

Réactosurveillance : premiers pas vers une analyse en temps réel des données Sigal - IBR

Eric MORIGNAT (ANSES), Maïssane CHIKH (Anses-GDS France), David NGWA-MBOT (GDS France), Jean-Philippe AMAT (ANSES)
eric.morignat@anses.fr, maissane.chikh@anses.fr, david.ngwa-mbot.gdsf@reseau-gds.com, jean-philippe.amat@anses.fr



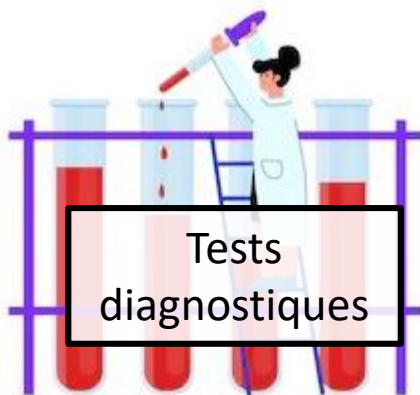
JNRP – 2 février 2024

Réactosurveillance

Définition (ANSM) : Surveillance des incidents et risques d'incidents résultant de l'utilisation d'un dispositif de diagnostic.

S'exerce après leur mise sur le marché

Maladies avec un programme de surveillance

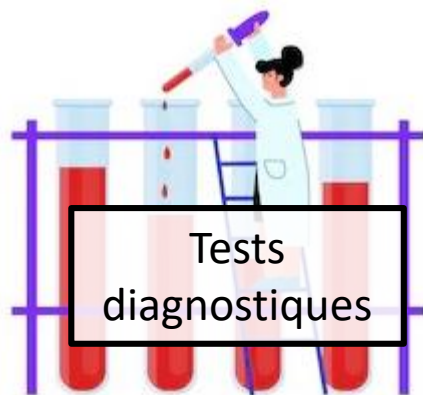


Réactosurveillance

Définition (ANSM) : Surveillance des incidents et risques d'incidents résultant de l'utilisation d'un dispositif de diagnostic.

S'exerce après leur mise sur le marché

Maladies avec un programme de surveillance

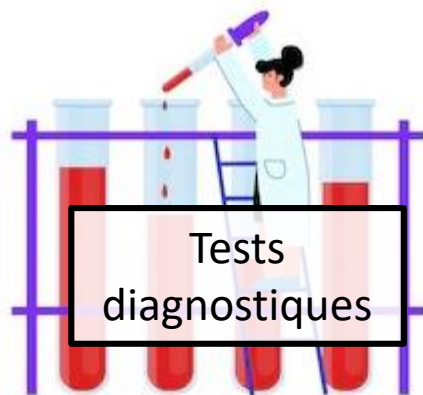


Réactosurveillance

Définition (ANSM) : Surveillance des incidents et risques d'incidents résultant de l'utilisation d'un dispositif de diagnostic.

S'exerce après leur mise sur le marché

Maladies avec un programme de surveillance



Incident dans la chaîne diagnostique

↗ Faux positifs
Défaut spécificité

Perte économique

↗ Faux négatifs
Défaut de sensibilité

Retard détection épidémie

Introduction

Evaluation OASIS

Tour d'horizon UE

Système
complémentaire

Conclusion

1 - EVALUATION DU SYSTÈME ACTUEL



Introduction

Evaluation OASIS

Tour d'horizon UE

Système
complémentaire

Conclusion



Méthode OASIS

- Evaluation semi-quantitative : fonctionnement, organisation et qualité d'un système de surveillance
- Cadre détaillé et standardisé
- Cinq maladies : IBR, BVD, brucellose, hypodermose, leucose bovine enzootique



Méthode OASIS

- Evaluation semi-quantitative : fonctionnement, organisation et qualité d'un système de surveillance
- Cadre détaillé et standardisé
- Cinq maladies : IBR, BVD, brucellose, hypodermose, leucose bovine enzootique

Recueil des
données



Stage Camélia BENABID (VS)





Méthode OASIS

- Evaluation semi-quantitative : fonctionnement, organisation et qualité d'un système de surveillance
- Cadre détaillé et standardisé
- Cinq maladies : IBR, BVD, brucellose, hypodermose, leucose bovine enzootique

Recueil des
données



Notation collégiale





Méthode OASIS

- Evaluation semi-quantitative : fonctionnement, organisation et qualité d'un système de surveillance
- Cadre détaillé et standardisé
- Cinq maladies : IBR, BVD, brucellose, hypodermose, leucose bovine enzootique

Recueil des
données



Notation collégiale



Rapport des
résultats



Introduction

Evaluation OASIS

Tour d'horizon UE

Système
complémentaire

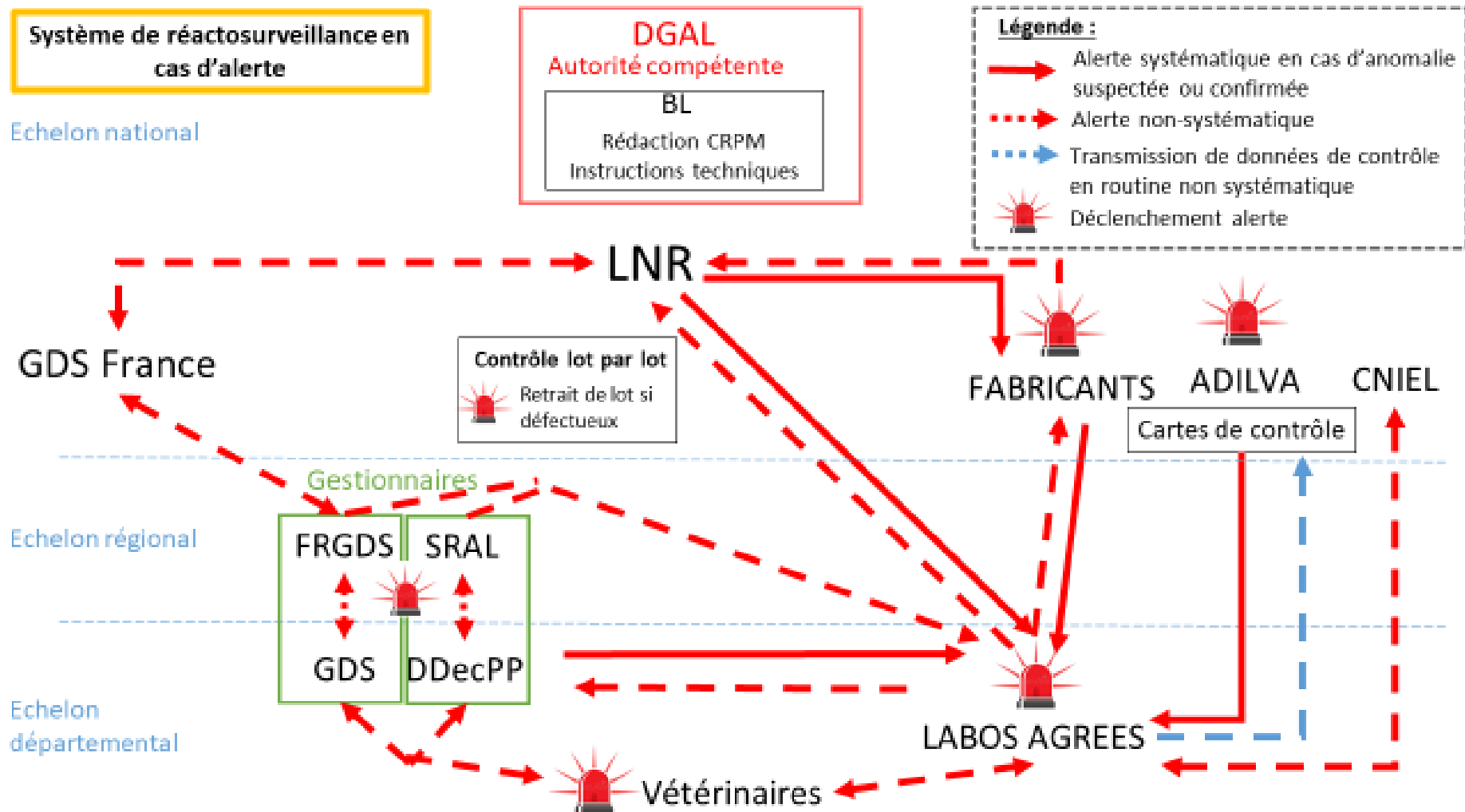
Conclusion



Résultats de l'évaluation

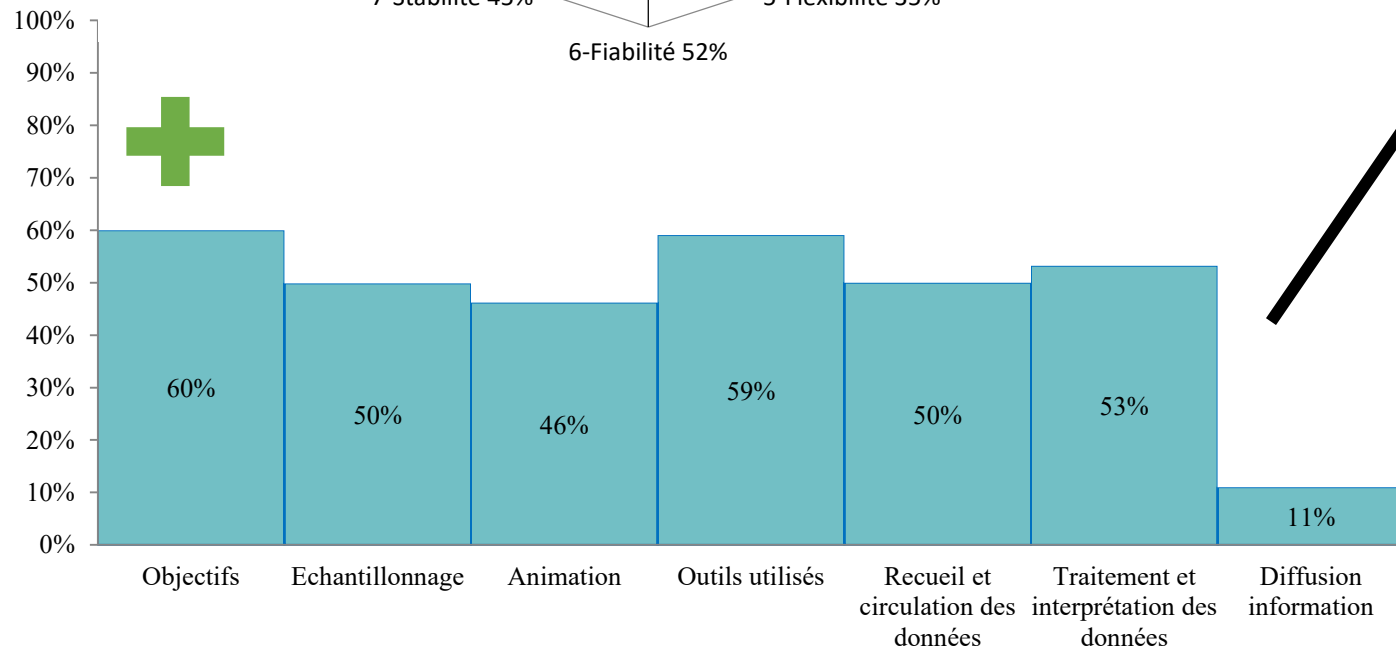
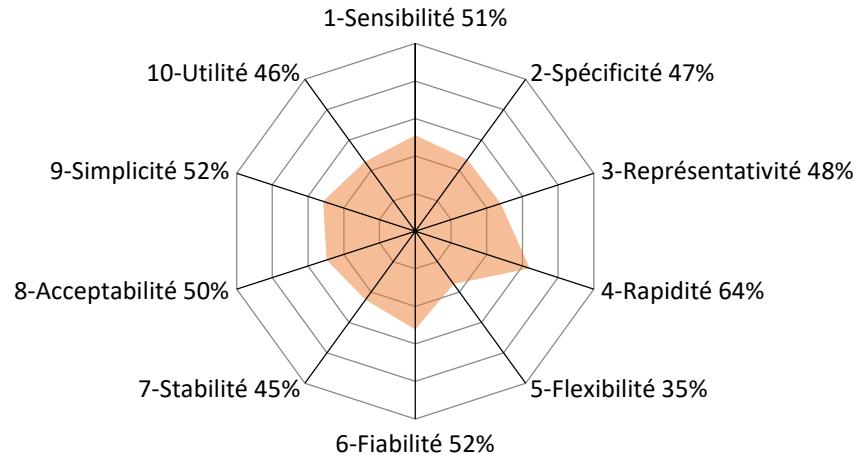


1) Système de réactosurveillance





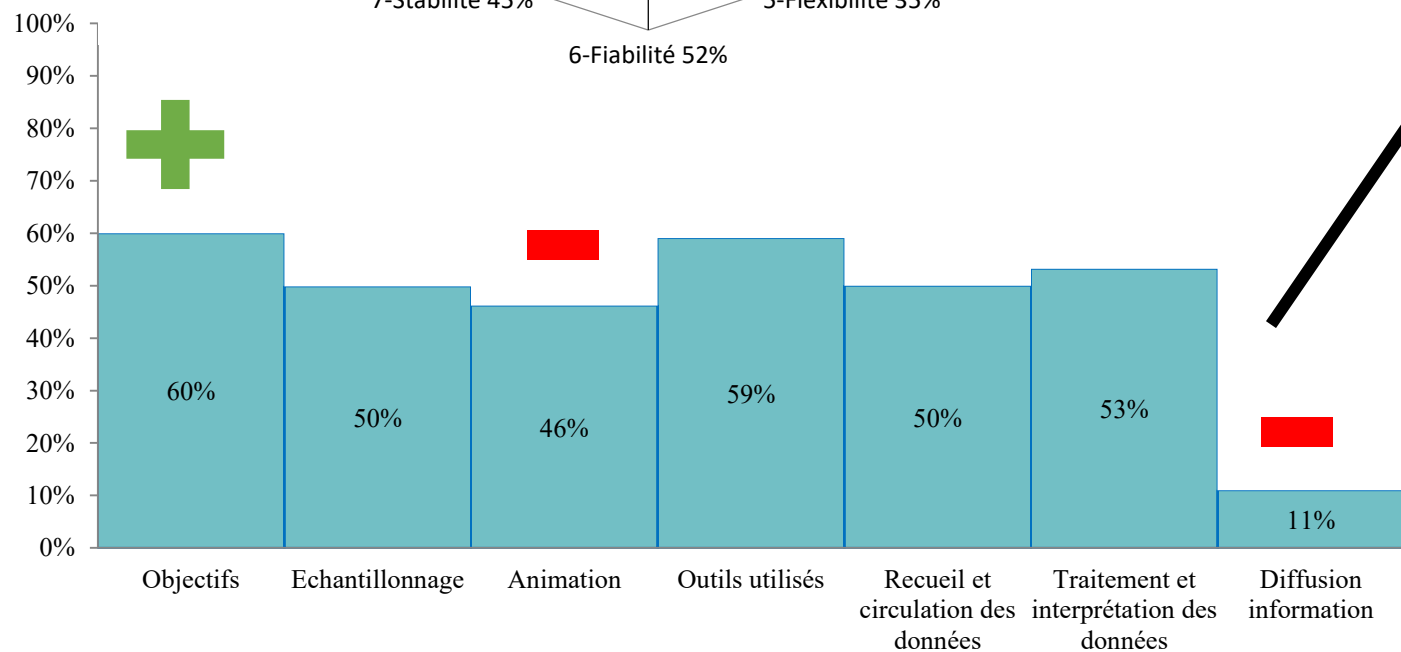
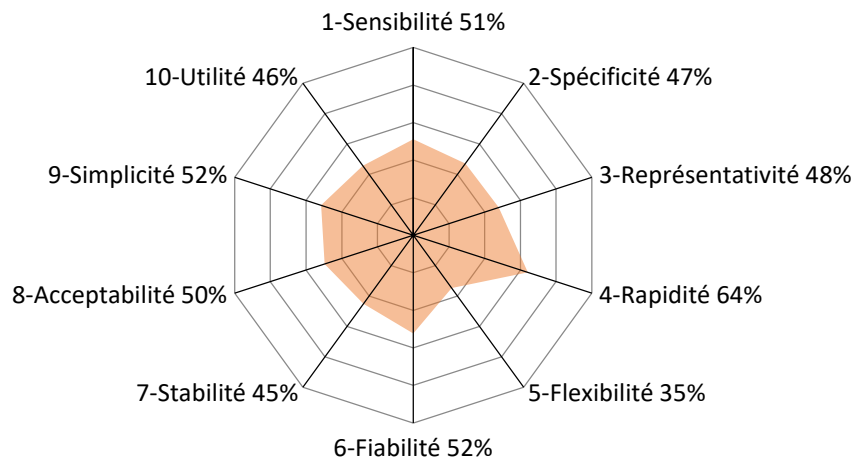
2) Forces et faiblesses



- Objectifs admis par tous
- Rôle des acteurs de terrain, laboratoires, gestionnaires
- Expertise LNR



2) Forces et faiblesses



- Objectifs admis par tous
- Rôle des acteurs de terrain, laboratoires, gestionnaires
- Expertise LNR

- Pas de structuration des instances centrales
- Manque de déclaration et de suivi des incidents
- Défaut de formalisation

Introduction

Evaluation OASIS

Tour d'horizon UE

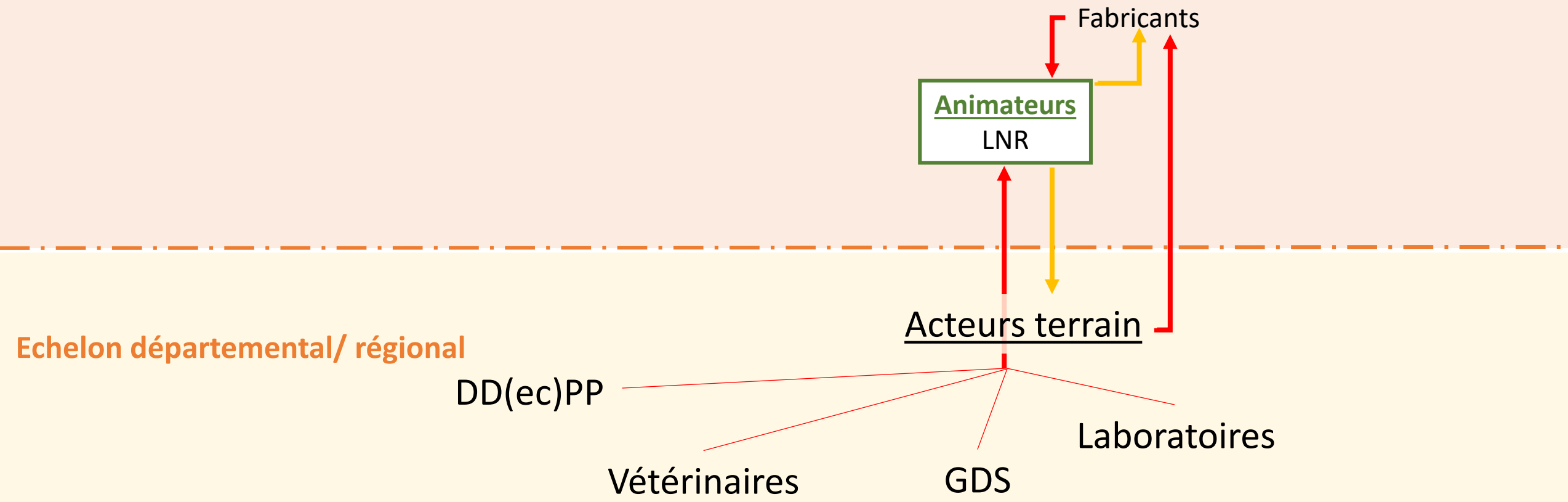
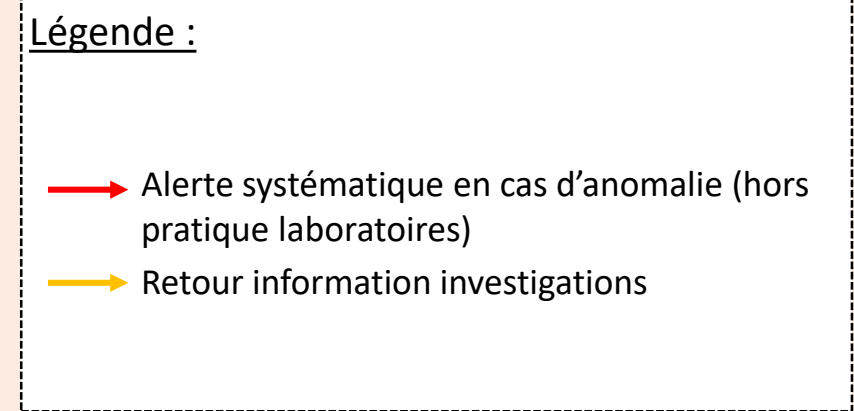
Système
complémentaire

Conclusion



Recommandations pour l'amélioration du système

Echelon national



Echelon national

Commun à plusieurs
maladies

**Comité scientifique
et technique**
LNR
GDS France
ADILVA/CNIEL
SIMV
SNGTV
DGAL – MUS/BL

Légende :

- Alerte systématique en cas d'anomalie (hors pratique laboratoires)
- Retour information investigations

Echelon départemental/ régional

DD(ec)PP

Vétérinaires

GDS

Laboratoires

Acteurs terrain

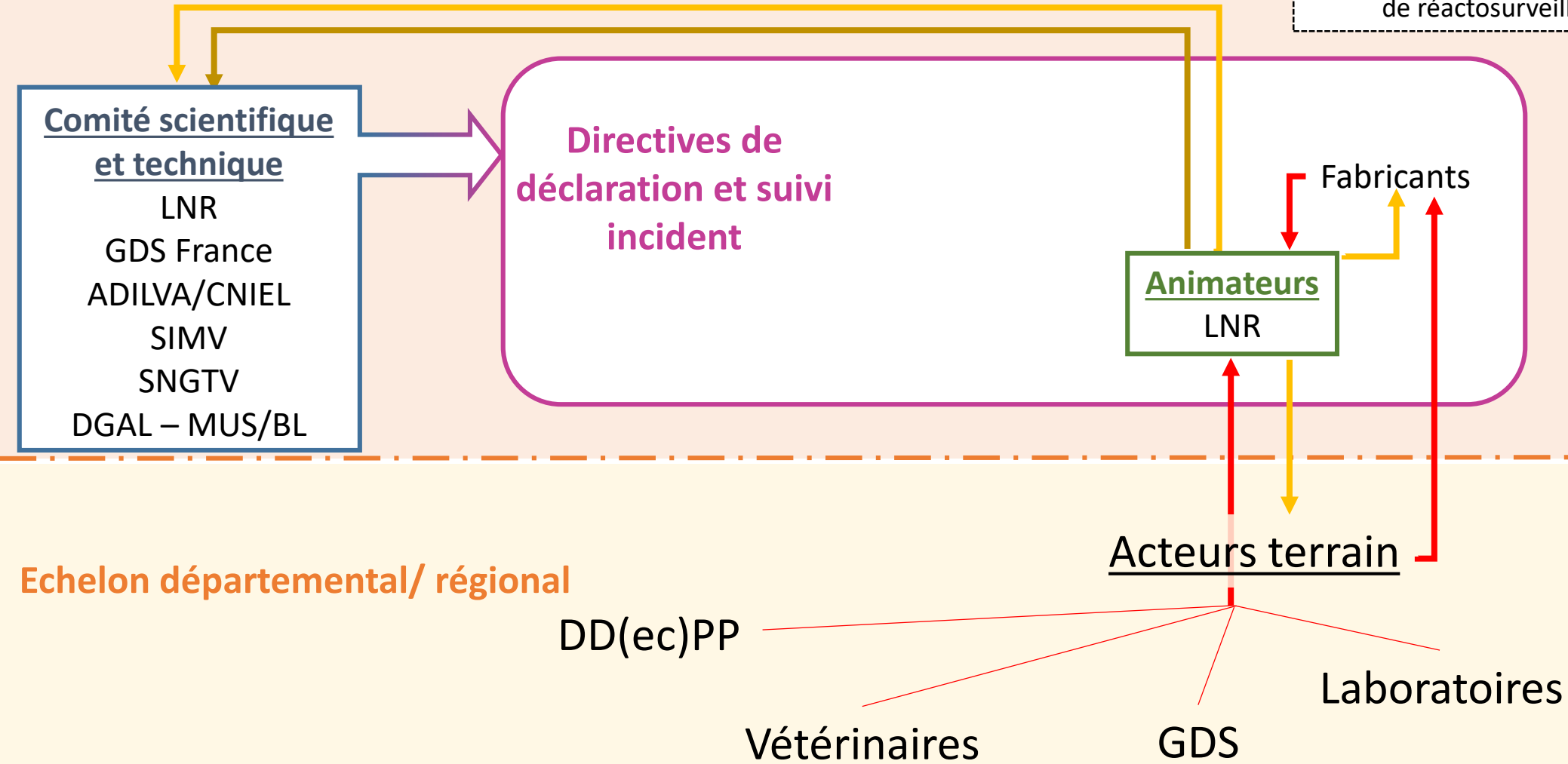
Animateurs
LNR

Fabricants

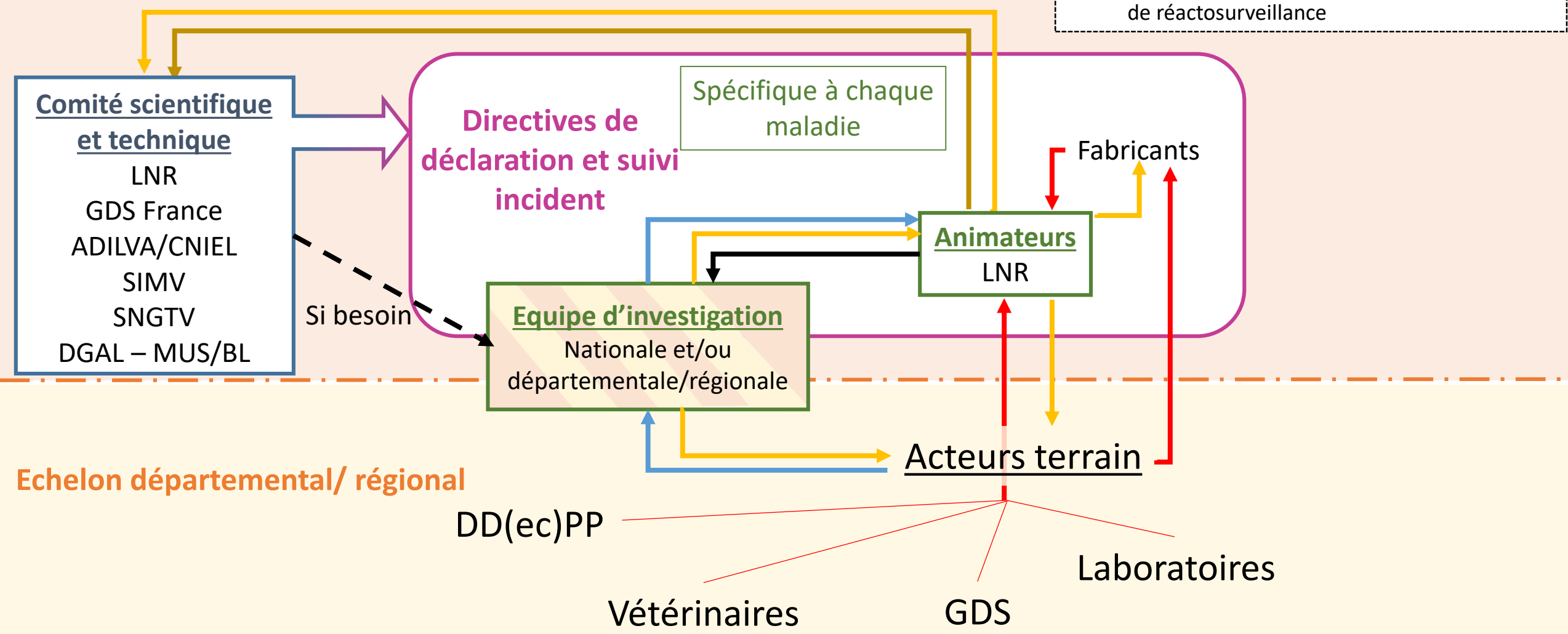
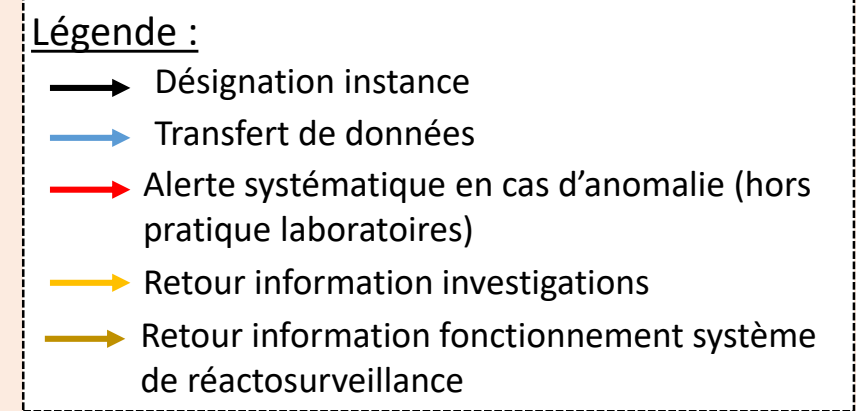
Echelon national

Légende :

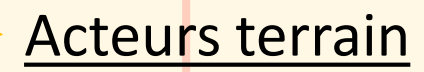
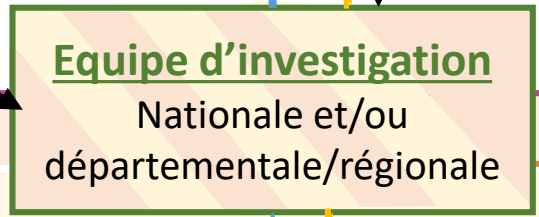
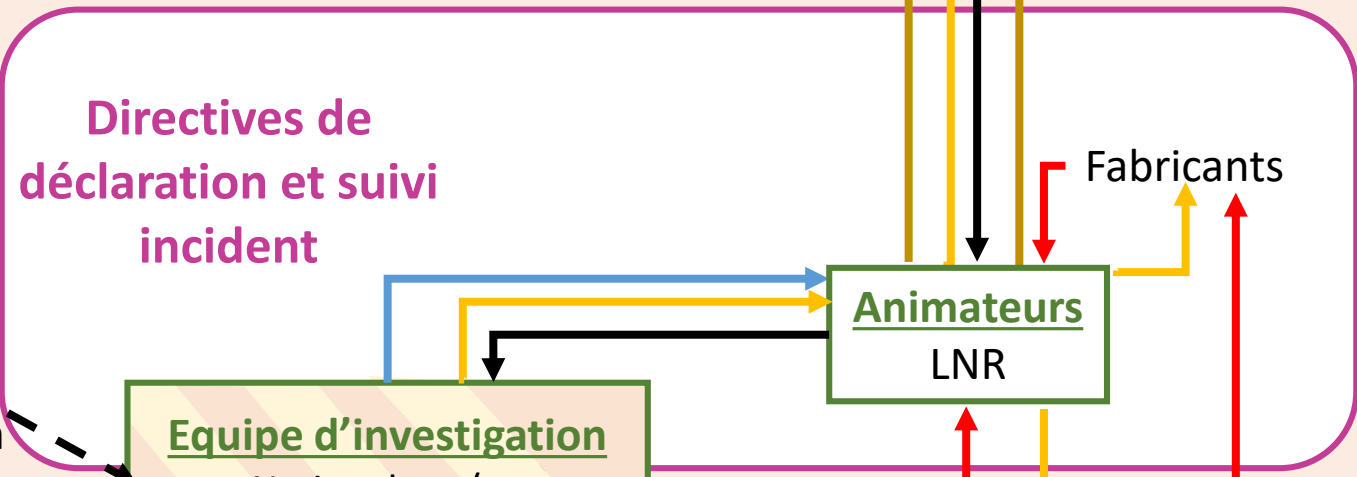
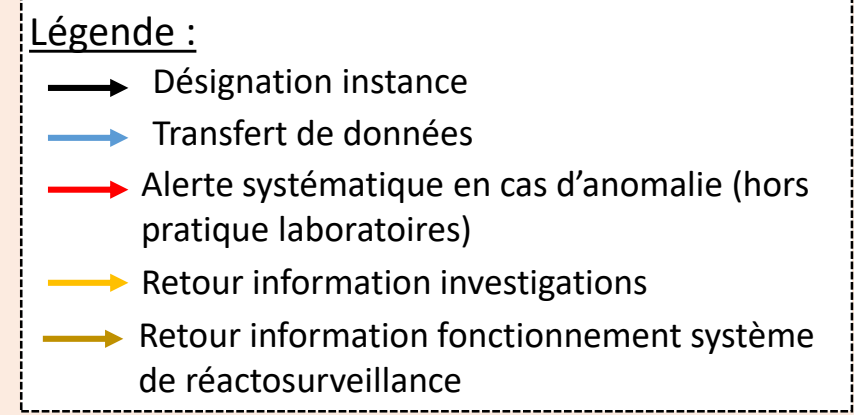
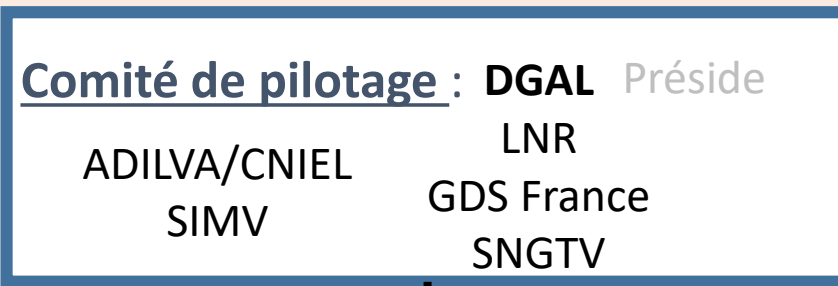
- Alerte systématique en cas d'anomalie (hors pratique laboratoires)
- Retour information investigations
- Retour information fonctionnement système de réactosurveillance



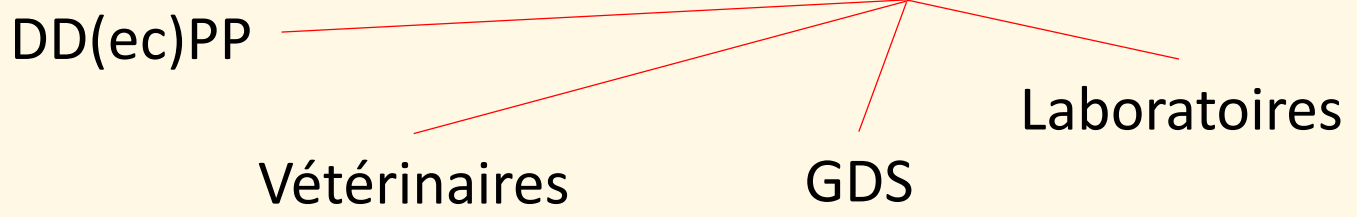
Echelon national



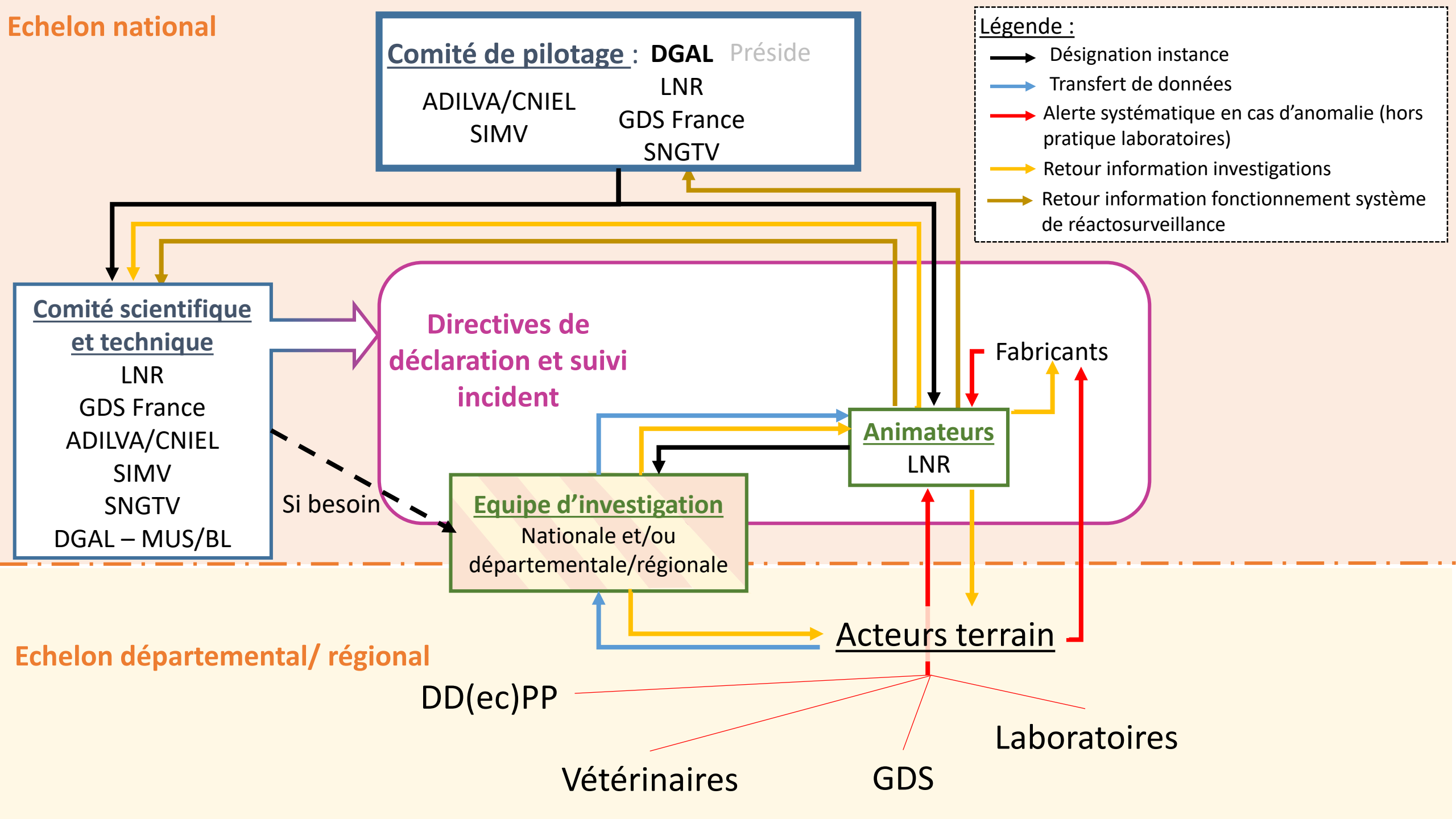
Echelon national



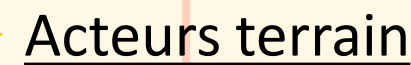
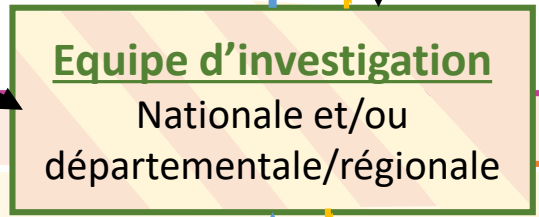
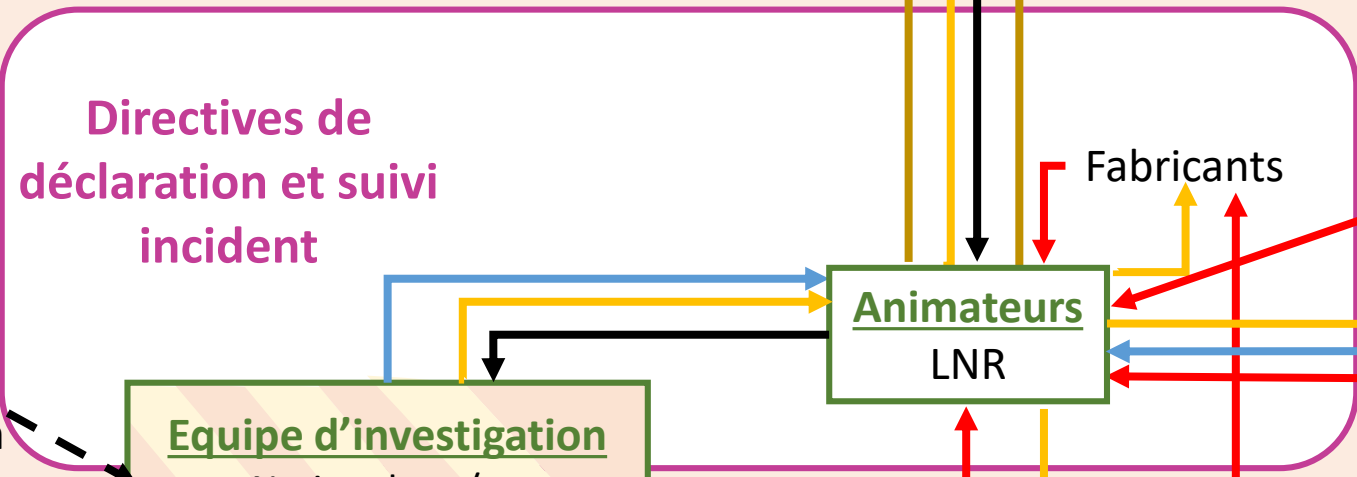
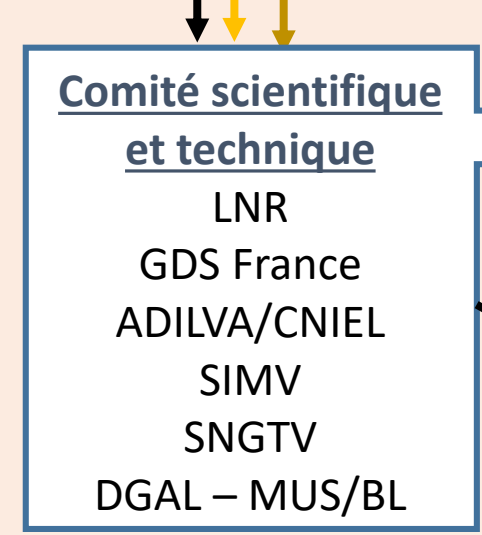
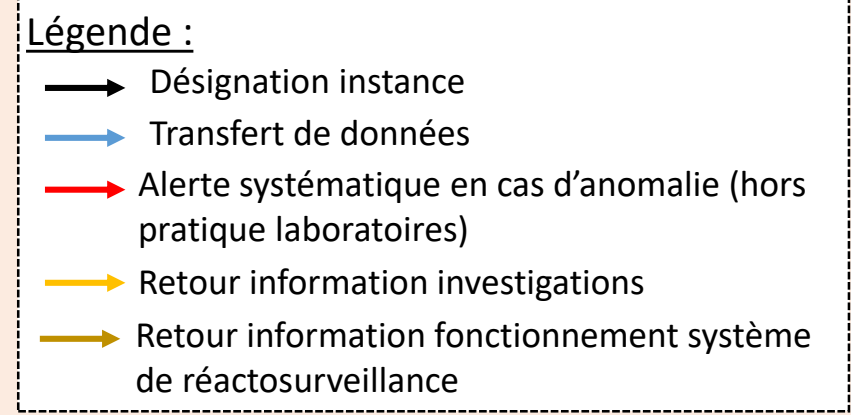
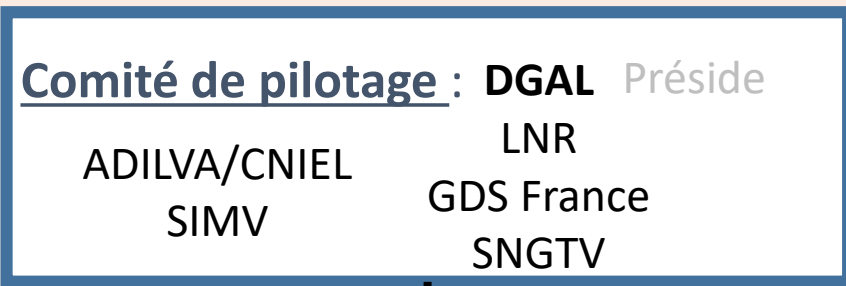
Echelon départemental/ régional



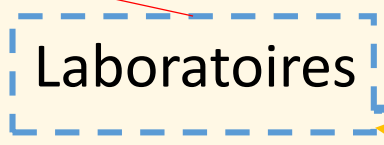
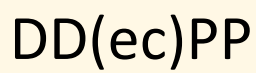
Si besoin



Echelon national



Echelon départemental/ régional



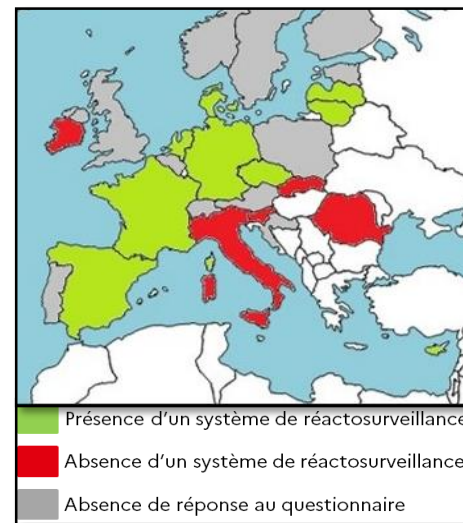
Si besoin



Autres recommandations

- Protocole de réactosurveillance
- Définition de suspicion d'incident
- Formation et information / sensibilisation en réactosurveillance
- Restitution et retour d'information
- Moyens financiers (animation, analyse/suivi des alertes, outil de surveillance syndromique)

2 – TOUR D'HORIZON EN EUROPE





Stage ISPV entre avril et juillet 2022 – Sarah Gallien



1/ Enquête sur la réactosurveillance IBR/BRU en Europe

Grille OASIS
Analyse SWOT



Diffusion 25 pays

Cible : LNR + services vétérinaires



2/ Entretiens

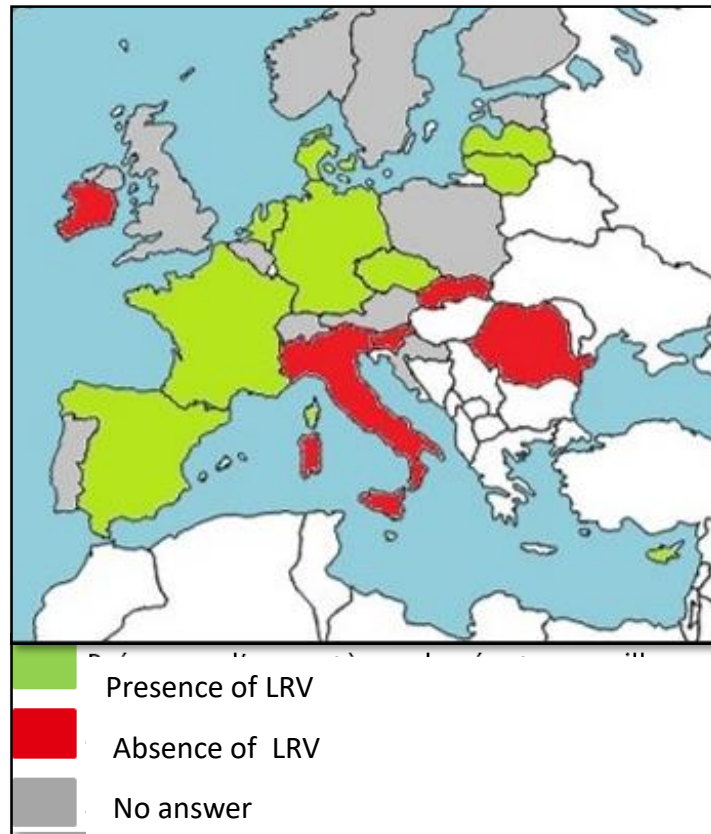
Cible : pays les + avancés et disponibles



Guide d'entretien basé sur les réponses à l'enquête



Répondants



Country	Questionnaire	
	IBR	Brucellose
Czech Republic		X
Denmark		X
Germany	X	X
Latvia		X
Lituania		X
Netherlands	X	
Spain	X	



Analyse SWOT

RESULTATS

- Réactosurveillance présente mais peu formalisée
- Dépend de la taille de la population bovine et de l'organisation des administrations

ATOUTS

INCONVENIENTS

INTERNE

Forces

- Management échelon central
- Circulation infos entre acteurs
- Outils de diagnostic

Faiblesses

- Difficultés de recrutement à l'échelon local
- Ressources financières

EXTERNE

Opportunités

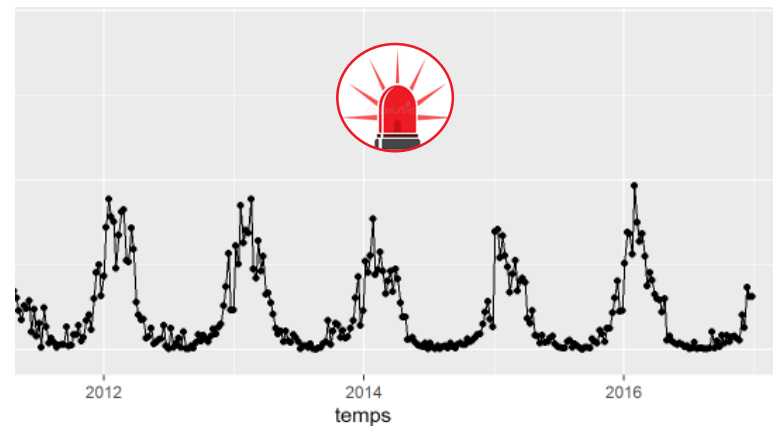
Ressources humaines

Menaces

Age des vétérinaires

3 – VERS UN SYSTÈME COMPLÉMENTAIRE

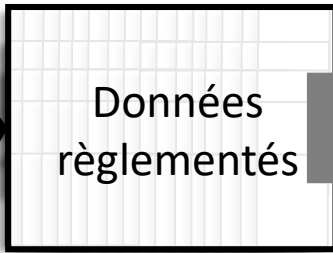
Modélisation données IBR et détections d'anomalies





Laboratoires
agrés

SIGAL

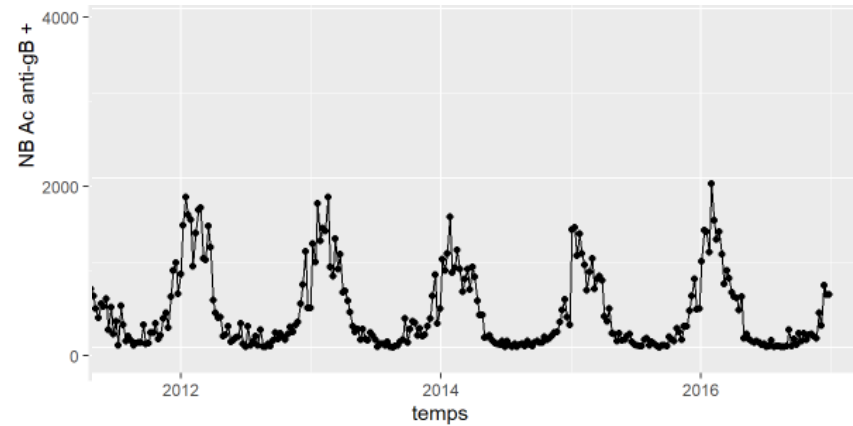


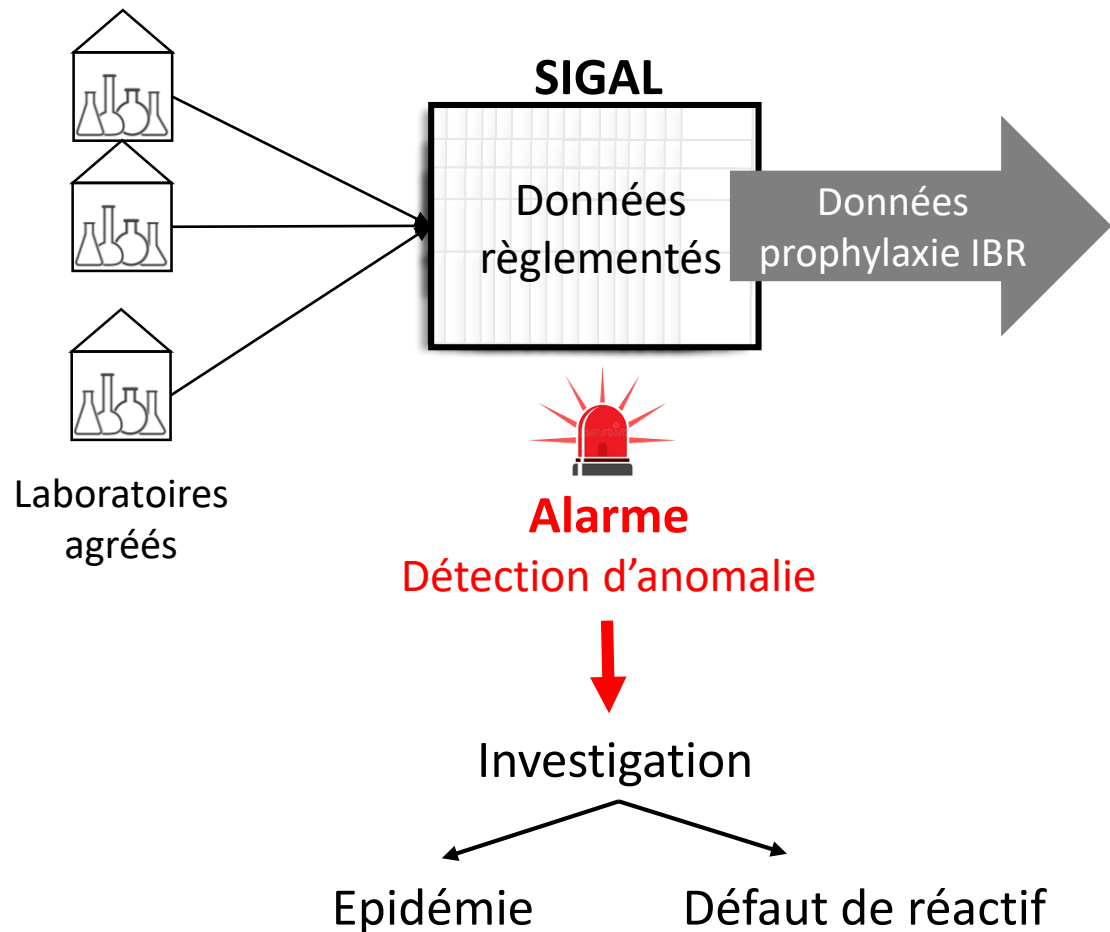
Données
réglementés

Données
prophylaxie IBR

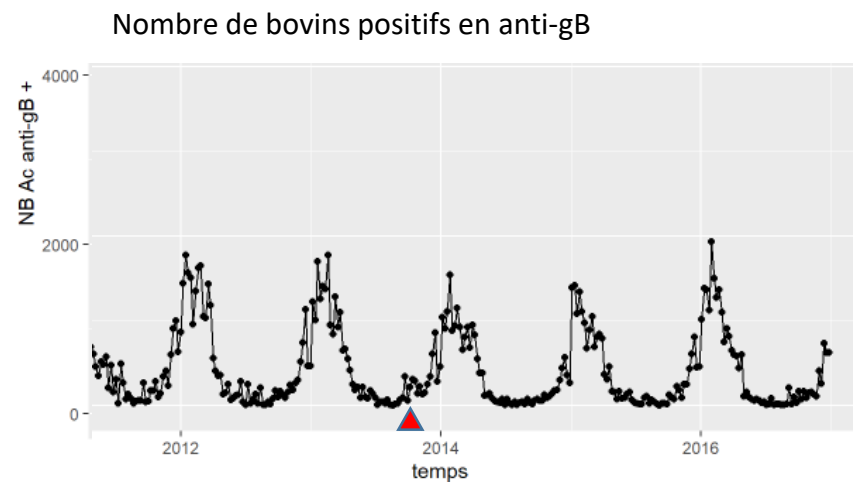
Construction d'indicateurs

Nombre de bovins positifs en anti-gB



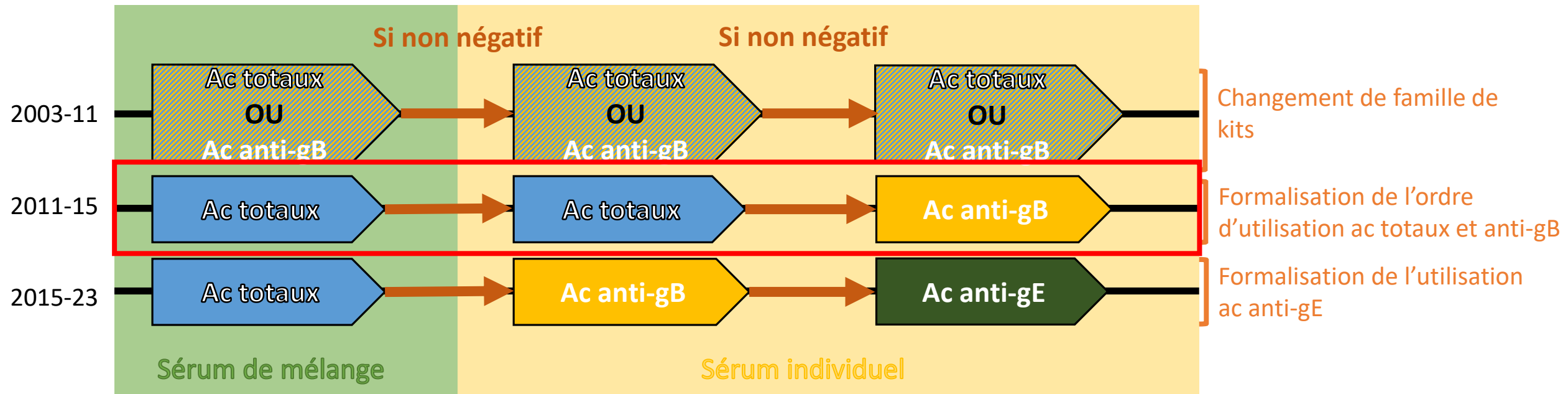


Construction d'indicateurs

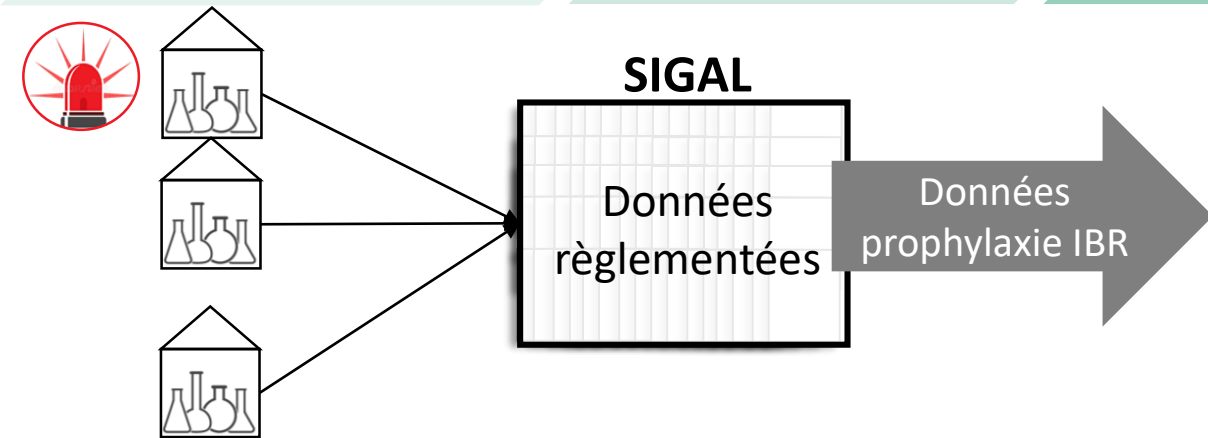




Focus sur l'IBR



Stabilisation cascade analytique + présence évènement IBR 2013



~27 000 000 de bovin/analyse



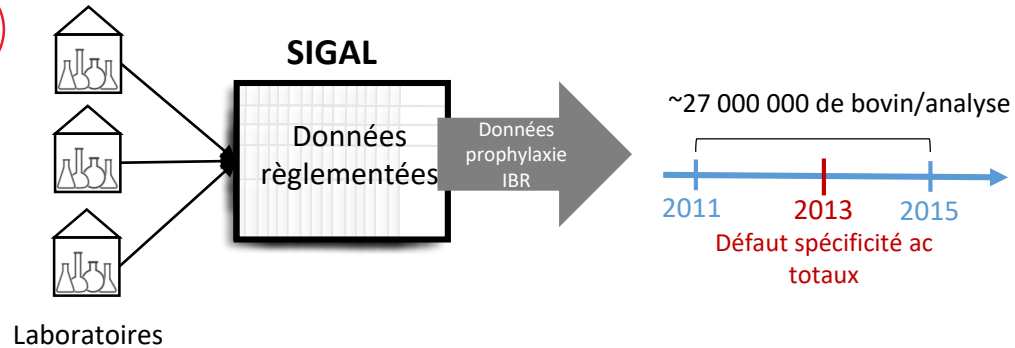
Laboratoires

DEPISTAGE ACQUISITION DE STATUT

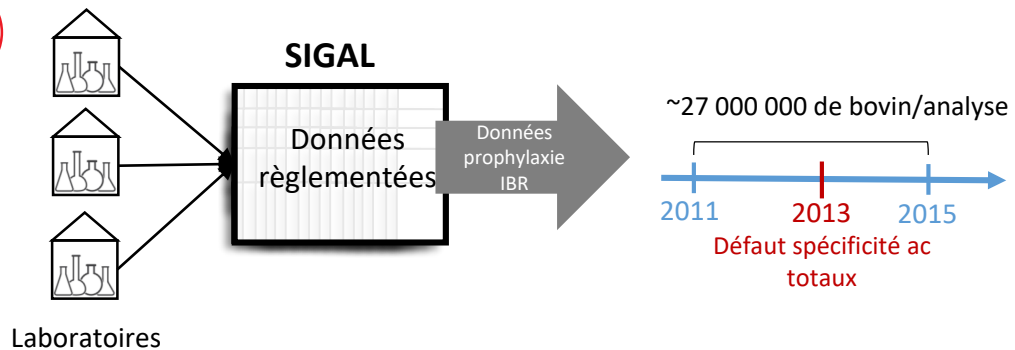
fichier	nb col	nb lignes
D2BSUR_ACQ_TECH_DEPACQIBR_2011.txt	33	13578
D2BSUR_ACQ_TECH_DEPACQIBR_2012.txt	33	11589
D2BSUR_ACQ_TECH_DEPACQIBR_2013.txt	33	12670
D2BSUR_ACQ_TECH_DEPACQIBR_2014.txt	33	14023
D2BSUR_ACQ_TECH_DEPACQIBR_2015.txt	33	13244

DEPISTAGE COLLECTIF SUR SANG

fichier	nb col	nb lignes
D2BSUR_MAIN_TECH_DEPCOLSGIBR_2011.txt	34	5422453
D2BSUR_MAIN_TECH_DEPCOLSGIBR_2012.txt	34	5368405
D2BSUR_MAIN_TECH_DEPCOLSGIBR_2013.txt	34	5249492
D2BSUR_MAIN_TECH_DEPCOLSGIBR_2014.txt	34	5286648
D2BSUR_MAIN_TECH_DEPCOLSGIBR_2015.txt	34	5296823



- Informations sur les bovins analysés
 - Résultats qualitatifs des analyses réalisées
 - Informations sur les analyses réalisées
- Date de prélèvement,
Statut confirmation,
Matrice d'analyse,
Anticorps,
Méthode appliquée,



- Informations sur les bovins analysés
- Résultats qualitatifs des analyses réalisées
- Informations sur les analyses réalisées

Incohérences

Description de chaque variable

Appui ADILVA/LNR

Traitement préliminaire des données

- Date de prélèvement,
- Statut confirmation,
- Matrice d'analyse,
- Anticorps,
- Méthode appliquée,

~3% Matrices aberrantes SUPPRESSION

~20% Bovins/analyses sans analyte Croisement variables



Permet de :

$$\left(\frac{BV +_{ac\ totaux}}{BV_{ac\ totaux}} \right)_{semaine}$$

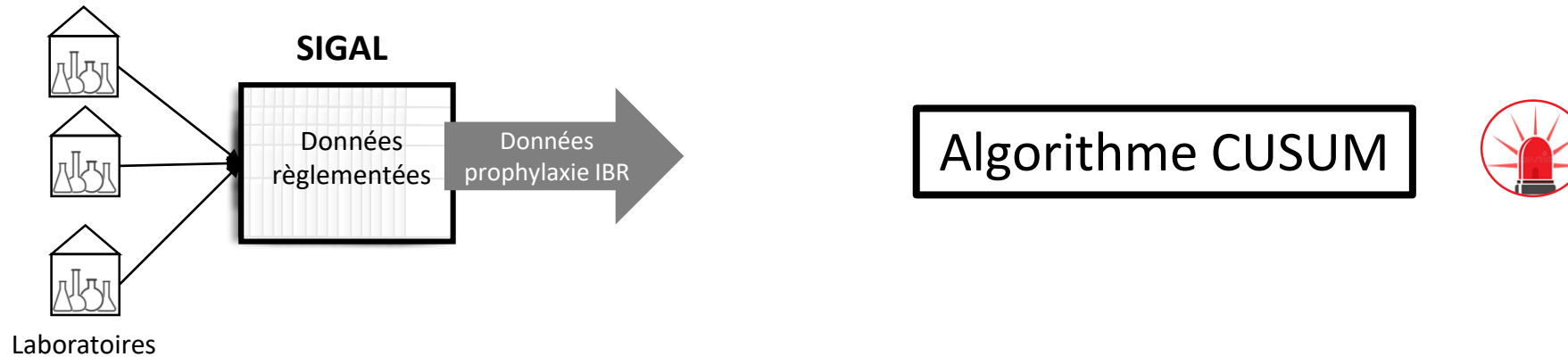
Détecter variations de performance lors de la réalisation des analyses sur sérum de mélange et individuel (2011-2014)

$$\left(\frac{BV +_{ac\ anti-gB}}{BV_{ac\ anti-gB}} \right)_{semaine}$$

Détecter variations de performance lors de la réalisation des analyses sur sérum individuel, suite à une analyse sur sérum de mélange positive.
Informe sur la performance des ac totaux

$$\left(\frac{BV +_{ac\ anti-gE}}{BV_{ac\ anti-gE}} \right)_{semaine}$$

Suivre de la performance des kits anti-gB et des kits anti-gE



BUT : détection précoce d'un changement de distribution

- Montrer des changements à la hausse ou à la baisse de l'indicateur
- Montrer des changements dans la durée

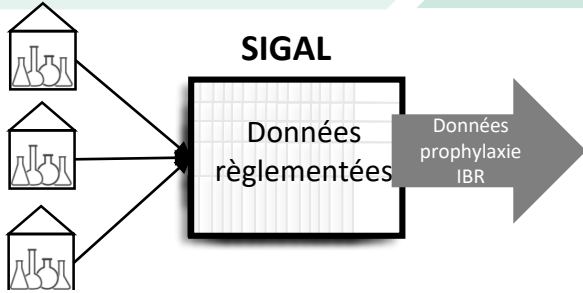
Introduction

Evaluation OASIS

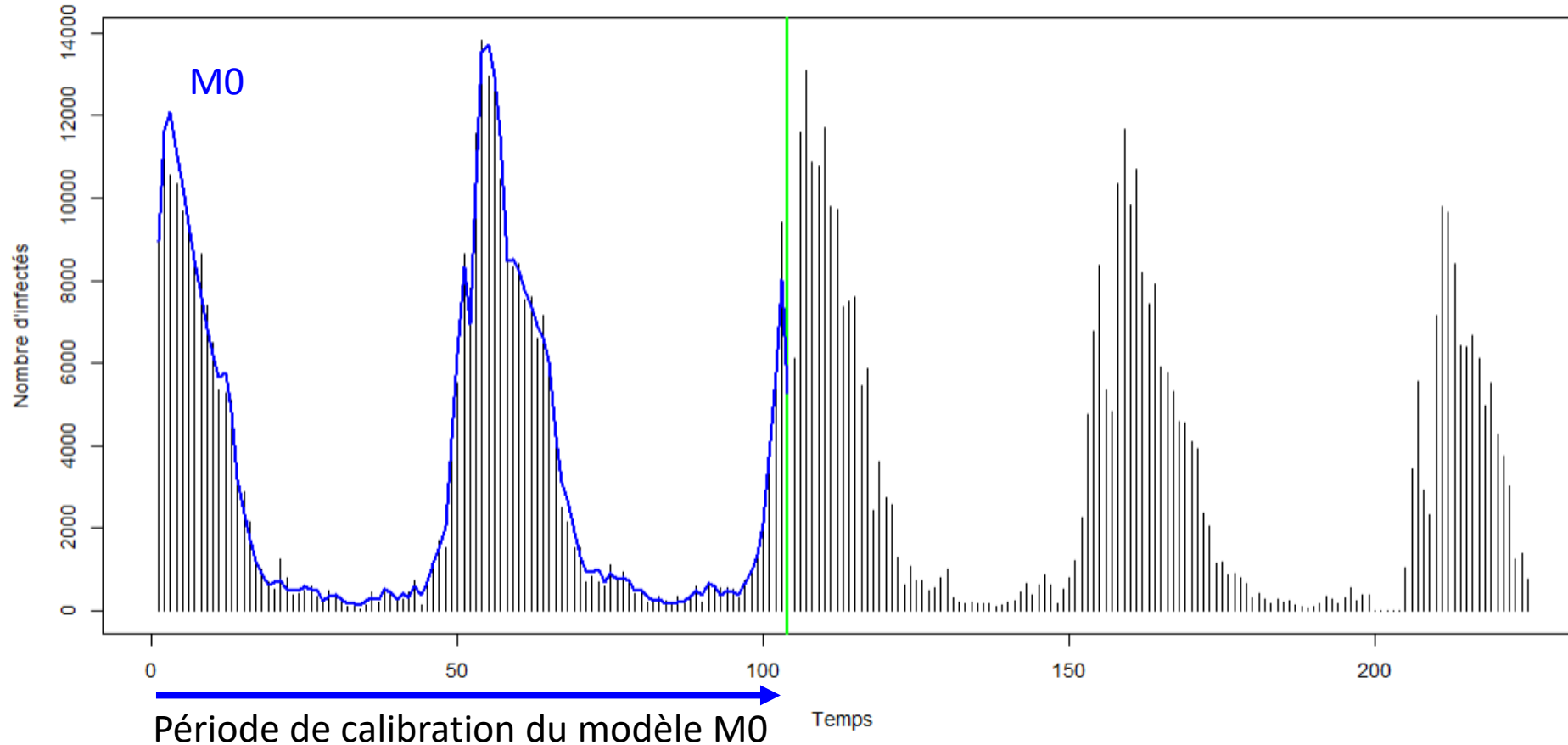
Tour d'horizon UE

Système
complémentaire

Conclusion



Algorithme CUSUM



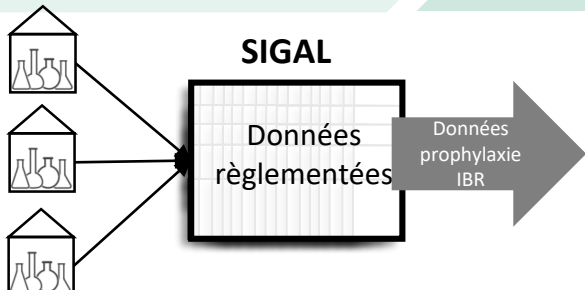
Introduction

Evaluation OASIS

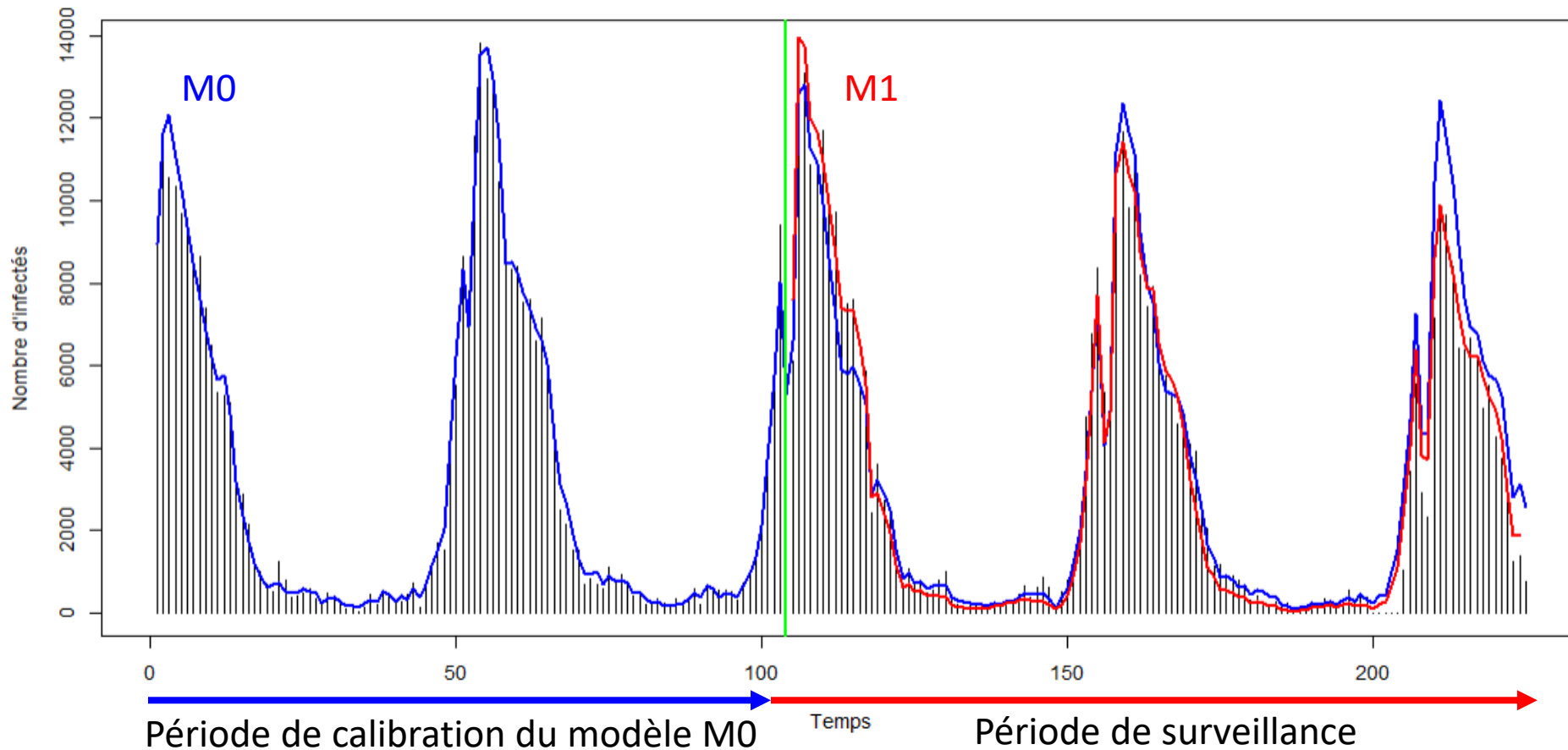
Tour d'horizon UE

Système complémentaire

Conclusion



Algorithme CUSUM



Si $\Sigma > \text{seuil}$



Σ des ratios de vraisemblance à chaque t

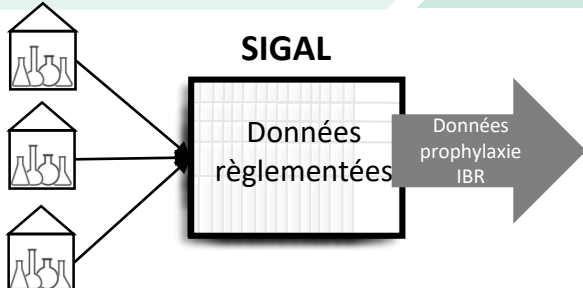
Introduction

Evaluation OASIS

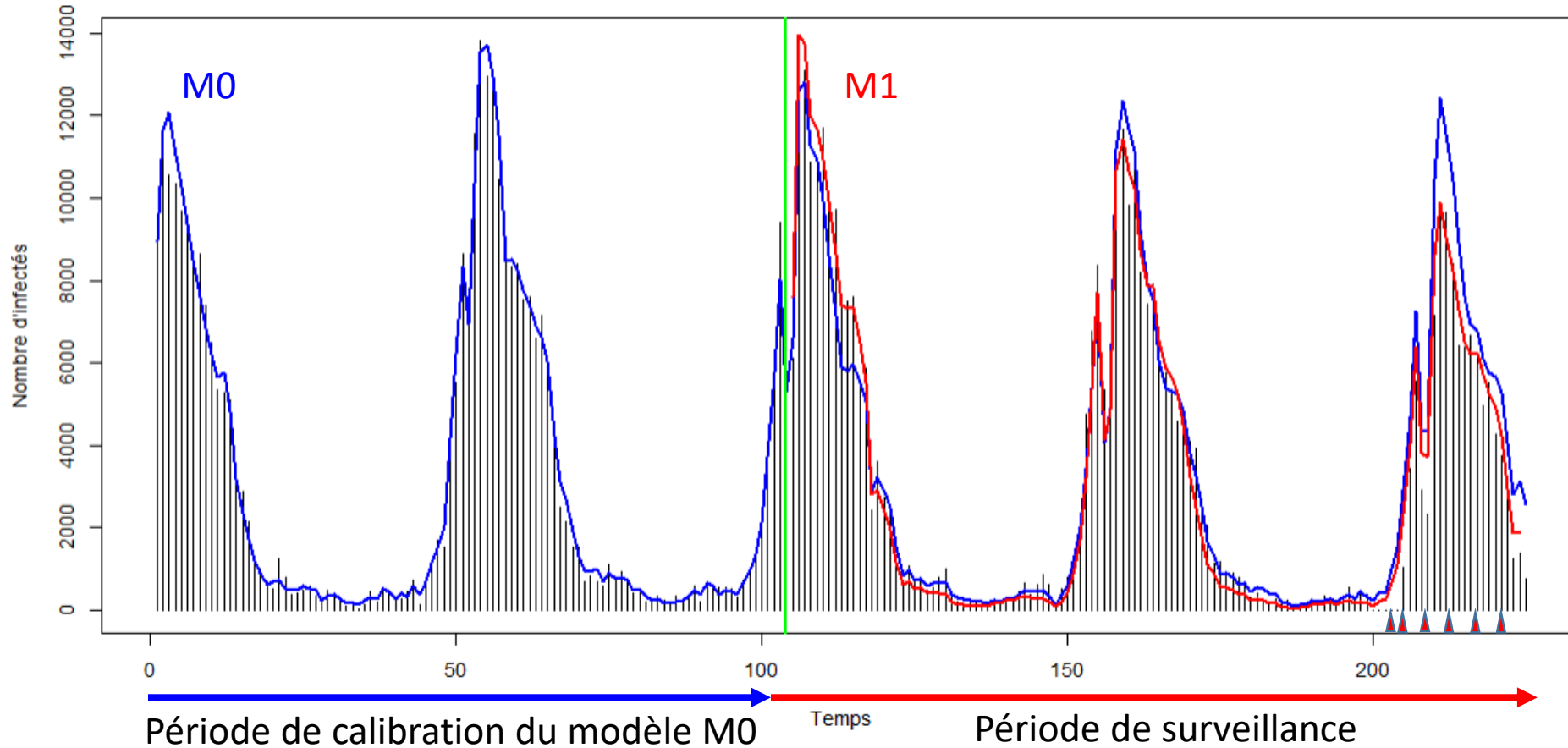
Tour d'horizon UE

Système complémentaire

Conclusion



Algorithme CUSUM



Si $\Sigma > \text{seuil}$



Σ des ratios de vraisemblance à chaque t

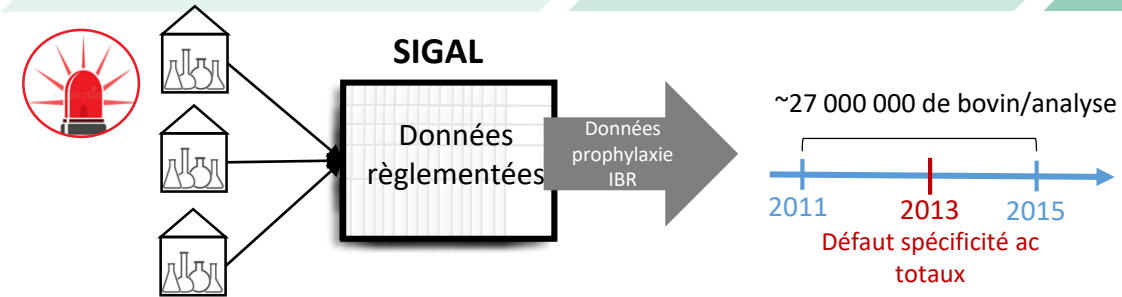
Introduction

Evaluation OASIS

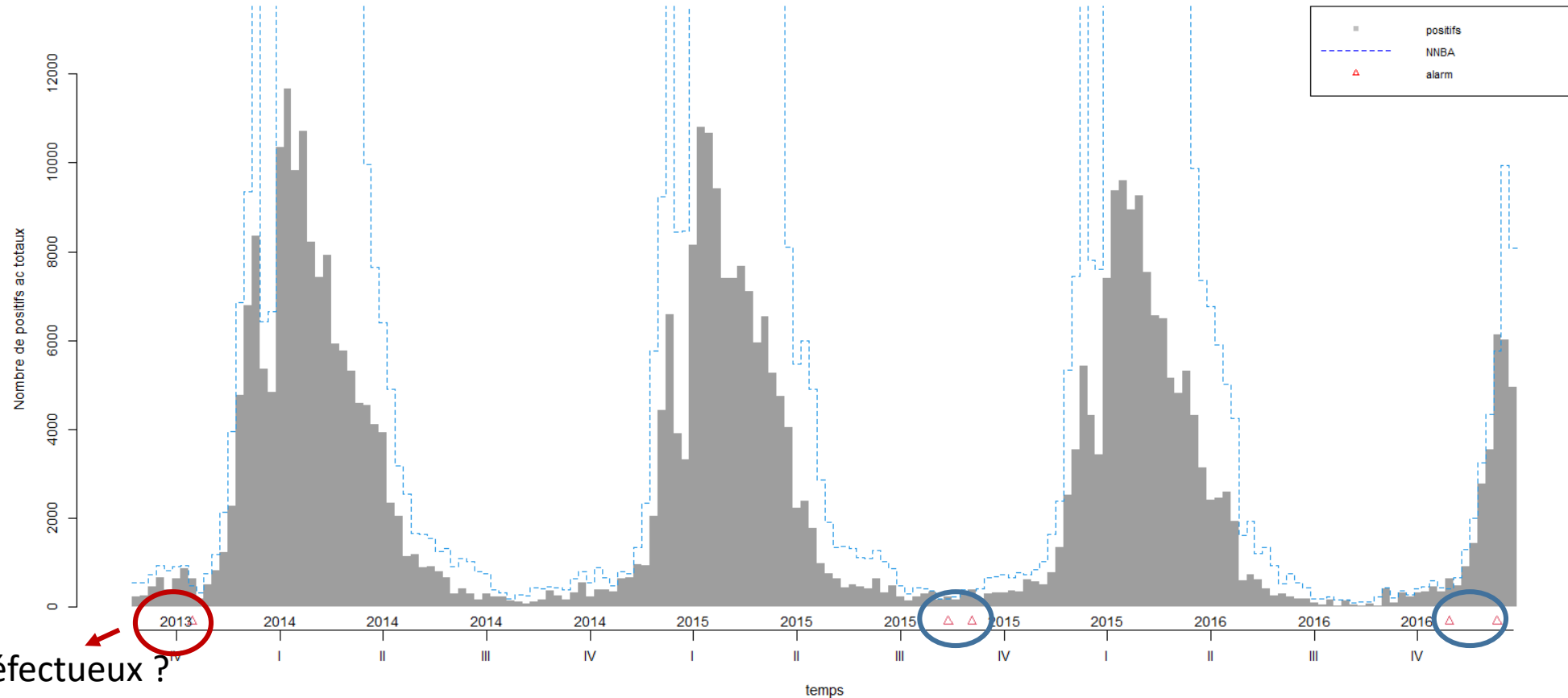
Tour d'horizon UE

Système complémentaire

Conclusion



CUSUM pour une augmentation de proportion des positifs en Ac_totaux



Introduction

Evaluation OASIS

Tour d'horizon UE

Système complémentaire

Conclusion

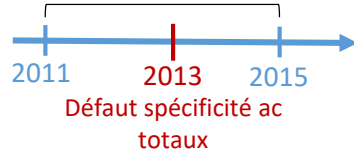


SIGAL

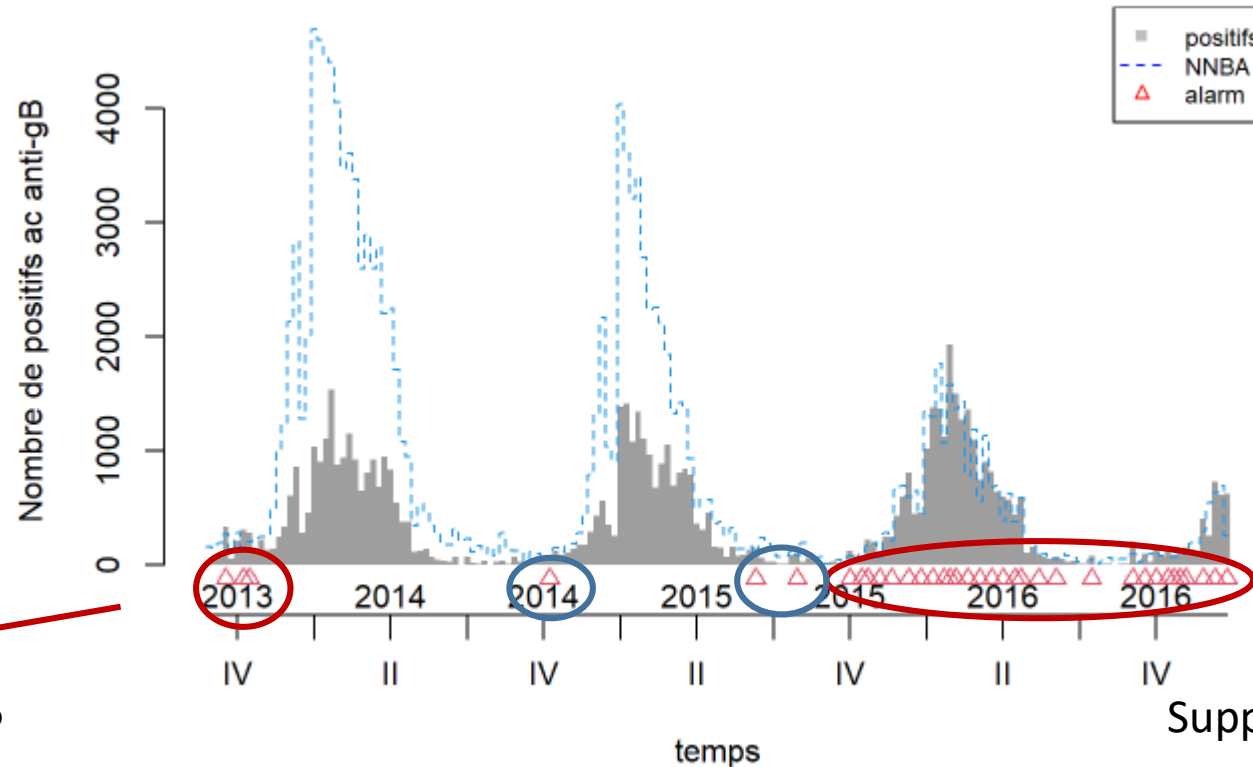


Données prophylaxie IBR

~27 000 000 de bovin/analyse

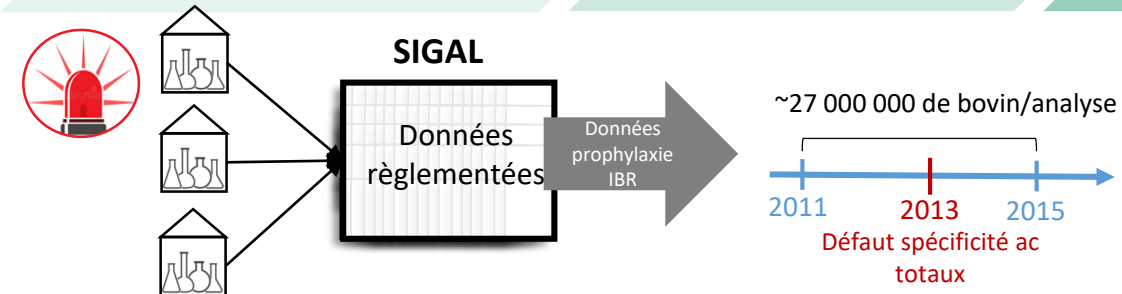


CUSUM pour une augmentation de proportion des positifs en anti-gB



Lots de kits défectueux ?

Suppression des Ac ttx sur individuels ?



- CUSUM sur Ac_totaux montre des signaux indiquant une augmentation des % de positifs pendant l'utilisation des lots défectueux **mais aussi des signaux les années suivantes sur les mêmes périodes ?**
- CUSUM sur Anti_gB montre des signaux indiquant une augmentation des % positifs Anti_gB pendant l'utilisation des lots défectueux et suite au changement de cascade analytique **alors qu'on s'attendait à l'inverse !**
- Les données labo permettront la connaissance des lots de mélange
 - ➔ indicateurs plus fins (e.g. % de lots avec un positifs, % positifs sur mélange et sur individuels séparément)
 - ➔ indicateurs par kit

Conclusions



Expertise mais manque de formalisation,
d'instances et de procédures



Hétérogénéité
Ralentissement du système



Tour d'horizon UE → réactosurveillance pas facilement comparable entre pays



Construction d'un système complémentaire, basé sur la modélisation, en cours
de développement (travail long, cf )



→ Détecter au plus tôt défauts de performance des kits (+ évolution sanitaire)

Merci pour votre attention !

MERCI !

GDS & GDS France

Sophie MEMETEAU

Stephen VALAS & LNR IBR

LNR Brucellose, LBE, BVD et

Hypodermose

Sarah GALLIEN

Camélia BENABID

Natacha WORONOFF-REHN

Eric GUILLEMOT

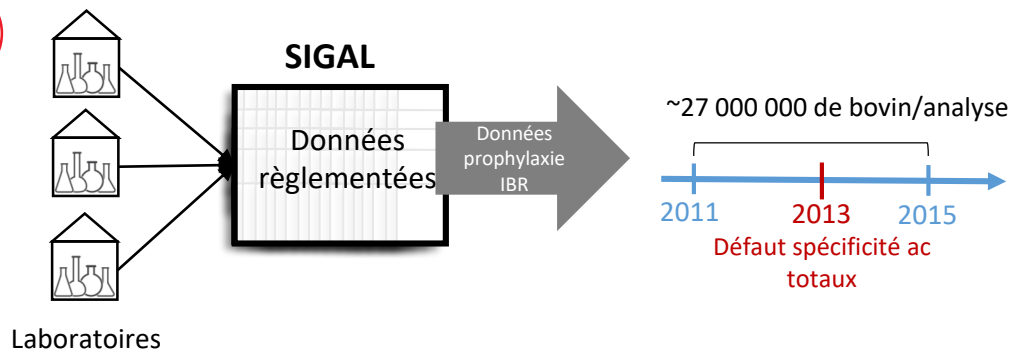
ADILVA

Laboratoires agréés IBR

Vétérinaires

DDecPP

Fabricants



- Informations sur les bovins analysés
- Résultats qualitatifs des analyses réalisées
- Informations sur les analyses réalisées

Date de prélèvement,
Statut confirmation,
Matrice d'analyse,
Anticorps,
Méthode appliquée,

Anomalies

Description de chaque variable

Appui ADILVA/LNR

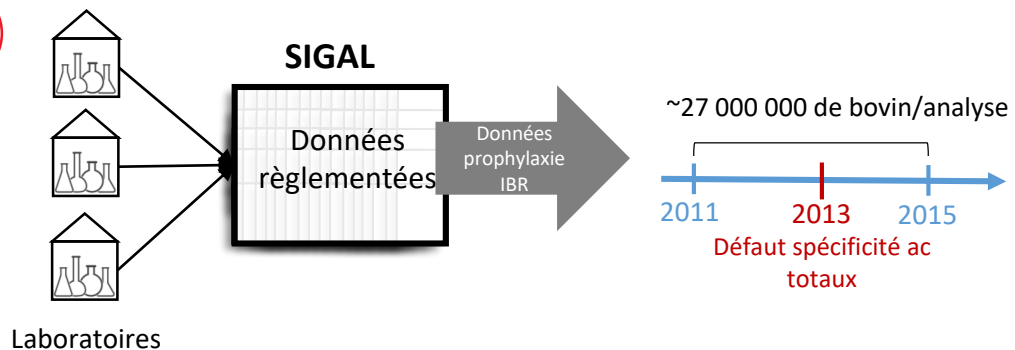
Traitement préliminaire des données

~3% Matrices aberrantes

Matriceanalyse	N
SER_MEL_BV - sérum - mélange bovin	23696620
SER_BV - sérum bovin	1680840
	773836
SG_BV - Sang bovin	536673
SG_OV - Sang ovin	2
PSGBV - Pool de sang bovin	246
FEC_BOV - Fèces bovin	113
SER_CP - sérum caprin	39
SER_MEL_CP - sérum - mélange caprin	141
	0
	1
	1
PSGOV - Pool de sang ovin	15
SER_MEL_OV - sérum - mélange ovin	395
LT_IND_BV - Lait individuel bovin	3

Suppression

Matriceanalyse	N
SER_MEL_BV - sérum - mélange bovin	23696620
SER_BV - sérum bovin	1680840
SG_BV - Sang bovin	536673



- Informations sur les bovins analysés
- Résultats qualitatifs des analyses réalisées
- Informations sur les analyses réalisées

Date de prélèvement,
Statut confirmation,
Matrice d'analyse,
Anticorps,
Méthode appliquée,

Anomalies

Description de chaque variable

Appui ADILVA/LNR

Traitement préliminaire des données

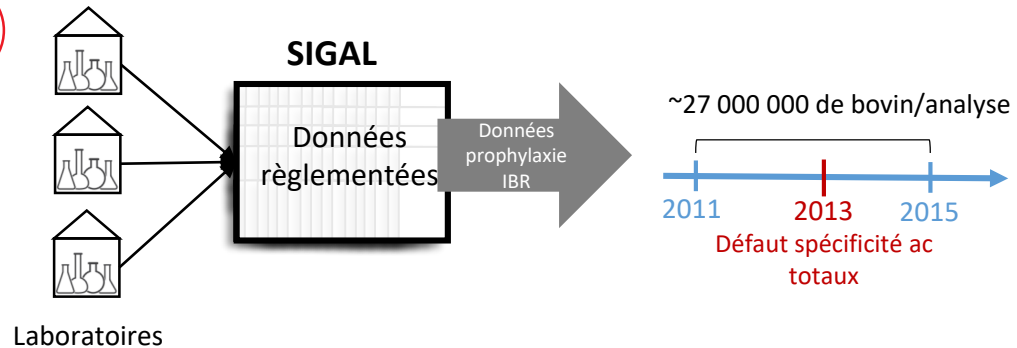
~20% Bovins/analyses sans analyte

Suppression
Matrices
aberrantes

Analyte	N
IBR_AC_TOT - IBR - Anticorps totaux	17690426
IBR_GB_AC - IBR - Anticorps anti gB	2943390
IBR_AC_NS - IBR - Anticorps non spécifié	5248818
	773836
ANAPRS - Analyte prescrit	1269
IBR_ACGE - IBR - Anticorps anti gE	31102
BRU_BV_AC - Brucellose bovine- Anticorps	73
HYPO_AC - Varron - Hypodermose - Anticorps	4
BVD_AC_P80 - BVD Maladie des muqueuses - Anticorps P80/125	1
PARATUBBV_AC - Paratuberculose bovine - Anticorps	2
LBE_AC - Leucose bovine enzootique - Anticorps	2
SER_BV - Sérum bovin	1
	1

Analyte	N
IBR_AC_TOT - IBR - Anticorps totaux	22425596
IBR_GB_AC - IBR - Anticorps anti gB	2943379
IBR_AC_NS - IBR - Anticorps non spécifié	512705
ANAPRS - Analyte prescrit	1269
IBR_ACGE - IBR - Anticorps anti gE	31102
BRU_BV_AC - Brucellose bovine- Anticorps	73
HYPO_AC - Varron - Hypodermose - Anticorps	4
BVD_AC_P80 - BVD Maladie des muqueuses - Anticorps P80/125	1
PARATUBBV_AC - Paratuberculose bovine - Anticorps	2
LBE_AC - Leucose bovine enzootique - Anticorps	2

Croisement avec
d'autres variable



- Informations sur les bovins analysés
- Résultats qualitatifs des analyses réalisées
- Informations sur les analyses réalisées

Date de prélèvement,
Statut confirmation,
Matrice d'analyse,
Anticorps,
Méthode appliquée,

Anomalies

Description de chaque variable

Appui ADILVA/LNR

Traitement préliminaire des données

~20% Bovins/analyses avec analyte non spécifié

Matriceanalyse	Analyte	Confirmation	Décision Analyte
Sérum de mélange	Non spécifié	N	Ac totaux
Sérum mélange	Non spécifié	O	Suppression observation
Sérum individuel	Non spécifié	N	Suppression observation
Autre	Non spécifié	O/N	Suppression observation

Analyte	N
IBR_AC_TOT - IBR - Anticorps totaux	22669448
IBR_GB_AC - IBR - Anticorps anti gB	2943379
IBR_AC_NS - IBR - Anticorps non spécifié	268853

Introduction

Evaluation OASIS

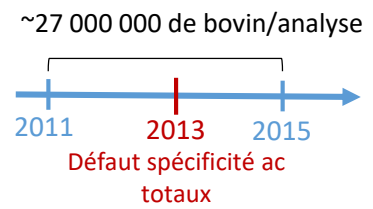
Tour d'horizon UE

Système complémentaire

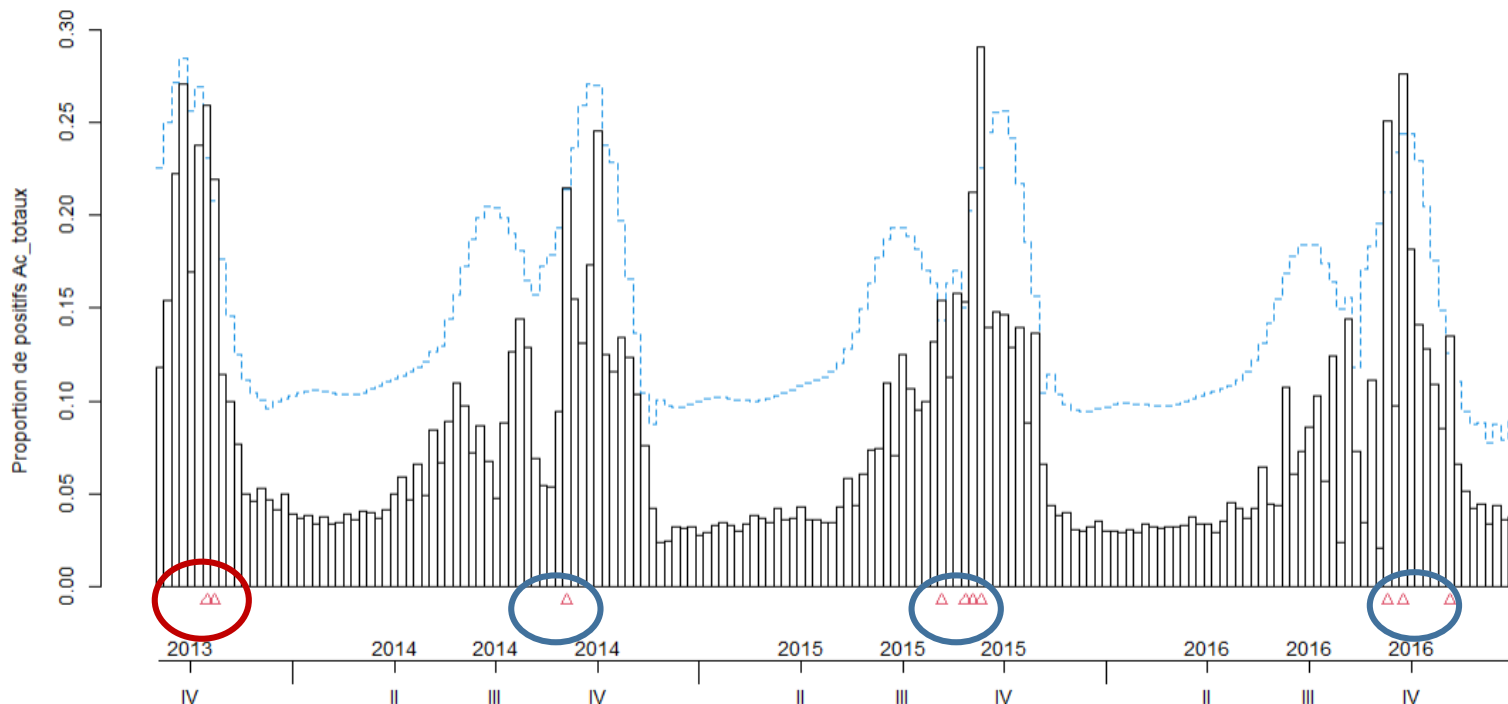
Conclusion

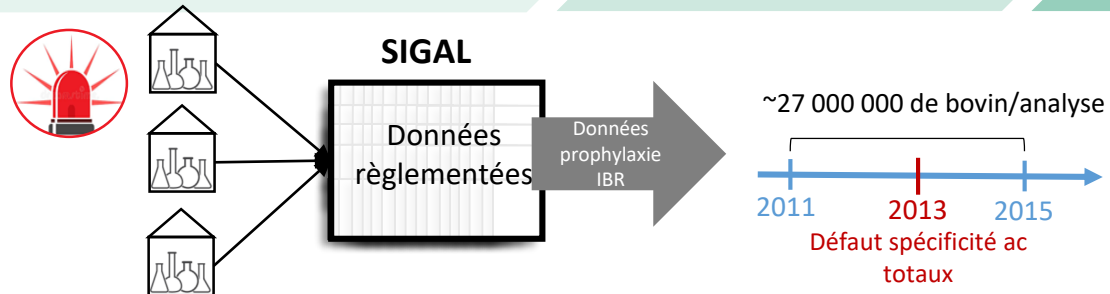


SIGAL

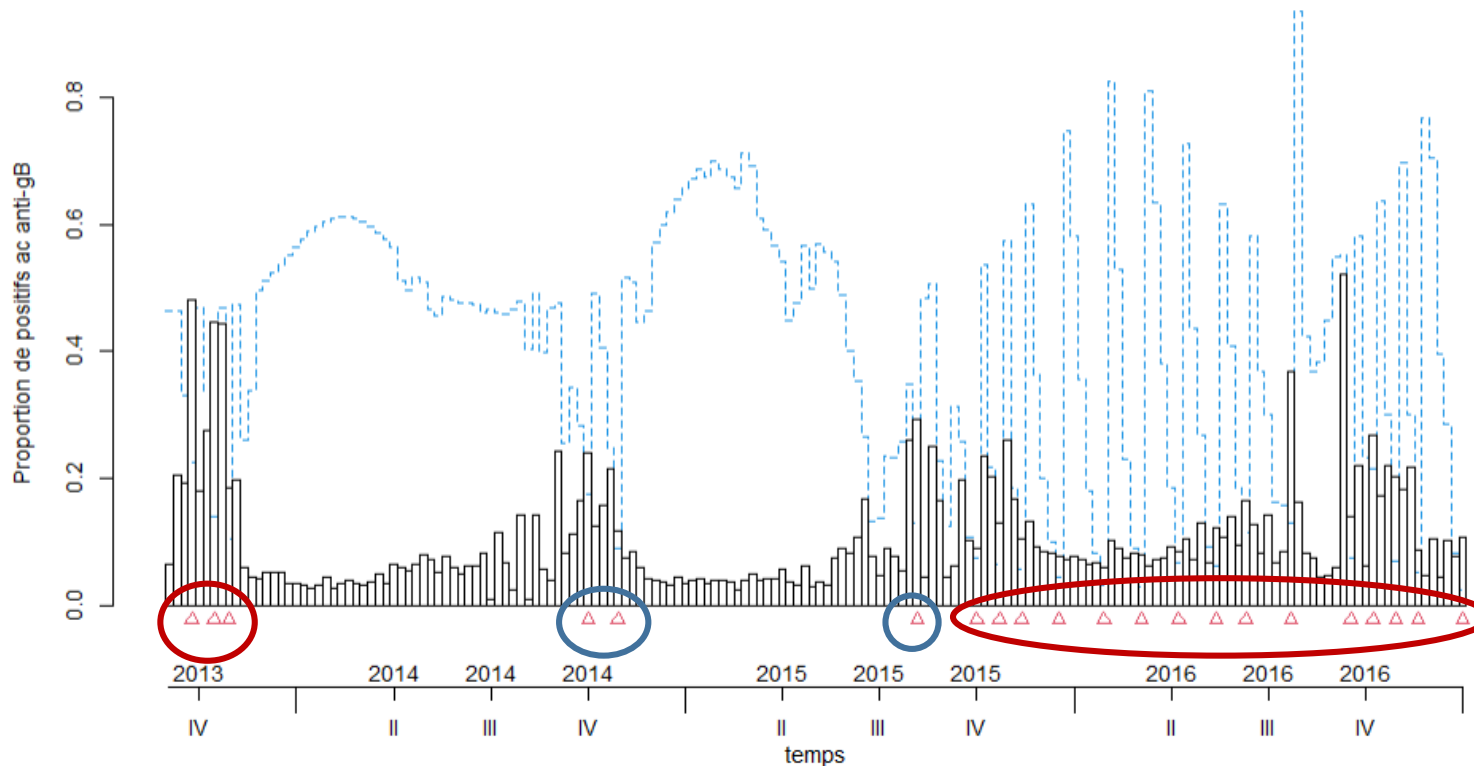


CUSUM pour une augmentation de proportion des positifs en Ac_totaux






CUSUM pour une augmentation de proportion de positifs en anti-gB



SUPPLEMENTARIES

2) Définition de suspicion d'incident

- Catégorisation des incidents par le comité scientifique et technique  BUT : harmoniser la remontée des alertes, faciliter la décision des acteurs quant à la nécessité de générer ou non une alerte et accélérer ces remontées

3) Procédure de déclaration et de suivi des incidents

- Fiches de déclaration remplies par les acteurs de terrain et envoyées aux animateurs
- BDD centrale des incidents pour les animateurs
- Suivi de l'incident tenu à jour par l'équipe d'investigation
- Animateurs responsables de la diffusion de l'information
- MyCC pour renforcer la réactosurveillance en centralisant les données laboratoires (cartes de contrôle)

SUPPLEMENTARIES

4) Formation et information / sensibilisation en réactosurveillance

- GDS France informerait les agents des GDS, notamment les nouveaux arrivants
- Les LNRs sensibiliseraient les DD(ec)PPs et des représentants des laboratoires qui joueraient le rôle de référents de réactosurveillance
- Le SIMV informerait et sensibiliserait régulièrement les fabricants sur le fonctionnement du système de réactosurveillance et sur leur rôle d'interlocuteurs et de relai des alertes qu'ils perçoivent, notamment auprès des LNR

SUPPLEMENTARIES

5) Restitution et retour d'information


- Restitution des anomalies notamment sous forme de réunions, en fonction du type d'anomalie et du mode d'investigation. Peut se faire à différents échelons
- Restitution du fonctionnement du réseau : Bilan + restitution à l'ensemble des échelons

SUPPLEMENTARIES

5) Restitution et retour d'information

- Restitution des anomalies notamment sous forme de réunions, en fonction du type d'anomalie et du mode d'investigation. Peut se faire à différents échelons
- Restitution du fonctionnement du réseau : Bilan + restitution à l'ensemble des échelons

6) Moyens financiers

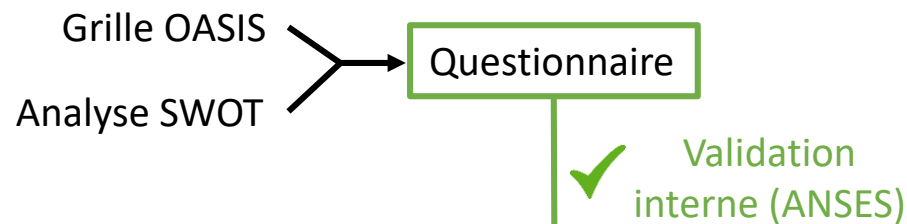
- Fonds dédiés, si possible. Sinon, sur ressources propres mais limitées
- 
- ```
graph LR; A[Fonds dédiés, si possible. Sinon, sur ressources propres mais limitées] --> B[Exhaustivité]; A --> C[Rapidité]; A --> D[Investigation];
```



## Objet d'un stage ISPV entre avril 2022 et juillet 2022

### Analyse SWOT globales

#### Enquête sur la réactosurveillance en Europe



Diffusion du questionnaire (25 pays)  
Cible : LR IBR & brucellose + services vétérinaires

RESULTATS

INTERNE

#### ATOUS

##### Forces

- Management à l'échelon central
- Circulation de l'information entre les différents acteurs
- Outils de diagnostic

#### INCONVENIENTS

##### Faiblesses

- Difficultés de recrutement à l'échelon local
- Ressources financières

EXTERNE

#### Opportunités

Ressources humaines

#### Menaces

Age des vétérinaires

#### Entretiens

Cible : pays les + avancés et disponibles + Guide d'entretien basé sur les réponses à l'enquête

Introduction

Evaluation OASIS

Tour d'horizon UE

Système complémentaire

Conclusion



Laboratoires

**SIGAL**



Données prophylaxie IBR

**Algorithme de détection d'anomalie**

**Algorithme CUSUM**

**BUT : détection précoce du changement de distribution**

Données de comptage

Prise en compte des fluctuations temporelles

Bon outil de surveillance épidémiologique

Régression binomiale négative

Permet de détecter les dérives

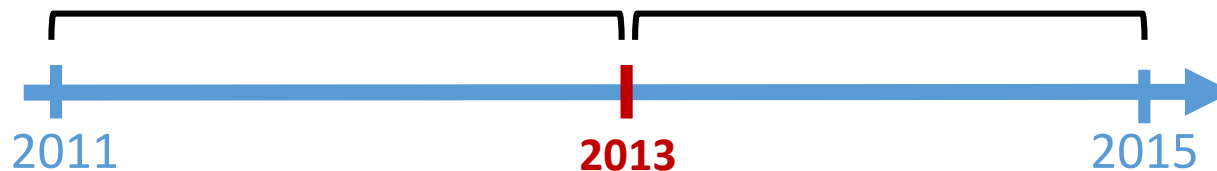
Période sous contrôle

Modèle ajusté sans anomalie

Période de surveillance

$\Sigma$  des ratios de vraisemblance à chaque pas de temps

$\Sigma > \text{seuil}$  →



Défaut spécificité ac totaux



## Méthode OASIS

- Evaluation semi-quantitative du fonctionnement, de l'organisation et de la qualité d'un système de surveillance (méthode publiée en 2011)
- Cadre détaillé et standardisé reposant sur 3 étapes clefs
- Cinq maladies considérées dans l'évaluation : IBR, BVD, brucellose, hypodermose, leucose bovine enzootique

### Recueil des données



#### Equipe d'évaluation

Sophie Memeteau (AFSE –  
GDS France)  
Jean-Philippe Amat (ANSES)  
Maïssane Chikh (ANSES –  
GDS France)

### 23 entretiens au total



#### Catégorie d'acteurs entendus

**Pas entendus**

**DGAL**

LNRs

GDS France

GDS/FRGDS

Labos agréés sang et lait

Vétérinaires

Fabricant

ADILVA

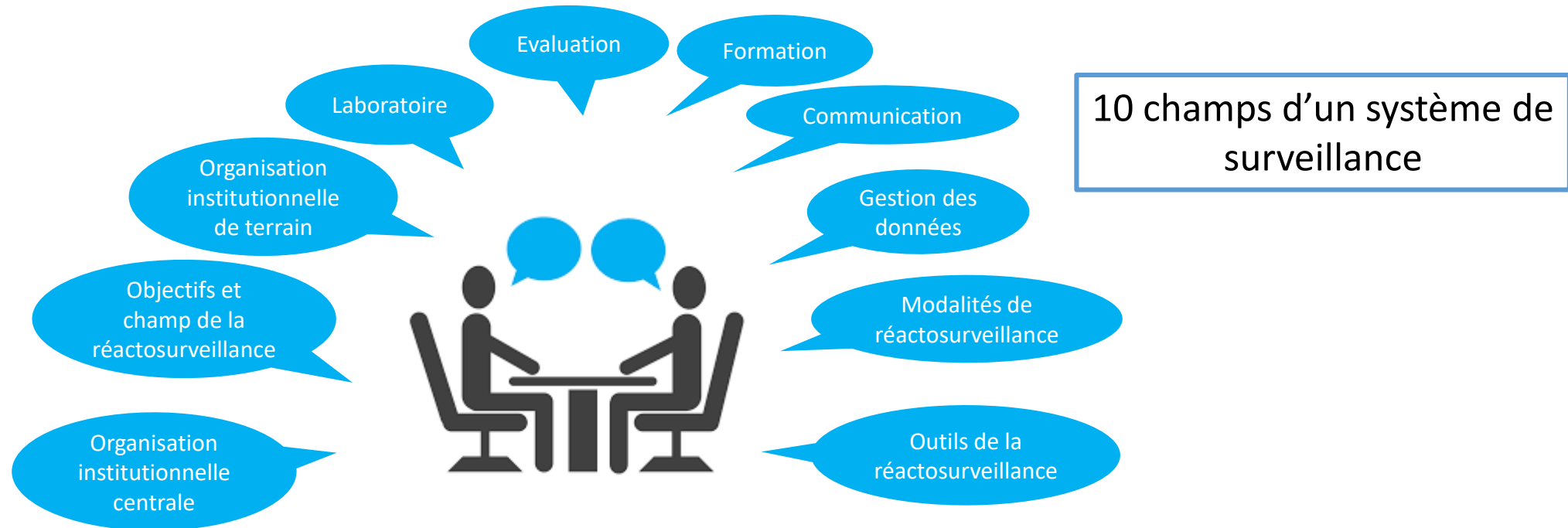
DD(ec)PP



## Méthode OASIS

- Evaluation semi-quantitative du fonctionnement, de l'organisation et de la qualité d'un système de surveillance (méthode publiée en 2011)
- Cadre détaillé et standardisé reposant sur 3 étapes clefs
- Cinq maladies considérées dans l'évaluation : IBR, BVD, brucellose, hypodermose, leucose bovine enzootique

### Recueil des données





## Méthode OASIS

- Evaluation semi-quantitative du fonctionnement, de l'organisation et de la qualité d'un système de surveillance (méthode publiée en 2011)
- Cadre détaillé et standardisé reposant sur 3 étapes clefs
- Cinq maladies considérées dans l'évaluation : IBR, BVD, brucellose, hypodermose, leucose bovine enzootique

### Notation collégiale



### Equipe de notation : 10 membres

- Equipe d'évaluation OASIS
- GDS France
- FRGDS
- ADILVA
- DSP ANSES
- LNRs
- SIMV

- Equipe de notation composée des différents acteurs impliqués
- Journée de notation d'une grille de 78 critères **adaptés à la réactosurveillance**

### Grille de notation:

| Sections et questions                                                    | Note (0 à 3) ou SD | Commentaires |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------|
| <i>Section 1: Objectifs et champ de la réactosurveillance</i>            |                    |              |
| 1.1 Pertinence des objectifs de réactosurveillance                       |                    |              |
| 1.2 Niveau de détail, de précision et de formalisation des objectifs     |                    |              |
| 1.3 Prise en compte de l'attente des partenaires                         |                    |              |
| 1.4 Cohérence des incidents surveillés avec les outils mis sur le marché |                    |              |
|                                                                          | <b>Total</b>       |              |
|                                                                          | <b>Sur</b>         |              |
| <b>Commentaire / recommandation générale</b>                             |                    |              |