

Constat et les recommandations émises par la CNBM pour le dépistage et l'immunisation des patients par le SARS-CoV-2

Version finale du 11 avril 2020, adoptée en séance plénière à l'unanimité des 35 membres participants, à l'exception des représentants de la DGS et de la DGOS qui se sont abstenus

Rédacteur : Jean-Louis Guéant, président de la CNBM

A- Constats

- Il existe une forte tension sur la maîtrise des flux des réactifs et consommables, Taq polymérase et réactifs de RT-RC, kits/réactifs d'extractions, écouvillons, milieux de transports et matériel de protection, etc...
- Une vingtaine de plateformes de dépistage robotisées et connectées est en cours de mise en place dans les gros laboratoires de Biologie Médicale, dont ceux de certains CHUs. De nombreuses de plateformes de dépistage robotisées et connectées ont été ou sont en cours de mise en place dans l'ensemble des laboratoires français publics et privés. Ces deux évolutions devraient augmenter significativement les capacités de dépistage, à condition que l'ensemble des acteurs publics et privés aient une disponibilité en réactifs non limitante, avec une adaptation des sources soumise à la validation par les CNRs.
- Il existe un manque de coordination en matière des condition de réalisation des tests de dépistage, inadaptations des capacités d'analyses dans certaines régions, délai trop long de rendu des résultats, secret médical et compatibilité CNIL des registres des données transmises aux Directions non médicales des CHU et aux ARS, coopération entre secteurs public et privé à améliorer. L'absence de déclaration obligatoire ne permet pas une automatique transmission des résultats au médecin inspecteur.
- Les biologistes médicaux, notamment des LBM privés et des CHG, ont joué un rôle de premier plan dans le dépistage COVID-19 dans les EHPAD, avec des témoignages, y compris par des membres de la CNBM, qui pointent un recours au dépistage souvent insuffisant. A titre d'exemple, 7 cas apparaissent le même jour dans un EHPAD qui a suivi toutes les recommandations, dont 3 semaines d'application stricte des mesures barrières, y compris visites interdites, équipements, prises de température matin et soir aux résidents et personnels. Au bout d'une semaine de discussion, le biologiste médical réalise des prélèvements sur l'ensemble du personnel et dépiste 6 cas totalement asymptomatiques sur 50 personnes. Ceci illustre le risque de diffuser la maladie par le personnel asymptomatique, malgré l'application des mesures préconisées, en l'absence de dépistage systématique
- Il y a une forte attente sociétale et médiatique sur l'utilisation des tests rapides et trousse ELISA pour le diagnostic de l'immunité COVID-19 et une cacophonie dans la communication faite par un grand nombre d'intervenants médicaux et non médicaux dans les média.

- Il y a une préoccupation majeure de la profession sur le développement actuel d'initiatives locales d'achat de TROD par les conseils régionaux, départementaux, collectivités et communes pour démarrer dès maintenant des diagnostics immunologiques avec des méthodes qui n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. Cette préoccupation existe également pour les conditions dans lesquelles sont faits les prélèvements et celles dans lesquelles ils sont interprétés. Il n'y a pas eu de communication officielle pour indiquer que ces initiatives locales sont sans valeur médicale même lorsque les tests utilisés sont marqués CE.

- Il y a donc une forte attente de la profession sur l'évaluation des tests rapides et trousse ELISA par les Centres Nationaux de Référence (CNR). Cette évaluation permettra de retenir les tests et les trousse les plus fiables et il ne faudra pas déroger aux conditions requises de qualité de leur exécution sous la responsabilité médicale des biologistes médicaux

- Il y a une réflexion à partager sur les recommandations qui découleront de la stratégie combinée de dépistage/sérologie et de la définition d'algorithmes. La CNBM demande à connaître le moment venu les conclusions par les CNR et le groupe de travail COVID-19 des virologues Français animé par le Pr Bruno Lina.

- La stratégie diagnostique, et plus particulièrement en sortie de confinement, impose une démarche claire avec un rôle de la RT-PCR qui diagnostique directement l'infection et la détection des anticorps, dont la signification doit être précisée avant son utilisation à grande échelle. La concomitance de la présence d'anticorps avec la possibilité d'être encore en phase de contagiosité semble bien présente aujourd'hui et la variabilité des tests présents sur le marché rajoute encore aux difficultés d'interprétation.

- Les tests utilisés en Biologie Médicale reposent sur une réglementation européenne (directive 98/79/CE) transposée dans le Code de la santé publique qui ne doit pas être ignorée dans le contexte. Ces tests sont des Dispositif Médicaux de Diagnostic in Vitro (DMDIV), qui doivent être marqués CE selon les exigences de la directive. Les tests rapides peuvent être classés comme suit:

1 – Test de dépistage Rapide (TDR) lorsqu'il est utilisé par un Laboratoire de Biologie Médicale (LBM) pour rendre un résultat qualitatif ou semi-quantitatif. Ce résultat constituant un EBM (Examen de Biologie Médicale) rendu par un LBM.

2 – Test Rapide d'Orientation Diagnostique (TROD) lorsqu'il est utilisé par d'autres professionnels de santé (que ceux travaillant dans un LBM) ou, pour certains, par des non professionnels formés à leur utilisation, et en dehors d'un LBM. Ils sont utilisés auprès de la population générale pour participer à des actions de dépistage ou de prévention entre autres. Il n'y a alors pas de compte rendu de résultats. Ces examens ne sont pas dans le périmètre de la Biologie Médicale au sens de l'Ordonnance de janvier 2010. Ces TROD faits, par exemple par des infirmiers, des membres d'associations de patients (AIDES par exemple), peuvent être réalisés aussi en officine et sont sous la responsabilité de celui qui les réalise. Les TDR sont des TROD lorsqu'ils sont inscrits sur une liste, définie par l'arrêté du 1er août 2016.

3 - AUTOTEST lorsqu'il est utilisé par le public pour son propre usage. Les autotests font l'objet d'une certification par un organisme notifié dans le cadre du marquage CE. Par ailleurs, leur délivrance au public fait partie du monopole pharmaceutique, ils sont donc vendus en officine, sauf les tests de grossesse et d'ovulation, sortis du monopole pharmaceutique, et qui peuvent donc être vendus notamment dans les grandes surfaces (pas d'AMM).

B- Points de vigilance et recommandations de la CNBM

1- Mise en place d'un comité national de coordination de la Biologie Médicale COVID-19 et autres dispositions générales

- La CNBM recommande la mise en place d'un comité national de coordination de la Biologie Médicale COVID-19 des Biologistes médicaux, composé du réseau des virologues des CNR et CHU actuellement en place et quatre représentants de la CNBM dont un représentant des laboratoires de biologie médicale privés, les deux représentants des conseils de l'ordre et le président de la CNBM. Ce comité national peut être le relais opérationnel du comité CARE pour les professionnels de biologie médicale. Son rôle sera plus spécifiquement de contribuer aux modalités de mise en œuvre du dépistage, RT-PCR et sérologie, par rapport aux contraintes réglementaires et professionnelles de la biologie médicale. Le comité national de coordination de la Biologie Médicale COVID-19 coordonnera au niveau national les activités de réalisation et d'interprétation du dépistage et du diagnostic sérologique du COVID-19. Il constituera une cellule de réactio vigilance qui informera l'ANSM de tout problème lié au contrôle des lots, pour qu'elle émette, le cas échéant, une recommandation de suppression de mise sur le marché.

- la CNBM recommande la désignation de coordinateur régionaux appartenant au comité national de la Biologie Médicale COVID-19, qui constitueront des comités régionaux de la Biologie Médicale COVID-19. En lien avec leur ARS, ces coordonnateur régionaux auront pour mission d'animer dans chaque région sanitaire le comité régional composé des biologistes médicaux des laboratoire de biologie médicale publics, y compris des CHG, et privés réalisant des activités de dépistage et diagnostique sérologique, de veiller à l'application des dispositions nationales et d'être les experts référents pour les aspects liés au contrôle de qualité, la validation, l'interprétation, l'utilisation des algorithmes, l'aide à tout problème de réalisation des activités.

- les enjeux de santé publique liés au dépistage et au diagnostic sérologique du COVID-19 nécessitent de privilégier l'utilisation des examens de biologie médicale, qui ont un niveau qualitatif optimal, mais aussi de recourir quand cela est nécessaire à des TROD dont les conditions de réalisation doivent être encadrées par des laboratoires de biologie médicale pour que leurs résultats et leur niveau qualitatif soient adaptés.

- La CNBM recommande la rédaction d'une mesure dérogatoire pour la réalisation de Test Biologique Rapide à Orientation Diagnostique. La réglementation actuelle doit être révisé pour permettre la réalisation de TROD-COVID-19 avec un contrôle de qualité réalisé par les laboratoires de biologie médicale et les biologistes médicaux pour leur donner un niveau qualitatif proche de la norme 15189. Ce niveau qualitatif doit être comparable à celui des TRD. Cette catégorie de tests n'existe pas actuellement réglementairement. Sa mise en place est la seule qui permettra de garantir le niveau qualitatif requis pour éviter en particulier les résultats faux négatif et faux positifs liés à des mauvaises conditions de réalisation ou des problèmes de variabilité qualitative inter-lots.

- Au vu des disséminations virales qui s'apparentent à des « mini cluster » au sein des EHPAD et établissements apparentés et la présence de cas asymptomatiques nombreux avec pour conséquence un isolement inhumain de ces populations nous recommandons : 1) la recherche par RT-PCR de covid19 devant tout symptôme ou doute chez les résidents et personnels, 2) si un cas au moins est confirmé, le dépistage par RT-PCR de l'ensemble des résidents et personnels, 3) quand la sérologie sera validée, le dépistage sérologique de l'ensemble des résidents et personnels en complément de la stratégie précédente de diagnostic direct RT-PCR pour les nouveaux cas.

2 - Dépistage de la répllication du SARS-CoV-2 par RT-PCR

- Les LBM doivent être en capacité de répondre à l'élargissement du dépistage en suivant les recommandations des sociétés savantes et du comité national de coordination COVID-19 des Biologistes médicaux. L'ensemble des laboratoires de biologie médicale et des professionnels de santé qui réalisent des prélèvements doivent disposer du matériel de protection et du matériel de prélèvement nécessaires, et validés par l'ANSM. Il est indispensable d'anticiper les besoins en adaptant les flux de commandes en fonction des dispositions gouvernementales qui seront prises.

- Les plates-formes de dépistage robotisées/connectées à haut débit mises en place dans les laboratoires de biologie médicale vont permettre d'accroître de manière très importante la capacité de dépistage et doivent parallèlement répondre à un maillage territorial le plus complet possible. Le dépistage repose aussi sur les autres LBM des centres hospitaliers et LBM privés. Il existe deux points de vigilance. Le premier est que l'approvisionnement en réactifs /consommables nécessaires à aux plates-formes à haut débit doit s'appuyer sur des stocks qui évitent toute situation de blocage. Dans l'hypothèse où cette situation se produirait sur l'un des sites, il faut prévoir une procédure dégradée avec les autres plateformes, et/ou dans la même région sanitaire, et le cas échéant, sur les plates-formes de recherche concernées par les mesures dérogatoires publiées dans l'arrêté et le décret du lundi 6 avril 2020.

- les plates-formes de procédure dégradée doivent utiliser les protocoles validés et mis en œuvre par les CNR et les CHU, selon les modalités du décret du 6 avril. Il faut éviter toute situation de blocage sur les réactifs nécessaires, en particulier sur la Taq polymérase. Les plates-formes réalisant des analyses selon la norme 17 005 ou qui ont des activités de RT-PCR à finalité de recherche concernées par le décret du 6 avril peuvent réquisitionner en cas de besoin des techniciens et ingénieurs de biologie moléculaire qui ne sont pas au sens de la loi biologie médicale des Techniciens de Laboratoire de Biologie Médicale (TLM) lorsque ceux-ci ont une expérience avérée en biologie moléculaire et en particulier dans la réalisation d'analyses de RT PCR en temps réel

3 - Tests sérologiques de la réaction immunologique à l'infection par le SARS-CoV-2

- Un communiqué du ministère de la santé et/ou du ministère de l'intérieur est indispensable pour informer les ARS, les préfetures, les conseils régionaux, les conseils départementaux et les collectivités locales qu'elles ne doivent ni promouvoir ni contribuer à l'achat de Dispositifs Médicaux de Diagnostic in Vitro (DMDIV) qui n'ont pas été validés par les Centres nationaux

de référence CNRs. Ce communiqué doit indiquer que l'évaluation de ces Dispositifs Médicaux de Diagnostic in Vitro (DMDIV) et des trousse de dosage utilisées dans les laboratoires de Biologie Médicale sont en cours d'évaluation dans les CNRs. La CNBM recommande fortement la préparation d'un texte réglementaire applicable pendant la crise sanitaire pour ne pas permettre d'utiliser les tests et trousse non validées par les CNRs.

- Les CNRs valident les dispositifs et les trousse ELISA qui seront retenus pour autorisation d'utilisation et dont les résultats seront les seuls reconnus réglementairement dans les dispositions qui seront prises pour le déconfinement. Parmi le cahier des charges de la validation figurent la détection discriminante des anticorps neutralisants ou facilitants et la détection des classes d'immunoglobulines à privilégier. Ces critères sont en cours d'évaluation par les CNR. Les conditions préanalytiques et analytiques de chaque TROD-COVID-19 doivent être clairement définies dans les notices d'utilisation et validées par le comité national de coordination.

- La CNBM recommande de privilégier les examens de biologie médicale réalisés dans les Laboratoires de Biologie Médicale pour le diagnostic de la réaction immunologique à l'infection par le SARS-CoV-2. Au regard des enjeux de santé public auxquels il faut répondre, elle estime opportun de réaliser des TROD-COVID-19 lorsque les conditions de réalisation leur assurent un niveau qualitatif suffisant. Elle pense qu'il faut réserver l'utilisation des TROD-COVID-19 aux personnes ayant des conditions difficiles d'accès à un laboratoire de biologie médicale. Cela peut être le cas pour des populations en secteur rural isolé, disposant de cabinets médicaux ou infirmiers de proximité. Cela peut être le cas également pour des EHPAD ayant la même situation d'isolement ou encore des populations marginalisés prise en charge par des associations.

- la CNBM recommande de réaliser des TROD-COVID-19 uniquement avec des dispositifs validés par le comité national et dans des conditions aussi proches que possibles de celles requises pour les TRD :

1- Il conviendra d'assurer une formation à chaque professionnel de santé autorisé à les réaliser. Cette formation donnera lieu à une habilitation. Elle pourra être assurée par des formateurs actuellement impliqués dans les formations des autres professionnels de santé selon les conditions réglementaires actuellement en vigueur pour la réalisation des TRODs. Cette formation pourra également être assurée par des biologistes médicaux virologues dans les UFR de santé, et accessible par Internet. Les connaissances acquises sont validées à l'issue du programme de formation avec obtention immédiate de l'habilitation. Le contenu de ces formations sera le plus allégé possible pour ne pas handicaper le travail des professionnels de santé sur le terrain et répondre aux besoins.

2- les établissements de santé et cabinets médicaux et infirmiers dans lesquels seront réalisés ces TROD-COVID-19 devront établir un partenariat conventionnel type simplifiée avec un Laboratoire de Biologie Médicale. Le biologiste médical responsable du site de réalisation devra s'assurer que les professionnels de santé qui réaliseront ces tests sont habilités. Il sera médicalement responsable de la qualité des résultats obtenus et édités et le cas échéant, devra prendre toutes dispositions requises si celle-ci est remise en cause. En particulier, le biologiste responsable devra s'assurer de la bonne réalisation quotidienne de tests de contrôles positifs et négatifs, avant d'autoriser à la réalisation des tests pendant la période ouvrable du site. Il devra également contrôler la validité des dispositifs à chaque changement

de lot. Le biologiste médical doit être joignable par téléphone à tout instant par le professionnel habilité en cas de difficulté d'interprétation. Il devra fournir alors les recommandations d'usage. Le biologiste réalisera une validation quotidienne groupée des tests, après s'être assuré qu'ils ont été réalisés dans des conditions satisfaisantes. Il les transmettra, le cas échéant, aux tutelles, en fonction des directives émises, dans le respect de la réglementation et de la déontologie.

Conclusion

L'ensemble de ces dispositions et recommandations seront en mesure de fournir un niveau qualitatif suffisant pour réaliser une carte du statut biologique virologique des personnes pour le suivi de leur maladie et/ou dans le contexte de la politique de stratégie de confinement qui sera mise en place, le moment venu.