

RAPPORT sur :

**Le transfert des technologies pour le diagnostic et le
Monitoring de l'Infection VIH dans les pays en
Développement**

**Une réunion organisée par le Forum pour une Recherche
Collaborative sur l'infection VIH**

22 avril 2002

Washington

Traduction par : Laurence Weiss

Remerciements

Ce projet est dans la ligne directe du workshop « Outils de monitoring et de diagnostic pour la prise en charge des traitements antirétroviraux dans les pays en développement » qui s'est tenu du 11 au 13 novembre 2001 à Bethesda, Maryland. Le Forum voudrait remercier les organisateurs de cet atelier, Ben Cheng et Gregg Gonsalves ainsi que leurs organisations respectives, Project Inform et Gay Men's Health Crisis pour leur perspicacité à organiser ce workshop qui a permis de rassembler des acteurs clé mettant en avant des nouvelles technologies en développement et permettant ainsi des discussions essentielles sur des problèmes importants dans l'utilisation des technologies à visée diagnostique et de suivi biologique dans les pays en développement. Cette étape a permis ensuite au Forum d'organiser un atelier plus restreint pour discuter spécifiquement et faciliter le processus du transfert de technologies.

Le Forum voudrait exprimer tous ses remerciements aux Docteurs Alan Fiscus et Alan Landay qui ont accepté de présider l'atelier et au comité d'organisation qui a fourni son expertise et ses conseils pour la mise en place de ce projet. La contribution de chacun des participants de cet atelier était absolument nécessaire pour son succès et nous remercions tous les participants pour le temps investi pour résumer l'information disponible, pour leur volonté à collaborer, à partager leurs résultats afin d'apporter toute leur expertise. Deux groupes de travail ont été mis en place à la fin de la réunion du 22 avril et les participants de ces groupes de travail ont passé du temps depuis le jour de l'atelier à travailler sur les étapes du transfert des technologies qui sont indiquées dans ce rapport. Nous remercions les membres des groupes de travail (listés page 4) et les présidents pour leur engagement.

Nous remercions de leur soutien les représentants de l'industrie qui ont directement contribué au meeting (Beckman Coulter) et aussi nous souhaitons souligner l'engagement des partenaires industriels à soutenir des travaux futurs, nécessaires à la validation clinique des processus de transfert des technologies. Nous voudrions également remercier pour leur soutien la fondation Rockefeller. Les agences fédérales (Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health) se sont engagées à continuer ce travail au sein de leurs réseaux et ceux des industriels qui ont développé des tests à visée diagnostique afin d'assurer la faisabilité du transfert de technologies. Nous les remercions ainsi que l'OMS, pour leur engagement à travailler avec nous dans ce domaine.

Nous remercions le personnel administratif du Forum : Paul Oh, Houtan Mova et Ipsita Das, qui à travers l'organisation de la logistique de ce projet, ont permis de rassembler l'information à la fois avant et après le meeting et ainsi ont largement collaboré au succès de ce projet.

Enfin, nous remercions Mark Mascolini pour ses compétences mises au profit de la préparation de ce rapport qui sera la base d'un travail futur dans ce domaine.

RESUME

Le « Forum pour une recherche collaborative sur l'infection VIH » a organisé une réunion des chercheurs internationaux clé, des représentants de l'industrie et autres personnes travaillant dans le domaine de la validation et du transfert de technologies efficaces et à moindre coût pour le diagnostic et le suivi biologique des personnes vivant avec le VIH. Cette réunion qui s'est tenue le 22 avril 2002 a passé en revue l'état d'avancement des tests de mesure de CD4 et de mesure de la charge virale VIH et a étudié les étapes indispensables dans des études futures pour atteindre l'objectif ultime qui est de transférer ces techniques, une fois validées, dans les pays en développement. La fondation Rockefeller et la firme Beckman Coulter ont fourni un financement pour cet atelier.

La réunion avait 5 objectifs spécifiques :

- Evaluer l'utilisation actuelle et le degré de validation de ces tests
- Evaluer l'utilisation possible de ces tests dans des activités de recherche clinique
- Identifier les conditions nécessaires à la validation clinique
- Obtenir un engagement des participants pour aller vers les étapes ultérieures nécessaires à la validation clinique
- Elaborer des recommandations afin de poursuivre l'utilisation de ces nouvelles technologies lorsqu'elles seront prêtes à être utilisées dans des essais cliniques

Le comité d'Organisation a décidé de centrer la réunion sur trois types de tests de mesure de la « charge virale » et des chiffres de lymphocytes CD4 circulants qui ont donc été particulièrement discutés:

- Le test de mesure de l'antigène p24 après dénaturation par la chaleur (PerkinElmer Life Sciences) en tant qu'alternative à des tests de charge virale par PCR ou bDNA
- Cyto-Spheres (Beckman Coulter) et Dynabeads (DynaL Biotech) comme alternatives à la cytométrie de flux pour quantifier les cellules CD4.

Ces tests sont considérés comme plus avancés dans le processus de développement mais nécessitent néanmoins une validation clinique dans les pays en développement et une standardisation inter-laboratoires.

Le test d'antigénémie p24 réalisé sur sérum après dénaturation par la chaleur ce qui détruit les anticorps tout en préservant l'antigène, a une excellente sensibilité et spécificité pour le diagnostic de l'infection par le sous-type B du VIH ; il a également été pratiqué comme un outil de suivi clinique et comme un corrélat de progression clinique chez les personnes infectées par un virus de sous-type B. Les résultats avec des sous-types non-B sont moins cohérents, peut-être du fait d'une formation ou d'une expérience insuffisante dans l'utilisation de ce test. Etablir la valeur de ce test chez les personnes infectées avec des virus non-B apparaît comme une des premières priorités.

Au moins 9 études (plusieurs d'entre elles impliquant des populations africaines) ont corrélié les résultats des chiffres de CD4 mesurés par les techniques Cyto-Spheres ou Dynabeads avec les résultats des chiffres de lymphocytes CD4 mesurés en cytofluorométrie. Dans la plupart (mais pas toutes les études), la corrélation a été excellente. Cyto-Spheres a déjà été approuvé par la US Food and Drug Administration. En ce qui concerne la technique Dynabeads des études réalisées en Afrique et en Europe ont mis en évidence une excellente corrélation avec la cytofluorométrie. Les deux tests nécessitent de compter les cellules positives, ce qui est réalisé avec un microscope optique et/ou un microscope à fluorescence pour la technique Dynabeads.

Les co-présidents de la réunion, Susan Fiscus (Université de Caroline du Nord, Chapel Hill) et Alan Landay (Rush Presbyterian St. Luke's Medical Center, Chicago) ont mis en place deux groupes de travail qui vont immédiatement définir les priorités pour des recherches futures sur ces tests et créer un réseau de sites où ils pourront être évalués dans les pays en développement.

Groupe de travail sur l'antigénémie p24

Président

Susan Fiscus, University of North Carolina, Chapel Hill

Membres candidats

Gunnel Biberfeld, Swedish Institute for Infectious Disease Control

Bernard Branson, Centers for Disease Control and Prevention

Isabel Cabruja, PerkinElmer Life Sciences

Sharon Cassol, Centre-Afrique

Suzanne Crowe, MacFarlane Burnett Center for Medical Research

Robert Downing, Centers for Disease Control and Prevention

Mark Rayfield, Centers for Disease Control and Prevention

Richard Respass, Centers for Disease Control and Prevention

Tobias Rinke de Wit, PharmAccess International

Christine Rouzioux, Hôpital Necker (représentant ANRS)

Jörg Schüpbach, Université de Zurich

Wendy Stevens, Université de Witwatersrand

Olivier Varnier, Université de Genève

Groupe de travail sur les mesures des CD4

Président

Alan Landay, Rush Presbyterian-St. Luke's Medical Center, Chicago

Membres Candidats

Gunnel Biberfeld, Swedish Institute for Infectious Disease Control

Suzanne Crowe, MacFarlane Burnett Center for Medical Research

Serge Diagbouga, Centre Muraz, Bobo-Dioulasso, Burkina-Faso

Berit Marie Eidal, Dynal Biotech

Debbie Glencross

Daniella Livnat, National Institutes of Health

Steve McDougal, Centers for Disease Control and Prevention

Pat Roth, Beckman Coulter

Gaby Vercauteren, World Health Organization

Kyle Webster, Becton Dickinson, Inc.

Laurence Weiss, Hôpital Européen Georges Pompidou (représentant de l'ANRS)

Etapes nécessaires à la validation et au transfert de technologies des tests CD4 et VIH dans les pays à ressources limitées :

1. Caractéristiques de performance

- ◆ Sensibilité
- ◆ Spécificité
- ◆ Exactitude
- ◆ Précision
- ◆ Linéarité

2. Validation clinique

→ Pour les tests virologiques :

a- sous-types B

- i. diagnostic
- ii. suivi biologique

b- sous-types non-B

- i. diagnostic
- ii. suivi biologique

→ Pour les tests CD4:

stade de l'infection

suivi du traitement

iii. Logistique

- a. Prix des kits
- b. Prix des équipements
- c. Coûts de transport

4. Contrôles de qualité/assurance qualité

5. Transferts de technologies

- a. Checklist de Formation
- b. Programme de formation et orientation

6. Mises à l'épreuve des tests

7. Diffusion/approbation

- a. Rapports techniques
- b. Publications dans des journaux à comité de lecture

Le Directeur du Forum, Veronica Miller indique que le Forum devra programmer des débats au cours d'ateliers ou de tables rondes afin de discuter des questions de:

1. L'assurance qualité et le contrôle de qualité des tests CD4 et p24
2. du monitoring de la toxicité pour les essais dans les pays à ressources limitées