

Nom Franck BOURNOT
 Entité Marketing
 Téléphone +33 1 85 57 09 89
 Réf. : FSCA CC 16-14 / CC 16-14.A.OUS
 Date

Siemens Healthcare S.A.S, HC WEA FRA, 40, avenue des Fruitiers,
 SISLEY, 93200 Saint-Denis
**A l'attention du Responsable de Laboratoire,
 des Directeurs des Etablissements de Santé et des
 Correspondants locaux de Réactovigilance**

Fax N° : (5 pages)

LETTRE DE SECURITE
FSCA CC 16-14 / CC 16-14.A.OUS
Vitamin D Total – Modification de la corrélation entre sérum et plasma
sur les systèmes ADVIA Centaur®, ADVIA Centaur® XP et ADVIA Centaur® XPT

Cher Client,

Notre traçabilité indique que vous avez reçu le/les produit(s) suivant(s) :

Tableau 1 : Produits ADVIA Centaur concernés

Test	Code du test	Référence catalogue	SMN (<i>Siemens Material Number</i>)	N° de lot se terminant par	Date de péremption	Date de fabrication
Vitamin D Total, 100 tests	VitD	10699201	10699201	065	09/11/2016	09/10/2015
				066	30/01/2017	30/12/2015
				067	11/03/2017	11/02/2016
				068	23/04/2017	23/03/2016
				069	21/07/2017	21/06/2016
				070	25/08/2017	25/07/2016
Vitamin D Total, 500 tests	VitD	10699533	10699533	065	09/11/2016	09/10/2015
				066	30/01/2017	30/12/2015
				067	11/03/2017	11/02/2016
				068	23/04/2017	23/03/2016
				069	21/07/2017	21/06/2016
				070	25/08/2017	25/07/2016

Siemens Healthcare S.A.S

40, avenue des Fruitiers
 SISLEY
 93200 Saint-Denis
 France

Tel.: +33 1 8557 0000
 healthcare.siemens.fr

Société par Actions Simplifiée au capital de 30 499 250 euros
 Siège social : 40, avenue des Fruitiers – 93527 Saint-Denis Cedex
 SIREN : 810 794 800 - Ident. T.V.A FR93 810 794 800 ; R.C.S. Bobigny B 810 794 800 - APE : 4618Z
 IBAN : FR76 3000 4008 2800 0123 34178 876 - BIC : BNPAFRPPAC

Raison de cette correction

Siemens Healthcare Diagnostics a confirmé une modification de la corrélation entre les échantillons de sérum et de plasma avec le test ADVIA Centaur Vitamin D Total, par rapport aux données fournies dans la notice d'utilisation du test. L'analyse de données récentes montre une pente de la régression de Deming comprise entre 0,93 et 0,95 pour les échantillons de plasma par rapport aux échantillons de sérum, alors que les données de comparaison fournies dans la notice d'utilisation du test indiquent que la régression linéaire peut présenter une pente allant jusqu'à 1,09.¹ La présente lettre de sécurité s'applique à tous les lots du réactif ADVIA Centaur Vitamin D Total en cours indiqués dans le Tableau 1, ainsi qu'à tous les lots ultérieurs.

La dernière étude portait sur 70 échantillons appariés prélevés sur 12 types de tubes différents, à savoir : Greiner (héparinate de lithium et héparinate de sodium), Covidien (sérum, séparateur de sérum et EDTA-K3) et Becton-Dickinson (héparinate de lithium et sodium, EDTA-K2 et K3, sérum et séparateur de sérum). Les valeurs de 25(OH)vitamine D allaient de 4,7 à 137 ng/ml (de 11,7 à 342 nmol/l). Le Tableau 2 ci-dessous présente les statistiques de régression de Deming selon les différents types de tubes. Les données obtenues pour chaque type de tube et pour l'ensemble des fabricants ont été combinées selon une équivalence statistique. Le type de tube EDTA inclut à la fois les données des tubes K2 et K3. Ces données internes révèlent que le plasma humain prélevé sur tubes EDTA, héparinate de lithium et héparinate de sodium présente un biais moyen négatif de 16 à 20 % par rapport au sérum sur l'ensemble du domaine de mesure du test. Les biais entre les types de tubes de sérum et de plasma peuvent varier selon le fabricant de tube.

Tableau 2. Analyse de régression de Deming utilisant le sérum comme référence

Type de tube	Pente	Intercept ng/ml	Intercept nmol/l	R
Séparateur de sérum	0,98	0,06	0,15	0,996
EDTA	0,95	-4,82	-12,1	0,989
Héparinate de lithium	0,94	-3,38	-8,45	0,993
Héparinate de sodium	0,93	-3,08	-7,70	0,991

Siemens envisage de mettre à jour la notice d'utilisation du test. La disponibilité de cette nouvelle notice d'utilisation du test est dépendant des exigences réglementaires de chaque pays.

L'impact potentiel de cette modification de la corrélation selon la concentration en vitamine D a également été étudié. Le Tableau 3 ci-dessous présente les valeurs de vitamine D attendues et les intervalles de confiance à 95 % pour chaque type de tube pour des concentrations de 25(OH)vitamine D allant de 20, 30 et 100 ng/ml (50, 75 et 250 nmol/l).

Tableau 3. Biais moyen (%) et intervalles de confiance à 95 % à 3 niveaux de concentration en 25(OH)vitamine D par comparaison aux échantillons de sérum

Type de tube		Vitamine D 20 ng/ml (50 nmol/l)	Vitamine D 30 ng/ml (75 nmol/l)	Vitamine D 100 ng/ml (250 nmol/l)
Séparateur de sérum	Biais moyen	-2,0 %	-2,1 %	-2,3 %
	Intervalle de confiance du biais à 95 %	-5,2 à 1,1 %	-4,2 à -0,1 %	-4,7 à 0,2 %
EDTA	Biais moyen	-28,9 %	-20,9 %	-9,6 %
	Intervalle de confiance du biais à 95 %	-33,3 à -24,5 %	-23,9 à -17,8 %	-14,8 à -4,4 %
Héparinate de lithium	Biais moyen	-23,0 %	-17,3 %	-9,5 %
	Intervalle de confiance du biais à 95 %	-26,5 à -19,4 %	-19,8 à -14,9 %	-11,9 à -7,0 %
Héparinate de sodium	Biais moyen	-22,3 %	-17,2 %	-10,0 %
	Intervalle de confiance du biais à 95 %	-26,3 à -18,4 %	-19,9 à -14,5 %	-13,7 à -6,3 %

Sur la base des différentes études disponibles, la notice d'utilisation du test suggère les statuts en vitamine D suivants. ²⁻⁶

Tableau 4. Statuts en vitamine D suggérés

Statut en vitamine D	Intervalle chez les adultes ng/ml (nmol/l)	Intervalle chez les enfants ng/ml (nmol/l)
Carence	< 20 ng/ml (< 50 nmol/l)	< 15 ng/ml (< 37,5 nmol)
Insuffisance	20 – < 30 ng/ml (50 – < 75 nmol/l)	15 – < 20 ng/ml (37,5 – < 50 nmol/l)
Suffisance	30 – 100 ng/ml (75 – 250 nmol/l)	20 – 100 ng/ml (50 – 250 nmol/l)

Outre la différence de corrélation, Siemens Healthcare a également constaté que la notice d'utilisation du test actuelle indique, à tort, que des tubes Becton-Dickinson ont été utilisés pour produire les données existantes sur les types de tubes. En fait, ces données ont été générées avec des tubes des marques Covidien et Greiner.

Le test VitD n'est pas disponible sur les systèmes ADVIA Centaur CP.

Risque pour la santé

Le biais observé entre les échantillons de sérum et de plasma peut affecter potentiellement l'interprétation du statut en vitamine D si un tube plasma est utilisé pour un patient dont le niveau de 25-OH vitamine D est égal aux seuils entre carence et insuffisance ou entre insuffisance et suffisance ou s'approche de ces seuils. Cette situation peut entraîner une supplémentation inutile en vitamine D et/ou un suivi supplémentaire des concentrations en vitamine D avec un risque négligeable pour la santé. Les biais observés ne peuvent pas compromettre la détection d'une toxicité ou d'une carence en vitamine D. Siemens ne recommande pas de vérifier les résultats obtenus jusqu'à présent.

Actions à mettre en œuvre par les utilisateurs

- Vous pouvez continuer à utiliser le test ADVIA Centaur Vitamin D Total aussi bien sur sérum que sur plasma. Cependant, vous devez tenir compte du biais lors de l'évaluation d'échantillons prélevés sur différents types de tubes.
- Dans le cadre de notre système d'Assurance Qualité, nous vous demandons de nous retourner impérativement l'accusé de réception ci-joint, complété et signé, par Fax au 01 85 57 00 25 ou par E-mail à : affaires.reglementaires.fr@siemens.com, sous 8 jours. Ce document peut nous être demandé en cas d'inspection des autorités françaises, européennes ou américaines.
- Veuillez revoir le contenu de cette lettre avec la Direction Médicale de votre établissement.

Nous vous recommandons de conserver cette lettre dans vos archives et de transmettre cette information à toutes les personnes concernées de votre laboratoire.

— L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament a été informée de cette communication.

Nous vous prions de bien vouloir nous excuser pour la gêne occasionnée. Notre Centre de Support Client est à votre écoute au 0811 700 714 pour toute aide ou information complémentaire.

Veuillez agréer, Cher Client, l'expression de nos salutations distinguées.



Franck Bournot
Spécialiste Produits Immunoanalyses



Nathalie Ducrocq
Directeur Affaires Réglementaires, Qualité & EHS

PJ : Accusé de Réception

La disponibilité des produits varie d'un pays à l'autre et est soumise aux exigences réglementaires locales. En raison des réglementations locales, le système ADVIA Centaur XPT n'est pas disponible dans tous les pays

Références bibliographiques

1. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) EP09-A3 Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline-3rd Edition (août 2013).
2. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med.* 2007 ; 357:266–81.
3. Holick MF. MrOs is D-ficient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 ; 94(4):1092-3.
4. Rollins G. Vitamin D Testing—What's the Right Answer? Labs Grapple with Confusing Analytics, Evidence. *Clinical Laboratory News.* Juillet 2009 ; 35(7):1,6.
5. Freeman R. Vitamin D: The sunshine hormone. How and when to treat deficiencies. *Menopausal Medicine.* Mai 2009 ; S8–11.
6. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D Deficiency in Children and Its Management: Review of Current Knowledge and Recommendations. *Pediatrics.* 2008 ; 122:398-417.

ADVIA Centaur est une marque commerciale de Siemens Healthcare Diagnostics.

Accusé de réception Client à retourner sous 8 jours

A partir de la date du : xx/xx/ 2016

Code Client :

N° incr. :

Etablissement :

Laboratoire : «Nom_2_SH»

Ville :

ACCUSE DE RECEPTION
de la Lettre de sécurité référencée FSCA CC 16-14 / CC16-14.A.OUS
Vitamine D Total – Modification de la corrélation entre sérum et de plasma
Systèmes ADVIA Centaur, ADVIA Centaur XP et ADVIA Centaur XPT

Nom du signataire :

Qualité :

J'ai pris connaissance de votre information et j'ai mis en œuvre les actions correctives

Date

Signature

Cachet de l'établissement

Coupon complété à retourner par fax au 01 85 57 00 25

Ou par E-mail à : affaires.reglementaires.fr@siemens.com

Service Affaires Réglementaires / Qualité - Siemens Healthcare