

Comité scientifique spécialisé temporaire

Dispositifs médicaux d'aphérèse

Octobre 2017

Création d'un Comité scientifique spécialisé temporaire

En février 2017, le message de deux lanceurs d'alerte a informé l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), ainsi que l'Etablissement français du sang (EFS) de la possibilité de contamination particulière des produits sanguins obtenus par aphérèse quand des dispositifs médicaux distribués par la société Haemonetics (systèmes MCS+ ou PCS2) étaient utilisés. Au cours des mois suivants, 9 signalements de particules noires visibles dans les circuits d'aphérèse ont été rapportés au système français de matériovigilance : 7 impliquaient des matériels de la société Haemonetics et 2 des matériels de la société Terumo. En 2010-2011, 18 cas du même type avaient été rapportés au système français de matériovigilance ; tous impliquaient des matériels de la société Haemonetics et des cas semblables avaient été simultanément identifiés, dans d'autres pays de l'Union européenne. Les investigations conduites à cette époque avaient conclu à la responsabilité d'un lot défectueux de bols de centrifugation des dispositifs d'aphérèse de la société Haemonetics : ces bols trop courts pouvaient générer des vibrations, entraînant la détérioration d'un joint tournant du dispositif de centrifugation des systèmes MCS+ ou PCS2. Ces incidents avaient motivé le retrait des dispositifs médicaux à usage unique impliqués et leur remplacement. De 2012 à 2013, aucun nouveau cas n'a été signalé au système français de matériovigilance ; deux cas ont été rapportés en 2014 (impliquant toujours des matériels de la société Haemonetics) ; aucun n'a été notifié en 2015 et 2016.

Les signalements au système de matériovigilance ne donnent probablement pas une image fiable du phénomène :

- Ils le sous-estiment certainement, comme le démontre une enquête rétrospective conduite par l'EFS sur son activité 2016 : celle-ci a identifié 8 cas de contamination de circuits d'aphérèse par des particules visibles, qui n'avaient pas fait l'objet de signalement au système de matériovigilance.
- Ils exagèrent possiblement l'implication relative de la société Haemonetics : la même étude de l'EFS a montré que 2 seulement des 8 incidents détectés en 2016 impliquaient des matériels de la société Haemonetics, 2 autres concernaient des matériels de la société Terumo et 4 des dispositifs de la société Fresenius.
- Le pic de signalements observé en 2017, a probablement été généré par le message des lanceurs d'alerte : c'est ce que suggèrent la survenue de tous les cas après le message d'alerte et l'absence de signalements en 2016, alors que rétrospectivement, l'EFS a identifié 8 cas pendant cette période.
- Par contre, la société Haemonetics est la principale société mentionnée dans les cas de matériovigilance déclarés à l'ANSM depuis 2010. Sur 143 notifications, 71 % sont liées à des dispositifs médicaux d'aphérèse de Haemonetics.

Cette situation a justifié que l'ANSM crée un comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) pour la détermination des risques pour la santé associés à la contamination particulaire des circuits des dispositifs médicaux d'aphérèse, pour déterminer l'origine de ces particules et le cas échéant, pour faire des recommandations propres à permettre d'en prévenir l'apparition.

Ce CSST s'est réuni à deux reprises, le 5 juillet et le 16 octobre 2017.

Première réunion du CSST (5 juillet 2017)

Après avoir pris connaissance des documents communiqués par l'ANSM et entendu

- les lanceurs d'alerte à l'origine du message de février 2017,
- la coordination du système français de matériovigilance,
- le compte rendu des analyses conduites par l'ANSM sur les dispositifs d'aphérèse,
- celui des études complémentaires conduites par l'EFS ou à sa demande sur ces mêmes dispositifs,
- les informations communiquées par les responsables de la société Haemonetics,

le CSST a fait l'analyse et les recommandations qui suivent :

- **Concernant les particules dans les circuits d'aphérèse** 2 types de particules peuvent être générées dans ces dispositifs médicaux.
 - o Des particules issues de la production des contenants et tubulures plastiques (particules dérivées de polymères ± plastifiants). Elles peuvent exister en quantité limitée, avec tous les dispositifs médicaux, quels que soient les marques et les appareils.
 - o Des particules issues de la friction des joints mobiles (ex joint Graphite/ céramique) sont de tailles très variables (nanométrique jusqu'à des tailles visibles) de couleur généralement noire, et sont majorées par les vibrations liées à la conception des bols. C'est ce 2^{ème} type de particules noires visibles, observées essentiellement dans les systèmes d'aphérèse avec des joints mobiles, qui a déclenché un certain nombre de notifications en matériovigilance. Le CSST portera une attention toute particulière sur l'origine et les risques associés ces particules noires.
- **Concernant les particules noires visibles dans les circuits d'aphérèse** : les informations communiquées indiquent que :
 - o la contamination des circuits d'aphérèse par des particules de grande taille (visibles) est un phénomène rare (1,8 cas pour 100 000 procédures en 2016) ;
 - o il n'y a pas de preuve qu'il soit plus fréquent avec certains types de matériels, en particulier avec ceux distribués par la société Haemonetics ;
 - o les analyses conduites sur ces particules de grande taille (exprimée en mm donc très supérieure à 170 µm) indiquent qu'elles sont constituées de protéines agrégeant des particules de plus petite taille et de plusieurs types ; dans le cas des particules contaminant les dispositifs d'aphérèse de la société Haemonetics, la composition élémentaire de la fraction non-protéique est généralement compatible avec l'hypothèse qu'elles proviennent des joints du système de centrifugation (on observe, en particulier, la présence de zinc et d'aluminium dans les deux sources) ; par ailleurs,

dans tous les circuits, la présence de particules de grande taille déposées sur les surfaces des composants (tubulures, poches...) est (rare mais) possible : elles sont constituées de débris des composants ou des emballages, produits et déposés pendant les opérations de production, d'assemblage ou de conditionnement des circuits.

- quels que soient la composition des particules de grande taille, leur origine et le type de dispositif d'aphérèse concerné, les risques pour la santé associés à leur présence peuvent être considérés comme faibles, en effet :
 - leur présence n'a jamais été associée à des effets indésirables chez les donneurs ;
 - une enquête conduite par l'EFS sur la santé des donneurs dont un don, entre 2005 et 2017, avait été à l'origine de la présence de particules visibles dans le circuit d'aphérèse n'a pas révélé de pathologies susceptibles d'être en relation avec cet événement ;
 - surtout, la présence d'un filtre avec une porosité de 170 µm garantit l'absence de retour de particules de grande taille vers le donneur ; de même, la contamination des receveurs est prévenue par la filtration avec la même porosité des fractions cellulaires et celle du plasma avec un filtre dont la porosité est encore plus faible (0,65 µm).

- **Concernant spécifiquement la pollution particulaire des circuits des dispositifs d'aphérèse distribués par la société Haemonetics :**

- le système de centrifugation utilisé par les dispositifs d'aphérèse de la société Haemonetics comprend un joint tournant en céramique, maintenu au contact d'un second joint constitué d'une résine phénoplaste chargée avec diverses substances minérales et organiques ; ce dispositif implique la formation de particules d'usure, issues des deux joints (et principalement du moins résistant : celui constitué de résine) et leur libération éventuelle hors du bol de centrifugation, voire, en cas de dysfonctionnement (à l'origine de vibrations et/ou de la formation de mousse de plasma dans le bol), dans les produits sanguins circulant dans le bol ; les données disponibles ne permettent pas de caractériser la granulométrie des particules produites par l'usure des joints ; la production de particules de petites tailles (< 100 µm), voire de taille nanométrique (< 0,1 µm), est probable.
- les systèmes de filtration employés pour le traitement des produits sanguins retournés au donneur et aussi pour celui des produits administrés aux receveurs ne sont pas en capacité de prévenir le passage de particules de taille inférieure à 170 µm (à 0,65 µm pour les personnes recevant du plasma) ;
- certaines personnes peuvent fournir plusieurs dizaines de dons, voire 100 à 200 dons, au cours de leur vie ; de même, certains individus peuvent recevoir des produits sanguins de façon répétée et pendant de longues périodes ;
- il est donc recommandé de **faire une évaluation maximalisante des risques** pour la santé associés à :
 - des dons répétés utilisant des dispositifs d'aphérèse de la société Haemonetics pendant la vie entière ;

- des traitements répétés pendant une vie entière par des produits sanguins obtenus par aphérèse utilisant des dispositifs de la société Haemonetics.
- les informations communiquées au CSST ne lui permettent pas, en l'état, de réaliser cette évaluation des risques ; celle-ci nécessiterait de :
 - caractériser la libération de particules associée au fonctionnement du système de centrifugation, en cas de fonctionnement considéré comme normal et en cas de dysfonctionnement entraînant des vibrations ; cette caractérisation devrait être quantitative (pesage des particules, mesure de la masse ou du volume de matière perdue sur les joints), physique (granulométrie et aspect des particules), chimique (au moins élémentaire) et minéralogique ;
 - préciser la composition chimique des deux joints de céramique et de résine ;
 - préciser les contrôles réalisés (par Haemonetics et/ou par ses fournisseurs) sur les joints (au niveau de toutes les caractéristiques susceptibles d'avoir un effet sur le comportement de ce système mécanique, à savoir, par exemple, la composition chimique des joints, leurs propriétés mécaniques et tribologiques, leurs dimensions et leur état de surface), soit systématiquement sur chaque joint fabriqué, soit sur des échantillons prélevés dans les lots fabriqués et suffisamment nombreux pour fournir des résultats statistiquement significatifs, afin de pouvoir s'assurer que l'évaluation des risques se fait sur un système représentatif de la réalité, en prenant en compte la dispersion inhérente aux procédés de fabrication.

De même, il est recommandé d'évaluer les risques pour la santé des personnels des centres de prélèvement de l'EFS, associés à l'inhalation de particules issues des dispositifs d'aphérèse de la société Haemonetics. Les mesurages réalisés dans 3 de ces centres ne le permettent pas, car ils ne prennent pas en compte les caractéristiques chimique et minéralogique des particules. De plus, la caractérisation granulométrique des particules est inadaptée : elle applique la catégorisation habituellement utilisée en milieu de travail (poussières inhalables (< 100 µm) et poussières alvéolaires (< 4,25 µm), alors que c'est celle utilisée pour les études environnementales qui aurait le mieux convenue [PM₁₀, PM_{2,5} et poussières ultrafines (<0,1 µm)]. De même, les valeurs de référence employées pour l'évaluation des risques (et en conséquence, la durée des prélèvements) est (sont) inadaptée(s).

A l'issue de cette réunion et en application des propositions du CSST, l'Ansm a adressé, aux sociétés Terumo et Fresenius le 25 juillet 2017, un **courrier**, leur demandant :

- d'indiquer si certains des dispositifs qu'ils commercialisent comportent des composants ou éléments susceptibles de libérer des particules par frottement ou rotation et dans ce cas, de préciser lesquels, en indiquant la composition qualitative et quantitative (y compris les impuretés) des pièces susceptibles de libérer des particules par usure ;
- de réaliser une analyse des risques pour les donneurs et les receveurs, générés par la libération de particules visibles et non visibles.

D'autres éléments complémentaires leur ont été demandés par courrier en date du 12 septembre 2017.

Le **courrier adressé à la société Haemonetics** (le 13/07/2017) réclamait des informations complémentaires :

- caractérisation des particules libérées par le système de centrifugation, en cas de fonctionnement considéré comme normal et en cas de dysfonctionnement, entraînant des vibrations ; cette caractérisation devait être quantitative (pesage des particules, mesure de la masse ou du volume de matière perdue lors d'une procédure d'aphérèse, sur un nombre significatif de joints), physique (granulométrie et aspect des particules), chimique et minéralogique ;
- composition chimique des joints de céramique et de résine (au moins élémentaire pour le joint de céramique), qualitativement et quantitativement précise, notamment concernant les impuretés éventuelles de formaldéhyde, phénol, méthénamine, silice cristalline, hydrocarbures aromatiques polycycliques.
- plan de contrôle des joints (céramique et résine) portant sur la composition chimique, les propriétés mécaniques et tribologiques, les dimensions et l'état de surface.

Les réponses des industriels ont été communiquées aux membres du groupe de travail, afin qu'ils les analysent et les discutent à l'occasion de la seconde réunion du CSST, le 16 octobre 2017.

Deuxième réunion du CSST (16 octobre 2017)

La société Haemonetics a fourni, sur le système de centrifugation de ses dispositifs d'aphérèse MCS+ et PCS2 les informations suivantes :

- composition élémentaire du joint de céramique, indiquant la présence d'aluminium et de chrome : respectivement environ 84,5 % et 1,2 %, en équivalents oxydes
- composition chimique du joint de résine, différente de celle initialement transmise et encore trop imprécise, en particulier s'agissant des impuretés
 - o d'hydrocarbures aromatiques polycycliques du coke, du noir de carbone et du graphite,
 - o de silice cristalline du graphite (s'il s'agit d'un graphite naturel, ce qui n'est pas précisé),
 - o de méthénamine.
- résultats d'une étude de la libération de particules par le système de centrifugation, dans les conditions normales de fonctionnement et en cas de dysfonctionnement générant des vibrations.
 - o Cette étude a montré la libération de particules en cas de dysfonctionnement, mais pas en cas de fonctionnement normal. Les particules comptées étaient celles dont les diamètres aérodynamiques étaient supérieurs à 100 µm, compris entre 51 et 100 µm et compris entre 25 et 50 µm. Comme attendu, les particules libérées en cas de dysfonctionnement étaient, principalement, les plus fines ; c'est pourquoi, il est regrettable que les particules les plus fines (diamètre aérodynamique inférieur à 25 µm : 10-24 µm, 1-9 µm, 0,1-0,9 µm et < 0,1 µm) n'aient pas été prises en considération.
 - o La composition chimique des particules n'a pas été communiquée au CSST, mais un document transmis par l'industriel indique que son étude est en cours.
 - o Les modifications de la surface des joints ont été étudiées et la perte en matière caractérisée, seulement pour le joint de résine (par pour le joint de céramique) :
 - la surface du joint de résine ne semblait pas modifiée par l'usage (normal et dysfonctionnement avec vibrations) à l'examen en microscopie électronique ;

- l'usage normal du système de centrifugation a entraîné une perte de masse moyenne de 2 mg (/3725 mg) du joint de résine ; les données transmises ne comprennent pas la perte maximale, en usage normal ; la perte en cas de dysfonctionnement (vibrations) n'a pas été étudiée ou les résultats de cette étude n'ont pas été communiqués au CSST.
- Le plan de contrôle communiqué par la société Haemonetics ne comprend pas de vérification de la composition chimique des composants du dispositif, de leurs propriétés mécaniques et tribologiques (joints) et de leur état de surface.

La **société Fresenius** a indiqué que le dispositif à usage unique D4R2205 installé sur la machine Autopheresis-C qu'elle commercialise comprend un système rotatif ou un pivot en polyarylsulfone, une bague d'étanchéité en fluoropolymère (FKM) et un œillet en acier inoxydable (AISI 305 : Cr : 17-19 % ; Ni : 11-13 % ; Mn : 2 %), qui sont en contact avec les produits sanguins. Son autre machine (Amicus et les DMU afférents) ne comprennent pas de composant mobile susceptible de libérer des particules par usure.

La libération de particules par le composant rotatif du DMU D4R2205 fixé sur l'Autopheresis-C est trop sommairement caractérisée :

- comptage des particules de diamètres compris entre 10 et 24 µm, 25 et 50 µm, 51 et 100 µm , 101 et 200 µm et supérieur à 200 µm ; pas de comptage des particules de plus petit diamètre ; pas d'information sur les conditions de l'étude des particules libérées par le fonctionnement de la machine ;
- pas de caractérisation de la composition chimique des particules ;
- composition des constituants du système rotatif (en particulier des pièces en contact avec les produits sanguins) trop sommairement caractérisée ;
- pas d'information sur la perte en substance éventuelle des composants du système rotatif, en cours de fonctionnement.

L'analyse des risques réalisée par l'industriel ne prend pas en compte les risques chimiques et ne considère que les particules d'un diamètre au moins égal à 10 µm ; il s'agit d'ailleurs plutôt d'un document indiquant la conformité aux dispositions des normes ISO 1135-4, ISO 8536-4 et USP 788 que d'une évaluation des risques.

La **société Terumo** a indiqué que la machine qu'elle commercialise (Trima Accel LRS Platelet) ne comprend pas de composant rotatif et susceptible de libérer des particules, lors de son fonctionnement. Elle confirme que les parties du circuit qui sont en matière plastique moulée peuvent être (rarement) contaminées par des particules de grande taille, qui sont des débris de matière plastique formés lors de la fabrication. Comme indiqué précédemment, un filtre garantit l'absence de retour de particules de grande taille vers le donneur (comme c'est le cas sur toutes les machines d'aphérèse) ; de même, la contamination des receveurs par ces particules est prévenue par des filtres de porosité variable, selon que le produit sanguin concerné contient ou non des cellules.

Par ailleurs, la société Terumo a communiqué des compositions des matières plastiques constitutives des différentes parties des kits de collecte (la plupart de ces composants sont en contact avec les produits sanguins). Ces informations indiquent la présence de substances toxicologiquement préoccupantes (phtalate de diéthylhexyle, phtalate de diisononyle, bisphénol A) qui migrent probablement, en partie, dans les produits sanguins pendant l'aphérèse. Les autres sociétés commercialisant des machines d'aphérèse n'ont pas communiqué les informations correspondantes

sur les kits qu'elles utilisent. Il est très vraisemblable que leurs compositions soient assez semblables à celles des constituants des kits Terumo. Cette migration de substances toxiques (en particulier, toxiques pour la reproduction) dans les produits sanguins est un autre risque associé à l'aphérèse, indépendant de celui résultant de la libération de particules par les composants rotatifs, mais qui justifierait également une évaluation.

Discussion et conclusions

L'Ansm a souhaité que le CSST consacre sa réunion du 16 octobre 2017 à la réponse à 3 questions :

1. Peut-on considérer que les machines d'aphérèse actuellement sur le marché, étant donné leur conception, présentent toutes un risque de libération de particules ?
Est-il possible de « classer » les machines en fonction du risque intrinsèque ?
2. Les différents fabricants ont-ils tous pris en compte ces risques dans leur analyse de risques et apporté des éléments satisfaisants de maîtrise de ces risques ?
3. Plus particulièrement concernant Haemonetics :
Les éléments transmis par cette société en complément des données présentées lors du CSST du 5 juillet 2017, permettent-ils une évaluation du risque lié à la génération de particules et notamment les particules non visibles dans les produits sanguins labiles issus de procédures d'aphérèse avec les DMU Haemonetics ? Quelles mesures supplémentaires de réduction des risques sont attendues ?

1. Peut-on considérer que les machines d'aphérèse actuellement sur le marché, étant donné leur conception, présentent toutes un risque de libération de particules ?

Est-il possible de « classer » les machines en fonction du risque intrinsèque ?

Les circuits de toutes les machines d'aphérèse peuvent contenir des particules de grande taille qui sont des débris de matière plastique formés lors de la fabrication, de l'assemblage ou de l'emballage. Comme indiqué précédemment, un filtre garantit l'absence de retour de particules de grande taille vers le donneur ; de même, la contamination des receveurs par ces particules est prévenue par des filtres de porosité variable, selon que le produit sanguin concerné contient ou non des cellules. La toxicité de ces particules de grande taille, contaminants rares mais possibles de tous les kits, ne nécessite donc pas d'être prise en compte.

Seuls les dispositifs d'aphérèse comprenant un élément rotatif de centrifugation sont susceptibles de libérer des particules provenant de l'usure des pièces en frottement : en pratique, seules les machines MCS+ et PCS2 de la société Haemonetics et le DMU D4R2205 installé sur l'Autopheresis-C de la société Fresenius sont concernées. Ces machines sont, actuellement, les seules utilisables pour les prélèvements de plasma ; pour les prélèvements de fractions cellulaires, il existe des alternatives.

Des dispositifs comprenant des pièces en rotation frottant les unes sur les autres, ceux qui sont les plus susceptibles de dysfonctionner et de libérer des particules par usure sont ceux commercialisés par la société Haemonetics, car :

- le bol de centrifugation est constitué d'une pièce fixe et d'une partie mise en rotation, comprenant un joint tournant en céramique frottant avec un joint en résine ;
- la mise en place manuelle du bol rend possible des malpositions entraînant des vibrations et une augmentation de l'usure des éléments rotatifs en contact ;
- le passage des débris d'usure, générés par le contact en rotation, dans les produits sanguins est plus probable dans les dispositifs commercialisés par Haemonetics que dans le DMU D4R2205 installé sur l'Autopheresis-C, compte tenu de leur conception respective et en

particulier de la position du contact frottant par rapport au circuit de circulation des produits sanguins.

Il faut toutefois souligner que les informations fournies par la société Fresenius ne permettent pas de caractériser quantitativement (pesage des particules ou évaluation de la perte en substance des pièces en rotation), physiquement (granulométrie des particules libérées et en particulier, évaluation des fractions de faible diamètre aérodynamique ($< 10 \mu\text{m}$, $< 1 \mu\text{m}$, $< 0,1 \mu\text{m}$)) et chimiquement (composition chimique des particules et/ou des éléments en rotation et en contact avec les produits sanguins), la libération de particules, lors du fonctionnement de l'Autopheresis-C.

Concernant les machines qu'elle commercialise, la société Haemonetics n'a pas encore fourni toutes les informations utiles à la caractérisation de la libération des particules :

- leur caractérisation chimique est en cours, mais
- leurs caractéristiques physiques sont incomplètes [pas d'information sur les particules de diamètre inférieur à $25 \mu\text{m}$ ($24-10 \mu\text{m}$, $9-1 \mu\text{m}$, $0,9-0,1 \mu\text{m}$ et $< 0,1 \mu\text{m}$)],
- la société Haemonetics n'a pas donné d'information sur les pertes de substance observables sur le joint de céramique,
- les pertes de substance sur le joint de résine ont été évaluées, en fonctionnement normal, mais pas en cas de dysfonctionnement ; par ailleurs, la quantité maximale de substance libérée en cas de fonctionnement sans incident n'est pas assez précise, dans le document transmis.

En première intention, les machines commercialisées par la société Haemonetics sont celles pour lesquelles le risque associé à leur fonctionnement semble le plus élevé :

- parce qu'elles sont les plus susceptibles de produire une contamination particulaire des produits sanguins (en particulier, en cas de dysfonctionnement produisant des vibrations du bol de centrifugation) et
- parce que les informations (incomplètes) disponibles sur la composition chimique des sources de particules indiquent la présence avérée, probable ou possible de substances de toxicité élevée : hydrocarbures aromatiques polycycliques, formaldéhyde, silice cristalline, chrome...

2. Les différents fabricants ont-ils tous pris en compte ces risques dans leur analyse de risques et apporté des éléments satisfaisants de maîtrise de ces risques ?

Et

3. Plus particulièrement concernant Haemonetics :

Les éléments transmis par cette société en complément des données présentées lors du CSST du 5 juillet 2017, permettent-ils une évaluation du risque lié à la génération de particules et notamment les particules non visibles dans les produits sanguins labiles issus de procédures d'aphérèse avec les DMU Haemonetics ? Quelles mesures supplémentaires de réduction des risques sont attendues ?

Les analyses, réalisées par les industriels, des risques associés au fonctionnement de dispositifs d'aphérèse comportant des composants en rotation et susceptibles de libérer des particules sont toutes incomplètes et inappropriées à des degrés divers :

- Concernant les machines MCS+ et PCS2 de la **société Haemonetics** :

- Comme indiqué ci-dessus, l'évaluation quantitative et physique des particules libérées est incomplète :
 - pas de prise en compte des particules de diamètre inférieur à 25 µm dans les mesures effectuées (alors que les particules libérées par le frottement des pièces en rotation, sont assez probablement, majoritairement fines voire ultrafines) ;
 - pas de mesurage des pertes de substance de la pièce en résine, en cas de dysfonctionnement (vibrations) ; évaluation imprécise de l'usure maximale en fonctionnement considéré comme normal ;
 - pas de mesurage des pertes de substance de la pièce en céramique, ni dans les conditions de fonctionnement considérées comme normales, ni en cas de dysfonctionnement.
- L'évaluation du risque chimique est, en l'état, impossible car
 - la composition du joint en résine est encore trop mal caractérisée ; il faudrait en particulier, préciser les teneurs maximales en hydrocarbures aromatiques polycycliques du coke, du noir de carbone et du graphite, ainsi que celle du graphite (s'il est naturel) en silice cristalline, les concentrations résiduelles éventuelles du produit fini (après cuisson) en méthénamine, en formaldéhyde et en phénol.
 - on ne dispose pas de caractérisation chimique des particules libérées (l'industriel indique qu'elle est en cours).
- Concernant le DMU D4R2205 installé sur l'Autopheresis-C de Fresenius
 - l'évaluation quantitative et physique des particules libérées est incomplète :
 - pas de comptage des particules de diamètre inférieur à 10 µm ;
 - pas de mesurage des pertes de matière des pièces en rotation ;
 - l'évaluation du risque chimique est impossible :
 - pas de caractérisation de la composition chimique des particules ;
 - composition des différents constituants du système rotatif (en particulier des pièces en contact avec les produits sanguins) trop sommairement caractérisée.

L'Amicus de la société **Fresenius** et le Trima Accel de la société **Terumo** ne sont pas susceptibles de libérer des particules lors de leur fonctionnement.

Aucun des trois industriels n'a réalisé d'évaluation des risques. Les deux producteurs de machines comportant des éléments en rotation et susceptibles de libérer des particules ont seulement transmis des informations établissant l'habituelle conformité de leurs produits aux normes en vigueur.

Les risques associés à la libération de particules lors du fonctionnement des MCS+ et PCS2 de la société Haemonetics ou du DMU D4R2205 installé sur l'Autopheresis-C de la société Fresenius n'étant pas évaluables, la proposition de mesures propres à en assurer la maîtrise n'est guère possible. Les pistes pour la réduction des risques, théoriquement envisageables, sont :

- la substitution des substances dangereuses dans les sources de particules (dans les joints du bol de centrifugation des machines de la société Haemonetics, substitution du coke,

utilisations de noir de carbone et de graphite à très faible teneur en hydrocarbures aromatiques polycycliques, vérification de l'absence de formaldéhyde et de méthamine résiduels dans le joint en résine, substitution du chrome dans le joint de céramique), à moins de démontrer par des méthodes de sensibilité suffisante que ces impuretés ne sont pas biodisponibles ;

- la détection précoce des vibrations susceptibles d'augmenter la production de particules, cette détection entraînant un arrêt de la procédure d'aphérèse sur la machine concernée ;
- des transformations permettant la suppression de la mise en place manuelle du bol de centrifugation dans les machines de la société Haemonetics.

L'évaluation des risques reste indispensable, en particulier pour l'information rétrospective des donneurs et des personnes recevant habituellement ou ayant reçu des produits sanguins labiles. Elle sera réalisable rapidement, dès que les industriels auront comblé les hiatus signalés ci-dessus, sur la composition chimique des sources de particules dans leurs dispositifs (et éventuellement, sur celle des particules elles-mêmes), la caractérisation physique des particules (quantification des particules fines et ultra-fines), sur les pertes de substances des pièces en rotation au cours de l'aphérèse. L'Ansm a collecté les données sur les durées (en année) et les fréquences des dons qui permettront de calculer les risques individuels pour les donneurs quand les informations nécessaires à l'évaluation des expositions auront été transmises par les industriels. Les données correspondantes sur les receveurs sont à faire préciser à l'EFS.

Si une évaluation des risques fiable n'est pas obtenue très rapidement, il faudra envisager la suppression des dispositifs médicaux contenant des joints mobiles (type Graphite/ céramique) qui peuvent libérer des substances connues pour leurs toxicités potentielles à faibles doses (formaldéhyde, chrome VI, hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)). L'exposition de particules dans les échantillons biologiques humains étant déjà identifiée, le risque toxique est donc possible.

Conclusions

- Le danger d'une production de particules par les joints tournants des dispositifs médicaux d'aphérèse MCS+ et PCS2, distribués par la société Haemonetics, est établi : constaté dans les essais et dans des cas de matériovigilance.
- De même, le DMU D4R2205 installé sur Autopheresis-C de la société Fresenius, comportant un composant en rotation est susceptible de libérer des particules, probablement en moindre quantité que le bol de centrifugation des dispositifs de la société Haemonetics, en raison de différences notables de conception des deux.
- L'exposition des donneurs et des personnes recevant des produits sanguins obtenus par aphérèse en utilisant ces deux types de dispositifs est respectivement probable ou possible.
- Les deux industriels concernés n'ont pas encore fourni toutes les informations nécessaires à l'évaluation des risques, indispensable à l'information des donneurs et des personnes recevant des produits sanguins labiles, ainsi qu'au choix des éventuelles mesures de réduction des risques à mettre en œuvre.

- Les données manquantes pour l'évaluation des risques sont précisées ci-dessus. Leur obtention ne nécessite pas d'étude longue et/ou d'investissement coûteux. Elle ne peut qu'être rapide.
- Les machines d'aphérèse comportant un dispositif de séparation rotatif sont susceptibles de libérer des particules, mais ce sont actuellement les seules utilisables pour les dons de plasma. Pour le prélèvement de fractions cellulaires, les autres types de machines devraient leur être préférées.
- Il est recommandé d'évaluer les risques pour la santé des personnels des centres de prélèvement de l'EFS, associés à l'inhalation de particules issues des dispositifs d'aphérèse de la société Haemonetics (ce sont les seuls à entraîner un risque de contamination de l'air et de surfaces de proximité). Les mesurages qui ont précédemment été réalisés dans 3 de ces centres ne permettent pas d'évaluation des risques, car ils sont méthodologiquement inadéquats : pas de prise en compte des caractéristiques chimique et minéralogique des particules ; caractérisation granulométrique des particules inadaptée [application de la catégorisation habituellement utilisée en milieu de travail (poussières inhalables (< 100 µm) et poussières alvéolaires (< 4,25 µm), alors que c'est celle utilisée pour les études environnementales qui aurait le mieux convenu [PM₁₀, PM_{2,5} et poussières ultrafines (<0,1 µm)] ; durée des prélèvements et valeurs de référence employées pour l'évaluation des inadaptées.
- La société Terumo a incidemment communiqué les compositions des matières plastiques constitutives des différentes parties des kits de collecte (dont la plupart sont en contact avec les produits sanguins). Ces informations indiquent la présence (déjà signalée dans diverses publications) de substances toxicologiquement préoccupantes (phtalate de diéthylhexyle, phtalate de diisononyl, bisphénol A) qui migrent probablement, en partie, dans les produits sanguins pendant l'aphérèse. Les autres sociétés commercialisant des machines d'aphérèse n'ont pas transmis les informations correspondantes sur les kits qu'elles utilisent. Il est très vraisemblable que les compositions de ces derniers soient assez voisines de celles communiquées par Terumo. Cette migration de substances toxiques (en particulier, toxiques pour la reproduction) dans les produits sanguins est un autre risque associé à l'aphérèse, indépendant de celui résultant de la libération de particules par les composants rotatifs, mais qui justifierait également une évaluation.