

Meylan, le 23 avril 2013

URGENT - INFORMATION DE SECURITE

A l'attention des Biologistes-Responsables, des Directeurs des Etablissements de Santé et des Correspondants locaux de Réactovigilance	
Produit concerné :	Analyseur cobas 8000 incluant le module e 602
Action demandée :	Suivre et mettre en œuvre les actions détaillées ci-dessous.

Chère Cliente, Cher Client

Suite au signalement d'un client dans le monde, notre fournisseur nous informe que dans certaines circonstances, un diluant incorrect peut être utilisé pour les dilutions automatiques sur le module e 602 de l'analyseur cobas 8000.

Résultat de l'investigation :

Cette anomalie ne survient que si les conditions suivantes sont réunies :

- Plus de 2000 packs réactifs ou diluants ont été enregistrés par le système
- Utilisation en parallèle sur un même système (constitué par un ou plusieurs modules e 602) de plusieurs types de diluants
- Affectation d'un numéro d'enregistrement à un diluant alors que ce numéro a déjà été utilisé antérieurement pour un diluant différent.

Actions à mettre en œuvre par les utilisateurs :

Lorsqu'un nouveau diluant, quel qu'il soit, est placé à bord, merci de respecter les instructions suivantes :

- Aller dans l'écran « Superviseur » onglet « Réactif » puis « Détail » (Annexe 1).
- Vérifier que pour un diluant donné, les tests apparaissant à l'écran appartiennent exclusivement à la liste annexée à ce courrier pour le diluant concerné (Annexe 2).
Aucun test appartenant à un autre diluant ne doit figurer à l'écran.
- En cas de non-concordance, remplacer le pack de diluant par un pack du même lot, et répéter la vérification.
En cas d'échec, remplacer le pack de diluant par un pack d'un autre lot et répéter la vérification.

Action menée par Roche Diagnostics :

L'origine de l'anomalie a été clairement identifiée. Ce dysfonctionnement sera corrigé par la prochaine version du logiciel 04-01.

Impact sur les résultats :

Les paramètres affectés peuvent être divisés en trois groupes.

1) Paramètres faisant appel à une pré-dilution pour les calibrateurs, les contrôles et les échantillons-patients :

CMV IgM Toxo IgM Rubella IgM Anti-HAV IgM Anti-HBc IgM	La calibration ne peut être validée qu'avec le Diluant Universel. Si les échantillons et contrôles sont pré-dilués avec le diluant MultiAssay ou le diluant Hépatite B pour quantification, des <u>résultats faux négatifs</u> peuvent être obtenus.
CA 15-3II	Remarque : risque improbable en France dans la mesure où les diluants « Hépatite B pour quantification » et « CMV avidité » ne sont pas utilisés en routine sur cobas 8000. 1. Si la calibration est réalisée avec le diluant Universel ou MultiAssay, et les échantillons de patients pré-dilués avec le diluant Hépatite B pour quantification, <u>les résultats sont plus élevés</u> (jusqu'à 300%). 2. Si la calibration est réalisée avec le diluant Universel ou MultiAssay, et les échantillons de patients pré-dilués avec le diluant CMV avidité, <u>les résultats sont plus bas</u> (d'environ 30%).

2) Paramètres faisant appel à une pré-dilution systématique pour les échantillons patients :

Remarque : risque improbable en France dans la mesure où le diluant « CMV avidité » n'est pas utilisé en routine sur cobas 8000.

HBsAg II quant	Seul le diluant CMV avidité peut entraîner des résultats faussement abaissés (d'environ 20 %) s'il a été utilisé pour la pré-dilution des échantillons.
CMV IgG avidité	Risque de résultats plus élevés sur les patients.

3) Paramètres faisant appel à une dilution uniquement en cas de dépassement du domaine de mesure des échantillons-patients:

Seuls les paramètres suivants peuvent être impactés dans les proportions suivantes :

Cortisol	Jusqu'à +65 %
Estradiol II	Jusqu'à -23%
N-MID Osteocalcin	Jusqu'à -11%
IL-6	Jusqu'à +39%
Toxo IgG	De +14 à +12000 %

Evaluation du risque médical :

CMV IgM faux négatifs

Un résultat faussement négatif des IgM anti-CMV chez la femme enceinte peut entraîner une erreur d'interprétation de son statut immunitaire dont une non-détection d'une primo-infection à CMV.

Toxo IgM faux négatifs

Un résultat faussement négatif des IgM anti-toxoplasme chez la femme enceinte peut entraîner une erreur d'interprétation de son statut immunitaire dont une non-détection d'une primo-infection à toxoplasme.

En France, le dosage mensuel simultané des IgG et des IgM est effectué de façon systématique chez la femme enceinte séronégative. L'augmentation significative du taux des IgG doit faire évoquer un diagnostic de primo-infection.

Rubéole IgM faux négatifs

Un résultat faussement négatif des IgM anti-rubéole chez la femme enceinte peut entraîner une erreur d'interprétation de son statut immunitaire dont une non-détection d'une primo-infection rubéolique.

Anti-HAV IgM faux négatifs

L'hépatite virale A aiguë est classiquement diagnostiquée sur les éléments cliniques et analyses de biologie : transaminases, Ac IgM anti-HAV et Ac anti-HAV totaux.

En l'absence d'un dosage simultané des Ac anti-HAV totaux (ce qui est rare), un résultat faussement négatif d'IgM anti-HAV chez un patient présentant les signes cliniques d'une hépatite peut conduire à une erreur de diagnostic.

Anti-HBc IgM faux négatifs

Le diagnostic d'une hépatite virale B aiguë repose sur la recherche simultanée systématique de l'Ag HBs et des anticorps IgM anti-HBc, ce qui limite le risque d'une erreur de diagnostic d'une hépatite B aiguë.

Un résultat isolé faussement négatif d'IgM anti-HBc peut entraîner une erreur de diagnostic d'une hépatite B aiguë ou une erreur d'interprétation sur la phase de l'infection.

Cortisol

Le dosage est indiqué dans l'exploration des syndromes de Cushing et les insuffisances cortico-surréaliennes. Ce dosage peut être utilisé en parallèle à d'autres (ACTH et cortisol urinaire) et dans le test à la dexaméthasone.

La dilution automatique n'est utilisée que lorsque la concentration initiale de l'échantillon est supérieure au domaine de mesure [> 1750 nmol/L (> 63.4 µg/dL)].

Il est peu probable qu'une surestimation du résultat d'un échantillon dilué (à un taux initial donc déjà très élevé et pathologique) conduise à une erreur d'interprétation. De plus, les décisions thérapeutiques ne sont pas prises sur le seul résultat du dosage du cortisol.

Estradiol

Chez la femme, le dosage de l'estradiol, bon marqueur de l'activité folliculaire, est indiqué dans l'évaluation de l'ovulation (taux >30 pg/ml). Chez l'homme, le dosage est indiqué dans l'exploration des gynécomasties.

La dilution automatique n'est utilisée que lorsque la concentration initiale de l'échantillon est supérieure au domaine de mesure [4300 pg/mL].

Dans le cadre d'une FIV pour laquelle plusieurs échantillons seraient analysés, une sous-estimation d'environ 23% du résultat d'un échantillon dilué peut conduire à une difficulté d'interprétation pour le clinicien, mais sans conséquence sur sa prise de décision thérapeutique.

N-mid Ostéocalcine

La dilution automatique n'est utilisée que lorsque la concentration initiale de l'échantillon est supérieure au domaine de mesure [300ng/ml], donc dans une zone de valeur pathologique. Une sous-estimation d'environ 10% du résultat d'un échantillon dilué ne peut pas conduire à une interprétation erronée.

Toxo IgG

Chez la femme enceinte, il n'y a pas de risque de non-détection de l'infection à toxoplasme. Cependant, dans la mesure où la dilution automatique est utilisée lorsque la concentration initiale de l'échantillon est supérieure au domaine de mesure [650 UI/ mL], un résultat surestimé obtenu sur un échantillon dilué peut conduire à une interprétation erronée de la cinétique des dosages.

Les trois tests suivants, récemment introduits, ne sont pas encore à ce jour utilisés en routine en France sur le cobas 8000 :

HBs Ag quantitatif

La quantification de l'Ag HBs est réalisée sur des échantillons humains AgHBs positifs. Chez les patients traités par interféron, les taux d'Ag HBs sont prédictifs de la réponse au traitement: une baisse significative de l'Ag HBs montre que le traitement est efficace. La sous-estimation d'environ 20% des résultats n'est pas considérée comme significative pour juger de l'efficacité du traitement.

CMV IgG Avidité

Le test d'avidité des IgG anti-CMV mesure la force de liaison (affinité fonctionnelle) des anticorps IgG anti-CMV synthétisés en réponse à l'infection. Les anticorps produits au cours de la réponse primaire ont une affinité plus faible pour l'antigène que les anticorps produits lors d'une réponse secondaire ou lors d'infection tardive.

Chez les sujets immunocompétents, une faible avidité est observée 18 à 20 semaines après l'apparition des premiers symptômes. Néanmoins, la maturation de l'avidité est soumise à des variations individuelles.

Les anticorps IgG anti-CMV de faible avidité détectés avant la 16-18e semaine de grossesse, associés à un test IgM anti-CMV positif, signalent la présence d'une infection récente.

Un indice d'avidité élevé au cours des 12 à 16 premières semaines de grossesse peut être considéré comme un bon indicateur d'infection passée.

Des dilutions de l'échantillon effectuées avec un diluant non approprié peuvent aboutir à des résultats beaucoup plus élevés.

Des résultats faussement élevés peuvent conduire à tort à faire croire à une infection ancienne et conduire à des erreurs de prise en charge médicale.

IL-6

La production d'IL-6 est immédiatement induite lors de processus inflammatoires de blessures, traumatismes, stress, infections, mort cérébrale, cancers et autres situations.

Les dosages d'IL-6 à intervalles réguliers chez les patients admis en unité de soins intensifs sont utiles pour évaluer la sévérité d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) et d'un sepsis, et prédire le pronostic de ces patients.

Des taux > 500 pg/mL sont observés dans les infections sévères.

Dans les taux très élevés, supérieurs au domaine de mesure de 5000 pg/mL, et nécessitant une dilution, une surestimation du résultat de l'échantillon dilué n'entraîne pas d'erreur de prise en charge thérapeutique.

Le risque sur le test CA15-3 est improbable en France dans la mesure où les diluants « Hépatite B pour quantification » et « CMV avidité » ne sont pas utilisés en routine sur cobas 8000 :

CA 15-3 II

Le CA 15-3 est un marqueur principalement utilisé dans le suivi du cancer du sein. Cependant le CA 15-3 n'est spécifique ni de cancer (élévation dans certaines pathologies pulmonaires et digestives) ni de pathologies mammaires (élévation dans les cancers de l'ovaire, du col de l'utérus et de l'endomètre).

- Les valeurs attendues dans la population de sujets sains sont ≤ 25 U/mL.
- Chez les patients présentant des pathologies bénignes, la prévalence des taux >50 U/ml est d'environ 5%.
- Lors de cancers du sein au stade M0, la prévalence des taux > 50U/mL est de 32%.
- Les cancers bronchiques et hépatocellulaires peuvent conduire à des valeurs élevés de CA 15-3.

Les femmes enceintes peuvent présenter des taux jusqu'à 50U/mL au cours du troisième trimestre de la grossesse.

Des cinétiques de dosage de CA 15-3 sont effectuées pour apprécier la réponse aux traitements dans les cancers du sein métastasés :

- Une cinétique décroissante est associée à une régression de la maladie ou à un traitement efficace.
- Une cinétique croissante est associée à une progression de la maladie ou à un traitement inefficace.

Dans la mesure où le dosage de l'ACE est très souvent associé à celui du CA 15-3, un taux élevé isolé du CA 15-3 devrait faire douter de l'exactitude du dosage.

L'ANSM a été informée de cette action.

Par ailleurs, nous vous demandons de **nous retourner par fax au 04 76 76 31 75 le document ci-joint dûment rempli.**

Pour toute question complémentaire, nous vous prions de bien vouloir contacter notre Assistance Technique et Scientifique.

Nous regrettons sincèrement ce désagrément et vous prions d'agréer, Cher Client, Chère Cliente, l'expression de nos salutations distinguées.



Pierre VIAL
Chef de Produit Ligne Sérum



Sylvie DREVET
Expert Affaires Réglementaires

Annexes jointes :

Annexe 1 : Exemples de Copies d'écran « Superviseur » onglet « Réactif » puis « Détail »

Annexe 2 : Liste des tests par diluant

SD/DB/038_13

Vérification à effectuer systématiquement lors de la mise en place d'un diluant sur un module e 602

Opération bmserv 11/04/2013 15:44

Routine Réactifs Calibration CQ Maint/Prog **Supervision système**

Supervision réactifs (E2)

Détails

Position 25
Type DIL
Nom DII Uni
ID lot pack R. 17121900
N° seq. pack R. 009583
Premier enregistrement Date et heure 2013/04/10 12:17
Stabilité 2014/10 (83)
Statut
Volume restant 70mL

Nom Test
AHBS
TOXIGM
TOXIGG
HCG-BETA

Fermer
Mise à jour inventaire Fermer

Touchez l'écran, cliquez avec la souris ou appuyez sur une touche.

Opération bmserv 11/04/2013 15:43

Routine Réactifs Calibration CQ Maint/Prog **Supervision système**

Supervision réactifs (E1)

Détails

Position 25
Type DIL
Nom DII MA
ID lot pack R. 16969100
N° seq. pack R. 052373
Premier enregistrement Date et heure 2013/04/10 12:12
Stabilité 2015/01 (27)
Statut
Volume restant 16mL

Nom Test
TSH
E2
TNT-HIS

Fermer
Mise à jour inventaire Fermer

Touchez l'écran, cliquez avec la souris ou appuyez sur une touche.

Diluant Universel

Nom du test (code test)	Nom du test (code test)	Nom du test (code test)
AFP	CMV IgM (CMVIGM)	pro BNP II (PRO-BNP)
Anti-HAV IgM (A-HAVIGM)	CYFRA 21-1 (CYFRA)	proBNP II STAT (PROBNPST)
Anti-HBc IgM (A-HBCIGM)	Digitoxin (DIGIT)	Prolactin II (PRL)
Anti-HBs (AHBS)	Digoxin (DIGO)	PTH(1-84) (PTH1-84)
CA 15-3 II (CA15-3)	Ferritin (FERR)	Rubella IgG (RUBIGG)
CA 19-9 (CA19-9)	Free β HCG (F-BHCG)	Rubella IGM (RUBIGM)
CA 125 II (CA 125)	HCG+ β (HCG-BETA)	Total P1NP (TP1NP)
CA 72-4 (CA72-4)	HCG STAT (HCGSTAT)	Tg (TG)
CEA	IGE II (IGE)	Total PSA (TPSA)
Cortisol (CORT)	Myoglobin (MYO)	Toxo IgG (TOXIGG)
CK-MB	Myoglobin STAT (MYO-STAT)	Toxo IgM (TOXIGM)
CK-MB STAT (CKMBSTAT)	N-MID Osteocalcin (OSTEO)	
CMV IgG (CMVIGG)	PAPP-A	

Diluant Multiassay

Nom du test (code test)	Nom du test (code test)	Nom du test (code test)
Calcitonin (hCT)	HE4	Troponin I STAT (TNISTAT)
C-peptide (CPEPTID)	IL6 (IL-6)	Troponin T hs(TNT-HS)
CK-MB	SHBG	Troponin T hs STAT (TNT-HSST)
CK-MB STAT (CKMBSTAT)	Tg II (TGII)	TSH
Estradiol II (E2)	Troponin I (TN-I)	