fondement de toute validation :

- Directive ICH Q2 (R1) «Validation of Analytical Procedures : Text and Methodology», CPMP/ICH/381/95 ; à consulter sur Internet sous [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/ich-q-2-r1-validation-analytical-procedures-text-methodology-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/ich-q-2-r1-validation-analytical-procedures-text-methodology-step-5_en.pdf) ;

- Pharmacopée européenne : chapitre 2.6.21 «Techniques d'amplification des acides nucléiques»;
- Directive du PEI «Anforderungen an die Validierung bzw. den Routinebetrieb von Nukleinsäure-Amplifikations-Techniken (NATs) zum Nachweis von Virusnukleinsäuren in Spenderblut» du 18 novembre 2014, à consulter sur Internet sous [http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/spendertestung/pei-anforderungen-validierung-nat.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=7](http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/blut/spendertestung/pei-anforderungen-validierung-nat.pdf?__blob=publicationFile&v=7) ;
- EDQM Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, Recommendation No R(95) 15, version actuelle.

#### **4 Vérification de la compatibilité des produits sanguins labiles avec le receveur**

L'utilisation de produits sanguins labiles (en transfusion) est un acte thérapeutique complexe, posant des exigences élevées au personnel actif dans le domaine de la transfusion sanguine. Une grande responsabilité incombe donc aux utilisateurs du point de vue de la prévention des effets secondaires graves. L'art. 30, al. 3, OAMéd prescrit l'utilisation de méthodes appropriées pour la vérification de la compatibilité des produits sanguins labiles avec le receveur. Dans ce contexte, les recommandations de l'ASMT et de T-CH CRS «Analyses de médecine transfusionnelles chez le patient» (version actuelle) reflètent l'état actuel de la science et de la technique et doivent être appliquées. Une procédure différente peut être employée pour autant que l'on puisse, en se basant sur des connaissances scientifiques actuelles, considérer de manière fiable que cette procédure permet d'atteindre les objectifs de qualité et de sécurité visés dans les recommandations de manière équivalente au moins.

Ces recommandations sont utilisées comme référence lors des inspections.

#### **5 Modifications par rapport à la version précédente**

- Adaptation de l'en-tête : HD devient AW