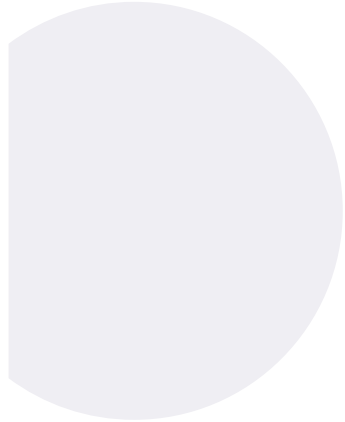




PARTICULES NOIRES

11 juin 2017



LES PARTICULES NOIRES DANS LES PSL?

ISOLEMENT ET IDENTIFICATION DES PARTICULES

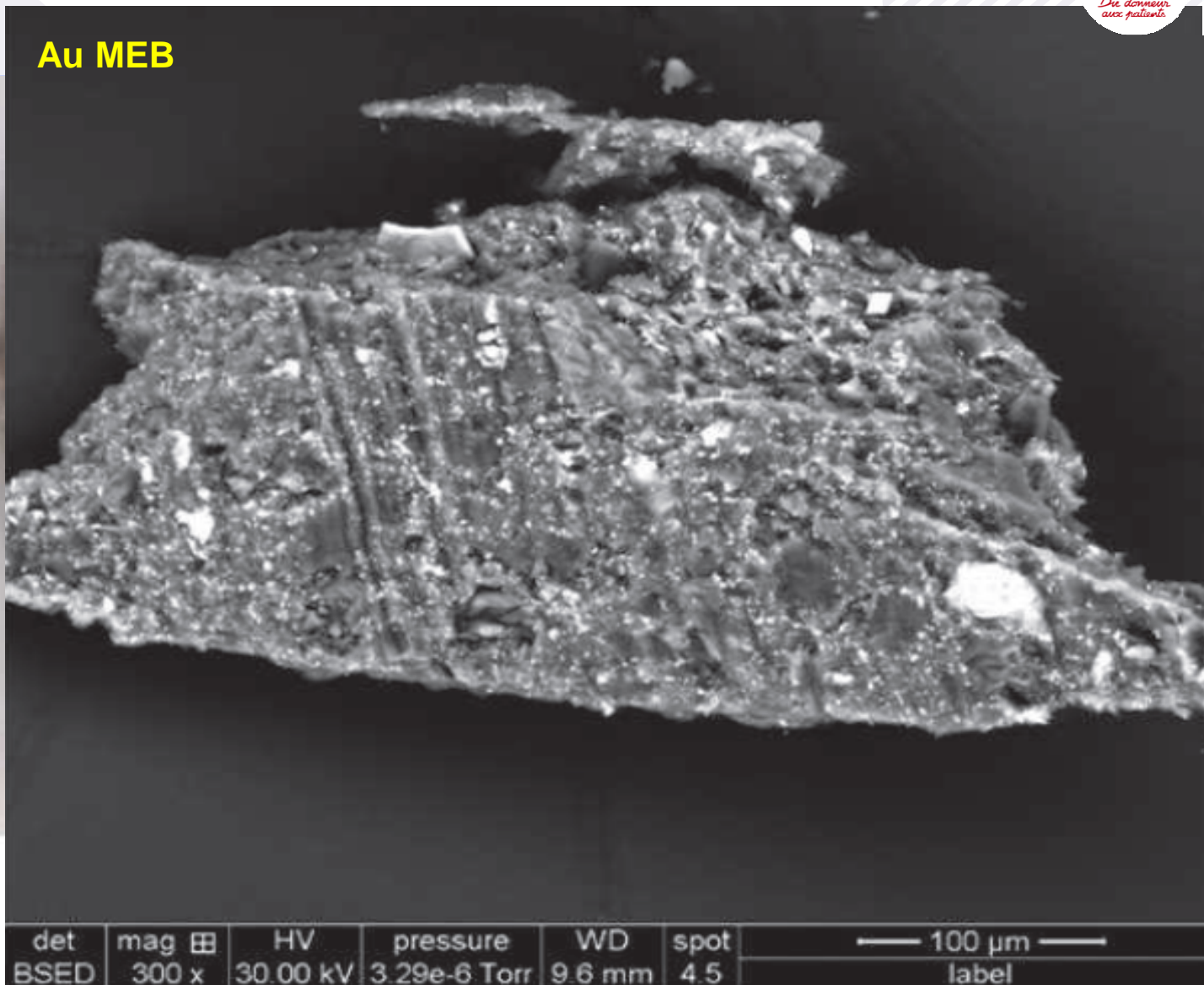
2017 -> Isolement de 4 produits sanguins contenant des particules noires

- 2 plasmas d'aphérèse obtenus sur machine Haemonetics avec dispositif 782HS-P-SL
- 1 CPAD obtenu sur machine MCS+ avec dispositif 999FF-P-SL
- 1 CPAD obtenu sur machine Trima (Terumo BCT) avec dispositif 82383



⇒ ASPECT ?

Au MEB



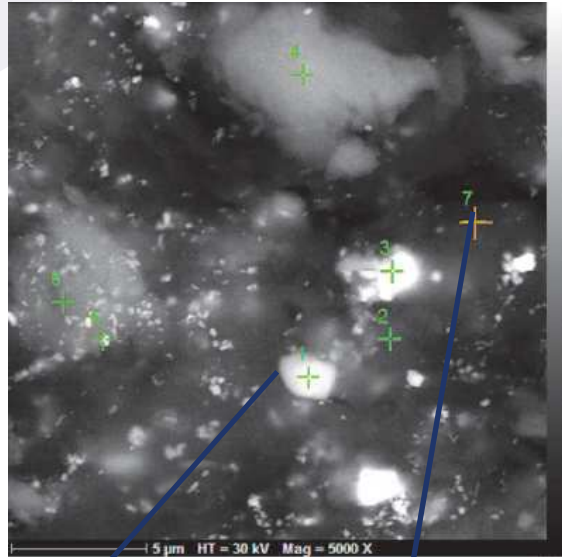
DE QUOI SONT-ELLES CONSTITUÉES
 ⇨ **ANALYSES TÉMOINS**



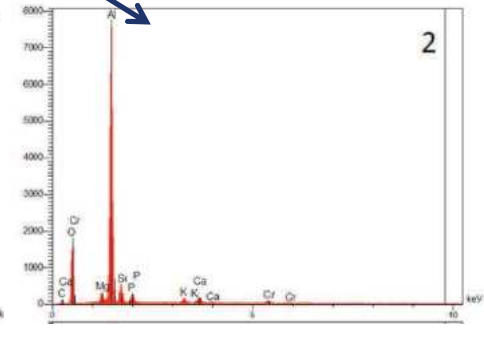
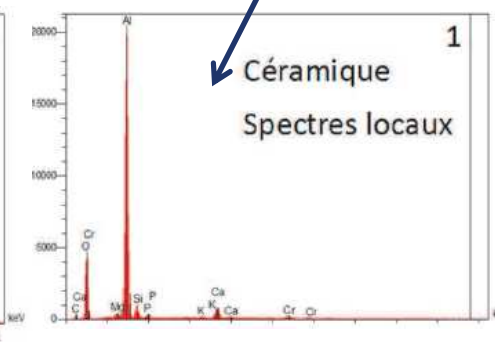
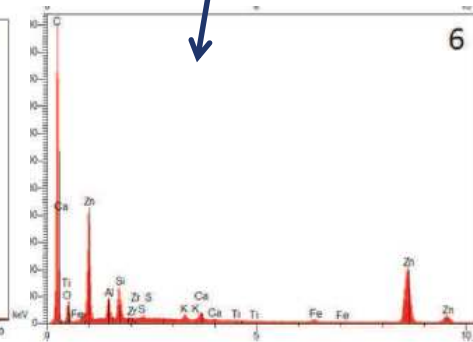
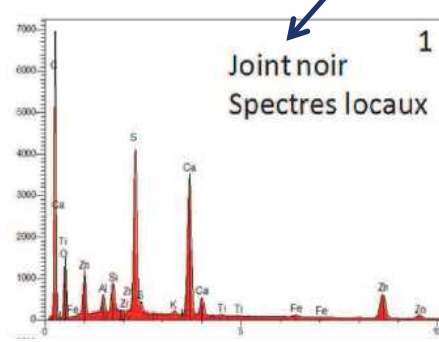
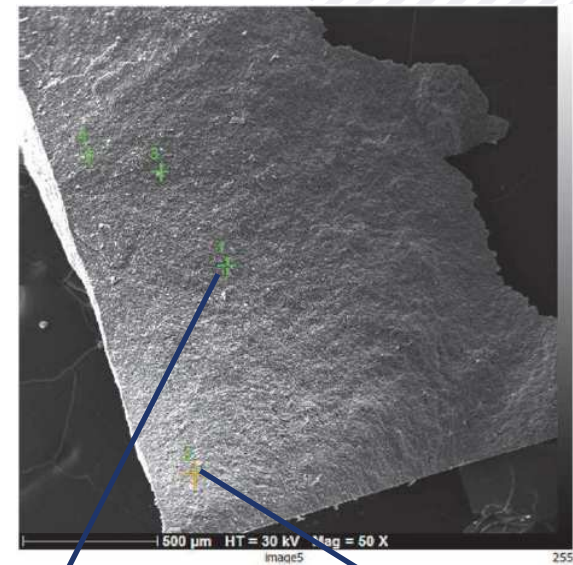
Couronne de carbone phénolique

Couronne rose céramique

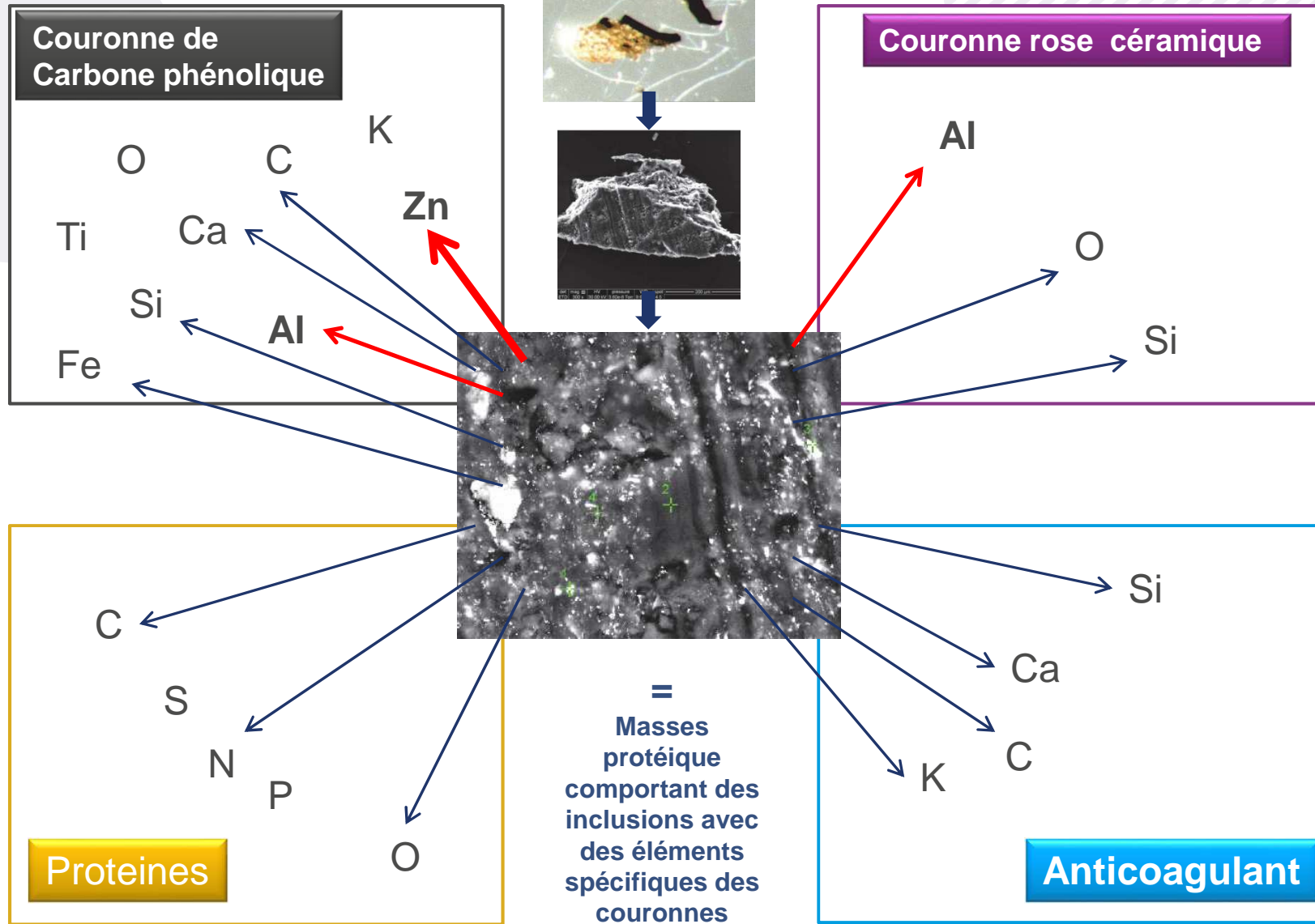
Carbone
 Zinc
 Silice
 Calcium
 Soufre

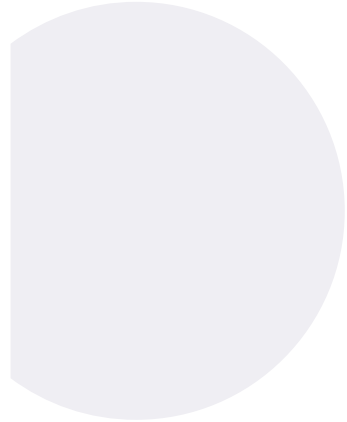


Oxygen
 Aluminium



COMPOSITION DES PARTICULES NOIRES





SONT-ELLES GÉNÉRÉES AU COURS DU PROCESSUS D'APHÉRÈSE?

GÉNÉRATION DE PARTICULES AU COURS DE L'APHÉRÈSE

⇒ **Protocole # 1 en collaboration avec ANSM** (Rapport ANSM N° 17-A-0305)

Rationnel : identifier et quantifier les particules générées lors des procédures d'aphérèse, notamment par les éléments tournants des dispositifs:

- Plasmaphérèse sur Haemonetics avec 782HS-P-SL sur MCS+ and PCS2
- Plasmaphérèse sur Fresenius avec D4R2205 sur AUTO-C
- Plasmaphérèse sur MCS+
- Aphérèse plaquettaire sur Trima V6
- Aphérèse plaquettaire on Amicus



TRIMA / TERUMO



N=2 CPAP

AMICUS / FRESENIUS



N=2 CPAP

PC2 ET MCS+
HAEMONETICS



N=10 PLAS
N=7 CPAP

AUTO-C FRESENIUS



N=1 PLAS

⇒ **Protocole # 1**

Réaliser des cycles complets en eau ultra-pure + ACDA (Anticoagulant)

Tests réalisés selon la norme NF EN ISO3826-4 annexe B4

Particules non visibles

Dénombrement (Eur. Pharm. 2.09.19)

Size	Level conf.
> 10 µm	< 25 p/mL
> 25 µm	< 3p/mL



Excepté pour 4 échantillons sur CPAP Haemonetics, mais les blancs poches sont non-conformes en amont..



MEB + EDX

Aucune particule identifiée comme provenant des couronnes tournantes



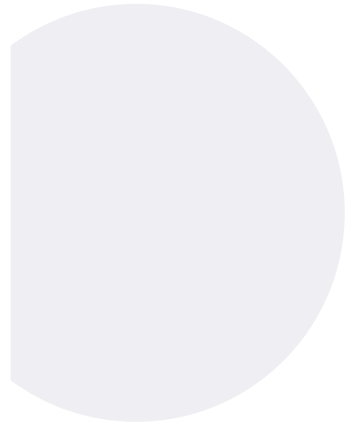
Particules visibles

(Eur. Pharm. 2.09.20)

Examen visuel par mirage



⇒ Les résultats sont conformes aux monographies 2.09.19 et 2.09.20 de la Pharm. Europ. applicables aux solutions parentérales.



**PASSONS NOUS A COTÉ DE PARTICULES NOIRES DANS LES PLASMAS
PRÉPARÉS EN ROUTINE À L'EFS?**

⇒ **Protocole # 2 : CTE-PSL2017.009**

Recherche de particules visibles dans les Plasmas prélevés sur dispositifs Haemonetics.
Inspections visuelle (mirage) réalisés strictement selon la monographie 2.9.20

➤ 3 laboratoires

241 unités de plasma prélevés sur Haemonetics

80 unités contrôle sur Fresenius Auto-C

Contrôle visuels positifs

(Mine de crayon écrasée –graphite)

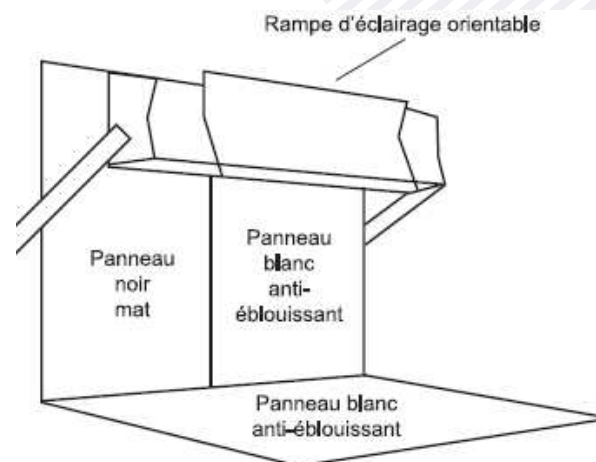
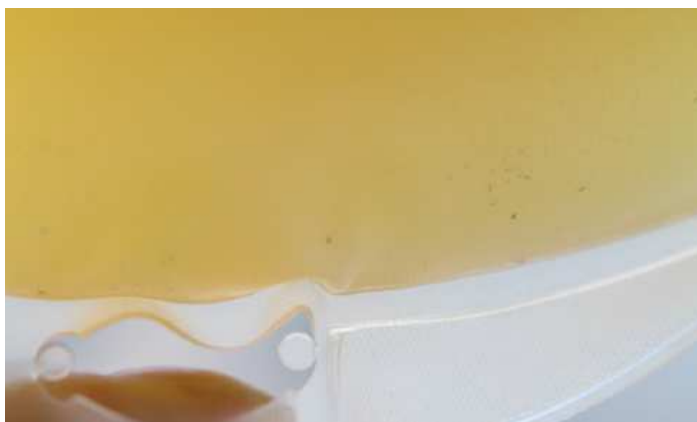


Figure 2.9.20.-1. – Appareillage pour les particules visibles



Et des faux positifs (bulles) →

⇒ Protocole # 2 : Rapport CTE-PSL2017.009

Résultats

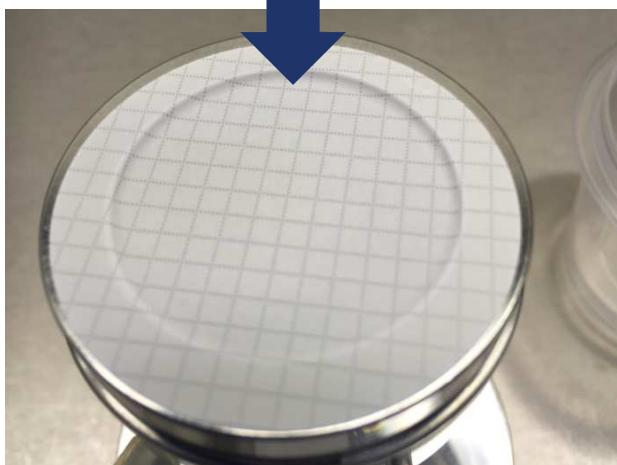
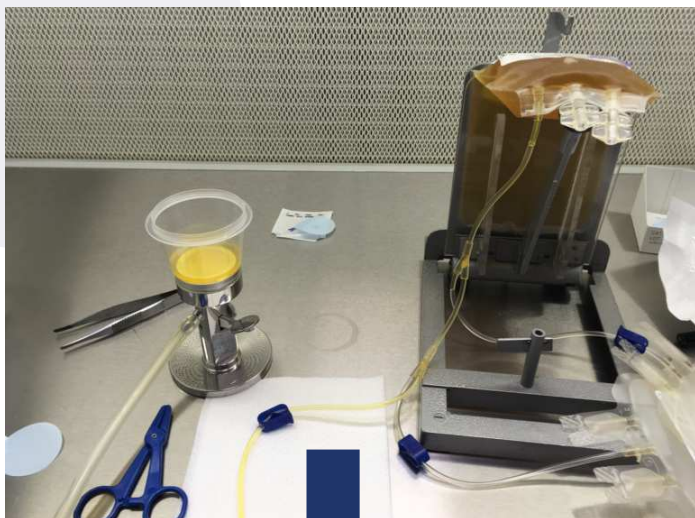
Site mirage	ANSM		Macopharma Perfusions		ABG	ABG		Macopharma	ABG
Date	26 avril		04 mai		10 et 11 mai	17 mai		18 mai	22 mai
Origine plasma	PYME		NDF		PDLO	CATL	NDF	NDF	GEST
Fournisseur aphérese	Fres.	Haem.	Fres	Haem	Haem	Fres	Haem	Haem	Haem
Automate	Auto-C	PCS2	Auto-C	PCS2 Express	PCS2 MCS+	Auto-C	PCS2 Express	PCS2 Express	PCS2 Express
Nombre	15	15	15	15	151	50	15	15	30
Nombre unités avec particules noires	0	0	0	4	0	0	0	0	0



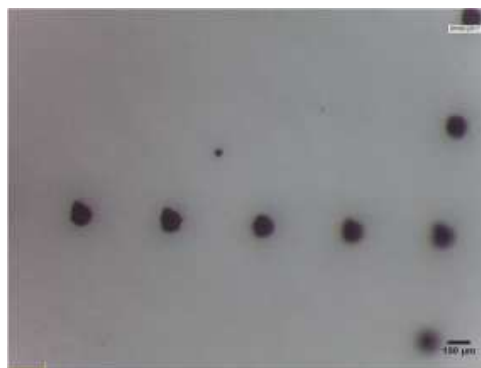
**4 unités congelées et transmises
à Lyon pour analyse à l'IBCP**

PROTOCOL # 2 (RAPPORTS INNOV-EFS-003 ET INNOV-EFS-004)

4 Unités suspectées de présenter des particules (observation positive au mirage)



- Décongélation des unités
- Examen visuel direct → Aucune particules
- Filtration sur membrane 0,65µm
→ Aucune particules visibles à l'œil nu
- Examen loupe binoculaire (IBCP)



Les particules observées en mirage ne sont pas retrouvées. Confusion avec bulles ?

Très faible taux de particules (<60µm).

Toutes les unités respectent les limites de la Pharmacopée



ET LES PARTICULES NON-VISIBLES DANS LE PLASMA ?

ET LES PARTICULES NON-VISIBLES DANS LE PLASMA ?

⇒ **Protocole # 3 (Rapport INNOV-EFS-002)**

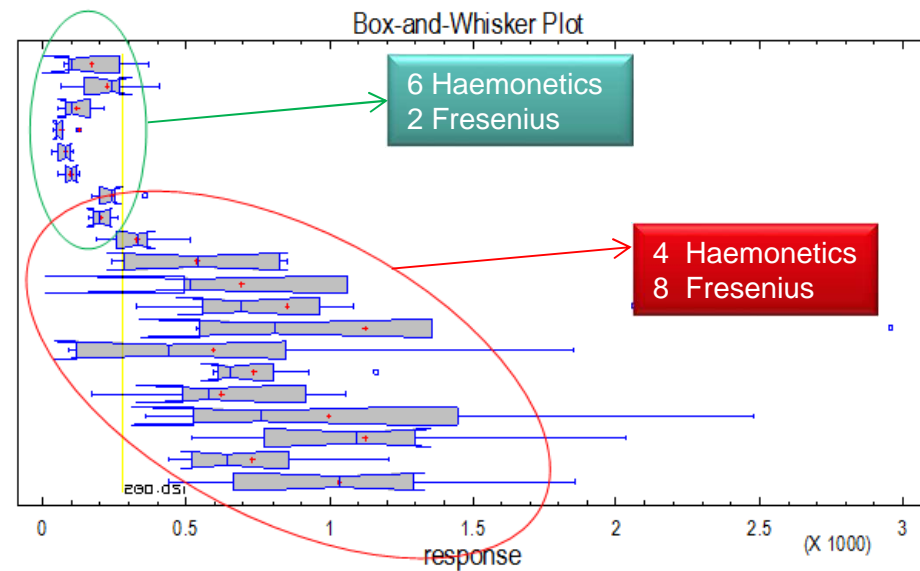
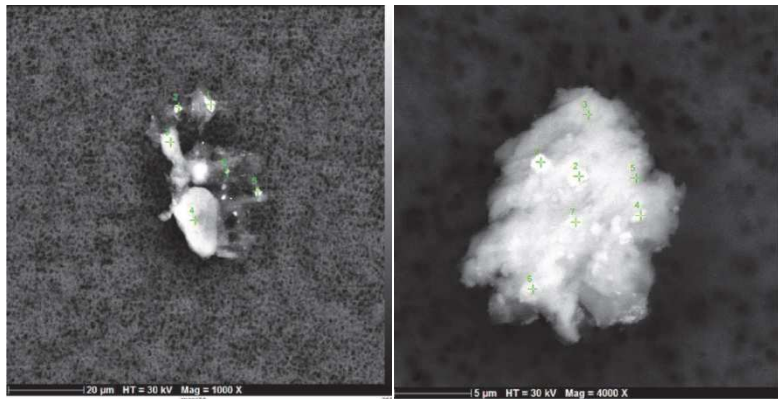
S'interroger sur la quantité respectives de particules non-visibles dans les plasmas
Etude comparative de 2 x 10 unités de plasma Haemonetics et Fresenius (test en aveugle)

Filtration on 0,22 µm filtrer
SEM + EDX

Analyse Qualitative

Analyse Qualitative

No differences between
the two groups in regards
of elementary composition of particles



CONCLUSIONS PRÉLIMINAIRES

- ⇒ **L'observation de particules dans les PSL (et notamment le plasma) est un évènement rare.**
- ⇒ **Ils surviennent quelle que soit le type de procédure**
- ⇒ **En situation de simulation avec de l'eau, la quantité de particules générée est faible et conforme aux exigences recommandées (Eur. Pharm.) dans NF EN ISO3826-4 annexe B4.**
- ⇒ **Identification dans les particules noires de présence de zinc et d'aluminium signe probablement une origine des couronnes tournantes sur Haemonetics.**
- ⇒ **Le mirage d'un grand nombre d'unités n'a pas conduit à l'identification de particules visibles. Les 4 alertes sur la série de Nord de France n'ont pas été confirmées par l'analyse par filtration sur membrane et scrutation systématique à la loupe binoculaire. Le mirage est une opération difficile et la confusion avec des microbulles est aisée.**
- ⇒ **La recherche des particules non-visibles dans les plasmas ne montre pas une surabondance de particules dans les plasmas Haemonetics/plasmas Fresenius.**