

**Rapport d'évaluation des bénéfices et des
risques liés aux dispositifs médicaux d'aphérèse**

| | |
|---|-----------|
| 1. Eléments de contexte | 3 |
| 1.1. Historique..... | 3 |
| 1.2. Rappel sur l'aphérèse et ses acteurs | 3 |
| 1.3. Normes et référentiels applicables aux dispositifs d'aphérèse..... | 4 |
| 1.4. Création d'un comité scientifique spécialisé temporaire..... | 5 |
| 2. Evaluation des bénéfices de l'aphérèse | 5 |
| 2.1. Place de l'Aphérèse dans les dons de sang en France | 5 |
| 2.2. Existence d'alternatives | 6 |
| 2.3. Bénéfices des procédures d'aphérèse | 7 |
| 2.4. Procédures d'aphérèse dans le monde | 8 |
| 3. Evaluation des risques particuliers liés aux procédures d'aphérèse | 9 |
| 3.1. Comparaison des technologies des différentes machines d'aphérèse au regard du risque particulière..... | 9 |
| 3.2. Généralités sur la contamination particulière dans les circuits d'aphérèse..... | 10 |
| 3.3. Description des différentes études menées pour quantifier et caractériser la libération de particules au cours des procédures d'aphérèse | 11 |
| 3.3.1. Etude réalisée par l'ANSM | 11 |
| 3.3.2. Etude de l'EFS sur l'analyse de différents produits sanguins récoltés dans le cadre de procédures d'aphérèse | 12 |
| 3.3.3. Résultats des mesures réalisées par les fabricants | 12 |
| 3.3.4. Autres données de vigilance | 13 |
| 3.4. Evaluation des risques..... | 13 |
| 3.4.1. Risques liés à la présence de particules de grande taille, visibles | 13 |
| 3.4.2. Risques liés à la présence de particules de petite taille ou non visibles..... | 14 |
| 4. Synthèse de la balance Bénéfice – Risques | 15 |

1. Éléments de contexte

1.1. Historique

En 2010-2011, 18 cas de matériovigilance ont été déclarés relatifs à la présence de particules noires visibles à l'œil nu dans des circuits d'aphérèse. Tous ces cas impliquaient des matériels de la société Haemonetics. Des cas semblables avaient été simultanément identifiés dans d'autres pays de l'Union européenne. Les investigations alors conduites avaient conclu à la responsabilité d'un lot défectueux de bols de centrifugation des dispositifs d'aphérèse. Ces bols, trop courts, pouvaient générer des vibrations, entraînant la détérioration d'un joint tournant du dispositif de centrifugation des machines d'aphérèse MCS+ ou PCS2. Ces incidents avaient motivé le retrait des dispositifs médicaux à usage unique impliqués et leur remplacement.

Si deux cas ont été rapportés en 2014 (impliquant toujours des matériels de la société Haemonetics), aucun nouveau cas n'a été cependant notifié en 2015 et 2016.

L'ANSM a reçu 11 nouveaux signalements externes en 2017 indiquant des dysfonctionnements multiples concernant l'utilisation de dispositifs médicaux d'aphérèse de la société Haemonetics. Les cas de matériovigilance déclarés font état de la présence de particules noires visibles à l'œil nu dans les circuits d'aphérèse. Ces incidents étaient associés parfois à un bruit ou à une vibration anormale du bol de centrifugation de la machine (systèmes PCS2 et MCS+).

Deux autres cas ont été déclarés concernant des matériels de la société Terumo.

Parallèlement à cela, en 2016 et 2017, deux lanceurs d'alerte ont également informé l'ANSM de la possible contamination particulaire des produits sanguins obtenus par aphérèse lors de l'utilisation de dispositifs d'aphérèse de la société Haemonetics. Ces éléments ont été relayés par la suite par la presse.

Au regard de ces différents signaux, l'ANSM a décidé de se saisir de ce sujet et d'investiguer les différents systèmes d'aphérèse mis sur le marché en tant que dispositif médical susceptibles de libérer des particules.

1.2. Rappel sur l'aphérèse et ses acteurs

Pour rappel, l'aphérèse est une technique de prélèvement, sur un donneur, de certains composants sanguins par circulation extracorporelle du sang du donneur. Les composants que l'on souhaite prélever sont séparés par centrifugation et stockés, tandis que les composants non prélevés sont réinjectés au donneur. Plusieurs cycles consécutifs de prélèvement et de retour au donneur sont généralement nécessaires pour obtenir suffisamment de produits sanguins dans une même procédure.

Les formes les plus courantes de don d'aphérèse sont la plasmaphérèse (prélèvement de plasma) et la cytaphérèse (prélèvement de plaquettes ou de globules rouges).

Ces procédures d'aphérèse sont réalisées par les établissements de transfusion sanguine français (EFS). Elles nécessitent l'utilisation d'une machine d'aphérèse, ainsi que d'un dispositif médical à usage unique (DMU) qui va être placé sur la machine pour permettre le prélèvement, la séparation et l'obtention finale du produit sanguin désiré.

Les produits sanguins issus de procédures d'aphérèse sont délivrés au patient après déleucocytation. Le plasma issu de procédure d'aphérèse peut également être destiné à la fabrication de médicaments dérivés du sang par fractionnement.

Les différents acteurs de l'aphérèse sont au nombre de 4 :

- les fabricants de dispositifs médicaux d'aphérèse et des DMU associés,
- l'ANSM en tant qu'autorité de contrôle de ces dispositifs sur le marché français,

- l'Établissement Français du Sang (EFS), établissement public d'état dont la mission première est de préparer et fournir aux établissements de santé les produits sanguins labiles¹ (PSL) dont les malades ont besoin. L'EFS a, au niveau français, le monopole du prélèvement, de la préparation, de la qualification biologique et de la distribution aux établissements de santé des produits sanguins labiles,
- le Centre de Transfusion sanguine des armées (CTSA) dont le rôle, à l'instar de l'EFS, est de préparer et fournir des PSL aux forces armées sur le territoire français et en opérations extérieures.

Parmi les différents fabricants identifiés, seules les sociétés Terumo, Fresenius et Haemonetics, fabriquent et mettent sur le marché des dispositifs médicaux utilisés pour l'aphérèse en France.

A noter que les dispositifs d'aphérèse de la société Haemonetics sont majoritairement représentés dans le parc machines, allant parfois jusqu'à 100% des machines disponibles dans certains centres.

1.3. Normes et référentiels applicables aux dispositifs d'aphérèse

Les dispositifs d'aphérèse sont des dispositifs médicaux, et à ce titre, ils doivent respecter les exigences de la Directive 93/42/CEE. Les exigences essentielles 1, 2, 7.1, 7.2, 7.5 précisent en particulier les exigences en lien avec la gestion des risques particuliers, (tant sur le plan du nombre de particules que sur le plan toxicologique).

Il existe plusieurs référentiels qui peuvent également être utilisés :

La norme ISO 3826-4 : 2015 est un référentiel harmonisé publié dans la liste des référentiels harmonisés du Journal Officiel du 13 mai 2016. Cette norme peut être utilisée pour démontrer la conformité des DMU d'aphérèse à la Directive Européenne 93/42/EEC et s'intitule « Poches en plastique souple pour le sang et les composants du sang. Partie 4 – Systèmes de poches d'aphérèse pour le sang avec accessoire intégrés ».

Les exigences concernant la contamination particulaire (en nombre de particules) pour les dispositifs médicaux d'aphérèse sont décrites dans un paragraphe spécifique (6.2.11) et indiquent en particulier que les référentiels des Pharmacopées peuvent être utilisés.

La Pharmacopée Européenne

- **Chapitre 2.9.19 : Contamination particulaire : particules non visibles** qui s'applique aux préparations injectables et aux préparations pour perfusion.
Les critères applicables pour l'évaluation des récipients de contenance nominale supérieure à 100 mL sont : « *La préparation satisfait à l'essai si le nombre moyen de particules présentes dans les unités examinées n'est pas supérieur à 25 par millilitre pour les particules de taille supérieure ou égale à 10 µm et à 3 par millilitre pour les particules de taille supérieure ou égale à 25 µm* ».
- **Chapitre 2.9.20 : Contamination particulaire : particules visibles** qui s'applique aux préparations injectables et aux préparations pour perfusion.
Le texte de la Pharmacopée Européenne indique une « *évaluation visuelle de la qualité des solutions parentérales en ce qui concerne les particules visibles* ».

Il est également possible d'utiliser la Pharmacopée US <788> dont les critères sont similaires à ceux de la Pharmacopée Européenne (critères harmonisés entre les Pharmacopées).

¹ Les produits sanguins labiles sont des produits issus du sang d'un donneur, destinés à être transfusés à un patient. Il s'agit notamment du sang total, du plasma et des plaquettes.

1.4. Création d'un comité scientifique spécialisé temporaire

Dans ce contexte et dans le cadre des investigations menées par l'ANSM sur les dispositifs d'aphérèse, l'ANSM a décidé de créer un comité scientifique spécialisé temporaire (CSST).

Ce CSST, par décision du 20 juin 2017, a été chargé de donner un avis sur la conception des différents automates d'aphérèse mis sur le marché en France ainsi que sur les risques associés tant pour les donneurs que pour les receveurs de produits sanguins labiles. La problématique de la libération potentielle de particules par ces dispositifs y a ainsi été spécifiquement abordée².

Dans ce contexte, l'avis du CSST s'est fondé sur les éléments suivants :

- La description du fonctionnement technique des différents systèmes d'aphérèse complété par une visite au sein d'un EFS pour appréhender les machines dans leur environnement ;
- Les éléments techniques fournis par les fabricants au regard de la libération potentielle de particules issues de leur conception, analyses de risques afférentes, autres études etc. ;
- L'audition des différents acteurs (lanceurs d'alerte, fabricant (Haemonetics), EFS, ANSM) ;
- Les résultats des investigations réalisées par l'EFS et l'ANSM.

2. Evaluation des bénéfices de l'aphérèse

2.1. Place de l'Aphérèse dans les dons de sang en France

En 2016, 3 135 906 produits sanguins labiles (PSL) ont été cédés :

- 80 % de concentrés de globules rouges (CGR) ;
- 9,8 % de concentrés de plaquettes (CP) ;
- 10,1 % de plasmas thérapeutiques.

Ces PSL sont issus de 2 887 487 prélèvements (**2 876 062 dons**) prélevés chez 1 597 458 donneurs. Les prélèvements sont constitués pour 84,7 % de dons de sang total et pour **15,3 % de dons d'aphérèse**. Ces produits ont été transfusés à **520 591** patients en 2016.

En 2016, **443 038** dons par aphaérèse ont été collectés selon différentes procédures :

| Type d'aphérèse | Nombre de procédures réalisées en 2016 | % par rapport aux dons totaux |
|---|--|-------------------------------|
| Aphérèse simple plasma | 331 040 | 11.5% |
| Aphérèse simple plaquettes | 3 840 | 0,13 % |
| Aphérèse simple globules rouges | 1 | <0,01 % |
| Aphérèse simple granulocytes | 143 | <0,01 % |
| Aphérèse combinée plasma / plaquettes | 104 344 | 3,61 % |
| Aphérèse combinée plasma / globules rouges | 0 | 0.00 % |
| Aphérèse combinée plaquettes / globules rouges | 147 | <0,01 % |
| Aphérèse combinée plasma / plaquettes / globules rouges | 3 523 | 0,12 % |
| Total Aphérèse | 443038 | 15.3% |

² A noter que la problématique des substances relarguées par les plastifiants des DMU évoquée par les experts ne relève pas de la mission propre du CSST dans le cas présent.

L'obtention du plasma dit « simple » constitue la majorité des prélèvements d'aphérèse (11,5 %), suivi de l'aphérèse combinée de plasma et de plaquettes.

| Type de don | Nombre de procédures réalisées en 2014 | Nombre de procédures réalisées en 2015 | Nombre de procédures réalisées en 2016 | Variation 2014/2015 | Variation 2015/2016 |
|----------------------------|--|--|--|---------------------|---------------------|
| Sang total | 2532137 | 2 552 998 | 2 444 449 | +0,82% | -4,2% |
| Aphérèse dont | 294575 | 396 319 | 443 038 | +35,6% | + 11,8% |
| Aphérèse simple plasma | 164099 | 274 874 | 331 040 | 67,5% | + 20,4% |
| Aphérèse simple plaquettes | 5006 | 4 483 | 3 840 | (-)10,4% | -14,3% |
| Total | 2 826 712 | 2 949 317 | 2 887 487 | - | - |

D'une façon générale, les prélèvements d'aphérèse en France n'ont eu de cesse d'augmenter ces dernières années et sont en constante évolution. Ainsi, si on observe une augmentation des prélèvements d'aphérèse de + de 35,6% entre 2014 et 2015³ en lien avec la demande du LFB (laboratoire français de fractionnement) pour l'obtention de médicaments dérivés du sang, on remarque qu'en 2016 la tendance se poursuit, passant à +11,8% de prélèvements dans ce domaine⁴. Ces éléments sont également confirmés lorsque l'on compare la distribution des prélèvements par type de don entre cette même période de 2014 à 2016 : passant respectivement de 10,4%, à 13,4% puis 15,3% des prélèvements au regard des dons de sang total effectués.

La majorité des procédures d'aphérèse est de ce fait réalisée pour obtenir du plasma, exclusivement collecté sur des dispositifs médicaux comme par exemples PCS2, MCS+ de la société Haemonetics, Autophéresis C ou bien Amicus de la société Fresenius ainsi que sur la machine Trima Accel de Terumo. Le plasma est ensuite utilisé soit pour fractionnement pour la fabrication de médicaments dérivés du sang (albumine, facteurs de coagulation, immunoglobulines), soit dans un but thérapeutique après déleucocytation pour transfusion.

2.2. Existence d'alternatives

Comme dans la plupart des pays européens collectant du sang non rémunéré, la production de plasma provient principalement du plasma issu de dons de sang total. Le complément est issu de plasma d'aphérèse. Les volumes prélevés en sang total dépendent principalement des besoins en concentrés de globules rouges. Or ces besoins croissent moins vite que les besoins totaux en plasma, ce qui nécessite de recourir de façon accrue au plasma d'aphérèse.

La tendance actuelle à une consommation rapidement croissante de médicaments dérivés du sang se traduit par un besoin de développement important de la plasmaphérèse : ce procédé a fourni 90% de la croissance de la collecte mondiale de plasma au cours des dix dernières années. En effet, la demande en produits sanguins labiles ne suit pas le même rythme de croissance et il n'est pas souhaitable de promouvoir le don de sang total au-delà de cette demande : susciter un prélèvement excédentaire de globules rouges (ressource particulièrement rare et lentement renouvelable) simplement pour obtenir le plasma correspondant serait aberrant.

³ Données issues des rapports d'activités hémovigilance 2014 et 2015

⁴ Données issues du rapport d'activité Hémovigilance 2016 (non publié à ce jour)

Le recours à du sang non rémunéré est un principe affiché par la plupart des pays membres du conseil de l'Europe et est également prôné par l'organisation mondiale de la santé. Ceci est globalement vérifié s'agissant de plasma issu du don de sang total. La pratique est inverse pour le plasma issu d'aphérèse : le plasma non rémunéré représente moins de 20% du plasma utilisé pour les médicaments dérivés du sang dans le monde.

Ainsi, la majorité du plasma mondial pour fractionnement est issue d'aphérèse et de dons rémunérés. Si la plasmaphérèse en France était supprimée, la non-autosuffisance nationale sera encore plus aggravée. Il serait alors nécessaire de recourir à des plasmas prélevés à l'étranger provenant de donneurs rémunérés.

2.3. Bénéfices des procédures d'aphérèse

L'aphérèse via les machines d'aphérèse est une procédure utilisée depuis les années 1980. Elle a révolutionné l'obtention des PSL, en apportant un progrès considérable au plan technique par l'automatisation des procédés. Les bénéfices thérapeutiques qui en découlent sont majeurs :

La séparation des composants du sang permet d'obtenir notamment 3 types de produits : le plasma, les concentrés de globules rouges (CGR), le mélange de concentré de plaquettes.

Si les globules rouges ou hématies ont pour rôle d'apporter l'oxygène des poumons aux tissus permettant par la même de contribuer au bon fonctionnement de l'organisme, les plaquettes interviennent pour prévenir ou stopper les hémorragies. Elles sont prélevées chez un donneur à partir de son sang par un séparateur d'aphérèse qui lui restitue en fin de procédure son sang appauvri en plaquettes. Cette technique permet de prélever la quantité nécessaire de plaquettes pour traiter un seul patient. Par ailleurs, les plaquettes se régénèrent plus rapidement que le sang total, en quelques heures, ce qui permet de faire plus de dons (cf ci-dessous).

Le plasma, quand à lui contient des protéines d'un intérêt thérapeutique majeur pour de nombreux malades. On distingue 2 types de plasma :

- 1) Le plasma thérapeutique utilisé pour les transfusions chez des patients (généralement du plasma sécurisé par quarantaine ou viro atténué par Amotosalen) : celui-ci a fait l'objet d'une réactualisation des recommandations de l'ANSM et de l'HAS concernant ses indications thérapeutiques⁵ ;
- 2) Le plasma utilisé en tant que matière première pour fractionnement permettant l'obtention de médicaments dérivés du sang (albumine, facteurs de coagulation, immunoglobulines...).

Les indications thérapeutiques de ces PSL sont les suivantes :

- 1) En cas de Maladies du sang (thalassémies et drépanocytoses) et les cancers (leucémies et lymphomes).
La transfusion de plaquettes et de globules rouges s'impose chez des patients présentant un déficit de production de cellules sanguines lors de leucémies ou suite à des chimiothérapies. Pour les personnes atteintes de thalassémie et de drépanocytose, se traduisant par une anémie, les transfusions sont nécessaires tout au long de la vie.
- 2) En cas d'hémorragies chirurgicales et obstétricales

Afin de stopper une hémorragie ayant eu lieu au décours d'une intervention chirurgicale ou lors d'un accouchement, la transfusion de PSL peut s'avérer nécessaire.

⁵ Recommandations sur la transfusion de plasma thérapeutique : Produits, indications - Actualisation 2012. HAS & ANSM juin 2012

Le plasma (thérapeutique ou pour fractionnement en tant que médicament dérivé du sang), les plaquettes, les concentrés de globules rouges constituent ainsi des produits de transfusion indispensables dans certaines situations pouvant engager le pronostic vital du malade en cas d'hémorragies, d'interventions chirurgicales ou de maladies sanguines (polytraumatisés, grands brûlés, hémophiles, enfants immunodéprimés...).

Au-delà des intérêts thérapeutiques décrits ci-dessus, les avantages des procédures d'aphérèse sont nombreux :

- l'automatisation des procédés permet d'obtenir une standardisation des PSL, contrôlés unitairement ;
- l'automatisation des procédés permet d'obtenir un gain de temps sur les étapes de préparation qui sont réduites d'une part ainsi que sur la durée du don d'autre part ;
- la collecte de volumes plus importants sur des produits sanguins ciblés : en effet, à titre d'exemple, un donneur peut faire jusqu'à 24 dons d'aphérèse (plasma simple) contre 6 dons maximum de sang total par année pour les hommes (4 pour les femmes), l'intervalle entre 2 dons de plasma simple étant de 2 semaines seulement versus 8 semaines pour les dons de sang total. En ce qui concerne le don de plaquettes, un donneur peut réaliser jusqu'à 12 dons par an (hommes et femmes), l'intervalle minimum entre 2 dons de plaquettes étant de 4 semaines ;
- un meilleur rendement d'obtention des PSL ;
- par les dons combinés, c'est-à-dire l'obtention de plusieurs produits sanguins simultanément au cours de la procédure (par exemple, plasma/plaquette), une adaptabilité en fonction des besoins sanitaires et une seule qualification biologique pour les 2 produits (même si le don est plus long) ;
- une diminution du risque transfusionnel : l'aphérèse permet en effet d'éviter de pooler différents PSL à partir de dons issus de plusieurs donneurs, ce qui limite les risques transfusionnels.

En conséquence, les dons d'aphérèse contribuent de ce fait à couvrir les besoins en produits sanguins labiles dans des indications thérapeutiques majeures. Depuis les années 1980, la mise en place de séparateurs et/ou machines d'aphérèse, par la mécanisation et l'informatisation des procédés a contribué à une évolution réelle de l'aphérèse.

2.4. Procédures d'aphérèse dans le monde

En 2013, le nombre de dons de sang (sang total et aphaérèse) s'élevait à 112,5 millions sur 180 pays, dont 100,6 millions de dons de sang total et 11,9 millions de dons par aphaérèse.

En 2014, le volume global de plasma pour fractionnement était de 45 millions de litres (36,2 millions de litres de plasma d'aphérèse + 8,7 millions de plasma issu de dons de sang total). En parallèle il a été constaté une augmentation annuelle des besoins d'environ 8%. Ces dons ne suffisent pas pour l'autosuffisance mondiale, et a fortiori européenne en plasma. Cette même année, la source de plasma pour fractionnement est essentiellement américaine (USA).

En 2015, l'Europe a produit 6,8 millions de litres soit en diminution de 2% par rapport à 2014 (2,4 millions de procédures d'aphérèse et 4,4 millions de dons de sang total). En revanche, les Etats-Unis ont produit 28 millions de litres (26 millions de procédures d'aphérèse et 2 millions de dons de sang total). Ceci s'explique par la rémunération des donneurs aux Etats-Unis pour les procédures d'aphérèse pour l'obtention de plasma pour fractionnement. Par ailleurs, les dons sont possibles toutes les semaines et jusqu'à 900 mL par don.

3. Evaluation des risques particuliers liés aux procédures d'aphérèse

3.1. Comparaison des technologies des différentes machines d'aphérèse au regard du risque particulière

Le tableau ci-dessous recense les différentes machines d'aphérèse sur le marché français et leur conception au regard de leur capacité potentielle à libérer des particules :

| Automate | PCS2 | MCS+ | | AMICUS | Autopheresis-C | TRIMA-ACCEL |
|---|---|---|--------------------------|----------------------|---|----------------------|
| Fabricant | Haemonetics | Haemonetics | | Fresenius | Fresenius | Terumo |
| Référence dispositif (DMU) | 782HS-P-SL | 782HSP-SL | 999FFP-SL et 998CF-FP-SL | D4R2305 | D4R2207 | 82383 |
| Type aphérèse | Plasma seul | Plasma seul | Combiné CPA + plasma | Combiné CPA + plasma | Plasma seul | Combiné CPA + plasma |
| Réponse des fabricants sur les éléments en rotation/frottement susceptibles de libérer des particules | Joint rotatif (en céramique sur résine phénoplaste) | Joint rotatif (en céramique sur résine phénoplaste) | | NA | Pivot, bague d'étanchéité et œillet en contact avec les PSL | NA |
| Parts de marché en France (DMU) en 2016 | 51% | | | 36% | | 13% |

NA = non applicable ; CPA = concentré plaquettaire issu d'aphérèse

Parmi les 3 fabricants identifiés, il apparaît que seuls les systèmes d'aphérèse comprenant un élément tournant de centrifugation sont susceptibles de libérer des particules provenant de l'usure des pièces en frottement :

- les DMU des systèmes PCS2 et MCS+ de la société Haemonetics,
- les DMU D4R2205 associés à la machine Autopheresis-C de la société Fresenius.

En ce qui concerne les systèmes de la société Haemonetics PCS2 et MCS+, le système de centrifugation comporte un bol constitué lui-même d'une partie stationnaire et d'une partie mise en rotation. Un joint tournant céramique, est maintenu en contact avec un second joint en résine phénoplaste (appelé joint phénolique carbone par le fabricant). Ce système implique la formation de particules d'usure, issue des 2 joints (et principalement du moins résistant, celui en résine phénoplaste) ainsi que la possibilité de leur libération éventuelle dans les PSL circulants en cas de dysfonctionnement.

En ce qui concerne la société Fresenius, celle-ci a indiqué que le dispositif à usage unique D4R2205 installé sur la machine Autopheresis-C comprend un système rotatif en contact avec les PSL constitué notamment d'un pivot en polyarylsulfone, d'une bague d'étanchéité en fluoropolymère (FKM) et d'un œillet en acier inoxydable. La libération de particules par le composant rotatif (en particulier lors de frottement entre le pivot et l'œillet) est théoriquement possible même si le contact avec les fluides sanguins est plus éloigné.

Il ressort de la comparaison des 3 dispositifs précités que ceux commercialisés par la société Haemonetics sont les plus susceptibles de libérer des particules compte tenu de leur conception :

- par la présence de joints tournants d'une part,
- de plus, pour les systèmes de la société Haemonetics, la nécessité d'une mise en place manuelle du bol rendant possible des malpositions à l'origine de vibrations et entraînant une augmentation de l'usure des éléments rotatifs en contact.

Le passage des débris d'usure dans les PSL est plus probable pour les dispositifs d'Haemonetics que Fresenius au regard de leur conception respective.

Si le risque lié à la conception des machines a été identifié, il n'en demeure pas moins que d'autres facteurs de risque sont à prendre en compte dans le cadre de la libération potentielle de particules de petites tailles en cas de fonctionnement normal ou en cas de dysfonctionnement. En effet, au regard des données récoltées sur le parc machine des différents fabricants, certaines machines peuvent avoir plus de 20 ans.

3.2. Généralités sur la contamination particulaire dans les circuits d'aphérèse

Deux types de particules peuvent être distingués dans les dispositifs médicaux d'aphérèse :

- des particules issues de la production des contenants et tubulures plastiques (particules dérivées de polymères ± plastifiants). Elles existent en quantité limitée, avec tous les dispositifs médicaux, y compris hors aphérèse, quels que soient les marques et les appareils. Cet aspect de contamination particulière est pris en compte par tous les fabricants d'une façon générale. A noter que le relavage de substances issues des matières plastiques composant les DMU ne fait pas l'objet de évaluation dans le cadre de ce rapport ;
- des particules issues de la conception même des machines d'aphérèse comme par exemple celles générées par la friction de joints mobiles, de tailles très variables (nanométrique jusqu'à des tailles visibles). C'est le cas par exemple des particules noires observées dans les systèmes de la société Haemonetics, qui par frottement des joints tournants au niveau du bol de centrifugation (carbone / céramique) peuvent libérer ces particules d'usure majorées par les vibrations liées à la conception des bols.

Parmi ces particules, il convient donc de distinguer les **particules visibles**, de grande taille (généralement exprimée en mm), des **particules non visibles** de taille variant du nanomètre à une taille inférieure à 100 µm environ.

Les risques potentiels associés à la présence de particules dans les dispositifs d'aphérèse sont de plusieurs sortes :

- La taille des particules définit en premier lieu leur détectabilité. Les particules visibles peuvent être rapidement détectées lors de contrôles visuels et sont facilement éliminées lors des processus de filtration.
- Le nombre de particules est également un critère à prendre en compte, et permet de définir le degré de contamination d'un fluide. Les référentiels normatifs décrits au paragraphe 1.3 permettent de définir des limites en nombre de particules selon leur taille, et sont considérés comme applicables pour les dispositifs médicaux d'aphérèse.
- Enfin, la nature chimique des particules est également à prendre en compte dans l'évaluation des risques et l'approche du CSST s'est penché plus spécifiquement sur cet aspect (risque toxicologique).

En dernier lieu, il convient d'évaluer si les particules générées au cours des procédures d'aphérèse peuvent (ou non) se retrouver dans le trajet des fluides sanguins, ce qui pourrait de ce fait impacter leur qualité.

Pour donner des éléments de réponse au regard de ces risques précités, plusieurs études ont été menées et analysées dans le cadre de cette évaluation des processus d'aphérèse, au regard des éléments décrits précédemment.

3.3. Description des différentes études menées pour quantifier et caractériser la libération de particules au cours des procédures d'aphérèse

3.3.1. Etude réalisée par l'ANSM

Une première étude a été menée pour évaluer l'émission de particules libérées au cours de procédures d'aphérèses sur les différentes machines du marché, et plus spécifiquement sur celles du fabricant Haemonetics. Ces études ont été réalisées en simulant des procédures d'aphérèse avec de l'eau PPI et en mesurant le nombre de particules visibles et non visibles dans chaque compartiment final (plasma, plaquette, ou poche simulant un donneur). Les procédures d'aphérèse ont été réalisées avec des machines et des techniciens mis à disposition par l'EFS. Elles ont été menées en conditions normales, ou bien dans des conditions dites forcées, simulant un dysfonctionnement permettant d'entraîner des vibrations et de faire remonter l'eau jusqu'au niveau des joints en rotation de manière à ce qu'ils soient mouillés. Par ailleurs, les fluides résultant des procédures d'aphérèse réalisées avec les séparateurs du fabricant Haemonetics (PCS2 et MCS+) ont été filtrés et les particules retrouvées ont été analysées par microscopie Electronique à Balayage / couplage EDX, de manière à rechercher des traceurs d'éléments des joints céramiques ou des joints carbone.

Les résultats de cette étude qui sont joints en annexe, mettent en évidence les points suivants :

Pour la société Haemonetics :

- Particules visibles :
 - Aucune particule visible noire n'a été observée dans les différentes poches (plasma, plaquettes, donneur,...) au cours de cette étude,
 - On ne constate pas de différence notable entre le nombre de particules avant et après aphérèse,
- Particules non visibles :
 - Les mesures réalisées sur différents codes et lots de DMU et sur l'ensemble des séparateurs d'aphérèse du fabricant Haemonetics sont cohérentes, et présentent des taux en particules faibles, et ce même dans le cas de procédures d'aphérèse forcées simulant un contact des fluides avec les joints tournants,
 - Les quantités en particules retrouvées dans les « poches donneur » sont conformes à la Pharmacopée Européenne à une exception près avec une valeur en limite de spécification,
 - Les analyses de microscopie électronique à balayage ne détectent aucun marqueur spécifique du joint carbone (spécifiquement l'élément Zinc) dans aucune des particules analysées dans les fluides récoltés après aphérèse sur PCS2 (poches plasma, donneur...), ni dans les particules analysées dans les fluides récoltés après aphérèse sur MCS+ (poches plasma, plaquette, donneur...),

Pour les autres fabricants, (et plus spécifiquement pour la machine Auto-C dont les DMU associés présentent également des systèmes en rotation), les mesures restent également globalement conformes à la Pharmacopée Européenne. Le nombre de procédures d'aphérèse est limité dans certains cas du fait des difficultés de fonctionnement de la machine avec de l'eau. Au vu des résultats similaires sur le nombre de

particules non visibles pour les différents systèmes, une caractérisation des particules par microscopie électronique à balayage n'a pas été réalisée pour les fabricants Fresenius et Terumo.

3.3.2. Etude de l'EFS sur l'analyse de différents produits sanguins récoltés dans le cadre de procédures d'aphérèse

Des vérifications sur des séries de plasmas issus de procédures d'aphérèse ont été réalisées par l'EFS et conduisent aux résultats suivants :

- Particules visibles :
 - L'observation de particules visibles dans les PSL reste un évènement rare, qui survient quel que soit le type de procédure réalisé. Les contrôles en place au niveau des préparations permettent de les détecter et les étapes de filtration ultérieures avec des filtres de faible porosité (0.65µm pour le plasma) permettent de limiter le risque pour le receveur.
- Particules non visibles :
 - La recherche des particules non visibles dans les plasmas ne montre pas une surabondance de particules dans les plasmas issus de systèmes d'aphérèse Haemonetics / Fresenius.

3.3.3. Résultats des mesures réalisées par les fabricants

Tous les fabricants ont été interrogés au regard de leur maîtrise du risque de contamination particulaire et ont transmis des résultats de mesure de comptage particulaire sur des produits après procédures d'aphérèse.

Même si les réponses sont parfois incomplètes et assez succinctes les résultats ne sont pas discordants de ceux réalisés au cours des études de l'ANSM et de l'EFS.

En particulier le fabricant Haemonetics a fourni plusieurs études qui mettent en évidence les points suivants :

- Lors d'une procédure d'aphérèse, la perte de matière par frottement au cours de la rotation des joints carbone phénolique est estimée à 2 mg, quantité qui si elle se retrouvait dans les fluides seraient forcément détectable en comptage particulaire (cf étude ANSM essais complémentaires) ;
- Ces constats sont confirmés par des images de microscopie électronique à balayage de joints ayant subi des procédures d'aphérèse normales et en vibration, qui montrent une usure des joints carbones phénoliques ;
- Les études de comptage particulaire dans les fluides simulés au cours de procédures d'aphérèse en conditions normales et en condition de vibration fournies par le fabricant sont partielles au vu de la réglementation (pas de comptage des particules entre 10 µm et 25 µm), mais ne montrent pas d'éléments incohérents par rapport aux précédentes études menées par l'ANSM ou l'EFS ;

- Les études de caractérisation des particules engagées par le fabricant ne montrent également pas une contamination importante en particules issues du joint carbone (particules noires) ou du joint céramique.
- Enfin des études portant sur des tests de relargage des différents joints en condition extrêmes (extraction poussée à 70°C pendant 24h) permettent de montrer que le relargage d'éventuels contaminants chimiques reste indétectable.

Il convient de noter cependant que si le nombre de procédures d'aphérèse étudiées au cours de ces études reste limité (10 procédures en conditions normales et 10 procédures en conditions de vibration), cela permet néanmoins d'avoir une estimation des risques réels d'exposition particulaire dans les produits sanguins labiles.

3.3.4. Autres données de vigilance

Les données de vigilance déclarées à l'ANSM et issues de bilans de l'EFS viennent compléter les études menées sur les procédures d'aphérèse.

Matériorivigilance :

Le nombre de déclarations d'incidents en lien avec la constatation de particules **visibles** dans des PSL (plasma ou plaquettes) reste des événements rares, qui arrivent avec l'ensemble des fabricants.

En revanche, un certain nombre de déclarations en lien avec des DMU Haemonetics relatent des fuites, des vibrations de bol et ou des bruits qui pourraient être en lien avec des frottements exagérés induisant une génération de particules **non visibles**. La fréquence de ces cas est estimée par l'EFS à 0.2% des procédures d'aphérèse.

Hémovigilance :

Au titre de l'hémovigilance, l'ANSM n'a reçu qu'une seule déclaration en 2011 concernant la présence de particules noires dans le plasma. Tous les prélèvements de plasmaphérèse où étaient constatées les anomalies de vibrations, ou de présence de particules noires ont été systématiquement stoppés et les produits détruits.

Il n'a pas été porté à la connaissance de l'ANSM de risques pour les receveurs, les PSL n'ayant pas été transfusés.

Concernant les donneurs, il n'a pas non plus été rapporté d'effets indésirables en lien avec les particules noires.

3.4. Evaluation des risques

3.4.1. Risques liés à la présence de particules de grande taille, visibles

En ce qui concerne la présence de particules **visibles** dans les circuits d'aphérèse, à l'origine des signalements effectués, il ressort de l'analyse des études précitées :

- qu'il s'agit d'un phénomène rare (1,8 cas pour 100000 procédures) ;
- qu'il n'y a pas de preuve que ce type phénomène soit plus fréquent avec certains types de machines que d'autres,
- que les risques pour la santé associés à leur présence, peuvent être considérés comme faibles, quels que soient la composition des particules de grande taille, leur origine et le type de dispositif

d'aphérèse concerné au regard principalement de la présence d'un filtre garantissant l'absence de retour de particules de grande taille vers le donneur. La contamination des receveurs est quant à elle prévenue par des filtres de porosité variable, et les inspections visuelles systématiques sur les PSL permettent de détecter ces types de particules de manière fiable ;

- qu'il convient de souligner que la présence de ces particules de grande taille n'a jamais été associée à des effets indésirables chez les donneurs et qu'une enquête conduite par l'EFS sur la santé des donneurs dont un don avait été à l'origine entre 2005 et 2017, de la présence de particules visibles dans le circuit d'aphérèse n'a pas révélé de pathologies susceptibles d'être en relation avec cet évènement ;
- Qu'il n'y a pas d'information provenant d'autres pays, de l'existence d'un risque, notamment pour les donneurs.

En conclusion, le risque associé à la présence de particules visibles dans les produits sanguins labiles issus de procédures d'aphérèse semble maîtrisé et est donc considéré comme faible.

3.4.2. Risques liés à la présence de particules de petite taille ou non visibles

Il est nécessaire d'apporter une attention particulière aux particules de petites tailles issues des composants ou éléments des systèmes d'aphérèse susceptibles d'être libérées par frottement ou rotation au regard de la conception et du fonctionnement des machines.

A la vue de l'ensemble des données disponibles, la libération de particules de petites tailles (inférieure à 100µm, voire nanométrique), est probable d'autant que les filtres de porosité variables (inférieures à 170 µm pour les donneurs et à 65 µm pour les receveurs) apposés sur les systèmes ne permettent pas théoriquement de les capter.

Aussi, les experts du CSST ont jugé nécessaire qu'une évaluation dans des conditions maximales de risques pour la santé soit réalisée sur ces particules de petite taille au regard de la conception des machines et des composants.

Une telle analyse n'a, à notre connaissance, jamais été réalisée.

3.4.2.1. En ce qui concerne leur nombre :

Les différentes études et analyses réalisées par l'ANSM, l'EFS et les fabricants montrent que même si la libération de particules non visibles issues des joints rotatifs des systèmes d'aphérèse dans les produits sanguins est possible, elle n'a toutefois pas été spécifiquement objectivée au cours des différents tests réalisés dans les fluides issus d'aphérèse.

En effet, la matière perdue par les joints phénoliques carbonés par frottement au cours des procédures d'aphérèse estimés à 2 mg par la société Haemonetics n'est pas retrouvée dans les fluides ou les produits sanguins (ni en quantité, ni dans les marqueurs spécifiques du joint carbone).

De ce fait, les résultats des études laissent apparaître que sur l'ensemble des tests réalisés, le nombre de particules présentes dans les fluides après les procédures d'aphérèse reste à un niveau faible. La plupart des valeurs restent dans les critères des référentiels de la Pharmacopée Européenne, sauf quelques valeurs mesurées en dépassement de spécification. Ces études portent sur un échantillon d'une soixantaine de procédures d'aphérèse.

3.4.2.2. En ce qui concerne leur nature / composition chimique :

Les experts du CSST ont travaillé sur la question du risque toxicologique lié à la composition des particules.

A titre liminaire, il convient de clarifier le sens du mot « danger » qui peut être ambigu et souvent considéré à tort comme synonyme de « risque ». Or, au plan toxicologique, on entend par **danger**, toute source **potentielle** de dommage, de préjudice ou d'effet nocif à l'égard d'une chose ou d'une personne.

Un risque est la probabilité qu'une personne subisse un préjudice ou des effets nocifs pour sa santé en cas d'exposition à un danger. Le risque est donc la combinaison de la probabilité d'occurrence d'un dommage et de la gravité de ce dommage.

L'évaluation du risque lié à la libération potentielle de particules issues d'éléments en rotation dans les systèmes d'aphérèse consiste donc à rendre un avis critique fondé sur une démarche scientifique rigoureuse, à partir de l'ensemble des données pertinentes nécessaires à l'évaluation des caractéristiques physico-chimiques et du profil toxicologique de ces particules issues des composants tournants, en tenant compte également de leur destinée d'utilisation et de leur exposition chez le donneur et/ou le receveur.

C'est donc dans l'optique d'appliquer cette méthodologie que les experts du CSST tout au long des séances ont demandé des éléments complémentaires aux différents fabricants. L'évaluation des risques pour la santé humaine prendra en compte l'ensemble des dons réalisés sur une vie entière pour les donneurs ainsi que les traitements répétés par des PSL issus de l'aphérèse à partir des dispositifs d'aphérèse précédemment identifiés comme générateurs potentiels de particules de petites tailles.

Les différents éléments à disposition lors de la seconde séance du CSST montraient que :

- La composition chimique des joints utilisés, notamment pour les machines disposant d'une technologie avec un « joint tournant » doit être mieux caractérisée, en particulier pour ce qui concerne la présence d'impuretés,
- La caractérisation chimique des particules potentiellement libérées est à compléter,
- Par ailleurs, peu ou pas d'information sont disponibles sur la perte de substance des pièces en rotation que ce soit en fonctionnement normal ou en cas de dysfonctionnement.

En l'espèce, au regard de l'incomplétude des données, le CSST n'a pas été en mesure de réaliser l'évaluation des risques dans des conditions maximalistes pour les dispositifs des 2 fabricants mettant sur le marché des machines d'aphérèse disposant d'une technologie « joint tournant ».

Des éléments complémentaires ont été fournis par les fabricants après le CSST (caractérisation chimique des particules et étude de relargage). Ces éléments ne montrent pas que les joints comprendraient des impuretés nocives à des taux détectables.

4. Synthèse de la balance Bénéfice – Risques

Pour l'ANSM, la balance bénéfices / risques de l'aphérèse reste extrêmement positive.

En effet, il n'existe pas d'élément objectif qui remette en cause le B/R y compris pour ce qui concerne les donneurs.

Ce constat vaut pour :

- la libération potentielle de particules visibles qui reste rare, et présent chez tous les fabricants. Les moyens de maîtrise actuellement en place permettent d'éliminer les produits concernés sans qu'il y ait d'impact ni pour le donneur ni pour le receveur ;
- la présence de particules invisibles, qui reste possible mais n'a pas été démontrée dans les fluides ; l'ensemble des études apportent des éléments cohérents au regard des exigences de la Pharmacopée Européenne sur le nombre de particules invisibles présentes dans les fluides après procédures d'aphérèse ;
- la nature et la composition chimique de ces particules dont la toxicité potentielle n'est pas démontrée.

Il est par ailleurs important de considérer que l'utilisation des produits d'aphérèse n'a eu de cesse de croître depuis ces dernières années et que leur intérêt thérapeutique est vital.

Toute mesure relative aux dispositifs d'aphérèse les préparant doit être pesée en termes d'impact sanitaire pour les malades, en prenant en compte les techniques alternatives existantes.

Il ressort enfin de la comparaison des dispositifs d'aphérèse que ceux disposant d'un joint phénolique tournant sont les plus susceptibles de libérer des particules compte tenu de leur conception.

Pour autant, l'ANSM préconise un certain nombre de mesures visant à la surveillance des machines d'aphérèse et à améliorer la maîtrise de ces procédures :

- Compléter l'information générale donnée sur l'aphérèse en y intégrant les risques liés aux particules ;
- La mise en œuvre par les fabricants d'un plan d'amélioration des machines visant à diminuer les phénomènes, notamment vibratoires, pouvant conduire à la production de particules et à permettre leur détection ;
- Revenir vers les fabricants pour qu'ils complètent leurs données au regard des exigences des référentiels existants (certaines études fournies étant partielles) ;
- Diversifier le parc machine au niveau des centres réalisant des procédures d'aphérèse, au regard des « designs » présentant le moins de risques de production de particules ;
- La poursuite par l'EFS des études épidémiologiques engagées ;
- Le maintien par les autorités sanitaires d'une surveillance renforcée des dispositifs d'aphérèse ;
- Informer les autorités européennes et internationales des travaux et analyses réalisées en France ;

Liste des documents annexés

[1] – Avis du CSST – avis final du 25 octobre 2017

[2] – Note de synthèse relative à l'ensemble des essais mis en œuvre dans le cadre de la collaboration ANSM/EFS sur les dispositifs d'aphérèse N°17-A-0305, 12 avril 2017

[3] – Présentation des études EFS au CSST du 05 juillet 2017