

A l'attention des Responsables de Laboratoire, des Directeurs des Etablissements de Santé et des Correspondants locaux de Réactovigilance,

ACTION CORRECTIVE URGENTE **Plaques VITROS® Na⁺ (réf. 8379034)**

Jeu d'échantillons de calibrage VITROS® Calibrator Kit 2 (réf. 1662659)

Réf. AB/CL13-299a

Issy, le 25 Octobre 2013

Madame, Monsieur, Cher(e) client(e),

Ce courrier a pour objet de vous informer d'une action corrective urgente concernant les produits suivants :

Référence	Nom du produit	Génération/Lots concernés	Dates de péremption (AAAA-MM-JJ)
8379034	Plaques VITROS® Na ⁺	Génération 7 à 13	2013-11-01 à 2015-01-01
1662659	VITROS® Calibrator Kit 2	Lot 212	2014-08-31
		Lot 292	2014-02-28

La méthode de dosage sur plaque VITROS® Na⁺ est réalisée à l'aide des plaques VITROS® Na⁺ et du jeu d'échantillons de calibrage VITROS® Calibrator Kit 2 sur les systèmes de chimie clinique VITROS® 250/350/950/5,1 FS/4600 et sur le système intégré VITROS® 5600.

Description de l'anomalie

Ortho Clinical Diagnostics (OCD) a confirmé que des biais positifs pouvaient être observés sur des résultats d'échantillons de plasma ou de sérum pour des dosages effectués avec les plaques VITROS® Na⁺ des générations 7 à 13. Nos données ont permis de déterminer que le biais le plus important a été observé avec les plaques des générations 7 à 13 étalonnées avec les lots 212 et 292 du jeu d'échantillons de calibrage VITROS® Calibrator Kit 2.

Vous trouverez dans ce courrier des renseignements concernant l'effet du biais sur les échantillons patients, les contrôles de qualité et les tests calculés ou dérivés comme le trou osmolaire, l'osmolalité et le trou anionique.

Conséquences sur les résultats

L'importance du biais dans la méthode de dosage VITROS® Na⁺ dépend de plusieurs sources de variabilité qui incluent, sans s'y limiter, la génération de la plaque, le lot du jeu d'échantillons de calibrage, l'étalonnage et le système VITROS®.

Il est important de noter que ce ne sont pas toutes les combinaisons de générations de plaques VITROS® Na⁺ et de lots de jeu d'échantillons de calibrage qui donnent lieu à des résultats Na⁺ biaisés.

Le tableau qui suit montre le biais observé au niveau de la gamme de linéarité* :

Biais observé pour des échantillons de sérum avec les plaques VITROS® Na⁺ GEN 7 à 13	
Biais moyen général (moyenne)	Amplitude du biais
+1,5 mmol/l	(-0,8) à (+4,3) mmol/l
*La gamme de linéarité des plaques VITROS® Na ⁺ pour des échantillons de sérum ou de plasma est de 75,0 à 250,0 mmol/l Les valeurs de références pour les plaques VITROS® Na ⁺ sont de 137 à 145 mmol/l	

Nos tests ont permis de confirmer que les échantillons de sérum et de plasma sont touchés de manière similaire par cette anomalie. Lorsqu'elle se produit, les résultats Na⁺ des échantillons de sérum et de plasma sont biaisés positivement et les valeurs des contrôles de qualité peuvent être en dehors de l'intervalle des moyennes. Le biais peut provoquer une hausse de vos moyennes patients et une augmentation du nombre de résultats individuels de patients en dehors de l'intervalle de référence de votre laboratoire.

NOTE : Les résultats urinaires générés avec les plaques Na⁺ VITROS® ne sont pas touchés par cette anomalie.

Conséquences sur les résultats (suite)

Selon l'importance du biais, les calculs d'osmolalité, de trou osmolaire et de trou anionique seront aussi touchés de la façon décrite ci-dessous :

- Un résultat Na⁺ sérique biaisé positivement générera une osmolalité calculée biaisée *positivement*, donnant lieu à un trou osmolaire biaisé *négativement*.
- Un résultat Na⁺ sérique biaisé positivement donnera lieu à un trou ionique biaisé *positivement*.

Le système VITROS® et le feuillet d'information du récapitulatif des dosages VITROS® contiennent les calculs suivants :

$$(\text{Na}^+ \text{ (mmol/l)} \times 1,86) + (\text{GLU mmol/l}) + (\text{BUN mmol/l}) = \text{OSMO}$$

ou

$$(\text{Na}^+ \text{ (mmol/l)} \times 1,86) + (\text{GLU (mg/dl)/18}) + (\text{BUN (mg/dl)/2,8}) = \text{OSMO}$$

En utilisant l'une ou l'autre de ces formules, un résultat de Na⁺ sérique biaisé positivement devrait être multiplié par 1,86 et inclus dans l'osmolalité calculée. Par conséquent, tout biais serait amplifié dans l'osmolalité calculée comparativement à l'osmolalité mesurée.

Il existe *plusieurs* différentes formules pour calculer l'osmolalité, certaines n'incluant pas de résultat Na⁺. L'effet d'un résultat Na⁺ biaisé positivement dépendrait du multiplicateur utilisé dans le calcul spécifique.

Le trou osmolaire est calculé comme suit :

$$\text{Osmolalité mesurée} - \text{Osmolalité calculée} = \text{Trou osmolaire}$$

Pour plus de détails sur les conséquences potentielles d'un résultat biaisé positivement, reportez-vous aux questions et réponses 1, 2 et 3 en page 4.

Informations et mesures

Osmolalité sérique calculée : Dans la mesure où des biais positifs peuvent affecter l'osmolalité sérique calculée et le trou osmolaire, nous vous recommandons d'informer le directeur médical de votre laboratoire ainsi que les médecins et professionnels de santé concernés pour déterminer les actions appropriées.

Jeu d'échantillons de calibrage VITROS® Calibrator Kit 2 (lots 212 et 292) : Comme le plus important biais a été observé avec des plaques VITROS® Na⁺ étalonnées avec les lots 212 et 292, nous remplacerons votre stock restant de ces lots. Il est acceptable d'utiliser les lots 212 et 292 pour étalonner les plaques CHOL, Cl⁻, ECO₂ et TRIG en attendant de recevoir votre produit de remplacement.

NOTE : Les plaques VITROS® K⁺ sont utilisées pour tester à blanc les résultats des plaques VITROS® Na⁺ dans l'urine et elles doivent être étalonnées avec le même lot de jeu d'échantillons de calibrage VITROS® Calibrator Kit 2. Même si les plaques VITROS® K⁺ ne sont pas touchées par cette anomalie, n'utilisez pas les lots 212 et 292 pour les prochains étalonnages de plaques VITROS® Na⁺ ou VITROS® K⁺.

Plaques VITROS® Na⁺ (générations 7 à 13) : Notre enquête a confirmé que les plaques VITROS® Na⁺ des générations 7 à 13 sont conformes aux spécifications. Il est acceptable d'utiliser les plaques des générations 7 à 13 que vous avez en stock à condition que **tous** les critères suivants soient respectés :

1. L'étalonnage est réussi
2. Les résultats des contrôles de qualité sont à l'intérieur des valeurs établies/limites acceptables
3. La distribution des résultats normaux pour des échantillons de sérum ou de plasma est centrée dans l'intervalle de référence établi pour votre laboratoire.

S'il y a un biais, ce dernier peut entraîner une hausse de vos moyennes patients et augmenter le nombre de résultats individuels de patient hors de l'intervalle de valeurs de référence de votre laboratoire. Si l'un des critères précédents n'est pas respecté, OCD remplacera votre stock restant de plaques des générations 7 à 13.

Mesures correctives : Suite à nos études internes, nous avons pris des mesures pour réduire la variabilité dans notre processus de validation. Nous poursuivons notre analyse des causes fondamentales de l'anomalie et mettons en œuvre d'autres mesures correctives et préventives une fois notre enquête terminée.

Actions requises

Nous vous prions de bien vouloir procéder comme suit (l'ANSM a été informée de cette mesure) :

- Informer le directeur médical de votre laboratoire ainsi que les médecins et professionnels de santé concernés quant à l'effet que des résultats biaisés positivement peuvent avoir sur l'osmolalité calculée et le trou osmolaire pour connaître le plan d'action approprié.
- Ne pas utiliser les lots du jeu d'échantillons de calibrage VITROS® Calibrator Kit 2 pour les prochains étalonnages des plaques VITROS® Na⁺ et VITROS® K⁺.
- Il est acceptable d'utiliser les lots 212 et 292 pour étalonner les plaques CHOL, C¹⁻, EC_{O2} et TRIG en attendant de recevoir des produits de remplacement.
- Continuer à utiliser votre stock restant de plaques VITROS® Na⁺ des générations 7 à 13, si elles respectent les **trois** critères d'acceptabilité figurant au chapitre ci-dessus. Des produits de remplacement sont disponibles sur demande.
- Compléter et nous retourner le formulaire « Accusé de réception » en page 04 de ce courrier, **avant le 01 Novembre 2013.**
- Afficher cet avis près de chaque système VITROS® servant au dosage des plaques VITROS® Na⁺.
- Diffuser cette information aux personnes concernées dans votre établissement ainsi qu'aux laboratoires auxquels vous auriez distribué ces produits, le cas échéant.

Vous trouverez ci-dessous, un document « Questions / Réponses » qui répondra, nous l'espérons, à l'essentiel de vos questions. Pour toute question complémentaire, notre Hot-Line se tient à votre disposition au 03 88 65 47 33.

Nous vous prions de bien vouloir nous excuser pour les désagréments entraînés par cette mesure, et vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de nos respectueuses salutations.

Florence DEBAEKE
Sr. Director, Global Direct Markets, Quality & Regulatory

QUESTIONS / REPONSES

1. Comment le résultat d'une plaque VITROS® Na⁺ biaisé positivement affecte-t-il l'osmolalité?

Un résultat Na⁺ sérique biaisé positivement générerait une osmolalité calculée biaisée positivement et donnerait lieu à un trou osmolaire biaisé négativement, ce qui pourrait retarder le diagnostic d'intoxication à l'alcool (p. ex., méthanol, éthylène glycol, isopropanol, éthanol). Cependant, d'autres analyses de laboratoire sont habituellement demandées et sont utilisées avec les antécédents du patient et les signes et symptômes cliniques pour établir un diagnostic.

2. Est-ce que les résultats précédemment obtenus et rapportés avec les plaques VITROS® Na⁺ sont affectés ?

S'il y a eu un biais, il devrait avoir entraîné une hausse de vos moyennes patients et une augmentation du nombre de résultats individuels de patient en dehors de l'intervalle de valeurs de référence de votre laboratoire. Les plaques VITROS® Na⁺ des générations 7 à 13 ont le potentiel de générer des résultats sériques et plasmatiques biaisés positivement, mais elles continuent à être conformes aux spécifications. Les résultats de Na⁺ dans le sérum ou le plasma sont utilisés d'ordinaire de concert avec les antécédents du patient, les signes et symptômes cliniques, l'examen physique et les résultats des dosages d'autres électrolytes. Une hyponatrémie légère ou modérée, en particulier dans un cas chronique, peut être asymptomatique et impossible à diagnostiquer d'une autre façon. Veuillez consulter votre directeur médical pour déterminer l'impact sur les résultats rapportés précédemment.

3. Quel effet aurait le résultat d'une plaque VITROS® Na⁺ biaisé positivement sur le trou anionique?

Un résultat Na⁺ biaisé positivement génèrera un trou anionique biaisé positivement. Un trou anionique inhabituellement élevé soulèverait des questions et exigerait d'autres tests pour déterminer la cause sous-jacente du trou anionique élevé.

4. Comment est calculé le trou anionique sur les systèmes VITROS®?

Le trou anionique peut être calculé avec ou sans un résultat K⁺ comme suit :

$$\begin{array}{c} (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{ECO}_2) \\ \text{ou} \\ (\text{Na}^+) - (\text{Cl}^- + \text{ECO}_2) \end{array}$$

5. Comment se calcule l'osmolalité?

Le système VITROS® et le feuillet d'information du récapitulatif des dosages VITROS® contient les calculs suivants :

$$\begin{array}{c} (\text{Na}^+ \text{ (mmol/l)} \times 1,86) + (\text{GLU mmol/l}) + (\text{BUN mmol/l}) = \text{OSMO} \\ \text{ou} \\ (\text{Na}^+ \text{ (mmol/l)} \times 1,86) + (\text{GLU (mg/dl)/18}) + (\text{BUN (mg/dl)/2,8}) = \text{OSMO} \end{array}$$

En utilisant l'une ou l'autre de ces formules, un résultat Na⁺ sérique biaisé positivement devrait être multiplié par 1,86 et inclus dans l'osmolalité calculée. Par conséquent, tout biais serait amplifié dans l'osmolalité calculée comparativement à l'osmolalité mesurée.

Il existe *plusieurs* formules différentes utilisées pour calculer l'osmolalité, et toutes n'incluent pas un résultat Na⁺. L'effet d'un résultat Na⁺ biaisé positivement dépendrait du multiplicateur utilisé dans le calcul spécifique.

6. Qu'est-ce qu'un trou osmolaire?

Il y a deux types d'osmolalité, l'osmolalité calculée (reportez-vous à la question 5) et l'osmolalité mesurée. Le trou osmolaire est la différence entre l'osmolalité (mesurée par un osmomètre) et l'osmolalité calculée à partir des résultats Na⁺, GLU et BUN.

$\text{Osmolalité mesurée} - \text{Osmolalité calculée} = \text{Trou osmolaire}$
--

7. Est-ce que cette anomalie affecte les résultats urinaires obtenus avec les plaques VITROS[®] Na⁺?

Non, cette anomalie affecte uniquement les résultats de plasma et de sérum.

8. Est-ce que les plaques VITROS[®] K⁺ ou Cl⁻ sont touchées par cette anomalie?

Le biais positif affecte uniquement les résultats obtenus avec les plaques VITROS[®] Na⁺.

9. Si j'ai aussi un système VITROS[®] DT60/DT60II, est-ce que mes résultats Na⁺ sont touchés par cette anomalie?

Non, nous avons confirmé que les plaques VITROS[®] DT Na⁺ employées sur les systèmes VITROS[®] DT60/DT60II ne sont pas touchées par cette anomalie.

10. Est-ce qu'une intervention de service sur mon système VITROS[®] peut résoudre ou éliminer les biais des résultats Na⁺?

Il est peu probable qu'une intervention de service sur votre système VITROS[®] résolve cette anomalie. Nos données indiquent que cette anomalie est liée au dosage selon la combinaison de générations de plaques VITROS[®] Na⁺ et de lots de jeu d'échantillons de calibrage *spécifiques*.

11. Puis-je continuer à utiliser les lots 212 et 292 des jeux d'échantillons de calibrage VITROS[®] Calibrator Kit 2 pour étalonner d'autres dosages?

Oui, il est acceptable d'utiliser les lots 212 et 292 pour étalonner les plaques CHOL, Cl⁻, ECO₂ et TRIG VITROS[®] jusqu'à l'arrivée de votre jeu d'échantillons de calibrage de remplacement.

NOTE : Les plaques VITROS[®] K⁺ sont utilisées pour tester à blanc les résultats des plaques VITROS[®] Na⁺ dans l'urine et elles doivent être étalonnées avec le même lot de jeu d'échantillons de calibrage VITROS[®] Calibrator Kit 2. Même si les plaques VITROS[®] K⁺ ne sont pas touchées par cette anomalie, n'utilisez pas les lots 212 et 292 pour les prochains étalonnages de plaques VITROS[®] Na⁺ ou VITROS[®] K⁺.

Nous disposons d'un stock suffisant de jeux d'échantillons de calibrage et nous vous enverrons votre commande dès que nous recevrons votre formulaire de confirmation de réception.

12. Si j'utilise actuellement des plaques VITROS[®] Na⁺ des générations 7 à 13, puis-je obtenir le remplacement du stock qui me reste?

Notre enquête a permis de confirmer que les plaques VITROS[®] Na⁺ des générations 7 à 13 sont conformes aux spécifications. Il est acceptable d'utiliser votre stock restant des générations 7 à 13 à condition que **tous** les critères suivants soient respectés :

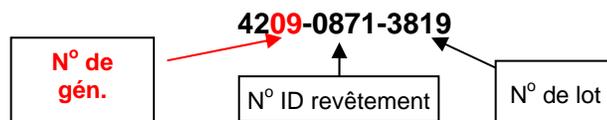
1. L'étalonnage est réussi
2. Les résultats des contrôles de qualité sont à l'intérieur des valeurs établies/limites acceptables
3. La distribution des résultats normaux pour des échantillons de sérum ou de plasma est centrée dans l'intervalle de référence établi pour votre laboratoire.

Si l'un ou l'autre des critères précédents n'est pas respecté, OCD remplacera votre stock restant des générations 7 à 13. Veuillez choisir l'option appropriée sur le formulaire en page 7 de ce courrier.

Nous avons ajouté d'autres périodes de fabrication de plaques VITROS® Na⁺ à notre calendrier de production et nous continuerons ainsi jusqu'à ce que toutes les commandes soient livrées. Afin de pouvoir fournir des produits à tous nos clients, il pourra être nécessaire de procéder à des allocations (c.-à-d. des envois partiels).

13. Comment puis-je déterminer quelle génération de plaques VITROS® Na⁺ j'ai en stock?

Utilisez l'exemple ci-dessous pour identifier le numéro de génération sur l'emballage :



14. Quand cette anomalie sera-t-elle corrigée?

Suite à nos études internes, nous avons pris des mesures pour réduire la variabilité dans notre processus de validation. Nous poursuivons notre analyse des causes fondamentales de l'anomalie et mettrons en œuvre d'autres mesures correctives et préventives une fois notre enquête terminée.

ACCUSE DE RECEPTION

Plaques VITROS® Na⁺ (référence 8379034)

Jeu d'échantillons de calibrage VITROS® Chemistry Products

Calibrator Kit 2 (référence 1662659)

Veillez remplir et nous retourner ce certificat de réception avant le 01 Novembre 2013

Cachet du laboratoire obligatoire

Nous certifions, Laboratoire.....

- Avons pris connaissance du courrier réf. CL13-299a envoyé par la société OCD France.

Cocher les cases correspondant à votre situation:

- Mon laboratoire n'utilise pas de plaques VITROS® Na⁺ et n'est pas concerné par cette anomalie.
- Mon laboratoire utilise des plaques VITROS® Na⁺. J'utilise actuellement la ou les générations 14 ou suivantes. Je ne suis pas concerné par cette anomalie.
- Mon laboratoire utilise des plaques VITROS® Na⁺. J'utilise actuellement les générations 7 à 13 et ses performances sont acceptables.
- Mon laboratoire utilise des plaques VITROS® Na⁺. J'utilise actuellement les générations 7 à 13 et je souhaiterais que mon stock restant soit remplacé ou crédité. *Veillez indiquer les quantités ci-dessous.*
- J'ai encore en stock des jeux d'échantillons de calibrage des lots 212 ou 292 du VITROS® Calibrator Kit 2 qui devront être remplacés. *Veillez indiquer les quantités ci-dessous :*

Nom du produit	N° de lot	Indiquer le nombre d'unités de vente détruites	Veillez encercler votre préférence
Plaques VITROS® Na⁺ (générations 7 à 13) <i>1 unité de vente = 5 cartons de 50 plaques</i>			crédit ou remplacement
			crédit ou remplacement
VITROS® Calibrator Kit 2 (lots 212 et 292) <i>1 unité de vente = 1 boîte de 4 jeux</i>			crédit ou remplacement

Afin de fournir des produits à l'ensemble des utilisateurs, nous pourrions être amenés à procéder à des allocations.

Fait à, le

Nom :

Signature :

Document à faxer ou retourner à :

Ortho-Clinical Diagnostics France
 Service Réglementaire & Qualité
 1 rue Camille Desmoulins, TSA 40007
 92787 Issy Les Moulineaux Cedex 9
 Fax: 01-55-00-28-08