



Inspection générale
des affaires sociales

Signalements relatifs aux dispositifs médicaux de la société Haemonetics

Tome 1 : RAPPORT

Établi par

Dr Pierre LESTEVEN et Alain MORIN

Membres de l'IGAS

Avec l'appui d'Aurélié CHAIGNEAU, interne en pharmacie

- Juillet 2017 –
2017-033R

SYNTHESE

Cinq courriers adressés entre décembre 2015 et juin 2017 à l'établissement français du sang (EFS), à l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) puis à la ministre des affaires sociales et de la santé, dénoncent des pratiques commerciales estimées dangereuses pour la santé publique.

Sont précisément mis en cause :

- un concept technologique estimé dangereux : le « joint tournant » :
 - émetteur de particules étrangères dans la circulation du donneur et dans les produits d'aphérèse¹ ;
 - générateur de particule de carbone dans l'environnement des salles de prélèvement ;
 - également utilisé dans les appareils d'autotransfusion de la marque (Cell Saver Elite).
- une politique qualifiée de maximisation des profits aux dépens de la qualité et de la fiabilité des produits d'aphérèse et d'autotransfusion consistant en :
 - une externalisation des productions non maîtrisées ;
 - une fermeture du site de maintenance en France ;
 - une maintenance défaillante source de dysfonctionnement ;
 - un manque de fiabilité du protocole de prélèvement « UPP ».
- des pratiques commerciales présumées frauduleuses avec la facturation de pièces détachées reconditionnées au prix du neuf.

Leurs auteurs, un ancien salarié et un salarié actuel de la société Haemonetics, qualifient ces signalements d' « alerte » et se présentent en tant que « lanceurs d'alerte ». Ils font référence à la loi n°2013-316 du 16 avril 2013 relative à l'indépendance de l'expertise en matière de santé et d'environnement et à la protection des lanceurs d'alerte. Dans une correspondance adressée à la mission IGAS, ils laissent également supposer des libéralités de la part de l'EFS vis-à-vis de la société Haemonetics.

La reprise de ces allégations par un média connu a justifié l'organisation de cellules de crises, à l'EFS, à l'ANSM, à la DGS et au cabinet de la ministre ainsi qu'une série d'expertises complémentaires extrêmement poussées, à la limite de la recherche. L'EFS a également prévu un plan de continuité d'activité au cas où une mesure de police sanitaire obligerait à suspendre l'usage des produits mis en cause.

La mission IGAS a rapidement confirmé, dans une note intermédiaire, l'absence de justification de mesures de police sanitaire nouvelles ciblées sur les produits Haemonetics en l'état des connaissances. Les systèmes de vigilances sont sensibles, leur analyse ne relève pas d'incident grave, enfin, les sujets évoqués par les courriers, parfois anciens, ont déjà fait l'objet de mesures appropriées.

Néanmoins, le retour au donneur de particules issues du dispositif médical à usage unique, de taille inférieure à 170 micromètres, dans des quantités infimes, n'est pas exclu. À l'initiative de l'ANSM, un panel d'experts externes, constitués expressément en tant que comité scientifique spécialisé

¹ L'aphérèse permet d'obtenir, à partir du sang issu d'un donneur, un ou plusieurs produits sanguins.

temporaire (CSST) devra se prononcer sur les risques liés à la conception des différents matériels présents sur le marché pour les 3 fournisseurs (Haemonetics, Terumo, Fresenius). Ses conclusions, attendues au 3ème trimestre 2017 seront déterminantes pour une prise de position argumentée de la part de l'ANSM.

Les incidents liés à l'introduction d'un nouveau protocole de prélèvement (UPP) ont été détectés, signalés et gérés conjointement par l'ANSM et l'EFS. À aucun moment, la sécurité des donneurs et des patients n'a été mise en jeu.

Le 7 juin 2017, un incident lors d'une aphérèse sur matériel Haemonetics a été à l'origine d'une déclaration d'incident et d'un nouveau courrier des « lanceurs d'alerte » à la ministre. Compte tenu du contexte, malgré l'absence de conséquence clinique grave ou durable, l'EFS a pris des mesures conservatoires sous forme de suspension d'usage des dispositifs identiques dans tous les centres de prélèvement à l'initiative de l'EFS, en l'attente des résultats d'investigation.

La mission relève que les dispositifs d'aphérèse actuellement commercialisés par d'autres fabricants peuvent également être source d'incidents, sans plus de gravité. Toutefois, les différentes investigations mettent en évidence que le système de management de la qualité d'Haemonetics ainsi que sa gestion des vigilances sanitaires sont insuffisamment maîtrisés et que ses pratiques en matière de service après-vente et de maintenance ont été négligentes.

Le dispositif d'autotransfusion, basé sur le même concept technologique de « joint tournant », est également incriminé dans le décès post opératoire d'un patient au CHU de Bordeaux. Tout lien de causalité entre ce décès et le dysfonctionnement du dispositif d'autotransfusion « Cell Saver Elite » est exclu par les praticiens en charge du patient (anesthésiste, chirurgien) et par l'ANSM.

Les risques sanitaires ont fait l'objet d'une analyse détaillée en fonction des personnes potentiellement concernées.

Le risque environnemental pour les personnels travaillant dans les centres de prélèvement n'est pas avéré, peut être qualifié de négligeable et ne justifie pas de mesure particulière.

Le rapport bénéfice-risque, tant pour les patients receveurs de produits sanguins labiles issus de l'aphérèse que pour ceux bénéficiant de médicaments dérivés du sang produits par le laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB) à partir du plasma collecté est très largement positif et ne diffère pas selon les matériels utilisés.

L'hypothèse de libéralités de la part de l'EFS vis-à-vis de la société Haemonetics n'est pas confirmée. L'indemnisation à la suite de facturation de pièces reconditionnée au prix du neuf a été limitée par l'incapacité de l'EFS à produire des éléments de preuve objectifs ; ce qui l'a amené à se reposer uniquement sur les éléments donnés par Haemonetics. La perte de production à la suite d'un changement de modèle de bol d'aphérèse, à l'initiative de Haemonetics, a été négociée en toute transparence.

La suite des investigations a permis, conformément à la lettre de mission, de contrôler la gestion des alertes par l'EFS et l'ANSM, dans le cadre de leurs périmètres de surveillance et d'intervention respectifs, et de constater leur réactivité et la pertinence de leurs interventions en matière de gestion du risque sanitaire. L'ANSM a été confrontée à la limite imposée pour son champ d'intervention en matière d'inspection par les accords internationaux.

La mission IGAS émet les recommandations suivantes :

- l'homogénéisation des pratiques régionales à l'EFS, et l'actualisation des procédures de l'ANSM sont nécessaires ;

- les agences sanitaires s'appuient le plus souvent sur l'expertise des fournisseurs. Le recours à des expertises indépendantes devrait être plus systématiquement envisagé sur des produits ou prestations critiques ;
- la communication de l'EFS vis-à-vis des lanceurs d'alerte, de son principal client le LFB, des associations de donneurs et de patients, de ses collaborateurs, de ses instances, à la suite de ces correspondances nécessite d'être repensée ;
- de façon plus générale, la mission IGAS relève l'absence de conduite à tenir formalisée, tant de l'administration centrale que de ses opérateurs, à ce nouveau type de signal émis par des lanceurs d'alerte tels que défini par la loi de décembre 2016.

Dans l'attente des résultats du CSST, la mission ne recommande pas la mise en place de mesure de sécurité sanitaire supplémentaire.

SOMMAIRE

SYNTHESE	3
SOMMAIRE.....	7
RAPPORT	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
INTRODUCTION.....	9
1. UNE SERIE DE COURRIERS MET EN CAUSE LA SECURITE DES PRODUITS ET PRESTATIONS DE LA SOCIETE HAEMONETICS.....	10
1.1 Ces signalements dénoncent un concept technologique et des pratiques commerciales décrits comme dangereux pour la santé publique.....	11
1.2 La reprise de ces allégations par un média connu a justifié l'organisation de cellules de crises à l'EFS, à l'ANSM, à la DGS et au cabinet de la ministre	12
1.3 Les faits évoqués soulèvent néanmoins des interrogations de fond à la fois sur la conception du « bol tournant » à la base des produits Haemonetics et sur les pratiques de leur service après-vente 12	
1.3.1 Les dispositifs d'aphérèse d'Haemonetics peuvent libérer des particules noires	13
1.3.2 La conception du « bol tournant » d'Haemonetics doit être interrogée	16
1.3.3 Le protocole d'aphérèse « Universal Platelet Program » a rencontré des dysfonctionnements dès sa mise sur le marché.....	17
1.3.4 Le dysfonctionnement d'un équipement d'aphérèse en mai 2017 n'a pas eu de conséquence grave pour la santé du donneur.....	19
1.3.5 Le dysfonctionnement du dispositif d'autotransfusion « Cell Saver Elite » n'est pas à l'origine du décès de patient du CHU de Bordeaux.....	20
1.3.6 L'analyse des transactions financières entre l'EFS et Haemonetics ne met pas en évidence d'irrégularité	22
2 SUITE A L'ANALYSE DES SIGNAUX ISSUS DES VIGILANCES, LA MISSION IGAS A RAPIDEMENT CONFIRME L'ABSENCE DE JUSTIFICATION DE MESURES DE POLICE SANITAIRES NOUVELLES CIBLEES SUR LES PRODUITS HAEMONETICS	23
2.1 Les risques éventuels pour les donneurs et receveurs de produits sanguins labiles ne sont pas objectivés par les dispositifs de vigilance	23
2.1.1 Bilan de l'analyse des bases d'hémovigilance	24
2.1.2 Bilan de l'analyse des bases de matériovigilance	25
2.2 Le risque de contamination des médicaments dérivés du sang fabriqués à partir du plasma récolté lors des procédures d'aphérèse apparaît négligeable.....	26
2.3 Considérant ces premières analyses, la mission IGAS a confirmé la position de l'ANSM, à savoir l'abstention de mesures de police sanitaire supplémentaires.	27

3	L'ANSM ET L'EFS ONT PRIS EN COMPTE CES SIGNALEMENTS EN FONCTIONS DE LEURS DOMAINES DE COMPETENCES RESPECTIVES	28
3.1	Les alertes ont bien été signalées en réunion de sécurité sanitaire	28
3.2	L'ANSM et l'EFS ont assuré la traçabilité des échanges et décisions suscités par les alertes ...	28
3.3	Les déclarations de matériovigilance et d'hémovigilance des dispositifs d'aphérèse commercialisés par les trois fabricants présents sur le marché font l'objet de procédures explicites et suivies	29
3.4	L'ANSM et l'EFS ont également diligentés des audits, des inspections sur site, et commandité des études spécifiques.....	31
3.4.1	Depuis 2005, la société Haemonetics a été auditée à 6 reprises par l'EFS	31
3.4.2	L'ANSM a inspecté des sites de l'EFS	31
3.4.3	Et, avec difficultés, le siège européen de Haemonetics, situé à Signy en Suisse	32
3.4.4	Des études spécifiques ciblées sur le joint tournant ont également été diligentées :	33
3.5	La création d'un comité scientifique spécialisé temporaire par l'ANSM est justifiée.....	35
3.6	L'EFS a travaillé sur un plan de continuité d'activité dans un contexte où ne sont présents que trois fournisseurs.....	35
4	L'HYPOTHESE DE LIBERALITES DE LA PART DE L'EFS VIS-A-VIS DE LA SOCIETE HAEMONETICS N'EST PAS CONFIRMEE	36
5	LA MISSION IGAS FORMULE DES PROPOSITIONS.....	37
5.1	A propos des vigilances	37
5.2	Pour un recours plus fréquent à une expertise indépendante	39
5.3	La gestion des signalements émis par des « lanceurs d'alerte » mérite d'être formalisée.....	40
5.3.1	La gestion du risque sanitaire est réparti dans les différentes agences de sécurité sanitaire	40
5.3.2	La gestion de la communication concernant l'alerte Haemonetics est perfectible	41
5.3.3	La communication de l'EFS dans le cadre de la gestion des courriers d'alertes nécessite d'être repensée.....	42
	CONCLUSION	44
	RECOMMANDATIONS DE LA MISSION	45
	LETTRE DE MISSION	47
	LISTE DES PERSONNES RENCONTREES	49
	ANNEXES (CF TOME II)	53
	SIGLES UTILISES.....	55
	PIECES JOINTES (CF TOME III).....	57

INTRODUCTION

L'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) a été saisie par la ministre de la santé et des affaires sociales pour conduire une mission sur les signalements relatifs aux dispositifs médicaux de la société Haemonetics.

Quatre signalements successifs ont été transmis par un salarié et un ancien salarié de la société Haemonetics, se désignant comme « lanceurs d'alerte » au titre de la législation, en décembre 2015, avril 2016, juillet 2016 et février 2017 à l'établissement français du sang (EFS), à l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et à la Ministre de la santé et des affaires sociales.

Par ailleurs, Mediapart a publié un article le 10 février 2017 intitulé « Haemonetics, le nouveau scandale du sang » reprenant les argumentaires de ces courriers.

La lettre de mission demandait à l'IGAS :

- de préciser le périmètre de surveillance et d'intervention justifiée par cette alerte ;
- de contrôler la gestion des alertes par l'EFS et l'ANSM et la mise en œuvre des mesures correctives ;
- de se prononcer, au regard de l'expertise technique du dispositif, sur l'existence d'un risque de sécurité sanitaire à court terme particulièrement en matière de prélèvement par aphérèse et, le cas échéant, de formuler les préconisations pour faire cesser ce risque.

Une cinquième alerte sera envoyée le 7 juin 2017 à la Ministre des solidarités et de la santé.

Après avoir rencontré la direction générale de la santé (DGS), les « lanceurs d'alerte », l'ANSM et l'EFS, la mission s'est déplacée dans deux établissements régionaux de l'EFS (Toulouse et Lyon), choisis pour leur connaissance fine du sujet. Elle s'est également rendue au CHU de Bordeaux pour disposer du témoignage de l'équipe soignante d'un patient décédé des suites d'une intervention chirurgicale au cours de laquelle un équipement d'autotransfusion de la société Haemonetics n'avait pas fonctionné.

Elle a reçu les délégués du personnel de l'EFS, les représentants des associations de donneurs et de patients, interrogé l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail (ANSES), le laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB) - producteur des médicaments dérivés du sang-, le centre de transfusion sanguine des armées (CTSA) et les dirigeants d'Haemonetics.

Elle a enfin étudié un nombre conséquent de données et d'études transmises par les « lanceurs d'alerte », l'ANSM, l'EFS et Haemonetics.

Pour cinq des six thématiques mentionnées dans les courriers des « lanceurs d'alerte », la mission a fait le choix de procéder à une analyse approfondie faisant l'objet d'annexes spécifiques.

La mission, conformément à la demande de la ministre de la santé et des affaires sociales avait produit un pré-rapport en mars 2017 relatif au risque sanitaire au vu des premiers éléments en sa possession (cf. Annexe 8).

1. UNE SERIE DE COURRIERS MET EN CAUSE LA SECURITE DES PRODUITS ET PRESTATIONS DE LA SOCIETE HAEMONETICS

Sept courriers ont été adressés :

- le 12 décembre 2015 à l'EFS et le 30 décembre 2015 à l'ANSM ;
- le 07 avril 2016 à l'ANSM ;
- le 26 mai 2016 à l'ANSM ;
- le 20 juillet 2016 à l'ANSM demandant un retour sur les actions mises en œuvre ;
- le 02 février 2017 à Madame la ministre des affaires sociales et de la santé, à l'ANSM et à l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) ;
- le 7 juin 2017 à Madame la ministre des solidarités et de la santé.

Leurs auteurs, un salarié et un ancien salarié de la société Haemonetics, se présentant comme « lanceurs d'alerte » font référence à la loi n°2013-316 du 16 avril 2013 relative à l'indépendance de l'expertise en matière de santé et d'environnement et à la protection des « lanceurs d'alerte ».

Les lanceurs d'alerte

La loi n° 2013-316 du 16 avril 2013 définit la notion de « lanceur d'alerte » : *« Toute personne physique ou morale a le droit de rendre publique ou de diffuser de bonne foi une information concernant un fait, une donnée ou une action, dès lors que la méconnaissance de ce fait, de cette donnée ou de cette action lui paraît faire peser un risque grave sur la santé publique ou sur l'environnement. L'information qu'elle rend publique ou diffuse doit s'abstenir de toute imputation diffamatoire ou injurieuse ».*

Le droit d'alerte est également reconnu par le droit du travail. La loi n°2013-1117 du 6 décembre 2013 relative à la lutte contre la fraude fiscale et la grande délinquance économique et financière avait inséré dans le Code du travail l'article L 1132-3-3 : *« aucun salarié ne peut être sanctionné ou licencié (...) pour avoir relaté ou témoigné, de bonne foi, de faits constitutifs d'un délit ou d'un crime dont il aurait eu connaissance dans l'exercice de ses fonctions ».*

Les dispositions relatives aux « lanceurs d'alerte » ont été modifiées par la loi n°2016-1691 du 9 décembre 2016, sur la transparence, la lutte contre la corruption et la modernisation de la vie politique, dite « loi Sapin 2 » qui définit le lanceur d'alerte : *« Un lanceur d'alerte est une personne physique qui révèle ou signale, de manière désintéressée et de bonne foi, un crime ou un délit, une violation grave et manifeste d'un engagement international régulièrement ratifié ou approuvé par la France, d'un acte unilatéral d'une organisation internationale pris sur le fondement d'un tel engagement, de la loi ou du règlement, ou une menace ou un préjudice graves pour l'intérêt général, dont elle a eu personnellement connaissance ».*

La procédure de signalement d'une alerte, précisée dans la loi, se déroule en trois phases successives :

- le signalement interne à l'entreprise par la voix hiérarchique ;
- en l'absence de diligence par l'entreprise, les « lanceurs d'alerte » peuvent informer l'autorité judiciaire, l'autorité administrative ou les ordres professionnels ;

- en dernier ressort, à défaut de traitement par les autorités et/ou les ordres, le signalement peut être rendu public.

Toutefois en cas de danger grave et imminent ou en présence d'un risque de dommages irréversibles, le signalement peut être porté directement à la connaissance des autorités judiciaire et administrative.

La société Haemonetics

La société américaine Haemonetics a été créée en 1971. Elle est spécialisée dans le champ de la gestion du sang en développant et commercialisant des dispositifs médicaux notamment utilisés en transfusion sanguine et des systèmes d'information.

La société distribue ses produits dans le monde entier et possède des bureaux sur tous les continents, hormis l'Afrique.

Le siège européen, situé à Signy en Suisse, assure la gestion des affaires réglementaires et des vigilances sanitaires. Elle possède une filiale en France à Limonest (69).

Le chiffre d'affaires mondial atteint 909 M\$ en 2016 dont 20% réalisés en Europe. Il provient à 86% des ventes de dispositifs médicaux à usage unique (DMU).

La filiale française emploie 16 salariés, technico-commerciaux pour la majorité. Elle a réalisé un chiffre d'affaires de 9.5 M€ en 2016.

1.1 Ces signalements dénoncent un concept technologique et des pratiques commerciales décrits comme dangereux pour la santé publique.

Sont précisément mis en cause :

- un concept technologique estimé dangereux : le « joint tournant », également utilisé dans les appareils d'autotransfusion de la marque :
 - émetteur de particules étrangères dans la circulation du donneur et dans les produits d'aphérèse ;
 - générateur de particule de carbone dans l'environnement des salles de prélèvement ;
- une politique qualifiée de maximisation des profits aux dépens de la qualité et de la fiabilité des produits d'aphérèse et d'autotransfusion par :
 - une externalisation des productions non maîtrisée ;
 - une fermeture du site de maintenance en France ;
 - une maintenance défailante source de dysfonctionnement ;
 - un manque de fiabilité du protocole de prélèvement d'aphérèse « UPP ».
- des pratiques commerciales présumées frauduleuses (facturation de pièces détachées reconditionnées au prix du neuf).

Le principe de l'aphérèse

L'aphérèse permet d'obtenir à partir de sang issu d'un donneur, un ou plusieurs produits sanguins (plaquettes, plasma, globules rouges, granulocytes). L'aphérèse est réalisée selon un mode de prélèvement discontinu avec des phases successives de prélèvement, d'extraction d'une partie des composants sanguins et de retour au donneur des éléments non collectés. Les dons qui peuvent être combinés, conduisent à la préparation de plusieurs types de produits sanguins labiles différents : plaquettes/plasma, globules rouges/plaquettes, globules rouges/plasma et globules rouges/plaquettes/plasma.

Tous les séparateurs qui permettent l'aphérèse utilisent la centrifugation comme principe de séparation des composants sanguins. La procédure d'aphérèse nécessite :

- une centrifugeuse ;
- un logiciel embarqué pilotant le processus ;
- un dispositif médical à usage unique, captif, dans lequel circule le sang entre le donneur et la centrifugeuse.

1.2 La reprise de ces allégations par un média connu a justifié l'organisation de cellules de crises à l'EFS, à l'ANSM, à la DGS et au cabinet de la ministre

Médiapart a publié un article le 10 février 2017 intitulé « Haemonetics, le nouveau scandale du sang » qui reprend les arguments développés dans les courriers sans avoir toutefois recueilli les points de vue de l'ANSM et de l'EFS.

La reprise de ces allégations, potentiellement extrêmement inquiétantes pour le public, par un média connu a justifié l'organisation de cellules de crises, à l'EFS, à l'ANSM, à la direction générale de la santé et au cabinet de la ministre. Une mission IGAS a été diligentée et une série d'expertises complémentaires extrêmement poussées, à la limite de la recherche ont été initiées.

L'EFS a également travaillé un plan de continuité d'activité au cas où une mesure de police sanitaire obligerait à suspendre l'usage des produits mis en cause.

1.3 Les faits évoqués soulèvent néanmoins des interrogations de fond à la fois sur la conception du « bol tournant » à la base des produits Haemonetics et sur les pratiques de leur service après-vente

En termes de risques pour la santé sont principalement cités : la présence de particules noires dans le plasma (annexe 4), les incidents liés au déploiement du protocole d'aphérèse UPP (annexe 5), le dysfonctionnement du dispositif d'autotransfusion « Cell Saver Elite » (annexe 6), le tout récent dysfonctionnement d'un dispositif d'aphérèse, les pratiques peu fiables, voire frauduleuses du service de maintenance des appareils. S'ajoutent des allusions à des pratiques commerciales qui seraient suspectes (annexe 7). Chacun de ces sujets fait l'objet d'une étude thématique détaillée de la part de la mission IGAS et jointe en annexe à ce rapport, à l'exception de la dernière déclaration

de matériovigilance concernant le dysfonctionnement d'un dispositif d'aphérèse, datant du 31 mai 2017 et dont les investigations sont toujours en cours.

Persistent des interrogations justifiant les actions entreprises par l'EFS et l'ANSM qui seront reprises *infra*.

1.3.1 Les dispositifs d'aphérèse d'Haemonetics peuvent libérer des particules noires

Les « lanceurs d'alerte » estiment que des particules noires sont émises par le joint tournant composé de carbone phénolique. Elles seraient retrouvées dans les fractions retournées au donneur lors de la procédure d'aphérèse et dans les produits sanguins labiles. Elles seraient également larguées dans l'atmosphère de travail.

1.3.1.1 La présence des particules est découverte dès 2005, atteint un pic en 2011 et s'estompe à partir de 2012

La présence de particules noires dans les poches de plasma a été identifiée dès 2005 à l'EFS de Midi Pyrénées mais il ne s'agissait alors que de cas très isolés (un en 2005 et deux en 2008)².

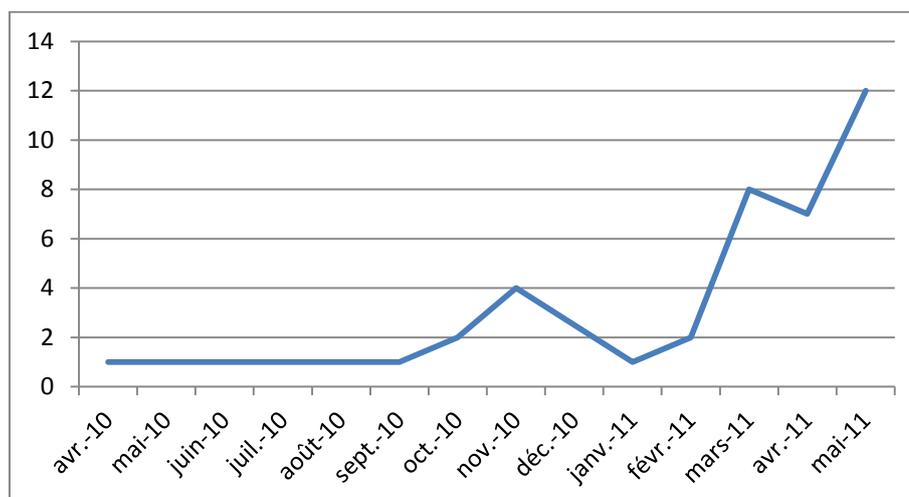
L'EFS de Rhône Alpes a été confronté à ce phénomène de façon plus aigüe et exclusivement sur le DMU référencé 782 HS-P-SL. Neuf contaminations de plasma par des particules ont été détectées en 2010 et 29 pour le premier semestre 2011. Elles concernaient 16 lots différents de DMU et l'ensemble des sites de prélèvements. En 2011, la fréquence d'apparition des particules noires atteignit 0.65% en Rhône Alpes.

Au total 149 incidents ont été notés en Rhône Alpes sur la période 2010 à mai 2011 sur les dispositifs d'aphérèse Haemonetics répartis en trois catégories :

- vibration du bol et bruit : 142 incidents ;
- fuite au niveau du bol : 10 incidents ;
- particules : 38 incidents.

² EFS : Information sur la relation EFS-Haemonetics et les dysfonctionnements constatés. CCE extraordinaire du 6 mai 2017

Graphique 1 : Nombre de poches de plasma avec des particules détectées à l'EFS Rhône Alpes de 2010 à mai 2011 sur le DMU 782 HS-P-SL



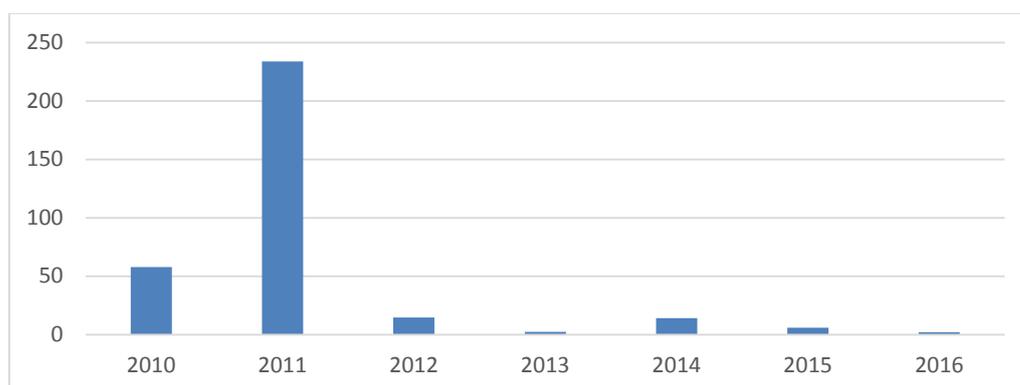
Source : Mission d'après données EFS

Pour autant, seules deux déclarations de matériovigilance ont été émises : la première, émise le 21 mars 2011 par l'EFS de Rhône Alpes, pour la présence de 9 anomalies de type « présence de particules noires » sur la période du premier trimestre 2011, la seconde émise le 15 mars 2011 par l'EFS Pays de la Loire pour une anomalie identique.

Selon Haemonetics, 26 incidents lui ont été rapportés d'août 2010 à mai 2011 dont 16 pour la France, 8 pour les Pays Bas, un pour la Suède et un pour l'Allemagne.

Haemonetics a recensé les réclamations reçues pour les bols « high speed » de référence 782HS-P-SL en France et 625 HS pour les autres pays. Le graphique ci-dessous montre un important pic en 2011 et un retour à la normale dès 2012.

Graphique 2 : Fréquence des réclamations (par millions d'unités vendues) pour les bols High Speed



Source : Haemonetics

La répartition du nombre de réclamations par pays utilisateur montre que la France est le pays émettant le plus de réclamations en Europe.

A la suite de la recrudescence en mars 2011 de la présence de particules, deux réunions ont été organisées par l'EFS Rhône Alpes avec la société Haemonetics en avril et juin 2011. Lors de la dernière réunion, Haemonetics a annoncé sa décision de retirer du marché le DMU 782 HS-P-SL « en raison de l'observation de particules organiques dans les prélèvements de plasma (à une fréquence de l'ordre de 1 pour mille) ».

Selon Haemonetics, la cause principale consiste en une modification de 0.76 mm dans la hauteur du bol due à un changement de moule en août 2010 dans son site de production de Bothwell (Ecosse). Haemonetics a alors procédé à une modification du « bol » et a modifié les tubulures pour limiter les risques de mauvaise utilisation. Elle a annoncé avoir vérifié les centrifugeuses lors d'un plan de maintenance spécifique.

A la suite de ces modifications, l'EFS a décidé de réintroduire le dispositif en région Rhône Alpes à partir de mai 2012 dans le cadre d'un protocole avec une surveillance renforcée.

Le dispositif sera progressivement utilisé dans les établissements de prélèvement de l'EFS à partir de début 2013.

Depuis sa réintroduction, deux déclarations de matériovigilance concernant le dispositif 782 HS-P-SL ont été émises respectivement le 6 février 2017 et le 3 mars 2017 pour la présence de particules noires dans des poches de plasma.

Quatre autres déclarations entre 2011 et 2017 pour des particules noires ont été émises pour d'autres dispositifs médicaux commercialisés par la société Haemonetics³.

Des particules noires sont aussi retrouvées chez les autres fabricants. Ainsi, une déclaration de matériovigilance a été émise le 20 mars 2017 pour la présence de particules noires dans un dispositif commercialisé par la société Terumo.

1.3.1.2 Les particules noires ont majoritairement pour origine les composants du DMU

Selon les « lanceurs d'alerte », les particules noires ont pour origine le joint tournant en carbone qui par frottement emmétrait des particules. En cas de défaut de fabrication, le bol vibre ce qui augmenterait l'usure du joint et entraînerait une rupture d'intégrité. Dans les deux cas, les particules se retrouveraient dans les fractions réinjectées au donneur, dans les produits sanguins labiles et dans l'atmosphère.

Haemonetics a modifié sa version. Dans un premier temps, elle a considéré que les particules étaient uniquement d'origine protéique, constituées à partir du sang. Sa version a ensuite évolué et elle a reconnu que les particules provenaient du joint tournant.

Les « lanceurs d'alerte » et Haemonetics n'ont pas quantifié le nombre et la taille des particules émises.

En 2017, 4 séries de tests complémentaires ont été réalisées par l'ANSM et l'EFS pour quantifier le nombre de particules émises et déterminer la composition des particules.

³ Dispositifs 998CF-FP-SL et 999FFP-SL utilisés pour la production de plaquette. Source : Note au CCE extraordinaire du 7 mars 2017

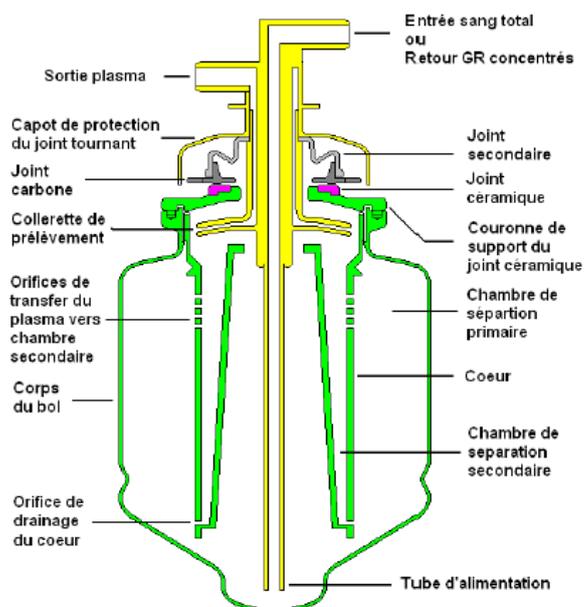
1.3.2 La conception du « bol tournant » d’Haemonetics doit être interrogée

Tous les dispositifs d’Haemonetics sont conçus selon le même principe d’un bol de centrifugation du sang comprenant un joint céramique rotatif et un joint carbone fixe chargés d’assurer l’étanchéité du dispositif (bol LATHAM). Le concept a été développé il y a plus de 40 ans et constitue toujours le principe de base du fonctionnement. Dans les dispositifs d’aphérèse commercialisés par Haemonetics, le bol de séparation est composé d’une partie fixe, la « tête de bol », qui comporte un tube d’entrée par laquelle entre le sang prélevé chez le donneur et un tube de sortie d’où sortent les produits « triés » par centrifugation qui seront, pour partie conservés à des visées thérapeutiques et pour le reste, restitués au donneur.

La « tête de bol », est tenue fixe par le couvercle de la centrifugeuse. La chambre de séparation, en rotation, induit une force centrifuge séparant le sang du donneur en éléments qui pourront être prélevés séparément (plasma, plaquettes, globules rouges)⁴. Entre la « tête de bol » fixe et la chambre de séparation tournant à une vitesse importante (7500 tours/min pour la séparation du plasma) se trouve l’élément permettant cette rotation en gardant le système clos : le joint tournant. Il est composé d’un disque en matière composite carbone/résine (carbone phénolique) collé sur la « tête de bol » fixe, et d’un disque céramique (céramique aluminium) collé sur la partie en rotation. Un joint secondaire en matière caoutchouteuse sert de « ressort » et comprime les deux disques afin qu’ils soient en contact à l’arrêt et durant la rotation et gardent le système étanche.

Selon la nature des produits sanguins à obtenir et des équipements utilisés, différents bols de séparation sont utilisés⁵, ayant tous la même conception du joint tournant. La référence incriminée dans l’alerte est le DMU 782 HS-P-SL.

Schéma 1 : DMU 782 HS-PSL



⁴ <https://vimeo.com/37701200>

⁵ 782 HS-PSL, 792 P, 994 CFFP, 998 CF-FP-SL

Source : Haemonetics

Selon les « lanceurs d’alerte », en condition normale d’utilisation, l’abrasion du disque carbone produit des microparticules de carbone qui peuvent se retrouver dans les produits retournés au donneur ou dans ceux destinés aux patients. Ils considèrent que *« lors des procédures dysfonctionnelles - bol avec de mauvaises dimension, centrifugeuse défectueuse, couvercle de centrifugeuse mal calibré-, le bol subit une mise en vibration/résonance qui correspond à une usure prématurée et rapide du disque composite qui peut aller jusqu’à une fuite de liquide au niveau du joint tournant qui ne sera détectée par la machine qui si elle est très importante. Cette fuite entraîne la mise en relation du milieu extérieur avec l’intérieur du bol et un risque de contamination »*.

Haemonetics reconnaît que des particules noires peuvent être émises par le joint carbone mais nie tout problème de conception. Elle mentionne que l’intégrité du DMU est toujours maintenue et qu’il n’existe pas de risque de contamination à la fois pour les donneurs et les patients receveurs de produits sanguins labiles. Elle argumente cette position par le bilan des déclarations de matériovigilance et d’hémovigilance.

L’ANSM et l’EFS ne sont pas en capacité d’analyser le risque potentiel, lié à la conception du joint tournant. La mission IGAS ne peut également pas se prononcer au vu des informations récoltées.

À l’initiative de l’ANSM, un panel d’experts externes, constitués expressément en tant que comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) devra se prononcer sur les risques liés à la conception des différents matériels présents sur le marché pour les 3 fournisseurs (Haemonetics, Terumo, Fresenius) (cf. *Infra*). Ses conclusions, attendues au 3ème trimestre 2017 seront déterminantes pour une prise de position argumentée de la part de l’ANSM.

1.3.3 Le protocole d’aphérèse « Universal Platelet Program » a rencontré des dysfonctionnements dès sa mise sur le marché

Le protocole de prélèvement « Universal Platelet Program » (UPP), piloté par un logiciel, permet d’obtenir par aphaérèse sur la machine MCS+ de la société Haemonetics, à partir du sang total d’un donneur, des concentrés de plaquettes et/ou de globules rouges et du plasma.

UPP fonctionne en plusieurs cycles (5 à 7 selon le profil du donneur) au cours desquels sont recueillies les plaquettes dans une poche intermédiaire⁶. Lors du dernier cycle, les plaquettes sont réacheminées vers le bol. Cette méthode permet de créer une couche plaquettaire plus importante qu’au cours des cycles précédents. Le système recueille ensuite cette couche dans un faible volume de plasma afin d’obtenir le concentré plaquettaire. Après prélèvement de la couche plaquettaire, le contenu du bol est retourné au donneur.

Le protocole UPP utilise un dispositif médical à usage unique, référence 999 FF-PSL de conception voisine à celui du dispositif référencé 782 HS-P-SL qui a été à l’origine de l’émission de particules.

Ce protocole, plus performant que le précédent (C-SPD), fut autorisé par l’ANSM le 23 octobre 2013 et déployé à partir du 13 janvier 2014 au sein de l’EFS et du centre de transfusion sanguine des armées (CTSA).

⁶ <https://vimeo.com/37701200>

Un premier incident est intervenu à l'EFS Ile-de-France le 18 février 2014. En fin de prélèvement d'aphérèse, la totalité de la poche de concentré de plaquette d'aphérèse avec l'anticoagulant (citrate) a été restituée au donneur par la machine, sans alarme sonore. Le donneur a alors fait un léger malaise vagal. L'EFS et l'ANSM ont réalisé des investigations, renforcé la surveillance. L'EFS a alors décidé, en accord avec l'ANSM, de sursoir à tout nouveau déploiement du protocole UPP, tout en maintenant le fonctionnement des appareils déjà installés mais avec une surveillance renforcée.

Quatre nouveaux incidents de retour intempestifs sont survenus en mai 2014, faisant l'objet de déclarations de matériovigilance et/ou d'incident grave de la chaîne transfusionnelle.

L'ANSM a réalisé une investigation auprès de la société Haemonetics et le 5 juin 2014, dans une note adressée à l'EFS, elle annonce qu'Haemonetics a découvert l'origine de l'anomalie et qu'un réglage des automates va être réalisé avant fin août 2014. Elle demande à l'EFS de suspendre la mise en œuvre du protocole UPP, en fonction des alternatives possibles et de mettre en place une surveillance renforcée si le protocole ne peut être remplacé.

Après des échanges avec l'EFS, l'ANSM autorise un dispositif transitoire dans l'attente de l'évolution du dispositif : suspension du déploiement d'UPP, reprogrammation des automates sous UPP au plus tard le 27 juin 2014, réalisation des aphérèses sous UPP uniquement en cas de nécessité pour garantir l'autosuffisance en plaquettes.

L'EFS de la Réunion signale la survenue d'un nouvel incident le 25 juillet 2014 consistant une nouvelle fois en la réinjection lors du dernier cycle de toutes les plaquettes. Cet incident, de même nature que les précédents démontre que les actions correctrices mises en œuvre étaient inappropriées.

Le 27 août 2014, la société Haemonetics est convoquée par l'ANSM pour une réunion associant également l'EFS et le CTSA, au cours de laquelle de nouvelles actions correctrices sont décidées puis mises en œuvre selon un calendrier s'étendant jusqu'en octobre 2014.

De fin 2014 à janvier 2017, seul un dysfonctionnement, faisant suite à une intervention d'un technicien de la société Haemonetics a été signalé.

Le 30 mars 2016, Haemonetics a déposé à l'ANSM un dossier d'autorisation pour une nouvelle version du logiciel UPP (UPP A2). Après des échanges avec le fabricant afin de compléter le dossier initial, l'autorisation a été accordée le 22 juin 2017.

Il faut souligner que le logiciel UPP A2 est déjà utilisé dans d'autres pays (Italie, Croatie, Inde) sans alerte particulière au niveau européen.

La problématique UPP a été présentée au comité sang de la Commission européenne les 3 et 4 novembre 2014 à Bruxelles. Malte a été le seul pays européen à avoir recensé des événements indésirables identiques.

Le site de la US Food and Drug Administration (FDA) ne mentionne aucun retrait de lot ni information particulière relative aux incidents sur UPP.

1.3.3.1 Les incidents avec retour intempestif de plaquettes aux donneurs ont eu un impact limité sur leur santé

Les incidents avec retour intempestifs de plaquettes aux donneurs ont fait l'objet de déclarations de matériovigilance et/ou hémovigilance (incident grave de la chaîne transfusionnelle) lorsque le patient a manifesté des signes cliniques.

Les signes cliniques, apparus dans la moitié des cas, considérés comme minimes à modérés sont de deux types :

- malaise vagal associés parfois de nausées et/ou hypotension ;
- paresthésies au niveau péri-buccal ou de la face.

Aucun patient n'a, selon les documents examinés par la mission, été hospitalisé à la suite de ces signes cliniques. Les signes cliniques ont disparu rapidement sans *a priori* de séquelles.

Dans certains cas, le patient a été rappelé au téléphone quelques jours après la survenue des effets indésirables mais aucun suivi long terme n'a été mis en place par l'EFS.

1.3.3.2 L'analyse de la mission

La mission considère que l'ANSM et l'EFS ont été particulièrement réactifs dans la gestion des incidents survenus lors du déploiement d'UPP. Les mesures correctrices prises ont permis de garantir l'approvisionnement en produits sanguins labiles tout en privilégiant la sécurité des donneurs même s'il aura fallu attendre le mois d'août 2014 pour qu'elles se révèlent efficaces.

La survenue d'un seul incident depuis 2015 apparait démontrer que les mesures correctrices sont suffisantes. La mise en place de mesure sanitaire complémentaire n'apparait pas fondée mais une surveillance accrue doit être maintenue. Si de nouveaux incidents devaient survenir, une expertise indépendante devrait être sollicitée pour déterminer l'origine exacte des incidents et ne plus se fier à la seule expertise du fabricant (*cf infra*).

Le renforcement de la surveillance lors du déploiement de la version UPPA2 devrait permettre de déceler de façon précoce tout éventuel nouveau dysfonctionnement.

1.3.4 Le dysfonctionnement d'un équipement d'aphérèse en mai 2017 n'a pas eu de conséquence grave pour la santé du donneur

1.3.4.1 Ce dysfonctionnement, sans conséquence clinique grave pour le patient, a entraîné la décision de suspension par l'EFS des procédures d'aphérèse avec le type de matériel concerné

Le 31 mai 2017, au cours d'une procédure d'aphérèse à l'EFS de Toulouse, un dysfonctionnement de la machine MCS+ de la société Haemonetics a justifié une déclaration d'incident de matériovigilance indiquant : « *survenue de l'incident machine et donner à 9H00 : le donneur s'est plaint de bourdonnements d'oreille, de lipothymies et de sensations bizarres : il n'y a pas eu de perte de connaissance ni de dysesthésies distales ou péri-buccales, pas de signe digestif mais uniquement une tachycardie <120 BPM et une élévation de PSA notée à 173/95 mm Hg. ...A 9H30, PSA de 139/85 mm HG et 83 BPM : donneur libéré et accompagné en collation : absence de tout signe clinique* ».

L'émetteur de la déclaration mentionne un « signalement d'hémovigilance pour effet indésirable grave donneur sous la forme de presque accident » et une déclaration grave de la chaîne transfusionnelle.

Dès réception de la déclaration CERFA, l'ANSM a demandé un complément d'information (pièce-jointe n°1). Selon l'EFS Toulouse, 23 millilitres d'anticoagulant ont été retournés accidentellement au donneur.

Le 7 juin, le président de l'EFS, dans une note adressée aux directeurs des établissements de transfusion sanguine (pièce-jointe n°2), annoncera sa décision de suspendre à titre conservatoire et sur l'ensemble du territoire l'utilisation du couple MCS+/DMU 782 HS-P-SL à des fins de collecte de plasma, la mise en place d'études complémentaires, la convocation d'Haemonetics, la poursuite d'une surveillance renforcée et la réalisation d'un audit des procédures de maintenance au sien des locaux d'Haemonetics.

Le même jour, l'ANSM est informé de la suspension par l'EFS du couple MCS+/782-HS-P-SL et convoque le fabricant par courrier le 9 juin.

1.3.4.2 L'analyse de la mission

La grande réactivité du personnel en charge des aphérèses témoigne de sa vigilance.

L'équipement fonctionnait sur l'ancien protocole de prélèvement : « CDSP » et non sur le nouveau protocole UPP.

La rédaction et la transmission immédiate des déclarations de matériovigilance et d'hémovigilance et la séquestration immédiate du matériel sont conformes aux procédures.

Le dysfonctionnement, considéré comme « presque accident », bien que n'ayant pas eu de conséquence clinique grave et/ou durable pour le donneur, a justifié la suspension, au motif du principe de précaution, à titre conservatoire, par le président de l'EFS, des équipements Haemonetics du même type.

Les investigations complémentaires sont toujours en cours au moment de la rédaction de ce rapport et apparaissent adaptées.

1.3.5 Le dysfonctionnement du dispositif d'autotransfusion « Cell Saver Elite » n'est pas à l'origine du décès de patient du CHU de Bordeaux

Le « Cell Saver Elite » est un dispositif de récupération de sang péri-opératoire suivi de son administration par voie intraveineuse commercialisé par la société Haemonetics.

Cette technique permet de récupérer le sang du patient durant l'intervention chirurgicale et de le transfuser au patient après lavage et filtration pour ne garder que les globules rouges. Elle est indiquée si la perte hémorragique est estimée à plus de 700 à 800 ml et présente l'avantage d'être disponible immédiatement.

Cet équipement utilise un bol de centrifugation de conception identique à celui utilisé pour l'aphérèse. Les pertes hémorragiques sont recueillies via un dispositif médical à usage unique dans un réservoir, puis traitées dans un bol de centrifugation permettant d'obtenir les globules rouges concentrés. Ces derniers sont ensuite lavés et pompés vers une poche pour être injectés au patient par gravité ou par la tubulure artérielle d'un circuit de circulation extracorporelle.

1.3.5.1 Un signalement isolé de matériovigilance évoque concomitamment un décès au CHU de Bordeaux

Le rapport de matériovigilance du CHU de Bordeaux daté du 25 mars 2016, rapporte un événement indésirable survenu lors de la pose d'une endovalve aortique par voie fémorale (TAVI) chez un patient de 88 ans.

L'intervention s'est compliquée d'une tamponnade⁷ par hémorragie en raison d'une fissuration aortique lors de l'expansion de la prothèse, tamponnade nécessitant un drainage percutané en urgence. La perte sanguine associée a justifié le branchement du « Cell Saver Elite » en urgence.

Il a été impossible de verrouiller le bol. Un deuxième essai a été réalisé sans succès avec un autre bol.

Comme conséquences cliniques associées, le signalement détaille : « *Retard de prise en charge du saignement avec perte de volume sanguin, hypovolémie, hypotension et arrêt cardiaque. Nécessité de compenser par des produits sanguins et des produits dérivés du sang (albumine) en attendant les culots globulaires. L'hémodynamique est stabilisée à la sortie du bloc opératoire. Le patient est décédé en unité de soins intensifs des suites des complications vasculaires* ».

Le patient est décédé en unité de soins intensifs des suites des complications vasculaires.

Le correspondant de matériovigilance du CHU de Bordeaux sera averti le vendredi 25 mars en début de soirée et décidera d'un retrait en interne au CHU des dispositifs médicaux Cell Saver Elite le mercredi 30 mars. L'ANSM recevra la déclaration de matériovigilance par télécopie le lundi 4 avril 2014.

1.3.5.2 Le lien de causalité avec le décès du patient est exclu par les professionnels de santé du CHU de Bordeaux

Selon l'anesthésiste et le chirurgien ayant pris en charge le patient et rencontrés par la mission lors de son déplacement au CHU de Bordeaux, le décès ne peut pas être imputé au non fonctionnement du « Cell Saver Elite ». Dès la constatation de l'impossibilité de fonctionner du « Cell Saver Elite », l'anesthésiste a pris la décision de réaliser une transfusion avec des culots globulaires immédiatement disponibles dans le dépôt d'urgence situé au bloc opératoire. Les infirmières présentes ont donc récupéré les produits sanguins labiles et réalisé le test ultime de compatibilité, en respectant les procédures habituelles. La transfusion s'est déroulée normalement et les complications ne sont intervenues que lors des soins intensifs postopératoires. Le taux d'hémoglobine du patient n'est pas descendu en dessous de 8 g/l démontrant une absence de risque hémorragique immédiat pour le patient.

L'analyse de l'ANSM et d'Haemonetics sont identiques. Le non fonctionnement du bol n'a pas entraîné le décès du patient.

⁷ Une tamponnade est une compression du cœur survenant de façon aiguë, due à un épanchement péricardique.

La mission, sous réserve d'une expertise médicale, partage la même analyse de non imputabilité du décès au non fonctionnement du Cell Saver Elite.

1.3.6 L'analyse des transactions financières entre l'EFS et Haemonetics ne met pas en évidence d'irrégularité

1.3.6.1 L'accord concernant la réparation du préjudice lié à la facturation de pièces reconditionnées au prix des pièces neuves a été négocié sur la base d'éléments fournis par la société Haemonetics

Mi 2012, l'EFS de Rhône Alpes sera confronté à un certain nombre de dysfonctionnement de la part du service après-vente d'Haemonetics et suspectera l'utilisation de pièces reconditionnées en lieu et place de pièces neuves sans toutefois avoir les moyens d'identifier formellement l'ensemble des cas. Des devis litigieux de réparation sont également pointés.

Le marché public passé avec Haemonetics précise que l'usage de pièces reconditionnées doit faire l'objet d'une information de l'EFS⁸, information qui n'a jamais été mise en œuvre.

A la suite de plusieurs réunions et ou/échanges de courriers, le président Europe d'Haemonetics, reconnaît l'usage de pièces reconditionnées et transmet une liste des pièces concernées.

Haemonetics, par l'intermédiaire de son gérant pour la filiale française, proposera une indemnisation de l'EFS à hauteur de 35 717,17 € pour remboursement des factures de pièces détachées indûment facturées comme neuves, sur la base d'un état joint issu du système d'information interne à Haemonetics. Concernant les devis litigieux dont il est difficile d'évaluer le préjudice, une indemnité à hauteur de 10 385,48 € sera versée à l'EFS, soit un remboursement total de 46 102,65 €.

A la suite d'une analyse interne, l'EFS validera l'accord et la transaction sera signée le 30 mai 2013 par l'EFS, en réparation du préjudice à hauteur de 46 102,65 €.

1.3.6.2 L'indemnisation de l'EFS, à la suite de l'épisode des particules noires qui a généré un changement de DMU, résulte d'une négociation commerciale n'ayant pas lésé les intérêts de l'EFS

La fourniture de DMU d'aphérèse par Haemonetics à l'EFS est encadrée par un marché public⁹. Le retrait à compter du 1^{er} juin 2011 du DMU 782HS-P-SL (cf. Annexe 4) et son remplacement par un DMU de type 792HS, par décision unilatérale du fournisseur à l'échelle mondiale, ont généré :

- un différentiel de coût du DMU qui a donné lieu à des avoirs ;
- une perte de production pour l'EFS liée à une perte en plasma et aux contrôles induits par le changement de DMU entre le 1^{er} juin 2011 et le 29 février 2012 pour un coût estimé par lui à 1 103 754,20 €.

⁸ Paragraphe 6.2 du CCAP du marché de maintenance des séparateurs d'aphérèse et des laveurs de cellules et prestations associées notifié le 28/02/2010.

⁹ N°00A10091

Une négociation s'engage alors car si Haemonetics approuve le principe du remboursement du surcote de prix du DMU, elle rejette la prise en charge de la perte de production au motif que le marché public ne la prévoit pas.

Un protocole d'accord comportant trois clauses principales sera signé entre les deux parties :

- une indemnisation de l'EFS à hauteur de 1 095 416,59 €¹⁰ ;
- un renoncement aux éventuelles pertes après le 01/03/2012 au motif que l'absence de remise en service des bols d'origine résulte d'une hiérarchisation de priorités déterminées par l'EFS ;
- la libération d'Haemonetics France de tout engagement de livrer des avoirs correspondants à l'écart des prix contractuels découlant du changement de bols.

La mission IGAS a eu copie des avoirs émis par la société Haemonetics, au titre de l'écart de prix entre DMU, pour un montant total de 829 150,35 €.

Au total, l'EFS a été indemnisé à hauteur de 1 095 416,59 € auxquels s'ajoutent 829 150,35 € soit un total de 1 924 566,94 €.

Concernant la transaction liée au changement de DMU suite à une décision de la société Haemonetics, la mission IGAS estime que les termes du marché ne prévoyant pas l'hypothèse de perte de production, l'EFS, au vu de la transaction proposée, n'avait pas d'intérêt à entamer un contentieux à l'issue très incertaine.

2 SUITE A L'ANALYSE DES SIGNAUX ISSUS DES VIGILANCES, LA MISSION IGAS A RAPIDEMENT CONFIRME L'ABSENCE DE JUSTIFICATION DE MESURES DE POLICE SANITAIRES NOUVELLES CIBLEES SUR LES PRODUITS HAEMONETICS

2.1 Les risques éventuels pour les donneurs et receveurs de produits sanguins labiles ne sont pas objectivés par les dispositifs de vigilance

Depuis le premier courrier de décembre 2015, des actions concertées de vigilance, d'expertise et de mesures correctives ont été mises en œuvre, ce qui explique la rapidité et la précision des réponses apportées à la DGS par l'EFS et l'ANSM suite au courrier du 06 février 2017 (pièce-jointe n°3).

¹⁰ Ayant fait l'objet d'une facturation de l'EFS à Haemonetics

Hémovigilance

L'hémovigilance a pour objet l'évaluation et l'exploitation des signalement et déclaration de tout incident grave (IG), de tout effet indésirable grave survenu chez un donneur de sang (EIGD), de tout effet indésirable survenu chez un receveur de produits sanguins labiles (EIR), des informations post-don (IPD) en vue de tirer les conséquences de ces incidents, effets ou informations¹¹. Elle porte sur l'ensemble de la chaîne transfusionnelle allant de la collecte des produits sanguins labiles jusqu'au suivi des receveurs. L'hémovigilance comprend également le suivi épidémiologique des donneurs¹².

L'aphérèse usant de dispositifs médicaux, la surveillance est complétée par la matériovigilance qui s'exerce sur les dispositifs médicaux après leur mise sur le marché.

Matériovigilance

Le champ de la matériovigilance comporte le signalement et l'enregistrement des incidents ou des risques d'incidents résultant de l'utilisation des dispositifs médicaux, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation de ces informations dans un but de prévention ; la réalisation de toutes études ou travaux concernant la sécurité d'utilisation des dispositifs médicaux ; la réalisation et le suivi des actions correctives décidées.

Ces procédures sont certainement celles qui sont les plus formalisées et les plus documentées dans le champ sanitaire.

2.1.1 Bilan de l'analyse des bases d'hémovigilance

Ce bilan repose sur les enregistrements 2015 et 2016 complétés par l'analyse des rapports d'activité d'hémovigilance depuis 2010.

L'analyse des incidents graves de la chaîne transfusionnelle survenus en 2015-2016 (26) montre une différence significative de leur fréquence entre les fournisseurs avec une fraction importante à rapporter au protocole d'aphérèse UPP (*voir infra*). À noter que ces événements graves ont fait l'objet d'une déclaration de matériovigilance.

Les événements indésirables graves concernant le donneur (EIGD) les plus fréquents, malaises vagues et réactions d'intolérance au citrate pour l'essentiel, sont également constatés pour les procédures réalisées avec les autres fournisseurs. Ces événements indésirables ont eu un impact faible ou modéré, selon la classification officielle, sur la santé des donneurs. Il n'existe pas de différence significative détectable, le nombre de cas enregistrés étant trop faible, entre fournisseurs pour les accidents graves de type thromboemboliques ou cardiovasculaires.

Concernant les effets indésirables receveurs (EIR) sous forme d'infections bactériennes transmises par transfusion, d'allergies, de syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnelle, les rapports d'activités d'hémovigilance sur ces cinq dernières années ne montrent pas de recrudescence chez les patients receveurs de produits issus d'aphérèses.

¹¹ Décret n° 2014-1042 du 12 septembre 2014 relatif au sang humain

¹² Article L.1221-13 du code de la santé publique

En synthèse, les dispositifs d'hémovigilance sont maîtrisés, sensibles, et ne relèvent pas d'incident graves. Ils ne permettent pas de détecter de signaux significatifs justifiant des mesures d'éviction des dispositifs distribués par la société Haemonetics.

2.1.2 Bilan de l'analyse des bases de matériovigilance

En routine, et de façon signalée depuis l'épisode d'apparition de particules noires en 2011, les incidents liés à une aphérèse sont systématiquement consignés, documentés par les établissements régionaux de l'EFS. Ceux qui dépassent un seuil de criticité prédéfini sont remontés, collectés et transmis à l'ANSM dans le cadre des imprimés « CERFA » de déclaration de matériovigilance.

La mission a pris connaissance des analyses réactualisées suite au courrier du 06/02/2017 des lanceurs d'alerte¹³.

Sur les données nécessitant une déclaration « CERFA », collectées par l'ANSM, sur la période 2015 et 2016, les fréquences des défauts de dispositifs à usage unique (6,36/100 000) ne sont pas différentes selon le fournisseur (trois fournisseurs se partagent le marché concerné). Les signalements collectés par les correspondants dont la criticité ne justifiait pas une déclaration ont également été compilés et analysés. Les conclusions corroborent les analyses des déclarations « CERFA ».

Concernant plus précisément la présence de particules dans les produits d'aphérèse, 8 signalements, dont 2 concernent les dispositifs Haemonetics (0,95/100 000), ont été enregistrés en 2016 et trois en 2017, sans conséquence pour les patients.

¹³ Établissement français du sang – Note DM du 17/02/2017

Les spécificités de la réglementation française peuvent expliquer qu'il y ait plus de signalements de matériovigilance en France que dans les autres pays (pièce-jointe n°4).

L'ANSM reçoit environ 15 000 signalements de matériovigilance par an (source ANSM). Ce nombre est un des plus élevés d'Europe, ce qui s'explique par plusieurs facteurs dont la taille de la population.

Par ailleurs, la réglementation Française prévoit la déclaration obligatoire des incidents et risques d'incidents graves par toute personne en ayant connaissance : les fabricants, les utilisateurs qu'ils exercent ou non en établissement de santé, et les tiers (art L.5212-2 du CSP). Les déclarations émanant de professionnels de santé sont largement majoritaires en France ce qui n'est pas le cas dans les autres pays où seuls les fabricants sont soumis à l'obligation de déclaration (MEDDEV)

De plus, peu de pays disposent, comme en France, d'un réseau national structuré et organisé de correspondants locaux de matériovigilance au sein de chaque établissement de santé.

Enfin, ces dernières années, plusieurs dossiers relatifs à des dispositifs médicaux ont été largement médiatisés et ont contribué à faire connaître la matériovigilance et les obligations de déclarations.

2.2 Le risque de contamination des médicaments dérivés du sang fabriqués à partir du plasma récolté lors des procédures d'aphérèse apparaît négligeable

Selon l'EFS, environ 80% des plasmas récoltés lors des procédures d'aphérèse sont utilisés exclusivement par le laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB). Ainsi, le LFB a utilisé 868 400 litres de plasma en 2016 pour produire des médicaments dérivés du sang.

Dans les établissements de l'EFS, après le contrôle visuel exhaustif, les poches de plasmas sont congelées à -30°C. Elles sont ensuite transportées vers les sites de production du LFB où du fait de leur état congelé, aucun contrôle visuel ne peut être réalisé. Elles sont ouvertes et le plasma introduit dans des cuves de plusieurs milliers de litres pour y être décongelé et ensuite fractionné.

Le plasma subit alors un certain nombre d'étapes de fractionnement protéique suivant des processus différents selon les produits à obtenir. Cette étape permet d'éliminer les éventuelles particules de nature protéique.

Les procédés de fabrication de tous les médicaments dérivés du sang fabriqués à partir du plasma comportent systématiquement différentes étapes de filtration : nanofiltration (15 à 35 nm) et ultrafiltration (0.01 à 0.1 µm).

Pour tous les médicaments dérivés du sang produits par le LFB, une filtration stérilisante à 0,22 µm est obligatoirement réalisée avant l'étape finale de conditionnement, les produits n'étant pas stérilisés à la chaleur.

Au vu des processus mis en œuvre, de la dilution très importante du fait des volumes traités et de la filtration systématique à 0,2 µm, le risque de contamination des médicaments dérivés du sang par d'éventuelles particules de carbone apparaît très limité.

2.3 Considérant ces premières analyses, la mission IGAS a confirmé la position de l'ANSM, à savoir l'abstention de mesures de police sanitaire supplémentaires.

Un suivi vigilant et approprié de la part de l'ANSM et de l'EFS des quatre facteurs de risque sanitaire évoqués dans les courriers a été effectué.

Ainsi, la présence de particules noires a fait l'objet d'un suivi en matière de matériovigilance et d'hémovigilance dès l'apparition des premiers cas. La surveillance de ce sujet reste très active tant du côté EFS, qu'ANSM et centre de transfusion des armées (CTSA). À la suite du dernier courrier des lanceurs d'alerte, des tests ont été réalisés sur les dispositifs médicaux de la société Haemonetics en simulant leur fonctionnement. Les résultats n'ont pas mis en évidence de relargage de particules.

Concernant le programme d'aphérèse UPP, l'ANSM et l'EFS ont assuré le suivi du déploiement et détecté très précocement des dysfonctionnements. Ce suivi conjoint par l'ANSM, l'EFS et la société Haemonetics ont permis de contenir les risques, de valider les mesures correctrices proposées par Haemonetics et le développement d'une nouvelle version du logiciel autorisée le 22 juin 2017 par l'ANSM et déjà en service dans d'autres pays.

Pour la dernière alerte de mai 2017 concernant le dysfonctionnement d'un équipement d'aphérèse, le donneur n'a pas eu de conséquence clinique grave. L'EFS a pris, selon le principe de précaution, une mesure de suspension de l'utilisation des matériels Haemonetics de la même référence, durant la phase d'investigations toujours en cours.

A propos du dispositif « Cell Saver », le lien de causalité entre le décès et le non-fonctionnement de la machine n'est pas établi et d'après le bilan des déclarations de matériovigilance, le retrait de lot a été efficace. Par ailleurs le dysfonctionnement, ayant pour origine un défaut de qualité de production identifié, a été a priori résolu par Haemonetics.

Enfin, l'hypothèse de l'exposition du personnel de l'EFS et des donneurs à l'exposition aux particules de carbone a justifié une commande de l'EFS d'études spécifiques à une société spécialisée en qualité environnementale dont les mesures n'ont pas mis en évidence d'émission de particules par les équipements Haemonetics et des seuils de contamination de l'atmosphère en particule de carbone très inférieurs aux valeurs limites (*cf. Infra*).

A ce stade des investigations, considérant les entretiens conduits avec les lanceurs d'alerte, l'ANSM, l'EFS, le CTSA, le LFB et la DGS, les documents très détaillés et argumentés de pièces justificatives mis à disposition par l'ANSM et l'EFS, la mission a estimé que les signaux issus des dispositifs de vigilance, y compris les signalements des lanceurs d'alerte, ont été pris en considération et ont fait, et font toujours, l'objet d'investigations adaptées.

Aucun argument ne justifiait, en l'état des informations transmises, de prendre des mesures de police sanitaire complémentaires ciblées sur les dispositifs d'aphérèse distribués par la société Haemonetics. Avis qui rejoint ceux de « la personne responsable de l'EFS ¹⁴ » et du directeur général de l'ANSM.

¹⁴ Article L1222-2 du CSP : Le respect, dans les établissements de transfusion sanguine, des dispositions législatives et réglementaires relatives à la qualité et la sécurité des produits sanguins labiles est garanti par une personne responsable désignée à cet effet par le président de l'Établissement français du sang dans des conditions prévues par décret en Conseil d'État. La personne responsable a autorité sur les directeurs des établissements de transfusion sanguine pour l'exercice de cette mission.

3 L'ANSM ET L'EFS ONT PRIS EN COMPTE CES SIGNALEMENTS EN FONCTIONS DE LEURS DOMAINES DE COMPETENCES RESPECTIVES

3.1 Les alertes ont bien été signalées en réunion de sécurité sanitaire

La direction générale de la santé assure l'animation du réseau des agences de sécurité sanitaire. Elle prépare et assure le suivi des contrats d'objectifs et de performance et coordonne le travail de ces agences.

Elle réunit une fois par semaine un comité de sécurité sanitaire (CSS) regroupant les structures et administrations nationales ayant en charge la santé et l'environnement, telles que l'ANSM, l'ANSES, l'ANSP. Lors des réunions de sécurité sanitaire (RSS), les signalements/problématiques sont abordés à la demande des structures « transmettrices » pour évaluation et concertation afin de consolider l'information critique issue des agences au niveau de la DGS. En amont des RSS, un document collige les signalements remontés par les agences sanitaires et les agences régionales de santé (ARS), servant de support au compte-rendu systématiquement rédigé à la suite. Un état des lieux de la situation est réalisé avant d'établir les mesures envisagées par les opérateurs au cours des RSS.

Les signalements relatifs aux dispositifs commercialisés par Haemonetics ont été abordés lors des réunions de sécurité sanitaire en 2011, en 2016 et en 2017. Un signalement de retrait de DMU suite à l'épisode des particules noires est mentionné lors de la RSS du 6 juin 2011¹⁵. S'en suivent des mesures correctives amenant à la clôture de l'affaire le 22 juin 2011 en RSS¹⁶. En 2016, un signalement au sujet d'un protocole d'aphérèse UPP fourni par Haemonetics est mentionné lors de la RSS du 20 janvier¹⁷. Le premier courrier des « lanceurs d'alerte » est signalé par l'ANSM, l'EFS et la DGS, lors de la RSS du 15 février 2017¹⁸. Les actions correctives retenues entre février 2017 et mars 2017 sont actuellement en cours d'application par les structures concernées.

Les RSS permettent une consolidation des informations potentiellement critiques issues des agences au niveau de la DGS. Elles ont permis une information générale et une concertation collective concernant le champ d'action à mettre en place face à un signalement portant atteinte à la sécurité sanitaire.

3.2 L'ANSM et l'EFS ont assuré la traçabilité des échanges et décisions suscités par les alertes

L'ANSM et l'EFS ont remis chacun à la mission IGAS un journal très précis et documenté des actions menées depuis la réception des premiers courriers.

Pour évaluer la complétude des actions attendues de la part de l'EFS et de l'ANSM, la mission IGAS a pris pour référentiel le code de la santé publique et les contrats d'objectifs et de performance passés avec la DGS (voir Annexes 2 et 3). Elle a examiné l'ensemble des traitements des déclarations d'incidents qui concernent les produits Haemonetics et transmis à l'ANSM et à l'EFS.

¹⁵ CR RSS 6 juin 2011

¹⁶ CR RSS 22 juin 2011

¹⁷ CR RSS 20 janvier 2016

¹⁸ CR RSS février 2017

L'instruction des signalements à la fois par l'ANSM et l'EFS a été conforme aux procédures référencées.

3.3 Les déclarations de matériovigilance et d'hémovigilance des dispositifs d'aphérèse commercialisés par les trois fabricants présents sur le marché font l'objet de procédures explicites et suivies

Selon la procédure de l'EFS¹⁹, les incidents de matériovigilance sont déclarés dans chaque région au correspondant régional de matériovigilance qui les analyse selon une grille de criticité établie en commun par l'EFS et l'ANSM. Il interroge alors le fournisseur pour recueillir son analyse. Lorsque le signalement atteint un certain niveau de criticité (250 points), le correspondant régional de matériovigilance complète une déclaration « CERFA » de matériovigilance qui sera transmise au siège de l'EFS puis à l'ANSM (cf. Annexe 2).

L'EFS a analysé tous les signalements de matériovigilance, quel que soit leur niveau de criticité, dans le cadre d'une enquête a posteriori, portant sur l'année 2016. Les signalements de matériovigilance apparaissent avec une fréquence beaucoup plus importante pour Fresenius quel que soit le type de dysfonctionnement.

Tableau 1 : Analyse des signalements de matériovigilance pour l'année 2016

Type de dysfonctionnement	Fabricant	Fréquence des signalements (pour 100 000)
Tous types de dysfonctionnement	Fresenius	862
	Haemonetics	321
	Terumo BCT	314
Présence particules	Fresenius	2.46
	Haemonetics	0.95
	Terumo BCT	3.09
Anomalie de procédure	Fresenius	236
	Haemonetics	75
	Terumo BCT	52
Rupture d'intégrité	Fresenius	112
	Haemonetics	58
	Terumo BCT	79
Défauts d'assemblage	Fresenius	247
	Haemonetics	120
	Terumo BCT	99

Source : Mission Igas d'après note EFS du 24/02/2017

¹⁹ PIL/SUR/VIG/DC/PR/008- Gestion des incidents de matériovigilance, V4 avril 2015

L'EFS a réalisé une analyse des déclarations « CERFA » pour les années 2015.

Tableau 2 : Déclarations de matériovigilance pour les années 2015-2016

Type de dysfonctionnement	Fabricant	Fréquence déclaration (pour 100 000)
Tous types de déclaration	Fresenius	4.08
	Haemonetics	6.36
	Terumo BCT	5.44
Rupture d'intégrité	Fresenius	2.89
	Haemonetics	0.75
	Terumo BCT	4.44
Anomalie de procédure	Fresenius	0
	Haemonetics	3.49
	Terumo BCT	0

Source : Mission Igas d'après note EFS du 24/02/2017

L'analyse des déclarations « CERFA » montre que les dispositifs médicaux fabriqués par Haemoentics ont une fréquence de déclaration plus élevée que ceux commercialisés par Fresenius et Terumo BCT mais qu'elle est essentiellement due aux anomalies de procédure. Les ruptures d'intégrité sont sensiblement plus nombreuses pour Terumo BCT.

Pour l'année 2017, de janvier à mai, trois déclarations de matériovigilance pour particules noires ont été émises pour les DMU Haemonetics et une pour un dispositif Terumo (*cf supra*).

Quel que soit le fabricant, aucune déclaration de matériovigilance ne met en évidence d'évènements indésirables graves pour les donneurs et les patients.

Les déclarations d'hémovigilance sont classées en deux catégories, les incidents graves de la chaîne transfusionnelle et les effets indésirables graves donneurs.

Tableau 3 : Evènements indésirables graves donneurs pour l'année 2016

Type d'évènement indésirable	Fabricant	Fréquence déclaration (pour 100 000)
Tous types de dysfonctionnement	Fresenius	221
	Haemonetics	277
	Terumo BCT	366
Malaises vagues immédiats	Fresenius	129
	Haemonetics	202
	Terumo BCT	159
Réactions au citrate	Fresenius	9
	Haemonetics	6
	Terumo BCT	34

Source : Mission Igas d'après note EFS du 24/02/2017

Les effets indésirables graves donneurs constatés sont rares et d'une fréquence comparables pour les trois fabricants. Pour les effets indésirables de type thromboembolique et cardiovasculaire, les effectifs sont très faibles et aucune différence significative n'est notée entre les fournisseurs.

Un système d'information national, e-fit, déployé depuis 2012 sur tout le territoire, permet le recueil et la saisie des données par les professionnels utilisateurs des produits, puis l'analyse par les correspondants régionaux d'hémovigilance placés auprès des directeurs généraux des ARS et par les experts de l'ANSM.

Selon l'EFS, l'analyse des rapports d'activité d'hémovigilance sur les cinq dernières années ne montre pas de tendance suggérant une recrudescence d'évènements indésirables de type allergique, complication pulmonaire ou d'origine infectieuse chez les receveurs de produits sanguins labiles issus d'aphérèse. Toutefois le recueil des données par le système d'information e-fit n'a pas été conçu pour enregistrer le type de DMU utilisé lors du prélèvement (cf. Annexe 2).

3.4 L'ANSM et l'EFS ont également diligenté des audits, des inspections sur site et commandité des études spécifiques.

3.4.1 Depuis 2005, la société Haemonetics a été auditée à 6 reprises par l'EFS

L'EFS, dans le cadre de son programme d'audits fournisseurs a réalisé 6 audits d'Haemonetics, considéré comme un fournisseur critique :

- 20 et 21 septembre 2005 : audit du site de Bothwell en Ecosse, producteur des DMU.
- 14 et 15 mars 2006 : audit du système qualité et maintenance du site de Plaisir en France
- 20 et 21 septembre 2010 ; audit du site de Bothwell
- 28 septembre 2010 : audit du site de Plaisir
- 19, 20 et 21 avril 2016 : audit du site de Penang, en Malaisie, producteur de DMU ;
- 25 et 26 octobre 2016 : nouvel audit du site de Penang.

Pour compléter, la société Haemonetics fait l'objet, comme tous les fournisseurs critiques de l'EFS, d'une évaluation annuelle par les services utilisateurs et services achats. A ce titre, Haemonetics a est classé dans les « bons » fournisseurs.

3.4.2 L'ANSM a inspecté des sites de l'EFS

Dans le cadre de sa politique nationale d'inspection, l'ANSM a procédé au contrôle en 2017 de deux EFS régionaux (site de Rouen Bois-Guillaume du 27 février au 1^{er} mars, site de Strasbourg du 6 mars au 8 mars) et du siège de l'EFS (du 9 mars au 14 mars)²⁰. Le rapport d'inspection provisoire (pièce-jointe n°5) a mis en évidence :

- un circuit de traitement des non-conformités et des cas de matériovigilance globalement bien construit dont disposent les EFS régionaux ;
- un défaut de consolidation de l'ensemble des non-conformités. La mission Igas a constaté que l'actuel déploiement de SWAN permet de régler potentiellement ces problèmes ;
- une seule déclaration est rédigée par type de défaut, pour les cas de matériovigilance devant être déclarés à l'ANSM. Si un autre incident similaire se produit dans la même région ou dans une autre région, celui-ci n'est pas déclaré, contrairement aux dispositions réglementaires. La quantification des défauts manque à l'ANSM pour estimer la fréquence de ces incidents ;

²⁰ Inspections des EFS en février et mars 2017 par l'ANSM réf 17PLS107

- la non-inclusion de tous les critères du formulaire CERFA pour l'établissement des déclarations des incidents de matériovigilance dans la procédure cadre de l'EFS
- l'identification de lacunes dans la gestion du personnel impliqué dans la matériovigilance (fiche de fonction, formation, habilitation) ;
- l'intégration imparfaite du processus de matériovigilance dans le système de management de la qualité (non exhaustivité des documents, absence d'analyse de risque des processus...).

La mission Igas acte les conclusions de l'ANSM suite à ces inspections que l'EFS devra prendre en compte.

3.4.3 Et, avec difficultés, le siège européen d' Haemonetics, situé à Signy en Suisse

Le siège européen assure la gestion des affaires réglementaires et des vigilances sanitaires.

L'inspection, se déroulant dans un pays extra communautaire, nécessite un accord préalable du pays d'implantation. Après une première réunion téléphonique avec l'autorité administrative « Swiss Medic » le 23 juin 2016, une demande officielle d'inspection sera formulée par l'ANSM auprès de Swiss Medic le 29 septembre 2016. Les autorités sanitaires suisses répondront le 1^{er} novembre 2016 que les inspections étrangères sont illégales à moins d'être autorisées et renvoient la procédure de demande d'autorisation stipulant qu'un délai de 40 jours est nécessaire à son instruction.

La demande d'inspection portant sur la matériovigilance et la maîtrise des modifications sera envoyée le 14 février 2017, l'alerte médiatique ayant permis un assouplissement de l'attitude des autorités suisses. Haemonetics ayant donné son accord le 16 février 2017, l'inspection s'est déroulée du 24 au 28 avril 2017. Le champ de l'inspection a porté sur l'organisation de la matériovigilance et la gestion des modifications apportées aux dispositifs médicaux. Le rapport d'inspection préliminaire, avant donc la procédure contradictoire, notifie neuf écarts dont cinq majeurs et douze remarques dont deux majeurs.

Les principales non-conformités observées au cours de l'inspection visent :

- des procédures incomplètes (gestion des réclamations, matériovigilance, gestion des actions correctrices et préventives, rappel, surveillance post-commercialisation) ;
- une gestion non satisfaisante des réclamations et de la matériovigilance (défaut de justification de non transmission de déclaration de matériovigilance, non justification du traitement complet des déclarations) ;
- une gestion non satisfaisante des rappels ;
- une maîtrise de conception et de fabrication non garanties pour les « Cell Saver » comme le démontrent l'absence de validation du procédé d'assemblage des bols et l'absence de qualification de l'opération de soudure ;
- une analyse de risque incomplète par la non prise en compte des spécifications inadaptées des paramètres de conception et le défaut de maîtrise du processus de production ; ces éléments pouvant compromettre les exigences relatives à la sécurité du dispositif et l'évaluation du risque lié à la contamination particulière des produits sanguins ;
- la validation incomplète du procédé de stérilisation à l'oxyde d'éthylène.

Sous réserve des conclusions finales suites aux réponses de la société, les dysfonctionnements notés par les inspecteurs, même s'ils ne sont pas classés comme « critique », révèlent une insuffisante maîtrise de la politique qualité d'Haemonetics.

3.4.4 Des études spécifiques ciblées sur le joint tournant ont également été diligentées :

3.4.4.1 Concernant les risques liés à la présence de particules dans les produits d'aphérèse

La société Haemonetics, a dans un premier temps en mai 2011, considéré le risque comme négligeable dans son courrier en date de mai 2011 du fait de la filtration sur la ligne retour et de la capacité du corps humain à encapsuler puis dissoudre les particules inférieures à 170 µm. Cependant, l'analyse de risque réalisée en mai 2017 par la même société²¹ mentionne un risque faible et reconnaît que des particules de taille inférieure à 170 µm peuvent retourner chez les donneurs mais qu'elles seront captées par le système réticulo-endothélial puis éliminées par les poumons. Elle mentionne que les particules identifiées sont de nature non organique et inertes ; que des réactions inflammatoires localisées, semblables à celles déclenchées en réaction à la présence d'un corps étranger, peuvent se produire et que la survenue d'effet indésirable nécessitant une intervention médicale ne peut pas être anticipée. L'analyse de risque précise que la biocompatibilité des composants du DMU d'aphérèse ainsi que leur conformité aux tests de toxicité permettent de limiter les risques pour le donneur dans l'hypothèse où des particules seraient larguées par les DMU. La mission a demandé à l'ANSM d'expertiser cette analyse de risque. Dans sa réponse (pièce-jointe n°6), l'ANSM précise que les différents éléments seront soumis à l'avis d'experts du comité scientifique spécialisé temporaire (Cf. *infra*).

Une recherche de particules issues du joint tournant des DMU a été initiée par l'ANSM et l'EFS en mars 2017 et réalisée par une recherche de contamination particulaire d'une part et une analyse par microscopie électronique à balayage (MEB) couplée à une analyse élémentaire par spectrométrie de fluorescence X d'autre part (pièce-jointe n°7). L'analyse des échantillons par MEB a permis d'exclure l'hypothèse d'un relargage par les constituants de l'appareil. Les résultats obtenus en contamination particulaire montrent des taux faibles en particules et en deçà des spécifications de la pharmacopée européenne pour les solutions injectables. Aucune particule noire visible qui aurait pu être issue du joint tournant n'a été observée dans les échantillons testés. A noter une limite de cette étude : pour des raisons techniques, elle a été réalisée avec de l'eau pure qui n'a pas les mêmes propriétés physicochimiques que le plasma.

En février 2017, l'EFS a demandé à tous ses établissements régionaux de renforcer la surveillance sur l'ensemble des procédures effectuées avec les séparateurs Haemonetics et de mettre de côté les poches contenant des particules durant le prélèvement, la préparation, la délivrance et en hémovigilance. Les produits rejetés et présentant des résultats particuliers ont été conservés à fin d'expertise dans un laboratoire indépendant : l'Institut de Biologie et de Chimie des Protéines (IBCP) qui héberge 3 unités mixtes CNRS-Université de Lyon. Quatre échantillons ont ainsi été analysés, deux issus de deux échantillons de plasma et deux issus de concentrés de plaquettes (pièce-jointe n°8). La composition chimique des particules a été comparée avec celle des constituants du système de séparation du plasma qui ont été isolés puis analysés (joint carbone, joint céramique, support blanc, cuve, caoutchouc gris, jupe transparente). Pour les deux poches plasma, les particules ont des compositions élémentaires proches de celle du joint carbone et du

²¹ Haemonetics, Health risk assessment, HRA100501, 4 mai 2017

joint céramique. Dans les deux poches plaquette, les particules ont des compositions proches de celle des poches et du polyéthylène.

A la demande de l'EFS, l'ANSM a évalué dans les poches de plasma la présence de particules visibles éventuellement générées par les dispositifs de prélèvement d'aphérèse d'Haemonetics et de Fresenius. L'évaluation, réalisée selon un protocole établi entre l'ANSM et l'EFS, a été réalisée par mirage (inspection visuelle) des poches de plasma sans connaître l'origine des fournisseurs. 241 poches de plasma produites sur équipement Haemonetics et 80 poches issues d'un dispositif Fresenius l'EFS ont été étudiées. Aucune particule n'a été mise en évidence que ce soit pour les poches issues des dispositifs Haemonetics et Fresenius.

3.4.4.2 A propos d'un éventuel risque environnemental pour les personnel des centres de prélèvement

Les « lanceurs d'alerte » ont décrit un risque potentiel pour la santé des salariés de l'EFS et des donneurs par inhalation de particules de carbone émises par le joint tournant du DMU.

Ils s'appuient sur une étude de l'institut national de recherche et de sécurité (INRS)²² pour démontrer le risque. Cette étude rappelle que ni les fibres de carbone, ni les fibres de graphite ne font l'objet d'une classification par l'Union européenne ou par le Centre international de recherche contre le cancer. Il n'existe pas en France de valeurs limites d'exposition recommandées pour les fibres de carbone et en l'absence de valeurs spécifiques, il est possible de se reporter aux recommandations émises pour les poussières réputées sans effet spécifique. Les auteurs de cette étude concluent que *« contrairement à certaines fibres artificielles, les fibres de carbone et de graphite peuvent à l'occasion de certaines opérations de travail (sciage, ponçage, recours à l'incinération, usinage par enlèvement de matière notamment) se scinder longitudinalement en micro fibrilles plus fines et donc plus pénétrantes dans les voies respiratoires. Par ailleurs, certaines techniques de travail peuvent être à l'origine de l'émission de poussières fines, voire ultrafines, dont certaines études ont montré leur faible potentiel à se dissoudre dans des milieux proches des milieux physiologiques de l'homme »*.

L'EFS, ne disposant pas d'étude sur le sujet précis, a commandé une étude fin février 2017 à la société SGS²³. Celle-ci à l'aide de dispositifs d'aspiration adaptés a collecté les particules présentes dans l'environnement de travail et a mesuré leur concentration afin de quantifier l'exposition des salariés à des agents chimiques présents dans l'air des lieux de travail. Les tests, prévus selon un protocole identique, ont été réalisés en mars 2017 sur deux sites d'Ile-de-France (Paris 9ème et Courcouronnes) et un site à Strasbourg.

Pour les trois sites concernés, les rapports d'étude²⁴ concluent que *« la situation peut être considérée à risque faible. Si on prend en compte la valeur recommandée pour les poussières alvéolaires de carbone (graphite), plus faible, 2mg/m³ au lieu de 5mg/m³, la conclusion reste inchangée. En tenant compte de l'incertitude, les concentrations en poussières alvéolaires sont du même niveau que celles en poussières inhalables... cela indique que la grande majorité des poussières présentes correspond à des particules très fines, correspondant à une pollution de type environnementale et non à des poussières résultant d'un processus mécanique. Ceci représente un niveau d'ambiance habituel dans l'air »*.

²² INRS, Document pour le médecin du travail n°925, 4ème trimestre 2002, p353-368

²³ Devis DM17-0784 revA

²⁴ SGS Multilab, rapports hygiène du travail, évaluation de l'exposition professionnelle aux agents chimiques, MS17-02549 du 30 mars 2017

Sur le site de l'EFS Strasbourg, des mesures au compteur à particules ont été réalisées sur chaque automate et ont mis en évidence leur caractère non émissif.

La mission IGAS a sollicité l'expertise de l'ANSES sur ces études. Par courrier en date du 14 juin 2017 (pièce-jointe n°9), l'ANSES conclue que pour les trois sites investigués, les résultats de mesurage des poussières dites inhalables et alvéolaires sont largement inférieures aux valeurs limites d'exposition professionnelle associées.

Au vu de cette étude, le risque pour le personnel de l'EFS apparaît négligeable.

3.5 La création d'un comité scientifique spécialisé temporaire par l'ANSM est justifiée

A ce jour, il n'est pas possible d'exclure que de petites particules inférieures à la porosité du filtre placé sur la ligne de retour (170 µm) puissent ponctuellement être retournées au donneur. La justification de l'élimination des particules dans l'organisme repose sur un avis d'expert transmis par Haemonetics.

Les interrogations persistantes sur le concept de joint tournant ont justifié l'installation d'un comité scientifique temporaire (CSST) par l'ANSM, comité qui a débuté ses travaux le 5 juillet (pièce-jointe n°10). Son objet est de formuler un avis sur les risques liés à la conception des dispositifs d'aphérèse tant pour les donneurs que pour les receveurs de produits sanguins labiles. Les membres du CSST, au nombre de cinq, allient des compétences en matière de toxicologie et de tribologie²⁵. Le comité a auditionné les parties principalement concernées : lanceurs d'alerte, représentants de l'EFS et de la société Haemonetics.

Les conclusions de leurs travaux, attendues au 3^{ème} trimestre 2017, seront déterminantes pour l'arbitrage à prendre par le directeur général de l'ANSM concernant les mesures de sécurité sanitaire.

3.6 L'EFS a travaillé sur un plan de continuité d'activité dans un contexte où ne sont présents que trois fournisseurs

L'EFS a également travaillé sur un plan de continuité d'activité dans l'hypothèse où une mesure d'éviction des dispositifs distribués par la société Haemonetics serait décidée.

L'offre commerciale en matériel d'aphérèse est limitée à 3 fournisseurs ; Haemonetics étant le seul à produire des appareils permettant une collecte itinérante. Le CTSA est équipé exclusivement en matériel Haemonetics alors que l'EFS mène une politique de réduction de ce mode de collecte.

Pour l'EFS, Haemonetics représente :

- 28% des aphérèses cellulaires ;
- 78% des aphérèses plasma matière première pour la production des médicaments dérivés du sang par le LFB ;
- 6% des aphérèses pour plasma frais congelé thérapeutique.

²⁵ La tribologie est la science qui étudie les phénomènes susceptibles de se produire entre deux systèmes matériels en contact, immobiles ou animés de mouvements relatifs.

L'équipement actuel des centres de prélèvements est le résultat d'une politique d'achat antérieure à l'intégration des centres régionaux dans un établissement public unique ce qui explique les disparités en termes de distribution des diverses marques d'équipement. Certains ne seraient pas affectés par une mesure de suspension touchant une marque d'appareil, d'autres verraient leur activité très impactée.

L'EFS a effectué un recensement des divers parcs de machines et envisagé, en fonction des conséquences attendues d'une suspension d'usage des centrifugeuses Haemonetics, des scénarios pour en minimiser l'impact.

4 L'HYPOTHESE DE LIBERALITES DE LA PART DE L'EFS VIS-A-VIS DE LA SOCIETE HAEMONETICS N'EST PAS CONFIRMEE

Par courriel du 16 mars 2017 à la mission IGAS, auquel sont jointes 19 pièces, les « lanceurs d'alerte » décrivent des relations commerciales entre l'EFS et la société Haemonetics qui laissent supposer de la complaisance de la part des responsables de l'EFS vis-à-vis de l'entreprise.

“Alors que la présidence de l'EFS aurait dû faire montre d'une sévérité à la hauteur des fautes commises par Haemonetics et des risques pour la santé humaine, l'EFS a reçu dans la semaine du 28 juin 2016, le nouveau Président monde d'Haemonetics à St Denis, nous savons aujourd'hui que ça n'était pas pour lui signifier l'arrêt des machines Haemonetics , il est intéressant de noter que le président Toujas s'envolait aux Etats Unis peu avant pour visiter le 24 juin 2016 les bureaux d'ABC office à Washington après avoir passé quelques temps en Floride afin de visiter « OneBlood », centres Pilotes des produits d'Haemonetics aux Etats-Unis. Nous apprenions peu après la décision de l'EFS siège pour 2017 du doublement des procédures d'aphérèse de plasma de fractionnement venant d'Haemonetics en France via les PCS2, les éléments sont en fichiers joints.”

Vous trouverez aussi les courriers officiels qui attestent du renoncement de l'EFS à 1M\$ de dédommagement de la part d'Haemonetics.”

La mission IGAS relève qu'ABC et OneBlood sont des centres de collecte à but non lucratif, équivalents de l'EFS aux Etats Unis, qui utilisent les produits Haemonetics, tout comme l'EFS et que rien dans ces documents ne permet d'étayer une suspicion d'ententes entre le président de l'EFS et Haemonetics.

Il convient de préciser que les relations commerciales entre les deux parties sont encadrées par un marché public²⁶. Dans la période 2010-2014, l'EFS achetait à Haemonetics des prestations de maintenance sur les appareils qui sont propriété de l'EFS et des DMU nécessaires à l'utilisation de ces équipements.

Les deux transactions mises en cause ont été retracées :

- l'accord du 30 mai 2013 à la suite de la découverte de facturation, par Haemonetics, de pièces détachées reconditionnées au prix du neuf ;
- l'accord sur le préjudice financier dû au retrait, à l'initiative d'Haemonetics, du DMU 782HS-P-SL sous forme d'avoirs et de la facturation d'une indemnité destinée à compenser les pertes de production en plasma.

²⁶ L'ensemble des pièces retraçant les procédures liées à ces marchés a été mis à disposition de la mission par l'EFS.

Au vu des pièces produites par les 3 parties : auteurs des signalements, EFS et société Haemonetics, la mission IGAS estime :

- qu'il y a eu négligence de la part du service après-vente de la société Haemonetics, voire tromperie. Le courrier du 31 janvier 2012 de M. Wulf fournit une explication, plausible, basée sur la méconnaissance d'un cadre d'Haemonetics des clauses du marché et qui appliquait les règles habituelles d'autres marchés ;
- que l'EFS a agi rapidement sur la base de présomptions et manquait de preuves tangibles ;
- que l'EFS a préféré une solution négociée à un contentieux devant les juridictions civiles et pénales²⁷ ;

La DGCCRF, consultée par la DGS, estime qu'une transmission à l'autorité judiciaire semblait indispensable au regard de la nature pénale des faits dénoncés afin qu'elle saisisse elle-même le ou les services de contrôle les plus à même d'enquêter sur les signalements (pièce-jointe n°11).

La mission IGAS ne relève pas d'anomalie pouvant évoquer une possible entente illicite entre le président de l'EFS et la société Haemonetics.

Elle note, de la part des auteurs du courriel, une sélection tendancieuse des faits et pièces. Certains éléments, non joints à leur courriels, importants dans la reconstitution des faits, ne pouvaient être ignorés de leur part car signés de l'un des lanceurs d'alerte (lettre du 13 février 2013 proposant le montant de la transaction) mais desservait leur démonstration.

Pour compléter, le président de l'EFS a chargé le 23/03/2017 le délégué de défense et de sécurité de l'EFS d'une enquête administrative ayant pour objet l'analyse des protocoles transactionnels et des avoirs versés par Haemonetics à l'EFS. Le rapport communiqué à la mission retrace un historique cohérent avec celui retracé par la mission.

5 LA MISSION IGAS FORMULE DES PROPOSITIONS

5.1 A propos des vigilances

La gestion des signalements d'hémovigilance et de matériovigilance est clairement définie et décrite. Les missions et les rôles de chaque interlocuteur au sein des direction produits et métiers de l'ANSM en charge de l'hémovigilance sont clairement formulés dans les procédures associées. Les procédures internes à l'ANSM relatives à la matériovigilance sont également conformes aux missions attribuées aux directions concernées.

En revanche, les procédures inter-directions n'ont pas encore intégré la nouvelle organisation de l'ANSM. Ainsi, la procédure inter-directions de traitement des signaux pouvant aboutir à une alerte dans le domaine transfusionnel²⁸ n'intègre pas l'organisation matricielle actuelle.

Une application dédiée et intégrée pour l'ensemble du réseau d'hémovigilance, e-fit, est accessible par les différentes directions de l'ANSM en interaction avec les autres opérateurs du réseau d'hémovigilance. Elle permet une approche commune de la gestion des déclarations

²⁷ La DGCCRF, consultée par la direction générale de la santé, estime qu'au regard des éléments transmis par les auteurs du courrier du 06/02/2017, l'ANSM est compétente pour enquêter sur les faits de tromperie dénoncés et se met à sa disposition pour lui apporter un soutien juridique.

²⁸ Procédure « Dispositif inter direction de traitement des signaux pouvant aboutir à une alerte dans le domaine transfusionnel » n° DG/PLS/001

d'hémovigilance. Cependant, dans le cadre des liens avec la matériovigilance, il ne permet pas d'indiquer les références de DMU employés ce qui impose, lorsqu'une enquête est nécessaire, une longue et fastidieuse recherche en étudiant chaque fiche de déclaration individuelle.

A contrario de l'hémovigilance, la matériovigilance ne dispose pas d'un système d'information intégré des traitements des effets indésirables. L'ANSM possède une base de gestion interne dans laquelle sont enregistrés un à un les signalements de matériovigilance transmis par les professionnels de santé.

Recommandation n°1 : Actualiser les procédures de gestion des vigilances sanitaires en intégrant l'organisation actuelle de l'ANSM.

Recommandation n°2 : Enregistrer les références et les numéros de lots des DMU concernés dans « e-fit ».

Recommandation n°3 : Etudier la possibilité d'avoir un système d'information intégré pour la gestion de la matériovigilance permettant la déclaration en ligne, la gestion de la déclaration et des suites envisagées et le lien avec la base de données européenne.

L'organisation interne de l'EFS est conforme à la réglementation pour la gestion des vigilances sanitaires (hémovigilance et matériovigilance) et fait l'objet de procédures écrites. Elle repose sur l'échelon régional par l'existence des réseaux de correspondants régionaux de matériovigilance et d'hémovigilance.

Historiquement, chaque région avait mis en place son organisation et le siège n'avait qu'un rôle de coordination.

Une évolution vers un renforcement du rôle du siège et une homogénéisation des pratiques est en cours. Ainsi, dans le cadre de la matériovigilance, une grille de criticité nationale a été établie en collaboration avec l'ANSM pour aider à la cotation des signaux. De même, la mise en place récente de deux logiciels, SWAN National et SWAN Matéριο, va permettre une analyse nationale des signalements de non-conformité et de matériovigilance, la mise en application des actions préventives et correctives réalisées par l'EFS ainsi que l'analyse de tendances des non-conformités et des cas de matériovigilance.

Aujourd'hui il est prévu que cette analyse soit réalisée par un seul chargé de mission avec toutes les limites que cela comporte en matière d'analyse de données. Il serait opportun que l'EFS définisse et mette en place des outils automatisés d'analyse de données.

Cependant, l'homogénéisation des pratiques n'est pas encore totalement en place comme l'a mis en évidence l'ANSM dans son rapport de l'inspection de l'EFS de mars 2017 :

- concernant la vigilance des dispositifs médicaux, l'EFS dispose d'un circuit de traitement de non-conformités et des cas de matériovigilance globalement bien construit. L'ANSM a constaté l'existence de procédures de matériovigilance formalisant ces circuits et d'un réseau de correspondants régionaux de matériovigilance piloté par le siège, avec un flux correct de l'information ;
- ce système n'est pas aussi mature que celui de l'hémovigilance. Des améliorations sont à apporter pour la consolidation des non-conformités, la quantification des défauts, l'harmonisation des critères de déclaration, la gestion du personnel et l'intégration imparfaite de la matériovigilance dans le système qualité.

Recommandation n°4 : Poursuivre les travaux d'homogénéisation des procédures régionales de gestion des signalements de matériovigilance.

Recommandation n°5 : Engager une réflexion pour la mise en place d'une analyse automatique de données de la base de matériovigilance SWAN afin de pouvoir mettre en évidence les signaux faibles.

5.2 Pour un recours plus fréquent à une expertise indépendante

La gestion de l'alerte Haemonetics a mis en évidence la sollicitation systématique des fournisseurs pour analyser, expertiser les dysfonctionnements constatés. Cette pratique est mise en œuvre à la fois par l'opérateur, l'EFS en l'occurrence et l'autorité de régulation, l'ANSM.

Ainsi, durant la période 2010-2016, l'EFS et l'ANSM ont systématiquement demandé à Haemonetics de leur fournir l'analyse de l'origine des dysfonctionnements sans recourir à des expertises indépendantes contradictoires.

Si dans la gestion courante d'un dysfonctionnement de matériovigilance, il apparaît opportun de demander au fournisseur son analyse, l'ANSM ou l'EFS, ont fait confiance aux déclarations du fabricant alors même que les réponses apportées faisaient naître des interrogations, voir des suspicions, ou étaient en contradictions avec les remontées des utilisateurs.

Ainsi, dans la gestion du différend commercial concernant les pièces détachées reconditionnées vendues en lieu et place des pièces neuves, Haemonetics a fourni une liste des pièces d'occasion concernées. Cette liste n'a pu être expertisée alors que le faible nombre de pièces détachées (21) a interpellé le directeur général délégué opérations et production de l'EFS qui dans un mail interne disait attendre un montant avec un ou des zéros supplémentaires. Il a cependant donné son accord à la conclusion de la transaction. La DGCCRF, saisie par la DGS le 13 mars 2017, estimait dans sa réponse du 30 mars 2017, qu' « *au regard de la nature pénale des faits dénoncés, une transmission à l'autorité judiciaire aurait été indispensable afin qu'elle saisisse elle-même le ou les services de contrôle les plus à même d'enquêter sur le signalement* ».

Lors de l'apparition des particules noires, l'EFS a demandé à Haemonetics d'analyser la composition des particules alors que le fabricant avait dans un premier temps nié l'existence de particules issues du DMU, en affirmant qu'il s'agissait de particules protéiques. De surcroît, Haemonetics n'a admis qu'après de multiples alertes qu'un moule de production du bol avait été remplacé et avait entraîné des productions hors spécifications, entraînant des vibrations du bol.

Concernant UPP, à la suite de la saisine de l'ANSM, Haemonetics a dans un premier temps incriminé des erreurs d'utilisateur ou un dysfonctionnement de matériel avant d'admettre la présence de mousse en condition normale de fonctionnement.

En avril 2017, alors que le courrier des deux « lanceurs d'alerte » du 6 février 2017 mettait clairement en cause la probité d'Haemonetics, l'EFS a continué à requérir son expertise pour l'analyse des particules noires détectées sur le bol avant son utilisation, dans le cadre des contrôles renforcés. Afin de lever tous les doutes, notamment dans le cadre spécifique de la gestion des alertes et du retentissement médiatique, l'EFS aurait dû s'interroger sur la possibilité de faire réaliser ces tests par un organisme indépendant, comme elle l'avait fait pour l'analyse des particules dans les poches de plasma.

Recommandation n°6 : Définir une politique de recours à l'expertise indépendante dans le cadre général de la gestion des signalements.

5.3 La gestion des signalements émis par des « lanceurs d’alerte » mérite d’être formalisée

La direction générale de la santé assure l’animation du réseau des agences de sécurité sanitaire. Elle prépare et assure le suivi des contrats d’objectifs et de performance et coordonne le travail de ces agences.

Elle réunit une fois par semaine un comité de sécurité sanitaire (CSS) regroupant les structures et administrations nationales chargées de la santé et de l’environnement, telles que l’ANSM, l’ANSES, l’ANSP. Lors des réunions de sécurité sanitaire (RSS), les signalements/problématiques sont abordés à la demande des structures « transmettrices » pour évaluation et concertation afin de consolider l’information critique issue des agences au niveau de la DGS. En amont des RSS, un document collige les signalements remontés par les agences de santé et les ARS, servant de support au compte-rendu systématiquement rédigé à la suite. Un état des lieux de la situation est réalisé avant d’établir les mesures envisagées par les opérateurs au cours des RSS.

Les signalements relatifs aux dispositifs commercialisés par Haemonetics ont été abordés lors des réunions de sécurité sanitaire en 2011, en 2016 et en 2017. Ces réunions permettent une consolidation des informations potentiellement critiques issues des agences au niveau de la DGS. Elles ont permis une information générale et une concertation collective concernant le champ d’action à mettre en place face à un signalement portant atteinte à la sécurité sanitaire.

La mission estime que les RSS permettent aux opérateurs nationaux de se tenir informés des signalements et de leur gestion. Cependant, la communication des opérateurs, en interne et auprès des interlocuteurs concernés a parfois été réalisée tardivement. La mise en place d’une procédure pour le traitement des alertes et la communication auprès des acteurs concernés, pilotée par la DGS apparaît indispensable.

5.3.1 La gestion du risque sanitaire est répartie entre les différentes agences de sécurité sanitaire

Le dispositif des vigilances sanitaires implique toutes les agences de sécurité sanitaire selon leur champ de compétence et la nature des produits de santé et/ou pratiques professionnelles concernées.

Dans l’alerte Haemonetics, des dysfonctionnements touchant des dispositifs médicaux commercialisés par la société Haemonetics ont été dévoilés par des « lanceurs d’alerte ».

Les thématiques abordées par les « lanceurs d’alerte », en lien avec la chaîne transfusionnelle, sont règlementées par les textes encadrant l’hémovigilance d’une part, et la matériovigilance d’autre part du fait de l’utilisation concomitante de DMU. Les courriers d’alerte ont été envoyés aux différentes structures sanitaires concernées.

L’ANSM était destinataire des courriers car en tant qu’agence de sécurité sanitaire, elle est chargée d’assurer notamment l’hémovigilance et la matériovigilance.

Dans le cadre de l'affaire Haemonetics, l'ANSM a fait appel à ses différentes directions²⁹ en charge de la gestion des vigilances sanitaires pour analyser les courriers des « lanceurs d'alerte » et vérifier que les signalements avaient été correctement gérés.

L'EFS, en tant qu'opérateur unique de la transfusion sanguine en France, joue un rôle principal dans le réseau d'hémovigilance national. L'utilisation de dispositifs médicaux dans la chaîne transfusionnelle a entraîné également l'implication des correspondants de vigilance (hémovigilance et matériovigilance).

Tout comme l'ANSM, l'EFS, à partir des faits mentionnés par les « lanceurs d'alerte », a retracé l'historique des signalements des dispositifs impliqués, en croisant les données enregistrées sur la période donnée.

La mission a constaté un manque de doctrine pour la gestion de ce type de signalements conduisant chaque structure à une gestion interne différente.

Cependant :

- une communication régulière et précoce entre l'ANSM et l'EFS a été constatée ;
- une procédure générale adaptée à ce type de situation, est actuellement en cours d'écriture pour l'ANSM, en plus d'une procédure en cas d'alerte de signalements ;
- les faits ont été relayés et discutés en réunions de sécurité sanitaire, pilotées par la DGS.

5.3.2 La gestion de la communication concernant l'alerte Haemonetics est perfectible

5.3.2.1 L'ANSM a régulièrement accusé réception des courriers des « lanceurs d'alerte »

Dans le cadre de la gestion des courriers des « lanceurs d'alerte », l'ANSM a accusé réception le 18 janvier 2016 et le 20 avril 2016 des deux premiers courriers reçus.

Une réponse sur le fond a été fournie par l'ANSM aux « lanceurs d'alerte » le 27 octobre 2016, soit 10 mois après la réception du premier courrier qui ne satisfera pas les lanceurs d'alerte. Ces derniers mentionneront dans le courrier du 2 février 2017 : « *nous sommes littéralement effondrés par le contenu de votre réponse qui ne nous paraît pas prendre toute la mesure de la catastrophe sanitaire à laquelle la France fait face depuis plusieurs années* ».

Aucune rencontre avec les « lanceurs d'alerte » n'a été prévue avant 2017.

L'ANSM, dès la réception du premier courrier, s'est réunie en interne pour déterminer les actions à mener à la suite du courrier. Les directions produits et métiers ont été averties dès la réception d'un nouveau courrier.

Dans le cadre du traitement de l'alerte, deux réunions, l'une avec l'EFS et l'autre avec Haemonetics, ont également été organisées à la suite de la réception du premier courrier. Une collaboration entre l'EFS et l'ANSM s'est mise en place dans le cadre de la gestion de l'alerte.

²⁹ Directions produits (la direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles et la direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques) et les directions métiers (la direction de la surveillance et la direction de l'inspection)

La mission estime que l'ANSM a été réactive dès la réception du premier courrier des « lanceurs d'alerte ». L'ANSM a prévenu et tenu au courant ses directions concernées. Elle s'est également rapprochée des autres structures ayant eu connaissance des courriers pour une collaboration.

5.3.3 La communication de l'EFS dans le cadre de la gestion des courriers d'alertes nécessite d'être repensée

Dans le cadre de la gestion des signalements de matériovigilances des dispositifs Haemonetics, l'EFS a régulièrement communiqué avec l'ANSM. Cette relation de travail apparaît forte comme l'illustre l'élaboration conjointe d'une grille de cotation pour l'analyse des signalements de matériovigilance ou la transmission par l'EFS à l'ANSM du premier courrier émis par les « lanceurs d'alerte » en décembre 2015.

En revanche, dans le cadre de la gestion des courriers des « lanceurs d'alerte », la communication de l'EFS apparaît très réduite avec les « lanceurs d'alerte », en interne et avec les partenaires et clients.

En décembre 2015, le courrier des « lanceurs d'alerte » n'a ainsi fait l'objet d'aucune réponse écrite de la part de l'EFS. Pour autant les « lanceurs d'alerte » seront en contact régulier par courriel avec le directeur général délégué production et opérations de l'EFS.

Les « lanceurs d'alerte » seront finalement reçus par le président de l'EFS le 7 avril 2017.

En interne, aucune communication ne sera organisée en direction des personnels jusqu'à la publication de l'article dans Mediapart. Un flash info relatif à la sécurité transfusionnelle et consacré à l'alerte Haemonetics sera émis à destination des personnels de l'EFS le 17 février 2017. Par la suite, les délégués du personnel qui ont pour certains été destinataires de l'alerte de février 2017 vont demander des explications à la direction de l'EFS.

Un comité central extraordinaire, uniquement consacré à l'alerte Haemonetics, sera organisé le 6 mars 2017 à la demande des délégués du personnel.

Les associations de patients qui ont été destinataires de l'alerte de février 2017 ont indiqué à la mission n'avoir pas eu d'éléments d'information de la part de l'EFS en 2016. La fédération nationale des donneurs de sang et l'association française des hémophiles ont été averties par la DGS et l'EFS de la survenue de l'alerte de février 2017, quelques jours après la publication de l'article dans Mediapart. Les informations ont été ensuite communiquées dans les instances d'administration de l'EFS dans lesquelles elles sont représentées.

La communication avec le LFB, client de l'EFS pour la fourniture de plasma, qui produit les médicaments dérivés du sang a été très tardive. Les premiers échanges avec la direction médicale de l'EFS sont intervenus, selon le LFB, le 14 mars 2017. Le LFB a précisé à la mission n'avoir pas été informé de la possible présence de particules dans les poches de plasma lors de la survenue en 2010 et 2011 des signalements.

La mission estime que le LFB aurait dû être averti sans délai, et donc dès 2005, de la présence des particules dans les poches de plasma et son expertise sollicitée pour s'assurer de l'absence de risque sur la qualité des médicaments dérivés du sang fabriqués à partir du plasma.

Ces différents éléments mettent en exergue la gestion très perfectible de l'EFS en matière de communication tant en interne qu'avec ses clients et les associations de donneurs et de patients.

Recommandation n°7 : Elaborer, sous l'égide de la DGS, une conduite à tenir concernant la gestion des alertes par les agences sanitaires incluant la communication avec les « lanceurs d'alerte », les personnels des entreprises concernées, les clients, associations de patients et médias.

CONCLUSION

Les investigations conduites par la mission IGAS concernant l'analyse des alertes communiquées par les « lanceurs d'alerte » ont mis en évidence que la conception même des dispositifs médicaux d'aphérèse commercialisés par la société Haemonetics doit être interrogée afin d'évaluer les risques associés. C'est le sens de la constitution par l'ANSM d'un comité scientifique spécialisé temporaire dont les travaux ont débuté le 5 juillet 2017. Son objectif : donner un avis sur la conception des différents automates d'aphérèse et sur les risques associés tant pour les donneurs que pour les receveurs de produits sanguins labiles.

La possibilité de présence de particules issues des composants du bol est avérée mais sans que ne soient déterminées leur quantité, taille et nature. La mission tient à souligner que des particules ont été également retrouvées chez les autres fournisseurs.

Les tests environnementaux ont mis en évidence un risque négligeable pour le personnel de l'EFS présents dans les salles de prélèvement.

Au sujet du dispositif d'autotransfusion « Cell saver Elite », le lien de causalité avec le décès d'un patient n'est pas établi.

Concernant le protocole d'aphérèse UPP, les mesures correctrices définies conjointement par la société, l'EFS et l'ANSM ont permis de rétablir un fonctionnement satisfaisant. Le déploiement d'une nouvelle version, accompagnée d'une surveillance renforcée, est aujourd'hui validé par l'ANSM.

La balance bénéfice risque est sans aucun doute favorable pour les patients recevant les produits sanguins labiles obtenus au cours de l'aphérèse ou les médicaments dérivés du sang fabriqués par le LFB.

Concernant les donneurs, aucun risque pouvant avoir des conséquences graves pour leur santé ne peut être toléré. Les travaux du CSST sont donc primordiaux et devront conduire à une réévaluation des mesures de sécurité sanitaire. Il conviendra par ailleurs de finaliser l'analyse de risque suite au dysfonctionnement survenu à Toulouse le 31 mai 2017 et prendre en compte sa conclusion avant d'envisager la levée de la mesure conservatoire prise par l'EFS.

Les différentes investigations mettent en évidence que le système de management de la qualité d'Haemonetics ainsi que sa gestion des vigilances sanitaires sont insuffisamment maîtrisés et que ses pratiques en matière de service après-vente et de maintenance ont été négligentes.

Par ailleurs, il n'a pas été mis en évidence d'anomalie dans les transactions financières passées entre l'EFS et Haemonetics.

Dans l'attente des résultats des travaux, la mission ne recommande pas la mise en place de mesure de sécurité sanitaire supplémentaire.

Des recommandations pour améliorer la gestion des alertes issues de « lanceurs d'alerte » et la gestion de la matériovigilance et de l'hémovigilance sont formulées.

Pierre LESTEVEN

Alain MORIN

RECOMMANDATIONS DE LA MISSION

N°	Recommandation	Niveau de priorité	Autorité responsable	Echéance
1	Actualiser les procédures de gestion des vigilances sanitaires en intégrant l'organisation actuelle de l'ANSM.	1	ANSM	Fin 2017
2	Enregistrer les références et les numéros de lots des DMU concernés dans « e-fit ».	2	EFS	Fin 2017
3	Etudier la possibilité d'avoir un système d'information intégré pour la gestion de la matériovigilance permettant la déclaration en ligne, la gestion de la déclaration et des suites envisagées et le lien avec la base de données européenne.	3	ANSM	2018
4	Poursuivre les travaux d'homogénéisation des procédures régionales de gestion des signalements de matériovigilance.	1	EFS	2017-2018
5	Engager une réflexion pour la mise en place d'une analyse automatique de données de la base de matériovigilance SWAN afin de pouvoir mettre en évidence les signaux faibles.	2	ANSM	2018
6	Définir une politique de recours à l'expertise indépendante dans le cadre général de la gestion des signalements.	1	DGS ANSM	Fin 2017
7	Elaborer, sous l'égide de la DGS, une conduite à tenir concernant la gestion des alertes par les agences sanitaires incluant la communication avec les « lanceurs d'alerte », les personnels des entreprises concernées, les clients, associations de patients et médias.	1	DGS	Fin 2017

LETTRE DE MISSION



MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

Le Ministre

Paris, le 13 février 2017

Note

A l'attention de

Monsieur Pierre BOISSIER

Chef de l'Inspection générale des Affaires sociales

Objet : Mission relative aux signalements relatifs aux dispositifs médicaux de la société Haemonetics

Par courrier daté du 2 février 2017, reçu le 6 février 2017, le ministère des affaires sociales et de la santé a été informé du signalement fait par Monsieur Berthelot, ancien dirigeant d'Haemonetics France et Monsieur Urrecho, délégué du personnel et salarié d'Haemonetics auprès du directeur général de l'ANSM.

Le courrier évoque une situation complexe d'un fournisseur de dispositifs utilisés dans le domaine de la transfusion, et plus particulièrement dans le prélèvement par aphérèse à l'Etablissement français du sang (EFS) et dans l'autotransfusion au sein des établissements de santé.

Le courrier évoque des risques pour les donneurs, les patients receveurs et les professionnels de santé impliqués par l'utilisation de ces dispositifs médicaux.

Je vous demande, au regard de la complexité de cette situation :

- de préciser le périmètre de surveillance et d'intervention justifié par cette alerte ;
- de contrôler la gestion des alertes par l'EFS et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et la mise en œuvre des mesures correctives ;
- de se prononcer, au regard de l'expertise technique du dispositif, sur l'existence d'un risque de sécurité sanitaire à court terme particulièrement en matière de prélèvement par aphérèse et, le cas échéant, de formuler les préconisations pour faire cesser le risque.

Un pré rapport spécifique à la question du risque sanitaire devra m'être remis dans les plus brefs délais, le rapport définitif, intégrant l'ensemble des sujets évoqués dans le courrier susmentionné, étant quant à lui attendu dans un délai de deux mois.

Marisol Touraine

Marisol TOURAINE

LISTE DES PERSONNES RENCONTREES

- Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé :
 - M. Dominique Martin, Directeur général,
 - Mme Christelle Ratignier-Carbonneil, directrice générale adjointe chargée des opérations
 - Mme Gaëlle Guyader, Chargée de mission à la Direction générale,
 - M. Lotfi Boudali, Directeur adjoint à la direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles,
 - Mme Isabelle Sainte-Marie, Chef de produits hémovigilance, produits sanguins labiles, thérapie cellulaire et produits radiopharmaceutiques à la direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles,
 - Mme Brigitte Heuls, Directrice de la direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques,
 - Mme Frédérique Barbosa, Directrice adjointe de la direction des contrôles,
 - M. Thomas Richard, Chargé de mission maîtrise des risques à la mission de pilotage et de contrôle interne,
 - Mme Carole Le Saulnier, Directrice des affaires juridiques et réglementaires,
 - Mme Dominique Labbé. Directrice adjointe à la direction de l'inspection.
 - M. Gaëtan Rudant, directeur de l'inspection
 - M. Patrick Maison, directeur de la surveillance
 - Mme Françoise Duperray, directrice des contrôles
 - Mme Isabelle Sainte Marie, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles
 - M. Thierry Thomas, Directeur adjoint, Direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques
 - Mme Corinne Kiger, direction de l'inspection
 - Mme Sophie Roques Violin, direction de l'inspection
 - Mme Virginie Waysbaum, direction de l'inspection

- Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
 - M. Roger Genet, Directeur général,
 - Mme Françoise Weber, directrice générale adjointe en charge des produits réglementés
 - Mme Juliette Bloch, mission alerte et veille sanitaire

- Association Française Des Hémophiles
 - Mr Thomas Sannié, président

- ▶ Centre de transfusion sanguine des armées
 - Madame la Générale, Anne Sailliol, cheffe du CTSA

- ▶ CHU de Bordeaux
 - Mme Sophie Zamaron, Directeur du Département Qualité et Performance
 - M. le Pr. Alexandre Ouattara, médecin anesthésiste.
 - M. Fabien Mariette, ingénieur biomédical
 - Mme Amélie Geneve, infirmière anesthésiste
 - Mme Christelle Sorbier, infirmière anesthésiste
 - Mme le Dr. Josseline Bertrand-Barat, correspondante de matériovigilance.
 - M. le Pr. Louis Labrousse, chirurgien cardiaque et médecin référent du patient.

- ▶ Direction générale de la santé :
 - M. Benoît Vallet, directeur général de la santé
 - Mme Céline Perruchon, sous directrice politiques et produits de santé et qualité des pratiques et des soins

- ▶ Etablissement français du sang - Siège
 - M. François Toujas, résident
 - M. François Hebert, directeur général délégué stratégie, risques et relations extérieures
 - Mme le Dr Sylvie Gross : directrice médicale
 - Mme Lucie Deniel : responsable crise et poursuite activité
 - Mme Elodie Pouchol, chargée de mission, département des vigilances
 - Mme Lysiane Chevreux, responsable du département des vigilances
 - M. Stéphane Bégué, auditeur interne/externe
 - Mme Chantal Adjou
 - M. François Gourtay
 - Mme Emmanuelle Poupard, directrice adjointe des achats
 - M. Jean-Yves Scotto
 - M. Stéphane Noël, directeur général délégué, production et opérations
 - M. Jacques Bertolino, directeur général délégué pilotage économique et financier
 - M. Frédéric Didelot, CFDT
 - M. Serge Dominique, FO
 - M. Benoit Lermercier, CFDT
 - M. Thierry Baudonet, délégué défense et sécurité
 - M. Slava Goloubev, auditeur interne
 - Stéphanie Jullien, responsable Département Management des Risques

- ▶ Etablissement français du sang – Etablissement de Toulouse
 - Dr Francis Roubinet : Directeur de l'EFS PM
 - Dr Laurent Bardiaux : Directeur adjoint de l'EFS PM

- M. Frédéric Benard : Responsable des services techniques de l'EFS PM
- Dr Daniel Bloom : Responsable de la cabine de prélèvement de Toulouse Purpan et correspondant de matériovigilance
- Dr Mohamed El Rakaawi : Directeur Collecte et Production
- M. Bruno Olivier : Responsable du contrôle de qualité de l'EFS PM
- Mme Aude Thiery : Directrice risques et qualité

- Etablissement français du sang – Etablissement de Lyon
 - Jean-Michel Daloz, secrétaire général
 - Dr Jacques Courchelle, directeur adjoint
 - Mme Martine Vignal, correspondante matériovigilance
 - Mme Florence Bertholey, directrice qualité et risques
 - M. Laurent Ricaud, ingénieur biomédical

- Fédération nationale des donneurs de sang
 - M. Michel Monsellier, président de l'association

- Haemonetics
 - M. Gueundjian David, président international
 - M. Rodolphe Langrand, directeur France
 - M. Andrew Sette, Directeur Senior Affaires Réglementaires & Assurance Qualité, Europe.
 - Me Ludovic Roche, avocat

- IRIS- association de patients déficits immunitaires primitifs
 - Mme Estelle Pointaux, présidente

- «lanceurs d'alerte»
 - M. Alexandre Berthelot
 - M. Jean Philippe Urrecho

- Laboratoire de fractionnement
 - M. Sébastien Merrien, directeur qualité et affaires réglementaires
 - M. Pierre Quesada, directeur des achats
 - M Robert Verderguer, pharmacien responsable

ANNEXES (CF TOME II)

Annexe 1	Les alertes
Annexe 2	La gestion des alertes
Annexe 3	Périmètres de surveillance
Annexe 4	Particules noires
Annexe 5	Protocole d'aphérèse UPP
Annexe 6	Appareil d'autotransfusion Celle Saver Elite
Annexe 7	Analyse des accords transactionnels passés entre l'EFS et la société Haemonetics
Annexe 8	Pré-rapport de mars 2017

SIGLES UTILISES

Sigles	Nom complet
Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé
ANSP	Agence nationale de santé publique
APHM	Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille
ARS	Agence régionale de santé
CHSCT	Comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail
CHU	Centre hospitalier universitaire
CHV	Correspondant d'hémovigilance
CNRS	Centre national de la recherche scientifique
COP	Contrat d'objectif et de performance
COFIL	Comité de pilotage
CR	Compte-rendu
CRH-ST	Coordonnateur régional d'hémovigilance et de sécurité transfusionnel
CSDP	Concentrated Single Donor Platelet protocol
CSP	Code de Santé Publique
CSS	Comité de sécurité sanitaire
CSST	Comité scientifique spécialisé temporaire
CTSA	Centre de transfusion des armées
DAJR	Direction des affaires juridiques et réglementaires
DG	Directeur général
DGCCRF	Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
DGS	Direction générale de la santé
DIRRECTE	Directions régionales des entreprises, de la concurrence, du travail et de l'emploi
DIVs	Dispositifs médicaux de diagnostic in vitro
DM	Dispositif médical
DMU	Dispositif médical à usage unique
EDS	Spectroscopie par dispersion d'énergie
EFS	Etablissement français du sang
EI	Effet indésirable
EIGD	Effet indésirable grave donneur
EIR	Effet indésirable receveur
EPRUS	Etablissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires
FDA	Food Drug Administration

RAPPORT IGAS N°2017-033R

FTIR	Spectroscopie à infrarouge par transformée de Fourier
IBCP	Institut de Biologie et de Chimie des Protéines
IG	Incident grave
IGAS	Inspection générale des affaires sociales
INPES	Institut de prévention et d'éducation pour la santé
INRS	Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles
INVS	Institut nationale de veille sanitaire
IPD	Informations post-don
LFB	Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies
MEB	Microscope électronique à balayage
MEDDEV	Pratiques de vigilances non en ligne avec les guides de recommandations européens
ONCOH	Direction oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles
PRP	Plasma riche en plaquette
PSUR	Rapports périodiques actualisés de sécurité
RNV3P	Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles
RREVA	Réseau régional de vigilances et d'appui
RSS	Réunion de sécurité sanitaire
TAVI	Transcathéter aortic valve implantation
TBS	Tableau de bord stratégique
UPP	Universal Platelet Program
USP	Monographie de la Pharmacopée américaine

PIECES JOINTES (CF TOME III)

PJ n°1	ANSM courrier du 3 juillet 2017
PJ n°2	EFS note mesures de gestion décidées suite à un évènement indésirable donneur 7 juin 2017
PJ n°3	Bilan matériovigilance, hémovigilance et non-conformités 24 février 2017.pdf
PJ n°4	ANSM courrier du 22 mai 2017
PJ n°5	Compte rendu inspection de l'EFS par l'ANSM - février et mars 2017
PJ n°6	ANSM courrier du 14 juin 2017
PJ n°7	ANSM Note de synthèse - essais dispositifs d'aphérèse Haemonetics - 12 avril 2017
PJ n°8	IBCP Etude des particules noires dans poches de plasma INNOV- EFS - 001
PJ n° 9	ANSES courrier du 14 juin 2017
PJ n° 10	CSST Dispositifs médicaux d'aphérèse 16 mai 2017
PJ n° 11	DGCCRF courrier 30 mars 2017