

REACTOVIGILANCE

VIGILANCE DES DISPOSITIFS MEDICAUX DE DIAGNOSTIC IN VITRO

Dr Noura GHARIANI
Directeur général
Unité des Laboratoires de Biologie Médicale

XVIIIèmes Journées
Pharmaceutiques Tunisiennes 15-
16 février 2018 Tunis



REACTOVIGILANCE

I- DISPOSITIFS MEDICAUX DE DIAGNOSTIC IN VITRO (DM DIV)

I-1 DEFINITION

I-2 CLASSIFICATION

I-3 CADRE REGLEMENTAIRE

I-4 STRUCTURES DE GESTION ET DE CONTROLE

1-FABRICANTS : *LOCAUX

***IMPORTATEURS**

2- MINISTERE DE LA SANTE

3- UTILISATEURS : *LABO PUBLICS/3 NIVEAUX

***LABO PRIVES**

II- REACTOVIGILANCE

II-1 DEFINITION

II-2 OBJECTIF

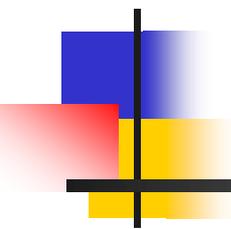
II-3 CADRE REGLEMENTAIRE

II-4 FONCTIONNEMENT

II-5 RESULTATS

CONCLUSION

XVIIIèmes Journées
Pharmaceutiques Tunisiennes 15-
16 février 2018 Tunis



I - DISPOSITIFS MEDICAUX DE DIAGNOSTIC IN VITRO

DM DIV



I-1- DEFINITION

Selon l'Ordonnance N° 2001-198 du 01/3/2001 relative à la transposition de la directive 98/79/CE du Parlement européen et du Conseil du 27/10/1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro : (art. L. 5221-1) constituent des DMDIV les produits, réactifs, matériaux, instruments et systèmes, leurs composants et accessoires, ainsi que les récipients pour échantillons, destinés spécifiquement à être utilisés in vitro, seuls ou en combinaison, dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, afin de fournir une information concernant un état physiologique ou pathologique, avéré ou potentiel, ou une anomalie congénitale, pour contrôler des mesures thérapeutiques, ou pour déterminer la sécurité d'un prélèvement d'éléments du corps humain ou sa compatibilité avec des receveurs potentiels.



I-2 CLASSIFICATION

Selon l'ANSM : Il n'existe pas de liste exhaustive de DMDIV, toutefois on peut citer comme principales catégories :

- les dispositifs (réactifs et automates) utilisés en biologie médicale y compris les étalons et les contrôles ;
- les dispositifs pour auto-diagnostic ;
- les dispositifs (réactifs et automates) utilisés en anatomocytopathologie ;
- les récipients pour échantillons ;
- les accessoires (pipettes...).



I-3 CADRE REGLEMENTAIRE

Plusieurs textes tunisiens régissent le contrôle technique des DMDIV :

- Loi N°94-41 du 7 mars 1994, relative au commerce intérieur (article 11) ;
- Décret N°94-1744 du 29 août 1994, relatif aux modalités de contrôle technique à l'importation et à l'exportation et aux organismes habilités à l'exercer (article 1^{er}) ; l'ensemble des textes qui l'ont modifié ou complété et notamment le décret N° 2010-1684 du 5 juillet 2010 et notamment son article 7,



I-3 CADRE REGLEMENTAIRE

- Arrêté du ministre du commerce du 14 novembre 2000, fixant la forme et le contenu du document de contrôle technique à l'importation dans le cadre de la liasse unique.
- Arrêté du ministre du commerce et de l'artisanat du 19 octobre 2006, portant modification de l'arrêté du ministre de l'économie nationale du 30 août 1994, fixant les listes des produits soumis au contrôle technique à l'importation et à l'exportation.
- Arrêté des ministres du commerce et de l'artisanat, de l'agriculture, des ressources hydrauliques et de la pêche, de la santé publique, de l'industrie et de la technologie, et des technologies de la communication du 18 septembre 2010, fixant les procédures de contrôle technique systématique à l'importation.

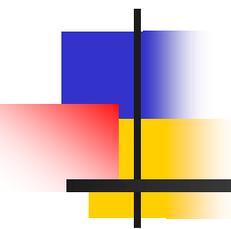


I-3 CADRE REGLEMENTAIRE

Les positions tarifaires :

- **30.02** (anticorps monoclonaux et polyclonaux)
- **30.06** (réactifs destinés à la détermination des groupes sanguins),
- **38.21** (milieu de culture pour isolement et identification des micro-organismes aux fins de diagnostic médical),
- **38.22** (produits composés de diagnostic in vitro autres que ceux de 30.02 au 30.06)

correspondent aux DMDIV contrôlés à l'importation.



I-4 STRUCTURES DE GESTION ET DE CONTRÔLE

I-4-1 FABRICANTS

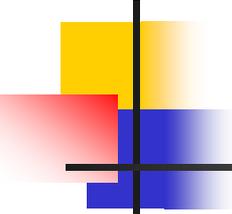


* FABRICANTS LOCAUX

Plusieurs unités fabriquent des réactifs de laboratoire en Tunisie. Les produits sont soit **fabriqués entièrement** au niveau local, soit **préparés** à partir de matières premières importées.

Le contrôle technique par l'ULBM n'est réalisé qu'en **post-marketing** suite à une réclamation des utilisateurs :

- le kit ou le réactif incriminé est expertisé (ex : antisérum de groupage sanguin expertisé par le CNTS), il en est de même pour un kit ou réactif non entamé du même lot ;
- le certificat de conformité d'analyse (ou test de validation technique par le fabricant) du réactif du même lot est exigé.



* IMPORTATEURS

En pré-marketing, le contrôle technique est réalisé systématiquement, pour chaque lot de réactif, par l'ULBM après instruction de dossier (pièces à fournir : fiche de renseignements, demande d'autorisation d'AMC ou d'APE à remplir sur le formulaire liasse unique (6.85), liste de colisage, facture, certificat du pays d'origine, rapports d'analyses de conformité).

En cas de doute sur le résultat d'analyse du fabricant, fourni par l'importateur ou en cas de kit de réactif obsolète, l'ULBM n'autorise pas l'importation. Après expertise par les laboratoires habilités, le produit non conforme est soit détruit soit refoulé.



* IMPORTATEURS

En post-marketing, le contrôle est réalisé en cas de réclamation (expertise par les laboratoires des hôpitaux universitaires, habilités par le Ministère de la Santé) utilisant la même démarche que pour les produits fabriqués localement.



I-4-2 MINISTERE DE LA SANTE

Depuis le 1^{er} janvier 2001, les services compétents du Ministère de la Santé (ULBM) procèdent au contrôle technique à l'importation des DMDIV.

En effet, l'**Unité des Laboratoires de Biologie Médicale** contrôle les réactifs et milieux de culture tels que désignés dans les listes des produits soumis au contrôle technique à l'importation (cf. l'arrêté du ministre du commerce et de l'artisanat du 19 octobre 2006).



I-4-3 UTILISATEURS

« IL EST IMPORTANT DE SIGNALER QUE LE SYSTEME DE CONTROLE TECHNIQUE EFFECTUE PAR L'ULBM N'EMPECHE NULLEMENT LE CONTROLE SYSTEMATIQUE DES PRODUITS PAR LE LABORATOIRE AVANT LEUR UTILISATION : LE LABORATOIRE DOIT S'ASSURER DE LA QUALITE DES PRODUITS DES LEUR RECEPTION EN LEUR FAISANT SUBIR DES TESTS DE VALIDATION TECHNIQUE. »



*LABORATOIRES PUBLICS/3 NIVEAUX

Au niveau des différentes catégories de structures sanitaires publiques, on distingue trois catégories de laboratoires d'analyses médicales :

* **Laboratoires de première ligne** : ces laboratoires sont installés dans les hôpitaux de circonscription. Ils réalisent des analyses élémentaires telles que la glycémie, l'urémie, l'examen parasitologique des selles...



*LABORATOIRES PUBLICS/3 NIVEAUX

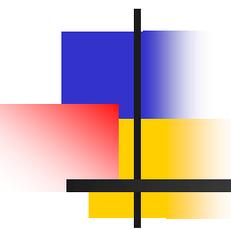
- * **Laboratoires de deuxième ligne** : ces laboratoires sont situés au niveau des hôpitaux régionaux. Ils pratiquent les analyses médicales de routine sous la responsabilité d'un biologiste de la santé publique.
- * **Laboratoires de troisième ligne** : on trouve ces laboratoires au niveau des centres hospitalo-universitaires. Il s'agit de laboratoires spécialisés qui sont chargés des activités de diagnostic, de recherche et de formation et ce, dans le domaine de leur compétence et leur spécialité.



*LABORATOIRES PRIVES

Les laboratoires privés d'analyses médicales, au nombre de **511** au **31 décembre 2017** (457 LBM, 51 anapath et 3 cytogénétique), sont soumis, de par la loi 2002 - 54 du 11 juin 2002, à une autorisation et à des conditions d'exploitation conformément aux normes en locaux, en équipement et en personnel des différentes catégories de laboratoire.

Les responsables de ces laboratoires sont soumis à des conditions de compétence.



II - REACTOVIGILANCE

XVIIIèmes Journées
Pharmaceutiques Tunisiennes 15-
16 février 2018 Tunis



II-1- DEFINITION

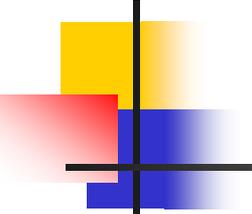
Selon l'ANSM : la vigilance des DMDIV dite « réactovigilance » a pour objet la surveillance des incidents et risques d'incidents consistant en une défaillance ou une altération des caractéristiques ou des performances d'un DMDIV, ou une inadéquation dans l'étiquetage ou la notice d'utilisation susceptibles d'entraîner ou d'avoir entraîné directement ou indirectement des effets néfastes pour la santé des personnes. Elle s'exerce sur l'ensemble des DMDIV après leur mise sur le marché ainsi que les DMDIV fabriqués localement pour permettre aux autorités compétentes de prendre les mesures nécessaires afin de protéger la santé publique.



II-2- OBJECTIF

Dans le cadre du **renforcement du programme national d'assurance qualité** des analyses de biologie médicale, un système de réactovigilance a été mis en place par le Ministère de la Santé.

Ce système a pour objet la surveillance des effets inattendus et indésirables ainsi que toute insuffisance ou erreur pouvant être liés aux DMDIV.



II-3- CADRE REGLEMENTAIRE

La circulaire du Ministère de la santé publique, N°23/2001 du 19 mars 2001, est relative à la mise en place d'un système de réactovigilance. Elle comporte 4 étapes :

- la notification immédiate à l'ULBM des défauts de DMDIV (formulaire joint à remplir) ;
- l'évaluation des défauts signalés ;
- l'identification des mesures nécessaires à prendre ;
- la diffusion de l'information auprès des professionnels concernés.

Cette circulaire a été diffusée **pour exécution** aux responsables des laboratoires publics, privés et ceux des polycliniques de la CNSS et **pour information** aux gérants des sociétés de fabrication et de distribution des DMDIV.

CIRCULAIRE N° 23 / 2001

Objet : Mise en place d'un système de réactovigilance.

Dans le cadre du renforcement du programme national d'assurance qualité des analyses de biologie clinique, le Ministère de la Santé Publique se propose de mettre en place un système de réactovigilance.

Ce système a pour objet la surveillance des effets inattendus et indésirables ainsi que toute insuffisance ou erreur pouvant être liés aux produits de diagnostic in vitro. Ses modalités de fonctionnement comportent :

- 1/ la notification, au Ministère de la Santé Publique (Unité des Laboratoires de Biologie Médicale ULB), des défauts mettant en cause des produits de diagnostic ;
- 2/ l'évaluation, par expertise si besoin est, des défauts signalés ;
- 3/ l'identification des mesures nécessaires à prendre ;
- 4/ la diffusion de l'information auprès des professionnels concernés.

Tout défaut d'un produit de diagnostic susceptible d'affecter la fiabilité des résultats de l'analyse y afférente doit être déclaré sans délai en utilisant le formulaire, ci-joint, disponible sur demande à l'ULB (Tel : 577380 / Fax : 577370).

Le formulaire dûment rempli doit être adressé immédiatement à l'ULB.

Les défauts signalés seront soumis à un comité d'experts qui proposera les mesures correctives et préventives à prendre. Les décisions retenues seront diffusées auprès de tous les professionnels concernés en vue de leur stricte application.

Je ne saurais insister sur l'importance que j'attache aux prescriptions de la présente circulaire et vous prie, en conséquence, de veiller à leur exécution.

Le Ministre de la Santé Publique

Le Ministre de la Santé Publique

Par Intérim

Signé Dr Hédi MHENNY

Destinataires :

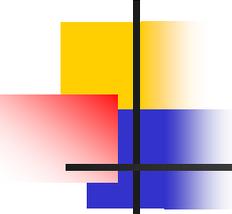
Mesdames et Messieurs :

- | | | |
|--|---|-------------------------|
| <ul style="list-style-type: none">- Les Chefs des laboratoires des hôpitaux instituts et centres spécialisés ;- Les Chefs des laboratoires régionaux de la Santé Publique ;- Les Directeurs des laboratoires privés d'analyses médicales ;- Les Chefs des laboratoires des polycliniques de la CNSS ; | } | Pour exécution |
| <ul style="list-style-type: none">- Les membres du Cabinet :- Les Directeurs de l'Administration Centrale ;- Les Directeurs régionaux de la Santé publique ;- Les Directeurs Généraux et Directeurs d'hôpitaux, Instituts et Centres spécialisés- Les Gérants des sociétés de fabrication locale des produits de diagnostic in vitro- Les Gérants des sociétés de distribution locale des produits de diagnostic in vitro | } | Pour information |



II-4- FONCTIONNEMENT

Selon l'Ordonnance N° 2001-198 du 01/3/2001 relative à la transposition de la directive 98/79/CE du Parlement européen et du Conseil du 27/10/1998 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro : (art. L. 5222-3) le fabricant ou son mandataire, l'importateur, le distributeur, les professionnels de santé utilisateurs sont tenus de signaler sans délai à l'ANSM toute défaillance ou altération d'un DMDIV susceptibles d'entraîner des effets néfastes pour la santé des personnes. Le fabricant ou son mandataire est tenu d'informer l'ANSM de tout rappel de DMDIV, et de lui communiquer, à sa demande, toute information utile à la mise en œuvre de mesures de protection sanitaire à l'égard des patients.



II-4- FONCTIONNEMENT

Selon le Décret N° 2004-108 du 04/02/2004 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et modifiant le code de la santé publique (art. R. 665-64-47) la réactovigilance comporte :

- le signalement et la déclaration de tout incident ou risque d'incident consistant en une défaillance ou une altération des caractéristiques ou des performances d'un DMDIV, ou une inadéquation dans l'étiquetage ou la notice d'utilisation susceptibles d'entraîner ou d'avoir entraîné directement ou indirectement des effets néfastes pour la santé des personnes;
- l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de protection de la santé des personnes ;
- la réalisation de toutes études et travaux concernant la qualité ou la sécurité d'utilisation des DMDIV ;
- la réalisation et le suivi des actions correctives décidées.



II-4- FONCTIONNEMENT

Le biologiste déclare donc :

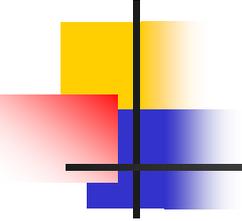
- la défaillance du DMDIV à réaliser des performances conformes à celles annoncées par le fabricant ;
- une altération survenant pendant la conservation d'un des éléments du DMDIV ;
- une insuffisance ou une inexactitude au niveau de la notice d'utilisation ou de l'étiquetage ;
- l'apparition d'un risque pour l'utilisateur dans certaines circonstances dues à une mise en garde insuffisante.



II-4- FONCTIONNEMENT

CEPENDANT, avant de signaler ces dysfonctionnements, l'utilisateur doit vérifier les points suivants :

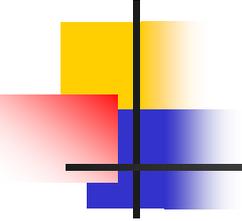
- le DMDIV a bien été utilisé selon les instructions du fabricant ;
- l'incident n'est pas lié aux interférences ou aux limites connues de la méthode ;
- la maintenance du DMDIV a été assurée selon les modalités préconisées par le fabricant ;
- toutes les règles de bonnes pratiques ont été respectées.



II-4- FONCTIONNEMENT

DE PLUS, le signalement doit être réalisé le plus rapidement possible à l'ANSM avec information conjointe à l'industriel, selon le modèle officiel.

[formulaire de déclaration réactovigilance.rtf](#)



II-4- FONCTIONNEMENT

EN TUNISIE, l'ULBM assure le suivi des défauts signalés au niveau de la phase pré-analytique et/ou analytique, qui sont soumis à un comité d'experts, qui proposera les mesures correctives et préventives à prendre. Les décisions retenues seront diffusées auprès de tous les professionnels concernés en vue de leur stricte application et ce, conformément aux prescriptions de la Circulaire N°23/2001.

REACTOVIGILANCE

Circulaire MSP N° 23 /2001

Cadre réservé à l'ULB

**Notification
d'un défaut de qualité ⁽¹⁾**

N° d'ordre :
Date réception :
Code du défaut signalé :
Code du produit :

L'émetteur de la notification		Le produit impliqué (PI)	
Nom, prénom :		Dénomination commerciale du PI :	
Qualité :		N° série ou lot	Date de péremption
Adresse professionnelle :		Nom et adresse du fournisseur local :	
e-mail :		Nom et adresse du fabricant :	
Téléphone	Fax		

Le défaut constaté	
Date de survenue	Le fabricant ou le fournisseur est-il informé du défaut ? Oui <input type="checkbox"/> Date : / / Non <input type="checkbox"/>
Circonstances de survenue / Description du défaut ⁽²⁾	
Mesures prises par le laboratoire :	

(1) Veuillez trouver au verso, à titre indicatif, des exemples de défauts de qualité à signaler à l'ULB.
(2) le cas échéant, joindre une description plus complète sur papier libre.

EXEMPLES DE DEFAUTS DE QUALITE A NOTIFIER A L'ULB

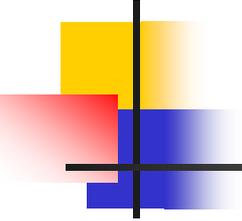
Phase pré-analytique :

- Produit périmé ou dates de péremption discordantes entre les mentions portées sur l'emballage extérieur et les constituants internes ;
- Présentation d'un produit non conforme (kit incomplet, quantité insuffisante d'un des constituants du kit, erreur d'étiquetage ...) ;
- Changement de l'aspect d'un produit ou d'un des constituants d'un kit ;
- Défaut de scellage.

Phase analytique :

Défauts touchant aux spécifications techniques et notamment :

- Stabilité (changement de couleur, trouble, reproductibilité défectueuse ...) ;
- Sensibilité (résultats faussement négatifs) ;
- Spécificité (résultats faussement positifs) ;
- Exactitude (résultats sous ou surestimés liés à un défaut de l'étalon ...) ;
- Linéarité (limite supérieure de linéarité non conforme à la notice) ;
- Réactivité (affaiblissement de l'anticorps d'un sérum-test de groupage sanguin ...) ;
- Fertilité d'un milieu de culture de microorganismes ;
- Stérilité d'un milieu de culture de microorganismes.



II-5- RESULTATS

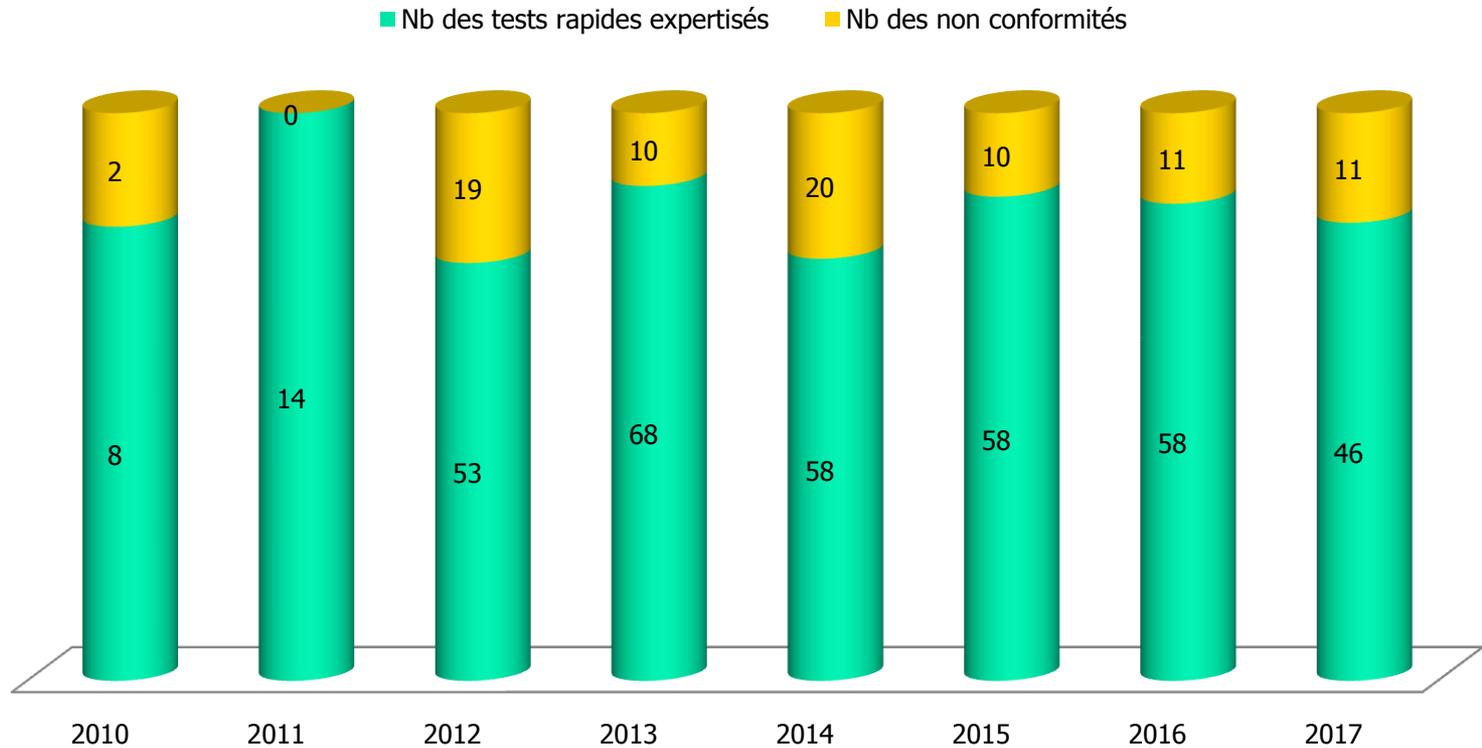
Les réactifs sont expertisés par les laboratoires hospitalo-universitaires experts en comparaison avec les méthodes de référence.

Les analyses concernées relèvent de plusieurs disciplines :

- Biochimie
- Microbiologie
- Hématologie
- Sérologie
- Parasitologie
- Immunologie

II-5- RESULTATS

Evolution du nombre des tests rapides expertisés



XVIIIèmes Journées
Pharmaceutiques Tunisiennes 15-
16 février 2018 Tunis

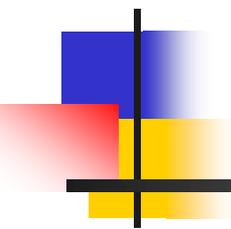


Conclusion

Etant un **système de surveillance** des défaillances ou altérations des caractéristiques ou des performances d'un DMDIV, susceptibles d'entraîner ou d'avoir entraîné directement ou indirectement des effets néfastes pour la santé, la réactovigilance contribue au renforcement du programme national d'assurance qualité des analyses de biologie médicale par **l'amélioration de la qualité des produits**.

L'**adhésion** à ce système par les laboratoires d'analyses médicales est **loin d'être satisfaisante** ; de même que la déclaration de défaut d'un produit est souvent mal interprétée, donc **mal remplie**.

Ceci n'empêche pas le personnel de laboratoire d'être **vigilant** lors de la réception des produits avant leur utilisation, en leur faisant subir des **tests de validation technique**.



JE VOUS REMERCIE

POUR VOTRE ATTENTION