

# Réactovigilance : évaluation des signalements par l'ANSM

## Quelques exemples de mesures et cas concrets

**Anne BOULESTIN-DELLA GASPERA**

Evaluateur en Réactovigilance – Biologiste médical  
DMCDIV

14 novembre 2019

Institut Cœur Poumon – CHU de Lille

# Les interlocuteurs à l'ANSM en réactovigilance

## Direction des dispositifs médicaux, des cosmétiques et des dispositifs de diagnostic in vitro

- Directeur : Thierry Sirdey
- Directeurs adjoints : Gwennaëlle Even et Thierry Thomas

## Equipe produits diagnostic, des systèmes radiogènes et des systèmes d'information

- Chef d'équipe : Hélène Bruyère
- Évaluateurs : Anne Boulestin, Muriel Duran et Anne Guyard

## Direction de la surveillance

- Directeur : Céline Mounier
- Directeur adjoint : Pascal Empereur-Bissonnet

## Pôle Pilotage processus et réseaux

- Chef de pôle : Anne-Charlotte Saily
- Évaluateurs : Nacer Idriss et Emilie Alliez

## Pôle Gestion du signal

- Chef de pôle : Mehdi Benkebil

# La réactovigilance

Rappel définition réactovigilance (Article . R. 5222-1 du Code de la Santé Publique) :

**Surveillance** des incidents et risques d'incidents résultant de l'utilisation d'un dispositif médical de diagnostic in vitro (DMDIV)

- défaillance ou altération des caractéristiques ou des performances
- inadéquation dans l'étiquetage ou la notice d'utilisation

→ susceptibles d'engendrer **directement ou indirectement** un risque pour le patient ou un effet néfaste pour l'utilisateur

## DMDIV (art. L5221-1 CSP)

réactif, matériau d'étalonnage, de contrôle, trousse, instrument, appareil, équipement ou système destiné à l'examen in vitro d'échantillons provenant du corps humain pour fournir une information (état pathologique ou physiologique, anomalie congénitale, compatibilité donneur / receveur, contrôle de mesures thérapeutiques...)



# Champ de la réactovigilance

- ◆ Les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro
- ◆ Les DMDIV mentionnés à l'article [L. 5221-5](#) :
  - ✓ **Accessoires** : tout article destiné principalement par son fabricant à être utilisé avec un DMDIV afin de permettre son utilisation conformément à sa destination,
  - ✓ **Récipients pour échantillons** : destiné à recevoir directement l'échantillon provenant du corps humain et à le conserver en vue d'un examen de diagnostic in vitro,
  - ✓ **Dispositifs destinés à des autodiagnostic** : DMDIV utilisé par le public dans son environnement domestique,
  - ✓ **Dispositif faisant l'objet d'une évaluation de ses performances** : soumis par le fabricant à une ou plusieurs études d'évaluation de ses performances dans des laboratoires de biologie médicale ou d'autres environnements appropriés extérieurs à ses propres installations,
  - ✓ **Dispositif nouveau** : pour la substance à analyser ou un autre paramètre, **pas de dispositif présent de façon permanente sur le marché communautaire** au cours des 3 années précédentes ou qui recourt à une **technologie analytique** non utilisée sur le marché communautaire durant les 3 années précédentes en liaison avec une substance déterminée ou un autre paramètre

# Champ de la réactovigilance

Entrent également dans le champ de la vigilance (décret n° 2011-1448 du 7 novembre 2011 – [R5232-16](#)) :

- ◆ les logiciels non dispositifs médicaux utilisés par les laboratoires de biologie médicale,
- ◆ les dispositifs à finalité non strictement médicale utilisés dans les laboratoires de biologie médicale pour la réalisation des examens de biologie médicale

# La réactovigilance : obligations des professionnels de santé

- ◆ Les professionnels de santé utilisateurs (R5222-12 et R5222-13) ou tout autre professionnel de santé :
  - déclarent sans délai à l'ANSM (directement ou via le CLRV) les incidents ou risquent d'incidents mettant en cause un DMDIV dont ils sont connaissance.
  - informent également les fabricants / mandataires / distributeurs concernés.

# La réactovigilance : obligations des CLRV – R5222-15

- ◆ Enregistrent et analysent tout incident ou risque d'incident signalé susceptible d'être dû à un DMDIV
- ◆ **Déclarent sans délai à l'ANSM** tout incident ou risque d'incident dont ils auraient connaissance,
- ◆ Informent les fabricants / mandataires / distributeurs / importateurs concernés des incidents ou risques d'incidents,
- ◆ Informent si nécessaire les **responsables des autres vigilances** « au sein du même établissement » ex : hémovigilance
- ◆ Participent aux **enquêtes, évaluations et expertises** susceptibles d'être mises en œuvre,
- ◆ Donnent des **avis et conseils** aux professionnels de santé pour les aider à procéder au signalement des incidents
- ◆ **Sensibilisent l'ensemble des utilisateurs à la réactovigilance** et aident à l'évaluation des données concernant la sécurité et les performances des DMDIV

# Pourquoi faut-il signaler ?

## Selon l'article L.5222-3 (CSP)

- Signalement à l'Afssaps par **les professionnels de santé utilisateurs** de toute défaillance ou altération d'un dispositif médical de diagnostic in vitro **susceptible d'entraîner des effets néfastes pour la santé des personnes.**

## Selon l'article R.5232-17 (CSP)

- Signalement à l'Afssaps par **les professionnels de santé utilisateurs** de toute défaillance ou altération des logiciels non dispositifs médicaux et dispositifs à finalité non strictement médicale **susceptible d'entraîner des effets néfastes pour la santé des personnes.**

⇒ Importance de signaler systématiquement à l'Ansm afin de **faciliter les signaux d'alerte**

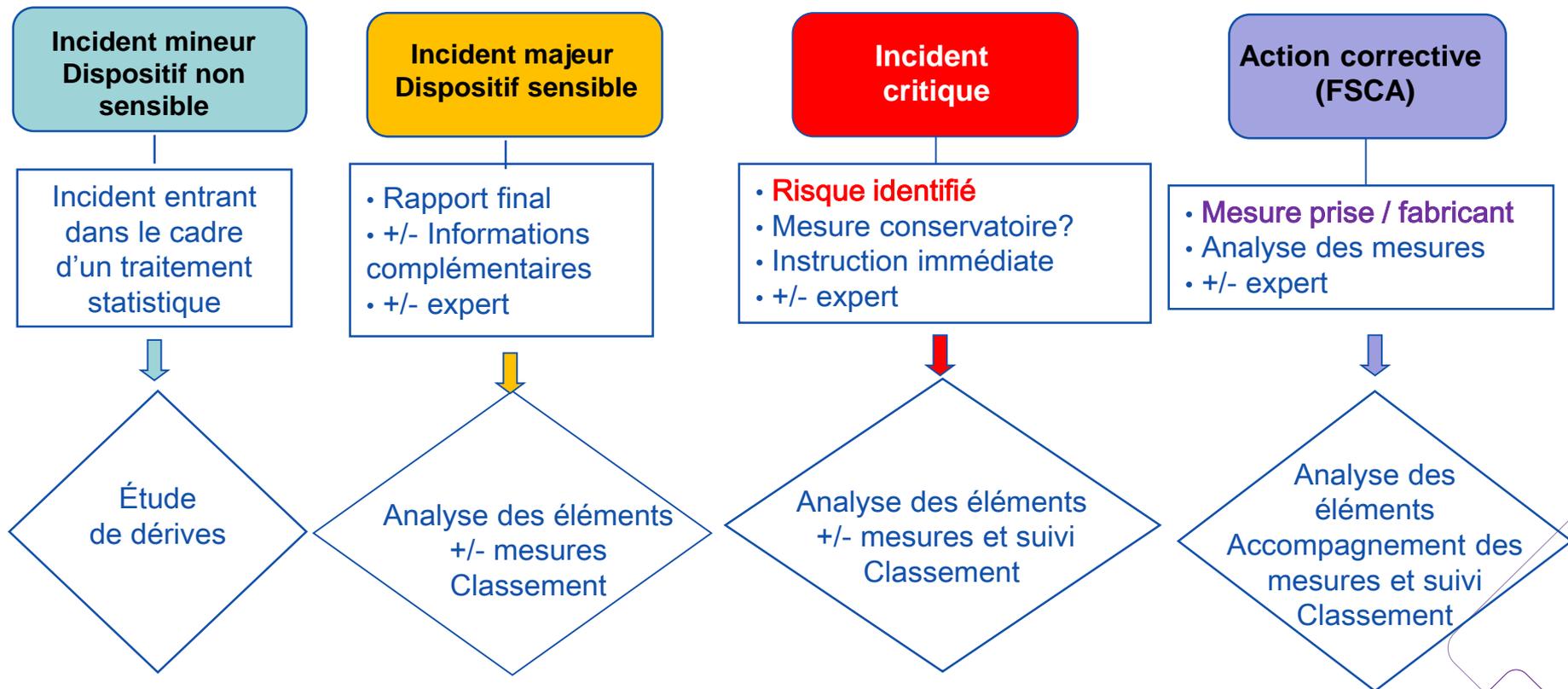
# Qui signale en réactovigilance (3/3)

Type de déclarant	2017		2018	
Fabricant	956	70%	941	70%
Etablissement de santé	260	19%	228	17%
Autres	150	11%	175	13%
Total	1366	100%	1344	100%

# Répartition des déclarations de réactovigilance

Type de DMDIV	2015		2016	
Réactifs	759	56%	841	57%
Automates et équipements	217	16%	265	18%
Tests unitaires	231	17%	281	19%
Dispositifs de recueil d'échantillons	40	3%	44	3%
Non DMDIV	40	3%	29	2%
Logiciels	68	5%	14	1%
Total	1355	100%	1474	100%

# Les procédures d'évaluation en réactovigilance:



# Mesures prises par l'ANSM

- ◆ Demande au fabricant/mandataire/distributeur de mettre en place une mesure corrective (retrait de lot, recommandation d'utilisation)
- ◆ Information/recommandation émise par l'ANSM
- ◆ Routée par le fabricant avec un courrier émis par le fabricant
- ◆ Routée par l'ANSM directement aux utilisateurs concernés ou à tous les laboratoires de biologie médicale / établissements de santé de France
- ◆ Non opposable : les utilisateurs peuvent ne pas la suivre...
- ◆ Inspection du fabricant / mandataire / distributeur par des inspecteurs de l'ANSM

# Les décisions de Police sanitaire

- ◆ En cas de **risque pour la santé publique** résultant de la mise sur le marché ou de l'utilisation d'un produit de santé, l'ANSM peut prendre des mesures de police dans les conditions prévues au code de la santé publique. Ces décisions de police peuvent concerner :
  - **Des produits ou des activités soumis à autorisation ou enregistrement**. Dans ce cas, les mesures de police (suspension, abrogation, restriction) sont prévues par les dispositions législatives et réglementaires propres à chaque produit ou activité.
  - **Des produits ou des activités non soumis à autorisation ou enregistrement** (produits cosmétiques par exemple). Dans ce cas, les mesures de police sont prévues par les articles **L.5312-1** et suivants du code de la santé publique.Ces décisions de police constituent des actes juridiques forts, elles résultent d'un processus d'évaluation scientifique et réglementaire visant à garantir la proportionnalité de la mesure au risque sanitaire.  
Une **procédure contradictoire** avec l'opérateur concerné par la décision est effectuée avant signature de la décision de police sanitaire, sauf en cas d'urgence pour la santé publique.
- ◆ Une décision de police est **opposable à l'intéressé** dès sa notification et **aux tiers** dès sa publication, notamment au Journal officiel.
- ◆ Une décision de police **peut être levée par une nouvelle décision**, c'est-à-dire que l'autorisation antérieurement délivrée peut être restituée ou qu'il peut être mis fin à la suspension ou à l'interdiction, dès résorption des constats ayant motivé la décision de police.

# Mesures prises par l'ANSM – la Décision de Police Sanitaire

- ◆ Article L. 5312-1 du CSP
- ◆ Motifs réglementaires : défaut de marquage CE, absence d'études de performances appuyant les allégations de la notice
- ◆ Motifs de risque sanitaire
- ◆ Période contradictoire de durée variable après l'envoi du projet de DPS
- ◆ DPS est signée par le Directeur de l'ANSM
- ◆ Publication au Journal Officiel
- ◆ Peut interdire la fabrication (fabricant français), la mise sur le marché, la distribution, l'importation, l'exportation et l'utilisation du DMDIV concerné
- ◆ Le fabricant / mandataire est tenu de procéder au retrait du DMDIV concerné en tout lieu où il se trouve

# Mesures prises par l'ANSM - Injonctions

- ◆ Article [L.5312-4-3](#) du Code de Santé Publique
- ◆ Prises suite à une inspection, si constatation du non-respect des lois et règlements par un opérateur (défaut de marquage CE, absence d'études de performances appuyant les allégations de la notice)
- ◆ Pas de risque sanitaire a priori
- ◆ Injonction de régulariser la situation dans un délai déterminé
- ◆ Procédure contradictoire permettant de déterminer les actions correctives nécessaires et leur délai maximum de mise en œuvre avant l'application de l'injonction
- ◆ Non publié au JO
- ◆ Publication sur le site de l'ANSM jusqu'à ce que la situation soit régularisée sur l'ensemble des actions correctives

# Mesures prises par l'ANSM – Sanctions financières (SFIN)

- ◆ Articles L.5312-4-1, L.5471-1, R. 5312-2 et R. 5471-1 du Code de Santé Publique
- ◆ Prises en cas de manquements à des dispositions du Code de Santé Publique
- ◆ Montants fixés en fonction du chiffre d'affaires et de la nature des manquements constatés
- ◆ Procédure contradictoire afin de :
  - déterminer les actions correctives nécessaires et leur délai maximum de mise en œuvre
  - disposer du chiffre d'affaires constituant l'assiette de la sanction financière
- ◆ Astreintes journalières si la situation n'est pas régularisée dans le délai imparti
- ◆ Les montants des sanctions financières et des astreintes sont versées au Trésor Public
- ◆ Publication sur le site internet de l'ANSM jusqu'à leur paiement au Trésor Public et régularisation de la situation

# Exemples de dossiers ayant donné lieu à une prise de mesures par l'ANSM

- ◆ Dosage de l'antigène spécifique de la prostate
- ◆ Phénotypage RH-KEL
- ◆ Sérologie Toxoplasmose
- ◆ Milieux de transport et de conservation pour frottis cervico-utérins

# Porte d'entrée du signal

## ◆ Une ou plusieurs déclarations d'incident

*Dosage de l'antigène spécifique de la prostate*

ADVIA Centaur PSA – Société Siemens

*Réactif de phénotypage RH-KEL*

DuoLys – Société Diagast

## ◆ Une dérive du nombre d'incidents dans un protocole spécifique

*Sérologie toxoplasmose*

Réactif Architect Toxo IgG - Société Abbott

## ◆ Une inspection d'un fabricant par l'ANSM

*Milieux de transport et de conservation pour frottis cervico-utérins*

CMDH – Société Alphapath

Cyt-All et Fixcytol – Société Cytomega

Cyto 2C – Société Philippe Davioud

# Dosage du PSA – Incident – Début des investigations

- ◆ Octobre 2015 : deux cas d'effet crochet dans une plage analytique inférieure à celle mentionnée dans la notice déclarés à l'ANSM :

- ◆ Cas 1 :

Patient trouvé à 7864 µg/L le 21.09.2015 avec des antécédents récents (1 mois) autour de 80 ng/mL. Redosage des échantillons antérieurs après dilution au 1/100 : 8000 ng/mL

- ◆ Cas 2 :

Patient trouvé à 75,3 µg/L le 24.09.2015 avec des antécédents à 5000 et 4000 µg/L (3 semaines avant). Redosage de l'échantillon du jour après une dilution au 1/100 : 5600 µg/L.

- ◆ 6 signalements concordants dans le monde (1 en France)
- ◆ Confirmation de l'effet crochet pour les échantillons avec des concentrations en PSA comprises entre 4200 et 8400 ng/mL qui donneront des concentrations faussement abaissées allant d'environ 50 à 94 ng/mL.

# Dosage du PSA – Mesures mises en place

## ◆ Siemens

- Courrier aux utilisateurs
- Ils peuvent continuer à utiliser le réactif, sachant que les échantillons ayant une concentration en PSA entre 4200 et 8400 ng/mL donneront des résultats faussement abaissés.
- Possibilité d'opter pour la modification du point de dilution (qui passerait alors de 100 ng/mL à 50 ng/mL)
- Ne recommande pas de revoir les résultats antérieurement rendus

## ◆ ANSM

- Après discussion, le fabricant accepte de modifier le courrier pour rendre obligatoire la modification du point de dilution
- Information de sécurité recommandant aux utilisateurs de vérifier sur leur sérothèque par dilution le dernier résultat antérieurement rendu compris entre 50 et 100 ng/mL

# Phénotypage RH-KEL – Incidents et investigations

- ◆ 4 déclarations concernant des résultats erronés obtenus avec le réactif DuoLys avec 4 lots différents du réactif, de façon rapprochée dans le temps, et dans les laboratoires de biologie médicale différents → *Effet lots*
- ◆ **Cause** : introduction d'une nouvelle matière première à partir du lot 196000
- ◆ **Mesures correctives** résolvant l'anomalie mises en place à partir du lot 205000
- ◆ Lots n° 196000 à 204000 potentiellement impactés
- ◆ Incidents sur les lots 198000, 200000, 201000 et 202000
- ◆ Lots 203000 et 204000 non commercialisés

# Phénotypage RH-KEL – Actions mises en place

## ◆ Action Diagast

Rappel du lot 198000

## ◆ Action EFS

Mise en quarantaine des lots 200000, 201000 et 202000

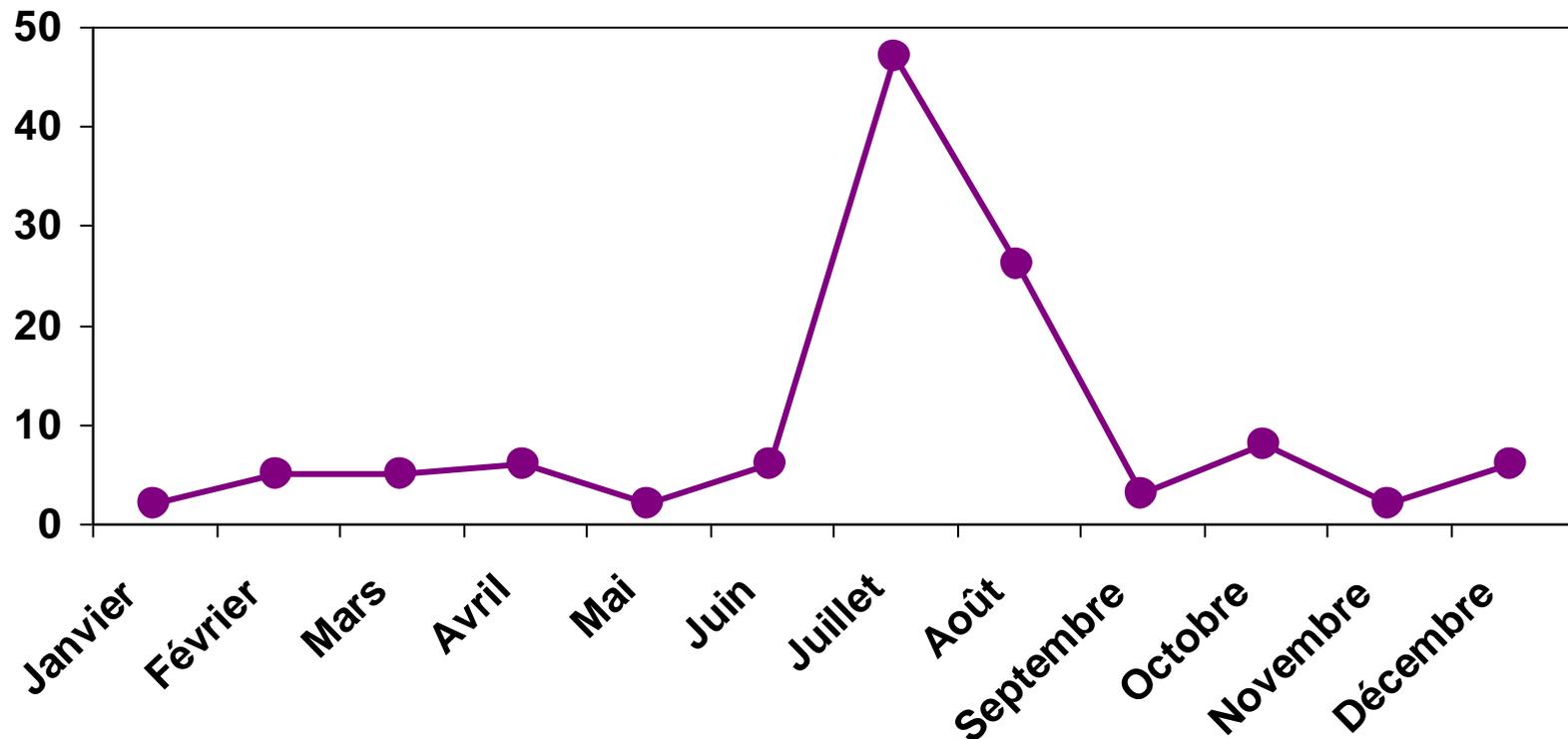
## ◆ Action ANSM

*Information de sécurité* recommandant de :

- cesser d'utiliser les lots 200000, 201000 et 202000 et de les placer en quarantaine
- Reconvoyer l'ensemble des patients n'ayant eu qu'une seule détermination dans le laboratoire avec les lots incriminés, afin de procéder au contrôle de leur phénotype RH-KEL.

# Sérologie Toxoplasmose Incidents

- ◆ Juillet 2012 : augmentation du nombre de déclarations concernant des *résultats faussement positifs* avec le réactif Architect Toxo IgG – Société Abbott



# Sérologie Toxoplasmose

## Investigations & Actions mises en place

- ◆ 42 incidents sur 47 survenus avec les lots 15070LI00 et 15070LI01 de façon aléatoire et rapprochée dans le temps, dans des laboratoires de biologie médicale différents → *Effet lot*
- ◆ **ANSM**  
*Information de sécurité* recommandant aux utilisateurs :
  - de ne plus utiliser ces lots et de les mettre en quarantaine
  - de contrôler tout résultat positif ou douteux obtenu avec l'un des lots incriminés, par une technique différente ou par un autre lot du réactif Abbott.
- ◆ **Abbott**  
Mise en évidence de la cause (processus de coating)  
Mesures correctives (tests supplémentaires à la libération des lots)

# Milieux de transport et de conservation pour FCU - Inspection

- ◆ **Campagne d'inspections 2013 sur les DMDIV utilisés en cancérologie** inspection de trois fabricants de DMDIV utilisés par les laboratoires d'Anatomie et de Cytologie pathologiques
- ◆ **Absence de respect des exigences du marquage CE** chez trois fabricants :
  - Alphapath* : CMDH et CMDH sticker
  - Cytomega* : Cyt-All et Fixcytol
  - Laboratoire Philippe Davioud* : Cyto 2C
- ◆ **Analyses cytologiques** : *délectable* par une altération de la morphologie des cellules
- ◆ **Analyses virologiques** (recherche de papillomavirus) : *possibilité de résultats faussement négatifs* liés à une altération de l'ADN viral

# Milieux de transport et de conservation pour FCU – Actions mises en place

- ◆ **Détermination du profil des patientes** potentiellement impactées par un résultat faussement négatif (experts externes) :
  - Patientes dont l'examen du frottis a montré une anomalie (ASC-US)
  - Patientes suivies après conisation
- ◆ **Retrait des produits** : suite à une *Décision de police sanitaire prise par l'ANSM* ou à l'initiative du fabricant
- ◆ **Courrier de l'ANSM aux différents acteurs du dépistage du cancer de l'utérus en juillet 2013** (anatomo-cytopathologistes, biologistes et gynécologues) pour identifier les patientes concernées et pratiquer un *contrôle cytologique et viral* sur un nouveau prélèvement

### **Avertissement**

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'Etat).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis-à-vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.

### **Warning**

- Link of interest: employee of ANSM (State operator).
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.