



Inspection générale
des affaires sociales

Signalements relatifs aux dispositifs médicaux de la société Haemonetics

Tome II : ANNEXES

Établi par

Pierre LESTEVEN et Alain MORIN

Membres de l'IGAS

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

- Juillet 2017 –
- 2017-033R

SOMMAIRE

SOMMAIRE.....	3
ANNEXE 1: LES ALERTES.....	5
ANNEXE 2 : LA GESTION DES ALERTES	21
ANNEXE 3 : PERIMETRES DE SURVEILLANCE	35
ANNEXE 4 : PARTICULES NOIRES.....	41
ANNEXE 5 : PROTOCOLE D'APHERESE UPP.....	63
ANNEXE 6 : CELL SAVER ELITE	73
ANNEXE 7 : ANALYSE DES ACCORDS TRANSACTIONNELS PASSES ENTRE L'ETABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG ET LA SOCIETE HAEMONETICS.....	83
ANNEXE 8 : PRE-RAPPORT DE MARS 2017	91
SIGLES UTILISES.....	100

ANNEXE 1: LES ALERTES

Se présentant comme lanceurs d’alerte, un salarié et un ancien salarié de la société Haemonetics ont adressé, une série de courriers qu’ils qualifient d’alerte sanitaire. 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.

Les lanceurs 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.” [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.](#)

Deux décrets d’application sont associés à cette loi :

Le [décret n° 2014-1628](#) du 26 décembre 2014 fixe la liste des établissements et organismes publics qui tiennent un registre des alertes en matière de santé publique et d’environnement. L’ANSES et l’ANSM sont cités.

Le [décret n° 2014-1629](#) du 26 décembre 2014 relatif à la composition et au fonctionnement de la Commission nationale de la déontologie et des alertes en matière de santé publique et d’environnement.

Son entrée en vigueur était prévue six mois après la publication, par la commission nationale de la déontologie et de l’alerte en matière de santé publique et d’environnement, des critères de recevabilité des alertes ainsi que des éléments devant figurer dans les registres. Pour cause d’arrêté tardif de nomination de ses membres, celle-ci n’a pu s’installer que le 26 janvier 2017.

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’alertes 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 (art.6) : “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”

- qui lui consacre un statut unifié

- qui formalise une procédure d'alerte (art.8.) :

I. - Le signalement d'une alerte est porté à la connaissance du supérieur hiérarchique, direct ou indirect, de l'employeur ou d'un référent désigné par celui-ci. En l'absence de diligences de la personne destinataire de l'alerte mentionnée au premier alinéa du présent I à vérifier, dans un délai raisonnable, la recevabilité du signalement, celui-ci est adressé à l'autorité judiciaire, à l'autorité administrative ou aux ordres professionnels. En dernier ressort, à défaut de traitement par l'un des organismes mentionnés au deuxième alinéa du présent I dans un délai de trois mois, le signalement peut être rendu public.

II. - 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 organismes mentionnés au deuxième alinéa du I. Il peut être rendu public.

III. - Des procédures appropriées de recueil des signalements émis par les membres de leur personnel ou par des collaborateurs extérieurs et occasionnels sont établies par les personnes morales de droit public ou de droit privé d'au moins cinquante salariés, les administrations de l'Etat, les communes de plus de 10 000 habitants ainsi que les établissements publics de coopération intercommunale à fiscalité propre dont elles sont membres, les départements et les régions, dans des conditions fixées par décret en Conseil d'Etat.

IV. - Toute personne peut adresser son signalement au Défenseur des droits afin d'être orientée vers l'organisme approprié de recueil de l'alerte"

L'article 12 de la loi nouvelle protège les lanceurs d'alerte de représailles et précise : "en cas de rupture du contrat de travail consécutive au signalement d'une alerte au sens de l'article 6, le salarié peut saisir le conseil des prud'hommes". Ce qui renvoie à l'article L. 1132-3-3 du Code du travail (voir supra). Dès lors, tout acte pris par l'employeur en violation de ces dispositions encourt la nullité (article L. 1132-4 du Code du travail).

En cas de litige, notamment de licenciement ou d'une mesure discriminatoire prononcée à l'encontre du lanceur d'alerte, il appartiendra à ce dernier de présenter les éléments de fait qui laissent présumer qu'il a signalé une alerte dans le respect de la loi. Il incombe à l'employeur de prouver que sa décision est justifiée par des éléments objectifs étrangers au signalement de l'alerte.

Par ailleurs, la nouvelle loi consacre un délit d'entrave à l'alerte (art.13).

I. - Toute personne qui fait obstacle, de quelque façon que ce soit, à la transmission d'un signalement aux personnes et organismes mentionnés aux deux premiers alinéas du I de l'article 8 est punie d'un an d'emprisonnement et de 15 000 euros d'amende.

II. - Lorsque le juge d'instruction ou la chambre de l'instruction est saisi d'une plainte pour diffamation contre un lanceur d'alerte, le montant de l'amende civile qui peut être prononcée dans les conditions prévues aux articles 177-2 et 212-2 du code de procédure pénale est porté à 30 000 euros.

Six courriers ont été ainsi adressés :

- le 12 décembre 2015 à l'EFS ;
- le 30 décembre 2015 à l'ANSM, copie du courrier précédent ;
- le 07 avril 2016, courrier à destination du DGA et de la direction juridique de l'ANSM ;
- le 26 mai 2016 à l'ANSM ;
- le 20 juillet 2016, courrier des lanceurs d'alerte demandant un retour sur les actions mises en œuvre par l'agence ;
- le 02 février 2017, courrier à Madame la ministre des affaires sociales et de la santé, au directeur général de l'ANSM et au directeur général de l'ANSES. Copie adressée à 6 autres destinataires (membres du CHSCT de l'EFS et associations de donneurs ou de patients).

Le 10 février 2017, Médiapart publie un article : “Le scandale Haemonetics, nouvelle affaire du sang”

Sans expertiser le fond des dossiers évoqués par les lanceurs d'alerte, cette annexe a pour objectif d'identifier factuellement en quoi l'EFS, l'ANSM et l'ANSES sont concernés par les sujets évoqués et les actions initiées par ces acteurs suite à ces courriers.

1 UN PREMIER COURRIER EST ADRESSE A L'EFS ET A L'ANSM RESPECTIVEMENT LES 19 ET 30 DECEMBRE 2015

1.1 Contenu du courrier

Il s'agit du même courrier, adressé le 19 décembre au président de l'EFS et le 30 décembre à l'ANSM, accompagné de huit documents joints. Les auteurs rapportent avoir signalé le 1^{er} juillet 2015 à leur hiérarchie de graves dysfonctionnements au sein de la société Haemonetics (documents joints n°1 et 1 bis). À la suite de ce courrier, la société aurait nié ces dysfonctionnements.

La suite du courrier développe 8 comportements constituant, de leur point de vue, des manquements de Haemonetics et documentés pour certains de documents joints :

- modification du processus de fabrication d'un élément du DMU sans validation par l'ANSM ;
- fournitures de pièces détachées en lieu et place de pièces neuves (documents joints n°2 et 3) ;
- surfacturation des heures de main-d'œuvre (document joint n° 4) ;
- proposition de vente de 23 mises à niveau fictives (document joint n°5) ;
- déploiements par le service après-vente de nouveaux couvercles de centrifugeuses sans validation clinique auprès de l'ANSM ;
- mise en évidence par l'auditeur de certification d'une procédure de maintenance non maîtrisée ;
- dissimulation de la principale cause de dysfonctionnement du protocole UPP (document joint n°8) ;
- absence de mise à disposition par Haemonetics à l'EFS d'une solution UPP version 2 en septembre 2015 comme convenu et validé par l'ANSM.

1.2 Analyse des huit documents joints :

Le document joint n°1 est un long courrier (13 pages) adressé par M. X à son employeur, en réponse à un courrier inconnu de la mission, qui témoigne d'un conflit entre M. X et son employeur. Il s'agit pour l'essentiel de récriminations développées à l'encontre du management et de l'énoncé de faits qui l'aurait conduit à un « *burn out* ». Dans la liste des reproches adressés à sa hiérarchie, M. X cite des dysfonctionnements susceptibles d'altérer la qualité des produits et des services distribués par Haemonetics : pièces détachées d'occasion vendues comme neuves, facturations abusives, non respects des procédures de maintenance, "scandale du protocole UPP". Cette énumération se conclut par : « *Vous avez trompé les autorités de tutelle, ... avec toutes les conséquences potentiellement catastrophiques sur la santé des patients et des donneurs* ». L'affirmation de ces dysfonctionnements, s'ils étaient avérés, est de nature à appeler à la vigilance de l'EFS et de l'ANSM.

Le document joint n°1 bis est une lettre de M. Y, qui témoigne également d'un conflit avec sa hiérarchie sans élément factuel susceptible d'interpeller l'EFS ou l'ANSM.

Le document joint n°2 : un courrier à la DIRECCTE Ile-de-France daté du 20 novembre 2013 et un courrier à la commission paritaire nationale de l'emploi et de la formation professionnelle, signé par M. X en tant que gérant, et annonçant la réorganisation de Haemonetics France et le projet de licenciement pour motif économique de 17 salariés (fermeture du site de maintenance de Plaisir et

transfert des activités de maintenance en Hongrie et des activités qualité, réglementaires et réclamations à la direction Europe en Suisse).

Le document joint n°3 est une déclaration de matériovigilance du 26 juin 2012 de l'EFS Rhône-Alpes à l'ANSM signalant une erreur de paramétrage de machine par un technicien Suisse.

Ces 2 documents (n° 2 et 3), à l'appui de la deuxième affirmation : « *Fournitures de pièces détachées en lieu et place de pièces neuves* », témoignent d'un changement de localisation du dépôt de pièces détachées et du centre de maintenance. Les « lanceurs d'alerte » estiment que la délocalisation et l'externalisation vers la société Hongroise SAMINA n'est pas conforme au marché passé entre l'EFS et Haemonetics et constitue un facteur de risque illustré par le document joint n°3.

Le document joint n°4 est un mail daté du 03 juin 2013, interne à Haemonetics, témoignant de la facturation d'une ½ heure de main d'œuvre en lieu et place de la facturation d'une pièce.

Le document joint n°5 est un échange de mail du 27 février 2015 entre M. X et M. Y faisant état de la facturation de 23 kits de mise à niveau de centrifugeuse, facturation qui ne se justifierait pas.

Le document joint n°6 est un extrait (page 4 sur 10) d'un document interne à Haemonetics, non daté, concernant la plainte de délégués du personnel et la réponse de la direction à propos de l'absence de disponibilité du matériel nécessaire à un réglage approprié du couvercle des centrifugeuses. La direction annonce que la réponse sera précisée une fois les éléments factuels, transmis trop tardivement pour être étudié dans les délais, seront analysés. Cette pièce justifie une vigilance de l'EFS sur le bon fonctionnement des centrifugeuses, un défaut de ce type pouvant susciter la formation de particules noires dans les produits sanguins (annexe 4 particules noires).

Le document joint n°7 est un mail interne du 13 janvier 2015 où il est fait état d'un non-respect d'une procédure destinée à protéger les techniciens intervenants en maintenance d'éventuels accidents suite à une exposition au sang. Ce sujet ne concerne pas l'EFS.

Le document joint n°8 est un courrier daté du 1er juillet 2008 d'Haemonetics à ses clients les informant qu'une nouvelle qualification des machines après intervention de maintenance (après le changement d'un détecteur optique) n'était pas nécessaire, que le logiciel pilotant la machine avertirait l'utilisateur en cas de dysfonctionnement. A noter que le protocole UPP a été déployé à partir du 13 janvier 2014. Le logiciel en fonction avant cette date était le protocole CSDP.

La mission IGAS observe que le contenu factuel des pièces jointes ne soutient pas ou peu les argumentaires développés dans le courrier d'alerte.

1.3 Les suites données par l'EFS et l'ANSM

1.3.1 L'EFS lors d'une réunion interne le 29/12/2015, décide d'informer l'ANSM et d'analyser les données de vigilance

Le mail de convocation de la réunion, dont la mission IGAS a eu copie, témoigne de la prise en compte de ce courrier.

A noter qu'une série d'incidents (particules noires dans les produits sanguins) en 2010 et 2011 avait justifié une vigilance particulière de l'EFS vis-à-vis des prestations de la société Haemonetics.

1.3.2 L'EFS transmet l'alerte à l'ANSM et annonce des mesures décidées :

Le courrier de l'EFS, transmis le 31 décembre à l'ANSM comporte deux parties :

- un récapitulatif des déclarations et signalements de matériovigilance liés à l'utilisation des équipements et des DMU mentionnés et pour lesquels les réponses du fournisseur pourraient ne pas apporter une étude de causalité objective ;
- une évaluation de la capacité de l'établissement à substituer (totalement ou partiellement) les équipements et DMU mentionnés dans l'hypothèse où une telle décision serait prise.

1.3.3 L'ANSM accuse réception du courrier aux auteurs par lettre recommandée avec accusé réception datée du 18 janvier 2016.

Ce courrier rappelle les dispositions protégeant les lanceurs d'alerte, les assure que les investigations nécessaires seront conduites, que le constat d'un éventuel comportement délictueux fera l'objet d'un signalement au procureur et que l'ANSM est à leur disposition pour tout échange.

1.3.4 Une réunion de concertation ANSM - EFS est organisée le 22 février 2016

A cette occasion, un bilan des actions entreprises est partagé par les 2 parties, chacune dans son domaine de responsabilité :

- l'analyse des déclarations de matériovigilance et d'hémovigilance effectuées par l'ANSM et l'EFS ne montrent pas de signaux évoquant un sur-risque avec les produits Haemonetics.
- le changement du procédé de fabrication du joint des bols d'aphérèse aurait effectivement fait l'objet d'un signalement à l'organisme notifié et à l'ANSM ;
- les sujets concernant les relations clients-fournisseurs qui sont du ressort de l'EFS continuent d'être suivis.

L'évolution du protocole UPP apparaît sous contrôle à la fois par l'ANSM et par l'EFS.

Au total, l'ANSM et l'EFS convergent sur l'absence de sur-risque sanitaire en l'état des explorations et des connaissances disponibles, poursuivent ou programment des investigations complémentaires (audit du site d'assemblage en Malaisie en avril 2016 par l'EFS, suivi de l'évolution du protocole d'aphérèse UPP par l'ANSM et l'EFS, chacun dans son domaine de compétence).

A l'issue de la réunion, un point sera fait avec la direction des affaires juridiques et réglementaires de l'ANSM.

1.3.5 L'ANSM rencontre Haemonetics le 14 mars 2016

Le compte rendu de la réunion ANSM – Haemonetics du 14 mars 2016 comporte la note de conclusion de l'ANSM suivante : *“Les éléments de réponse fournis par Haemonetics et les signalements de vigilances disponibles à l'ANSM ne sont pas en faveur d'un sur-risque tel que rapporté dans le courrier de délation reçu en janvier semblent maîtrisés. Les incidents de matériovigilance sont à ce jour investigués par la société et les actions semblent efficaces. Il en va de même des incidents rapportés en hémovigilance. Néanmoins, il faudra être vigilant sur la classification des modifications dans la nouvelle version du protocole UPP ; les modifications ne sont pas toujours très claires et la présentation des modifications n'était pas toujours exhaustive”*.

1.4 Analyse de la mission IGAS

A la fois l'EFS et l'ANSM ont apporté toute leur attention aux courriers de MM. X et Y. La gravité des incidents potentiels liés à des défauts de qualité des prestations délivrées par la société Haemonetics est telle que les deux organismes ont mobilisé leurs ressources pour se réassurer sur un éventuel sur-risque sanitaire et investiguer les sujets qui entre dans le cadre de leurs missions.

2 UN COURRIER AVEC POUR OBJET : “COMPLEMENT D’INFORMATION EN REPOSE A VOTRE COURRIER DU 18 JANVIER 2016” EST ADRESSE LE 07/04/2016 PAR LES MEMES REDACTEURS

2.1 Contenu du courrier

Un nouveau courrier des lanceurs d’alerte, adressé à l’ANSM le 7 avril 2016, fait état d’une alerte des délégués du personnel, d’une plainte éthique interne et s’appuie sur le décès d’un patient au CHU de Bordeaux, décès qu’ils imputent au défaut d’une machine Haemonetics (Cell Saver Elite). Trois documents sont joints.

2.2 Analyse des trois documents joints :

Le document joint n°1 est une demande de réunion exceptionnelle des délégués du personnel au motif d’un dysfonctionnement d’un appareil d’autotransfusion, dysfonctionnement qui serait responsable du décès d’un patient au bloc opératoire. Sont joints des échanges entre délégués du personnel et direction de la société ainsi que, la déclaration de matériovigilance.

Le document joint n°2 relate les échanges entre délégués du personnel et direction suite à une alerte et une plainte éthique portée par les délégués du personnel.

Le document joint n°3 retrace des échanges entre délégués du personnel et direction à propos de la formation des techniciens suite à l’introduction d’un nouvel appareil diagnostique sur le marché Français.

2.3 Suites données

Le 20 avril 2016, la direction des affaires juridiques de l’ANSM accuse réception à MM. X et Y de leurs courriers du 30 décembre 2015 et du 7 avril 2016 et reprend les termes du précédent accusé réception.

2.4 Analyse de la mission IGAS

Il convient de souligner que le décès enregistré au CHU de Bordeaux n’est pas imputable à l’appareil incriminé (annexe 6 Cell Saver Elite). Les investigations menées par la mission IGAS permettent d’éliminer tous liens de causalité entre le dysfonctionnement constaté de l’appareil et l’issue malheureuse pour le patient. On peut supposer la méconnaissance par les délégués du personnel de ce fait.

Le reste des documents joints témoigne d'un conflit entre délégués du personnels et la direction, conflit sur lequel ni l'ANSM, ni l'EFS n'ont légitimité pour intervenir.

3 DE NOUVELLES INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES SONT ADRESSEES LE 26 MAI 2016 A L'ANSM PAR LES MEMES AUTEURS

« Compte tenu de la situation qui nous paraît d'une extrême gravité alors que Haemonetics international à ce jour continue de distribuer ses produits en France, nous souhaitons porter à votre attention les informations complémentaires que vous souhaitiez recevoir dans votre courrier daté du 18 janvier 2016 ». Rappel de la phrase écrite dans le courrier cité : "Dans l'intervalle, mes services se tiennent évidemment à votre disposition pour tout échanges que vous souhaiteriez avoir ou pour toute information complémentaire que vous souhaiteriez apporter à ce dossier ».

Ce courrier dénonce les pratiques de la société internationale Haemonetics et détaille quatre points :

- des pièces détachées d'occasion vendues à l'EFS comme neuves ;
- des dysfonctionnements du matériel vendu par Haemonetics qui constitueraient un danger pour les donneurs, les receveurs des produits d'aphérèse ;
- un processus de formation du personnel en contradiction avec la loi française et susceptibles d'induire des dysfonctionnements potentiellement graves des dispositifs d'aphérèse ;
- la recherche de maximisation des profits aux dépens de la sécurité sanitaire des produits.

Ces points font l'objet d'un développement argumenté par 37 pièces jointes.

3.1 Analyse des trente-sept documents joints :

A l'appui de la première affirmation, 21 documents illustrent un sujet qui fait l'objet d'une analyse dédiée et qui a abouti à un accord transactionnel entre l'EFS et Haemonetics. Cet accord fait l'objet d'une analyse spécifique par la mission IGAS (Annexe 7 Transactions financières).

3.2 Suites données

Les arguments et les documents joints n'apportent pas d'éléments nouveaux susceptibles de justifier de nouvelles investigations de la part de l'ANSM et de l'EFS.

3.3 Analyse de la mission IGAS

Le document constitue davantage un document à charge contre la société Haemonetics qu'une alerte à proprement parler. Il pourrait être considéré comme un mémoire dans le cadre d'une procédure entre salarié et société.

Sont repris des faits anciens, ayant fait l'objet d'investigations, à la fois de la part de la société et de l'EFS, de corrections (annexe 4 particules noires) ou de procédures en cours d'évolution (protocole UPP).

Certaines affirmations sont discutables : *« Il semble d'après les informations que nous avons reçues, que l'EFS après audit de l'unité de production de Penang, ait demandé de ne pas transférer la production des produits qui lui sont dédiés vers la Malaisie ».* Ce qui n'a pas été le cas.

Les pièces jointes sont rarement probantes.

4 LE 7 JUIN 2016, UN MAIL DE M. X EST ADRESSE AU DIRECTEUR GENERAL DELEGUE PRODUCTION ET OPERATION DE L'EFS.

Dans un mail adressé le 7 juin 2016, les auteurs des courriers disent ne pas comprendre que, suite à leurs courriers, l'ANSM n'ait pas pris la « *décision d'un arrêt de toute l'activité d'Haemonetics en France puis en Europe...* »

« *La situation de stress, de souffrance morale et d'angoisse est telle chez ce qu'il reste des employés d'Haemonetics France que l'on peut s'attendre à une divulgation des faits dans les médias d'ici l'été.* »

5 LE 20 JUILLET 2016 : COURRIER DE MM. X ET Y A L'ANSM DEMANDANT UN RETOUR D'INFORMATION SUR LES SUITES DONNEES A LEURS PRECEDENTS COURRIERS.

Dans un courrier à l'ANSM adressé le 20 juillet 2016, ils indiquent « *Vous comprendrez notre extrême inquiétude au regard du risque grave pour les patients pour les patients hospitalisés et les donneurs de sang utilisant les solutions Haemonetics, c'est pourquoi nous vous serions très reconnaissant si vous pouviez nous communiquer les actions mises en œuvre et à venir* ».

5.1 Suites données

Le directeur général de l'ANSM répond le 27/10/2016 et précise les actions entreprises conjointement par l'ANSM et l'EFS. Il est précisé que les signalements de vigilance n'induisent pas de sur-risque et que l'agence reste vigilante.

Il est également précisé que les faits évoqués sont anciens, connus et investigués.

5.2 Analyse de la mission

Si la motivation effective de MM. X et Y était d'alerter les autorités sanitaires sur un danger potentiel lié aux pratiques de Haemonetics, le courrier du directeur général de l'ANSM les assure de la prise en compte de leurs courriers.

6 LE 06 FEVRIER 2017, LES LANCEURS D'ALERTE ADRESSENT UN NOUVEAU COURRIER A L'ANSM, A L'ANSES ET A MADAME LA MINISTRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTE

Les « lanceurs d'alerte » adressent un nouveau courrier le 6 février 2017 à l'ANSM, à l'ANSES et à la ministre des affaires sociales et de la santé. Une copie est également adressée aux délégués du personnel de l'EFS (déléguée syndicale centrale EFS, président SNTS CFE-CGC) et à divers associations (associations de patients, associations de donneurs, ...)

Le contenu et la tonalité du courrier dépasse le cadre d'une alerte. « *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 en raison des manquements graves d'Haemonetics corporation avec pour conséquence la mise en danger des donneurs, des patients et des personnels soignants en contact avec les machines Haemonetics pendant leur fonctionnement* ».

Le matériel distribué par Haemonetics serait dangereux à la fois pour les donneurs, pour les patients recevant les produits issus de l'aphérèse et pour les professionnels exerçant au contact des machines. Ils seraient exposés à l'inhalation de particules de graphites. Les auteurs du courrier développent à ce propos un long passage, illustré de photos, visant à démontrer que le concept de « joint tournant » mis en œuvre dans les centrifugeuses Haemonetics est à l'origine des contaminations touchant donneurs, receveurs et personnels.

Ils souhaitent également avoir copie de l'information transmise aux autorités judiciaires et des suites données par cette dernière.

Ils demandent enfin communication des actions de contrôles et de prévoyance prises par l'EFS et les établissements hospitaliers pour protéger leurs collaborateurs en accord avec les recommandations de l'ANSES.

De façon plus générale, ils demandent à l'ANSM de justifier les actions qu'elle a menées suite à leurs divers courriers.

Le courrier est accompagné de 17 documents joints.

6.1 Analyse des documents joints

Le document joint n°1 est une copie de la réponse de l'ANSM du 27/10/2016.

Le document joint n°2 est une publication de l'INRS intitulé : « *Les fibres de carbone et de graphites, éléments pour une évaluation du risque* ». Il s'agit d'un article de 2002 présentant une synthèse des connaissances disponibles sur les risques encourus par les personnes exposées à une atmosphère de travail polluée par des fibres de carbone qui conclue : « *les données toxicologiques disponibles concernant les fibres de carbone sont encore insuffisantes et pas toujours pertinentes pour permettre une évaluation de risque complète et détaillée de leurs effets sur la santé de l'homme au travail. Certaines informations incitent toutefois à la prudence lors de leur manipulation, à l'occasion de leur production et de leur transformation en matériaux et produits secondaires.... Par ailleurs, certaines techniques de travail peuvent être à l'origine de l'émission de poussières fines, voire ultra fines, dont certaines études ont montré leur faible potentiel à se dissoudre dans des milieux proches des milieux physiologiques de l'homme. Ces caractéristiques doivent donc inciter, en attendant la réalisation d'études toxicologiques complémentaires, à la mise en place de mesures de protection collectives et individuelle lors de ces opérations de travail.* »

Ce document est pertinent s'il est vérifié que l'atmosphère environnante des dispositifs distribués par Haemonetics est effectivement contaminée par des particules de carbone.

Le document joint n°3 est une déclaration à l'ANSM, non datée, d'un dysfonctionnement du dispositif d'aphérèse lié au protocole UPP.

Le document joint n°4 est une copie de mail datant du 18 novembre 2011, interne à Haemonetics, signalant l'appel du Dr H. qui a effectué le signalement documenté par la pièce n°3.

Le document joint n°5 est une déclaration de matériovigilance, datée du 18 novembre 2011, signalant la présence d'une particule noire dans un produit issu d'aphérèse.

Le document joint n°6 est une déclaration de matériovigilance, datée du 12 avril 2011, signalant la présence d'une particule noire dans un produit issu d'aphérèse.

Le document joint n°7 est la copie d'un échange de mail interne à Haemonetics suite au signalement par le CTSA d'un incident lié au protocole UPP. Il est fait état de dysfonctionnements liés à des vibrations anormales du bol lors de la centrifugation. Des hypothèses sur la cause de ces anomalies sont formulées.

Le document joint n°8 est un courrier de l'ANSM, daté du 05/06/2014 à la société Haemonetics demandant un complément d'information dans le cadre du suivi d'un incident de matériovigilance concernant le protocole UPP.

Le document joint n°9 est la réponse détaillée, datée du 20/08/2014 de Haemonetics à ce courrier.

Le document joint n°10 est la copie de la diapositive n°7 d'une présentation interne à Haemonetics à propos de la modification du protocole UPP.

Le document joint n°11 est la copie d'un mail interne à Haemonetics, daté du 20 novembre 2014, actant que la cause initiale de formation de mousse dans le bol de la centrifugeuse est une vibration anormale du bol pendant sa rotation.

Le document joint n°12 est une copie d'écran d'agenda mentionnant une réunion interne à Haemonetics le 20/11/2014 : « *This meeting will be to finalize the HRA on UPP¹* ».

Le document joint n°13 est un courrier de Haemonetics, daté du 10 décembre 2014, faisant état de 6 incidents liés au protocole UPP (5 en France et 1 en Italie) sous forme de retour intempestifs du contenu du bol au donneur et des effets potentiels induits par la dose inhabituelle d'anticoagulant injectée au donneur qui en résulte.

Le document joint n°14 est un échange de mail interne à Haemonetics, à propos des pièces détachées neuves ou d'occasion. Hors contexte, il est difficile d'en tirer des conclusions.

Le document joint n°15 est la copie d'un mail daté du 01 avril 2016 interne à Haemonetics, rédigé par un délégué du personnel, faisant état de la livraison d'un lot de bol défectueux. Le délégué du personnel s'inquiète pour la santé des patients, pour l'image de la société et la perte potentielle de parts de marché. Il demande une réunion exceptionnelle des délégués du personnel.

Le document joint n°16 est une copie de la première réponse de l'ANSM (18 /01/2016) suite au premier courrier.

Le document joint n°17 est la copie d'un avis de l'agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail relatif à « la fabrication et l'usinage des matériaux composites à base de fibre de carbone - Eléments pour l'évaluation des risques sanitaires des travailleurs en France. » Il s'agit de la réponse à une demande de la CGT « d'explorer tous les risques que peut engendrer l'utilisation massive de composites de carbone » dans l'industrie aéronautique.

Puis sont repris les argumentaires développés précédemment accompagnés de pièces censées prouver les affirmations avancées.

¹ « La réunion devra finaliser l'analyse de risque d'UPP »

6.2 Suites données

Le 10 février 2017, Médiapart publie un article : « Le scandale Haemonetics, nouvelle affaire du sang ». Cet article reprend les arguments de MM. X et Y.

Le contenu du courrier et l'article publié sont potentiellement extrêmement inquiétants pour le public, ce qui justifie la constitution de cellules de crise : au cabinet de la ministre, à l'EFS et à l'ANSM et le lancement d'une mission IGAS.

L'ANSM et l'EFS ont remis chacun à la mission IGAS un journal très précis et documenté des actions menées depuis le 6 février.

Les premières mesures, pilotées et coordonnées par le directeur général de la santé, ont permis, très rapidement, de pouvoir affirmer qu'en l'état actuel, les signaux issus des systèmes de vigilances permettaient d'éliminer tout sur-risque lié à l'utilisation du matériel incriminé.

Des investigations complémentaires sont néanmoins décidées :

- une enquête environnementale suite à la rencontre entre les délégués du personnel et la direction de l'EFS.
- une recherche de contaminations des produits d'aphérèse par un laboratoire indépendant.

6.3 Analyse de la mission

Ce courrier n'apparaît pas adapté au cas de lancement d'alerte. Il fait suite à des accusés réception des précédentes « alertes », demande à l'ANSM et à l'EFS de décrire les mesures prises à la suite de leurs courriers, ce qui semble dépasser les prérogatives prévues par les textes législatifs et réglementaires définissant le statut de lanceur d'alerte. Il était également susceptible, par sa large diffusion, de déstabiliser la collecte de produits sanguins en France.

7 LE 6 MARS 2017, LES LANCEURS D'ALERTE ADRESSENT UN COURRIEL A LA MISSION IGAS A PROPOS DE TRANSACTIONS POTENTIELLEMENT SUSPECTES

MM. X et Y signalent par courriel du 6 mars 2107 à la mission des faits qui, à leurs yeux, accréditent une attitude bienveillante de la part des dirigeants de l'EFS vis à vis de Haemonetics. Ils joignent à leur démonstration une série de pièces jointes et concluent : « *Il est permis de se poser la question de la relation possiblement « occulte » que semble entretenir Haemonetics Monde avec certain de ses clients* ».

7.1 Analyse des documents joints

Document n°1 : lettre du 19 mars 2012 de l'EFS à Haemonetics présentant une première évaluation du préjudice subi par l'EFS du fait du changement de DMU.

Document n°2 : réponse du 16 avril 2012 de Haemonetics sur les suites susceptibles d'être données à la demande indemnitaire et qui fait état d'un courrier du 19 mars (voir supra) et de du 29 mars (pas connu de la mission). L'EFS renoncerait à mettre à la charge de la société les éventuelles pertes

de production occasionnées par la substitution du DMU. De même, le directeur général délégué production et opération de l'EFS proposerait de libérer Haemonetics France dès le 31 mai 2012 de leur engagement de livrer des avoirs correspondants à l'écart de prix entre les DMU.

Document n°3 : courrier du 20 avril 2012 de Haemonetics à l'EFS confirmant les termes de l'accord

Note de la mission : ces mêmes documents ont été transmis par l'EFS à la mission.

Document n°4 : courriel du 2 août 2012, interne à Haemonetics, de M. X à propos de l'interprétation d'un document inconnu de la mission. La baisse d'activité (laquelle?) serait due à l'incident de Chambéry selon M. X, à la baisse de performance du LFB selon le correspondant de M. X.

Verbatim de la réunion du 25 septembre 2012 entre l'EFS et Haemonetics concernant le règlement de la crise du service après-vente. Ce document interne à Haemonetics reprend de façon détaillée les échanges à propos des défaillances survenant depuis 3 ans (2010, 2011 et 2012) dans le fonctionnement du service après-vente et devenant inacceptable pour l'EFS.

Echange de mail du 24 juillet 2012 entre M. X et le Dr Courchelle de l'EFS Rhône-Alpes faisant état d'un compte rendu de réunion ayant eu lieu le 23 juillet (la mission n'a pas encore ce CR).

7.2 Analyse de la mission

Au regard de la gravité des faits évoquées, la mission a retracé l'historique de ces transactions dans une annexe dédiée et documentée (Annexe 7 Transactions financières). Rien dans cet historique ne permet d'évoquer une possible entente occulte entre les responsables de l'EFS et la société Haemonetics.

8 UNE NOUVELLE ALERTE, CONCERNANT UN NOUVEL INCIDENT LORS D'UNE PROCEDURE D'APHERESE, SERA ADRESSEE A MADAME LA MINISTRE DES SOLIDARITES ET DE LA SANTE LE 7 JUIN 2017, PAR LES MEMES AUTEURS

MM. X et Y adressent un courrier d'alerte le 7 juin 2017, reçu le 9 juin, à Madame la ministre des solidarités et de la santé suite à un incident transfusionnel survenu le 31 mai 2017 à l'EFS de Toulouse au cours d'une procédure d'aphérèse.

Ils mentionnent être « *littéralement effondrés par le nouvel accident transfusionnel grave survenu la semaine dernière sur le site de l'EFS Purpan à Toulouse et le refus du président de l'EFSd'appliquer le principe de précaution depuis des mois* ».

Par ailleurs ils prêtent à la mission IGAS des propos qu'elle n'a pas tenus : « *lors d'une réunion en tête à tête avec les deux inspecteurs de l'IGAS le 7 mars 2017, les informations suivantes ont été partagées : « Mme Touraine souhaite une enquête immédiate, elle ne souhaite pas que celle-ci soit communiquée avant les élections présidentielles ...² »*

² La mission avait pris soin de rédiger un compte-rendu de l'entrevue qui a été validé par les lanceurs d'alerte et qui mentionne que « un rapport sera rendu à la ministre à la fin des investigations, a priori courant juin 2017 »

Ils demandent à Madame la ministre que soient prises « *des mesures conservatoires nécessaires permettant de protéger la vie des donneurs de sang en stoppant au moins, jusqu'aux conclusions des enquêtes sanitaires de l'IGAS et de l'ANSM, l'utilisation des séparateurs de la société Haemonetics...* »

Enfin, ils menacent de se porter partie civile contre le président de l'EFS pour non-assistance à personne en danger si des actions correctrices n'étaient pas prises dans les meilleurs délais.

8.1 Analyse des documents joints

Trois documents joints sont transmises avec le courrier :

- un tract de la CFDT intitulé « Résumé CCE extraordinaire du 6 mars 2017 » explicitant les thèmes abordés lors du comité central extraordinaire, les positions de la CFDT et annonçant le vote d'une expertise sur le risque d'exposition du personnel de l'EFS
- des copies de mails entre les lanceurs d'alerte et l'ANSM datés du 17 mai 2017, 18 mai 2017, 6 juin 2017, 7 juin 2017 ;
- le flash info de l'EFS n°60 du 16 février 2107 intitulé « *La sécurité transfusionnelle, priorité absolue de l'EFS* ».

8.2 Suites données au dysfonctionnement

Le 31 juin 2017, à l'EFS de Toulouse, un dysfonctionnement de la machine MCS+ de la société Haemonetics a nécessité un arrêt d'urgence de la procédure d'aphérèse par l'infirmière présente.

Une déclaration sera rédigée le même jour par le correspondant régional de la matériovigilance.

Cette déclaration de matériovigilance mentionne le déclenchement d'alarme de pression au milieu du second cycle de prélèvement nécessitant l'intervention de l'infirmière. Après vérification de l'absence d'occlusion tubulaire et d'obstacle sur la ligne de prélèvement, l'infirmière a relancé l'équipement. Au moment d'acquiescer la même alarme pour la seconde fois, l'infirmière a observé un emballement de la pompe d'anticoagulant qui a provoqué l'apparition d'anticoagulant dans la tubulure de l'aiguille avec « simultanément une sensation de malaise chez le donneur (lipothymies et acouphènes, bourdonnement d'oreilles) ». L'infirmière a stoppé immédiatement le fonctionnement de l'appareil.

La déclaration de matériovigilance mentionne dans la rubrique consacrée aux conséquences cliniques constatées : « survenue de l'incident machine et donneur 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.

L'équipement, qui a nécessité l'intervention à 4 reprises depuis février 2017 sera arrêté dans l'attente de l'intervention du service après-vente.

Les déclarations correspondantes seront transmises sans délai à l'ANSM et au siège de l'EFS.

Le 7 juin, le président de l'EFS, dans une note adressée aux directeurs des établissements de transfusion sanguine, annoncera sa décision :

- de suspendre à titre conservatoire et sur l'ensemble du territoire l'utilisation du couple MCS+/DMU 782 HS-P à des fins de collecte de plasma ;
- de demander à la direction médicale d'actualiser l'analyse du nombre d'incidents de procédures recensés sur l'ensemble du parc d'aphérèse Haemonetics, afin d'examiner l'éventuelle nécessité d'étendre le champ de la mesure conservatoire ;
- de convoquer la société Haemonetics afin de présenter les modalités d'expertise de l'incident et un plan de contrôle de l'ensemble du parc ;
- de réitérer les procédures de surveillance renforcée des procédures d'aphérèse ;
- de diligenter un audit des procédures de maintenance dans les locaux de la société Haemonetics.

8.3 L'analyse de la mission

La mission constate que l'arrêt de la machine a permis d'éviter un retour intempestif de solution d'anticoagulant.

L'équipement fonctionnait sur l'ancien protocole CDSP et non sur le nouveau protocole UPP qui a rencontré de nombreux problèmes lors de son dépliement.

La séquestration immédiate du matériel est conforme aux principes de la matériovigilance.

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

La suspension à titre conservatoire, prise par le président de l'EFS, des équipements Haemonetics du même type, relève du principe de précaution, dans la mesure où le dysfonctionnement n'a pas eu de conséquence clinique et a été considéré comme « presque accident », survenant sur des équipements utilisés depuis de très nombreuses années.

Les investigations complémentaires apparaissant à ce stade adaptées.

ANNEXE 2 : LA GESTION DES ALERTES

Les alertes dans un contexte sanitaire sont de deux types :

- les signalements remontés par l'intermédiaire des systèmes de signalements organisés : les vigilances ;
- les alertes issues de « lanceurs d'alerte » (voir encadré sur les lanceurs d'alerte).

Les dispositifs distribués par la société Haemonetics relèvent, en routine, des systèmes d'hémovigilance et de matériovigilance. Ils sont également l'objet de signalements, par deux personnes se présentant comme lanceurs d'alerte, depuis le mois de décembre 2015.

1 CADRE REGLEMENTAIRE NATIONAL ENCADRANT L'HEMOVIGILANCE ET LA MATERIOVIGILANCE

1.1 Hémovigilance

1.1.1 Cadre réglementaire

L'hémovigilance³ a pour objet l'évaluation et l'exploitation des signalements et déclarations mentionnés ci-dessous en vue de tirer les conséquences de ces incidents, effets ou informations :

- « le signalement et la déclaration de tout incident grave (IG) ;
- le signalement et la déclaration de tout effet indésirable grave survenu chez un donneur de sang (EIGD) ;
- le signalement et la déclaration de tout effet indésirable survenu chez un receveur de produits sanguins labiles (EIR) ;
- le signalement et la déclaration des informations post-don (IPD)⁴ ».

Le système national d'hémovigilance comprend les niveaux suivants :

- l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), en charge de la mise en œuvre de l'hémovigilance au niveau national ;
- les Coordonnateurs régionaux d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle (CRH-ST), placés auprès des directeurs généraux de chaque Agence régionale de santé (ARS), en charge notamment de la mise en œuvre des dispositions relatives à l'hémovigilance et à la sécurité transfusionnelle, par les établissements de santé et de transfusion sanguine de leurs régions et de la déclinaison régionale des orientations nationales sur ces thématiques ;

³ Article R. 1221-22 et R. 1221-23 du CSP

⁴ Décret n° 2014-1042 du 12 septembre 2014 relatif au sang humain

- L'Établissement français du sang (EFS) et le Centre de transfusion sanguine des armées (CTSA), chacun destinataire des fiches de déclaration les concernant. Ils nomment les correspondants d'hémovigilance des établissements de transfusion sanguine et donnent un avis sur les décisions fixant la forme et le contenu des fiches de déclaration des EIR, des EIGD, des IG et des IPD ;
- L'Agence nationale santé publique (ANSP-ex-Institut de veille sanitaire (InVS)), en charge de la surveillance épidémiologique des donneurs de sang.

Les incidents graves, effets indésirables graves survenus chez des donneurs de sang ou effets indésirables survenus chez des receveurs de produits sanguins labiles doivent être signalés sans délai au correspondant d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle de l'établissement de l'établissement de transfusion sanguine ou de l'établissement de santé par tout professionnel de santé qui le constate⁵.

1.1.2 Contrat d'objectif et de performance

Le contrat d'objectif et de performance 2015-2018 de l'ANSM ne donne aucune information sur les actions d'hémovigilance devant être menées par l'ANSM⁶.

Les objectifs de l'EFS, mentionnés dans son contrat d'objectif et de performance, sont de « *poursuivre l'amélioration de la prévention des risques donneurs et receveurs* » dans le but de favoriser « *leur bon usage et la diminution des risques associés à leur prélèvement et à leur utilisation* ». L'EFS doit « *harmoniser le niveau de déclaration (...), mettre en place un outil interne unique de déclaration pour les vigilances et non conformités (...), mettre en œuvre une nouvelle organisation de son système de vigilances aux niveaux national et régional, poursuivre le renforcement des liens avec les responsables de la sécurité sanitaire et des vigilances en région, et en particulier les agences régionales de santé (ARS).*⁷ »

1.2 Matériovigilance

La matériovigilance a pour objectif d'éviter que ne se (re)produisent des incidents et risques d'incidents graves (définis à l'article L.5212-2 du CSP) mettant en cause des dispositifs médicaux, en prenant les mesures préventives et/ou correctives appropriées. Elle est cadrée par un dispositif législatif et réglementaire⁸. Elle s'exerce sur les dispositifs médicaux après leur mise sur le marché, qu'ils soient marqués CE ou non, en dehors de ceux faisant l'objet d'investigations cliniques. Le champ de la matériovigilance⁹ 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 ;

⁵ Articles R1221-49 à R1221-49-4 du CSP

⁶ *Contrat d'objectif et de performance 2015-2018 de l'ANSM*

⁷ *Contrat d'objectif et de performance 2015-2018 Etablissement français du sang*

Articles R. 1221-32 à 1221-35 du CSP : Rôle et actions menées par les coordonnateurs régionaux d'hémovigilance.

Articles R. 1221-36 à 1221-39 du CSP : Rôle des établissements de transfusion sanguine

⁸ *Articles L. 5212-1 à L. 5212-3 du CSP*

⁹ Article R. 5212-2 du CSP

- la réalisation de toutes études ou travaux concernant la sécurité d'utilisation des dispositifs médicaux ;
- la réalisation et le suivi des actions correctives décidées.

Le système national de matériovigilance¹⁰ est organisé selon deux échelons comprenant :

- au niveau national, l'ANSM ;
- au niveau local, les correspondants locaux de matériovigilance et les personnes tenues de signaler les incidents ou risques d'incidents dont elles ont connaissance.

Le signalement doit être transmis sans délai à l'ANSM par « *le fabricant, les utilisateurs d'un dispositif et les tiers ayant connaissance d'un incident ou d'un risque d'incident mettant en cause un dispositif ayant entraîné ou susceptible d'entraîner la mort ou la dégradation grave de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou d'un tiers*¹¹»

L'ANSM est chargée d'assurer la mise en place et le fonctionnement du système national de matériovigilance ; elle anime et coordonne les actions des différents intervenants et veille au respect des procédures de surveillance¹². Elle se doit de consolider la matériovigilance et la réactovigilance, les futurs textes européens, la réorganisation régionale des vigilances ainsi que les audits des processus afin de contribuer à renforcer la sécurité des dispositifs médicaux.¹³

Elle est destinataire des signalements obligatoires et des signalements facultatifs et chargée d'informer le(s) fabricant(s) concerné(s) lorsque les faits signalés sont portés à sa connaissance par un utilisateur ou un tiers et peut demander toute enquête, y compris aux correspondants locaux de matériovigilance¹⁴.

Pour ce qui concerne les dispositifs médicaux utilisés dans la collecte, la fabrication et l'administration de produits dérivés du sang, le directeur général de l'ANSM informe sans délai de tout incident ou risque d'incident l'Etablissement français du sang¹⁵.

1.2.1 Contrat d'objectif et de performance

Le contrat d'objectif et de performance (COP) de l'ANSM mentionne qu'elle se doit de consolider la matériovigilance et la réactovigilance, de participer à la conception des futurs textes européens, de mettre en place avec les ARS la réorganisation régionale des vigilances afin de contribuer à renforcer la sécurité des dispositifs médicaux.¹⁶

Les objectifs de l'EFS, mentionnés dans son contrat d'objectif et de performance, sont de « *mettre en place un outil interne unique de déclaration pour les vigilances et non-conformités en lien avec l'assurance qualité, afin, notamment, d'améliorer la détection des signaux faibles* »¹⁷.

¹⁰ Article R. 5212-4 du CSP

¹¹ Article L. 5112-2 du CSP

¹² Articles R. 5212-5 et R51212-6 du CSP

¹³ Contrat d'objectif et de performance 2015-2018 de l'ANSM

¹⁴ Article R. 5212-14 à R. 5212-20 du CSP

¹⁵ Article R5212-6 du CSP

¹⁶ Contrat d'objectif et de performance 2015-2018 de l'ANSM

¹⁷ Contrat d'objectif et de performance 2015-2018 Etablissement français du sang

1.3 Les liens entre l'hémovigilance et la matériovigilance

Dans le cadre du don du sang et de la transfusion, l'utilisation de dispositifs médicaux à usage unique tout au long de la chaîne transfusionnelle implique une analyse croisée des déclarations de matériovigilance et hémovigilance ; d'où des déclarations dans les deux systèmes qui peuvent être recoupées et complémentaires.

Ainsi, en cas d'effet indésirable survenu chez un donneur ou receveur, une copie de la fiche de déclaration est communiquée par le correspondant d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle au correspondant de la vigilance concernée. Cette disposition permet notamment de faire le lien avec la matériovigilance.

2 ORGANISATION DE L'ANSM ET DE L'EFS EN MATIERE D'HEMOVIGILANCE ET DE MATERIOVIGILANCE

2.1 Hémovigilance

2.1.1 L'organisation de l'ANSM

L'ANSM assure la surveillance et l'évaluation des effets indésirables survenant chez les donneurs ou les receveurs de produits sanguins labiles et des incidents de la chaîne transfusionnelle. Elle prend toute mesure de police sanitaire et les communique. L'ANSM anime et coordonne les actions des différents intervenants du réseau d'hémovigilance, notamment des CRH au sein des ARS.

A l'ANSM, deux directions travaillent en étroite collaboration : la direction ONCOH¹⁸ qui assure l'analyse des événements indésirables et incidents déclarés (EIR, EIGD, IG, IPD) et des données de la base (cf : Infra), l'animation des groupes de travail et une partie de la gestion de la base e-fit, et la direction de la surveillance qui assure la cohérence des méthodes d'évaluation, l'animation du réseau d'hémovigilance, l'animation du comité technique d'hémovigilance et une partie de la gestion de la base e-fit.

Un processus en date du 11/04/2017 décrit dans un logigramme le circuit de déclaration des incidents et effets indésirables dans le champ d'hémovigilance.

En plus des outils permettant un lien direct entre les structures, des rencontres régulières sont organisées entre l'ANSM et l'EFS en matière d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle (tous les 2 mois).

¹⁸ Direction oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles.

2.1.2 L'organisation de l'EFS

L'hémovigilance concernant les effets survenant au cours de la chaîne transfusionnelle, l'EFS, opérateur unique de la transfusion sanguine en France, joue un rôle principal dans le réseau d'hémovigilance national.

En plus du siège national, l'EFS compte 15 établissements régionaux de transfusion sanguine qui gèrent la collecte du sang, la préparation, la qualification biologique et la distribution des produits sanguins aux établissements de santé. Ils assurent également les activités annexes : laboratoire de biologie médicale, ingénierie tissulaire et cellulaire, centres de santé, recherche.

La direction médicale de l'EFS, constituée de 4 départements dont le département des vigilances, est en charge des vigilances. Ce département comporte 4 chargés de mission affectés à quatre domaines :

- matériovigilance ;
- hémovigilance ;
- réactovigilance et biovigilance ;
- pharmacovigilance et identito-vigilance.

Le département des vigilances dispose d'un mode opératoire¹⁹, en date du 14/11/2016, dans lequel sont décrits le circuit et les critères de notification des effets indésirables (EI) notables et des cas référents, ainsi que le circuit et les critères de notification des indicateurs de signalement. Des fiches « emploi » en date de mars 2017 décrivent les missions et activités en relation avec les vigilances des différents acteurs au sein de l'EFS.

En parallèle, les déclarations d'effets indésirables quelles que soient les vigilances sont évoquées lors du comité sécurité risque réunissant les directions qualité et médicale de l'EFS et permettent de faire une synthèse hebdomadaire.

Un Tableau de Bord Stratégique (TBS) mis en place par l'EFS depuis 2013 regroupe un ensemble d'indicateurs permettant de déterminer les directions à suivre en termes de qualité et est transmis tous les mois à la présidence de l'EFS.

2.1.3 Un système d'information dédié et intégré pour l'ensemble du réseau

Une application, intitulée e-fit, permet, par voie électronique sécurisée, depuis 2004, de déclarer, traiter, évaluer et investiguer chaque incident et effet indésirable en hémovigilance. En cas d'enquête, il est nécessaire de retourner à la fiche initiale de déclaration, faute d'enregistrement de la référence des DMU utilisés dans l'application. Elle permet l'élaboration du rapport annuel d'activité sur des bases factuelles et est administrée par la direction de la surveillance de l'ANSM. Les « directions produits » concernées bénéficient d'un accès direct ainsi que les coordonnateurs régionaux d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle des ARS et les correspondants

¹⁹ Gestion des EI notables, des cas référents et des indicateurs par le service des vigilances de la direction médicale

d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle des établissements de santé et des établissements de transfusion sanguine (EFS et le CTSA).

Deux types d'effet indésirable peuvent être déclarés dans e-fit : Les effets indésirables « receveur » par les correspondants d'hémovigilance (CHV) des établissements de santé et les effets indésirables « donneur » par les CHV des établissements de transfusion sanguine. Il est ainsi possible de réaliser une « enquête ascendante », une « enquête descendante », de les relier et d'analyser l'ensemble de la chaîne transfusionnelle.

2.2 Matériovigilance

2.2.1 L'organisation de l'ANSM

L'ANSM assure ses missions de surveillance des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro selon un mode opératoire daté du 13/03/2014. Seul le traitement des signalements d'incidents est décrit. Les « lanceurs d'alerte » ne sont pas mentionnés.

Les différents acteurs, étapes et outils y sont mentionnés. Il cite la procédure en date du 03/10/2014 définissant la méthodologie d'évaluation commune à tous les dossiers de matériovigilance et de réactovigilance. Le logigramme décrivant l'organisation est également disponible²⁰.

Cette procédure fait référence à d'autres documents définissant notamment l'outil de criticité des incidents ou risques d'incident de matériovigilance et la note de synthèse concernant les signalements de matériovigilance et de réactovigilance. Le document permettant la cotation de la criticité des incidents de matériovigilance introduit la notion de classification en fonction du niveau de risque. Il aide à la détermination du mode de traitement de l'incident (critique, majeur, MAJMIN²¹, mineur et Fin à réception).

Le processus dans le cadre de matériovigilance s'appuie également sur un autre document, une instruction en date du 27/08/2014, rédigée par la direction de la surveillance.

Contrairement à l'hémovigilance, la matériovigilance ne dispose pas d'un système d'information intégré de traitement des effets indésirables. Seule une base de gestion interne à l'ANSM dans laquelle sont déclarés les signalements de matériovigilance a été développée.

Actuellement, deux voies sont possibles pour signaler les incidents mettant en cause les dispositifs médicaux :

- la première par la direction de la surveillance qui oriente vers les directions concernées ;
- la seconde par le réseau d'hémovigilance, suite à l'identification d'effet indésirable sur un dispositif médical utilisé en transfusion sanguine.

²⁰ Q23BORG002V01 Matériovigilance - 03-10-2014

²¹ Si l'évaluateur a besoin des volumes de vente et de la liste des incidents similaires pour déterminer le mode de traitement de l'incident, il choisit le mode de traitement MAJMIN

2.2.2 L'organisation de l'EFS

Au sein de chaque établissement régional de transfusion sanguine de l'EFS, un correspondant local de matériovigilance a été désigné.

Il est l'intermédiaire entre les utilisateurs, le siège EFS et l'ANSM. Il enregistre, analyse et valide tout incident ou risque d'incident signalé et mettant en cause un dispositif médical. Il les signale sans délai à l'ANSM à l'aide du formulaire CERFA, en informant le siège de l'EFS.

Il est également en contact direct avec le fournisseur pour l'étude des incidents et analyse les réponses apportées par le fournisseur et recommande, le cas échéant, les mesures conservatoires locales à prendre.

Une grille de criticité a été élaborée conjointement par l'Afssaps et l'EFS en 2003 afin d'aider à déclarer les signaux.

L'analyse de la criticité d'un incident de matériovigilance s'effectue selon un score de criticité²². Elle définit un seuil au-delà duquel une déclaration CERFA est réalisée. Cette grille est incluse dans la procédure cadre de gestion des incidents de matériovigilance.

Un nouveau système d'information a été mis en place depuis 2013 au sein de l'EFS : le logiciel SWAN, permettant l'enregistrement et la gestion de l'ensemble des non-conformités. Il permet de distinguer les cas de non-conformité qualité des cas de matériovigilance (SWAN matério mis en place depuis mai 2017). Ce nouvel outil, géré par la direction de la qualité, favorisera un suivi harmonisé des alertes et des actions correctives/préventives communiquées par le fabricant et l'ANSM, ainsi que l'analyse de tendance des non-conformités et des cas de matériovigilances sur des indicateurs pertinents.

SWAN-Matériovigilance

Afin de mutualiser les signalements par une remontée centralisée, la direction médicale développe quatre modules SWAN-matériovigilance :

- 1er module : outil de déclaration et de suivi des signalements par les établissements de transfusion sanguine (module régional). Les signalements sont validés par le correspondant régional de matériovigilance puis sont remontés à la direction médicale ;
- 2ème module : analyse nationale des signalements de matériovigilance par un comité interne de matériovigilance (module national) ;
- 3ème et 4ème modules : gestion des alertes descendantes.

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

²² Produit d'un score de gravité, de détectabilité et de fréquence

mars au 8 mars) et du siège de l'EFS (du 9 mars au 14 mars)²³. Le rapport d'inspection provisoire a mis en évidence :

- un circuit de traitement des non-conformités et des cas de matériovigilance globalement bien construit dont disposent les établissements de transfusion sanguine ;
- un défaut de consolidation de l'ensemble des non-conformités. La mission 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 ;
- 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...).

3 LA GESTION PAR L'ANSM ET L'EFS DES SIGNALEMENTS DE VIGILANCE DES DISPOSITIFS HAEMONETICS

3.1 Les démarches entreprises par l'ANSM et l'EFS afin de traiter les informations divulguées par les lanceurs d'alerte doivent être formalisées

L'alerte d'Haemonetics, a été reçue par la direction des affaires juridiques et réglementaires de l'ANSM (DAJR), qui a accusé réception le 30/12/2015 et a adressé par mail l'information auprès de ses directions concernées²⁴.

Aucun document décrivant la procédure à suivre dans ce type de contexte n'existe. L'ANSM, après avoir eu connaissance de ces signaux, a informé ses directions concernées. Après vérification, il s'est avéré que ces signalements avaient été enregistrés et traités à l'époque des faits, dans le cadre des circuits de matériovigilance et hémovigilance.

²³ Inspections des EFS en février et mars 2017 par l'ANSM réf 17PLS107

²⁴ La direction des produits biologiques et des vaccins (BIOVAC) devenue en juin 2016 la direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles (ONCOH), la direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques (DMTCOS) et la direction de la surveillance (DS) le 14/01/2016.

A l'ANSM, il existe une procédure dans chaque direction produits et métiers pour la prise en charge de signalements, complétée, en ce qui concerne la chaîne transfusionnelle, d'une procédure transversale entre les directions. Cette dernière reste à mettre à jour suite à la réorganisation de l'Afssaps en ANSM et n'a pas été mobilisée lors de l'analyse de ses signalements. Une nouvelle procédure de prise en charge des vigilances sanitaires prenant en compte l'organisation matricielle est en cours de rédaction. Actuellement, des réunions mensuelles inter-directions sont organisées où certaines questions sont traitées formellement en plus des contacts quotidiens entre les évaluateurs des différentes directions.

L'ANSM a également entamé une réflexion sur la définition et l'organisation d'un processus de traitement des informations transmises par des lanceurs d'alerte.

Dans le cas particulier des alertes à propos des produits Haemonetics, l'EFS et l'ANSM ont géré de façon concertée les suites données.

Un comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) « Dispositifs médicaux d'aphérèse » a été créé le 16 mai 2017²⁵ pour une durée de 6 mois. Les experts nommés par le Directeur Général de l'ANSM en fonction de leur compétences en matière de génie mécanique, physique et des procédés seront chargés de donner un avis « *sur la conception des différents automates d'aphérèse mis sur le marché en France, ainsi que sur les risques associés tant pour les donneurs que pour les receveurs de produits sanguins labiles* ».

3.2 L'analyse des bases de données d'hémovigilance et matériovigilance met en évidence des effets indésirables pour les trois fournisseurs

La mission IGAS a répertorié les cas d'hémovigilance et de matériovigilance mettant en cause les produits Haemonetics depuis 2010 et examiné ceux relatifs aux trois thèmes ciblés par les lanceurs d'alerte : le « Cell Saver Elite », le protocole « UPP » et la présence de particules noires dans les produits d'aphérèse. Ses analyses sont intégrées aux annexes dédiées.

Trois fournisseurs internationaux se partagent aujourd'hui le marché de la fourniture des dispositifs d'aphérèse : Haemonetics, Fresenius et Terumo BCT. Un comparatif des déclarations de matériovigilances et d'hémovigilance a été réalisé entre les trois fournisseurs. Il ne justifie pas une mesure de police sanitaire discriminatoire vis-à-vis de la société Haemonetics à ce stade.

3.2.1 Bilan de l'hémovigilance

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

²⁵ Modifié au 20 juin 2017, n° 2017-222 : CSST « Dispositifs médicaux d'aphérèse » à l'ANSM

Graphique 1 : 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 les plus fréquents sont constatés avec le fournisseur Terumo BCT.

Pour les effets indésirables de type thromboemboliques et cardiovasculaire, les effectifs sont très faibles et aucune différence significative n'est notée entre les fournisseurs.

Pour 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.

A noter que le recueil des données par le système d'information e-fit n'a pas été conçu pour enregistrer le type de DMU ou le séparateur ayant servi au prélèvement.

Selon Haemonetics, depuis 2012 aucune déclaration d'hémovigilance dans le monde ne mentionne le problème de particules noires.

3.2.2 Bilan de la matériovigilance

L'EFS a réalisé deux analyses :

- l'une portant sur les déclarations « CERFA » pour les années 2015 et 2016 ;
- l'autre portant sur les signalements, dans la cadre d'une enquête sur l'année 2016²⁶.

²⁶ Note : bilan de matériovigilance, hémovigilance et non-conformités en lien avec la problématique Haemonetics- 24 février 2017

Graphique 2 : Déclarations de matériovigilances 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 Fresenius et Terumo mais qu'elle est essentiellement due aux anomalies de procédure. Les ruptures d'intégrité sont sensiblement plus nombreuses pour Terumo.

Les signalements, ne faisant pas l'objet d'une déclaration de matériovigilance car analysés comme moins critiques, ont été répertoriés par le siège de l'EFS et classés en 5 catégories.

Graphique 3 : Analyse des signalements de matériovigilance pour l'année 2016

Type de dysfonctionnement	Fabricant	Fréquence signalement (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

Les signalements de matériovigilance apparaissent avec une fréquence beaucoup plus importante pour Fresenius quel que soit le type de dysfonctionnement.

En ce qui concerne les particules, 8 cas de présence de particules étrangères ont été retrouvés dont deux concernent Haemonetics.

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).

4 ANALYSE PAR LA MISSION

Le courrier de signalement des ex-salariés de la société Haemonetics introduit une nouvelle modalité à prendre en compte dans les systèmes de surveillance.

La législation introduisant le statut de « lanceurs d'alerte » est très récente (2013 complétée en décembre 2016). A ce jour, il n'existe pas encore de mode opératoire prédéfini dans les agences

sanitaires pour traiter cette nouvelle forme d'alerte. Le décret 2017-564 du 19 avril 2017²⁷ cible explicitement l'ANSM, l'ANSES, l'EFS dans la liste des organismes potentiellement concernés. Afin d'avoir une approche coordonnée, la DGS pourrait définir avec les opérateurs concernés une conduite à tenir dans de telles situations.

Selon les constats de la mission IGAS, en ce qui concerne les aspects sécurité sanitaire de l'alerte Haemonetics, les dispositifs d'hémovigilance et de matériovigilance ont été sensibles aux signaux émis par les utilisateurs. L'analyse des bases de matériovigilance et d'hémovigilance ne met pas en évidence d'accidents graves ces dernières années mais révèle des effets indésirables pour les trois fournisseurs présents sur le marché concernant les sujets ciblés par les alertes

L'EFS et l'ANSM ont traité avec diligence et efficacité ces signalements.

Les dispositifs de surveillance, formalisés, peuvent encore être améliorés par :

- une mise à jour de la procédure inter-direction de gestion des vigilances à l'ANSM
- une homogénéisation des pratiques régionales des établissements régionaux de l'EFS (le déploiement de « SWAN matério » devrait y contribuer) ;
- une évolution du système d'information dédié à la matério-vigilance ;
- l'enregistrement de données complémentaires dans « e-fit » (références et numéros de lots des DMU concernés).

La mission note que le système d'hémovigilance fonctionne globalement bien et prend en compte tous les acteurs du réseau. En revanche, le système de matériovigilance est moins avancé en matière de réseau et d'échange de données.

La mission constate une importante disparité sur le nombre de signalements remontés aux autorités compétentes françaises en comparaison à l'Europe et à l'international. Un fort taux de signalements concernant les produits Haemonetics a été constaté en France, à l'inverse des autres états.

De plus, la mission note également que la complétude très hétérogène de la base de données européenne « EUDAMED » de collecte des incidents de matériovigilance rend difficile les comparaisons avec les autres pays. En effet, seuls les retraits de lots, initiés par les autorités compétentes, sont répertoriés au niveau européen.

Cependant, une nouvelle réglementation européenne encadrant les dispositifs médicaux (DMs) et les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DIVs), applicable à tous les états membres avec une période transitoire de 3 ans (2017-2020) est actuellement en cours de mise en application.

Elle permettra la mise en place d'un réseau organisé des autorités compétentes à l'échelle européenne et d'un système de surveillance du marché plus structuré pour des actions européennes coordonnées.

Ce nouvel outil renforce la vigilance par le biais d'une nouvelle base de données européenne des incidents et le dépôt une fois par an des rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR) démontrant un rapport bénéfice/risque toujours favorable au DM commercialisé. Un renforcement de la transparence et de la traçabilité par la mise en place pour chaque dispositif d'un identifiant unique des dispositifs médicaux qui devra apparaître sur l'étiquette du DM et l'utilisation uniforme

²⁷ Relatif aux procédures de recueil des signalements émis par les lanceurs d'alerte au sein des personnes morales de droit public ou de droit privé ou des administrations d'état

de la base EUDAMED dans le but de centraliser les données sur les dispositifs médicaux et les opérateurs.

ANNEXE 3 : PERIMETRES DE SURVEILLANCE

1 LES DIFFERENTES STRUCTURES IMPLIQUEES

1.1 La direction générale de la santé (DGS)

La veille et la sécurité sanitaires requièrent une vigilance et une surveillance constantes. La direction générale de la santé (DGS) en assume la responsabilité, en garantissant la capacité du système de santé à détecter, analyser et gérer les alertes et les situations sanitaires exceptionnelles.

Elle assure le pilotage des agences de sécurité sanitaire, notamment en élaborant et en assurant le suivi des contrats d'objectifs et de performance (COP) de ces agences. Afin d'assurer une transversalité en matière d'échange d'informations, la DGS réunit une fois par semaine une réunion de sécurité sanitaire (RSS). Cette réunion regroupe les structures et administrations centrales chargées de la santé et de l'environnement, telles que l'ANSM, l'ANSES, l'ANSP et étudie les signalements/problématiques abordés à la demande des « structures transmettrices » pour analyse et concertation. Un état des lieux de la situation est réalisé avant d'établir les mesures envisagées par la RSS.

Dans le cadre de l'alerte Haemonetics, un signalement de retrait de DMU est mentionné lors de la RSS du 6 juin 2011²⁸. S'en suivent des mesures correctives amenant à la clôture du signalement le 22 juin 2011 en RSS²⁹. En 2016, un signalement au sujet d'un protocole UPP fourni par Haemonetics est mentionné à la RSS du 20 janvier³⁰. Lors de la réunion du 15 février 2017³¹, le premier courrier du lanceur d'alerte est signalé par l'ANSM, l'EFS et la DGS. Les actions correctives décidées entre février 2017 et mars 2017 sont actuellement en cours d'application par les structures concernées.

La mise en place de RSS permet une information générale, une concertation et une prise de décision collective concernant le champ d'action à mettre en place face à un signalement portant atteinte à la sécurité sanitaire.

²⁸ CR RSS 6 juin 2011

²⁹ CR RSS 22 juin 2011

³⁰ CR RSS 20 janvier 2016

³¹ CR RSS 2017_07

1.2 L'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM)

Le périmètre de surveillance de l'ANSM est décrit dans le code de la santé publique. L'ANSM est chargée d'assurer la vigilance, et notamment l'hémovigilance et la matériovigilance. Les principales missions dans ces champs d'action sont décrites dans l'annexe gestion des alertes³².

Dans le cadre de l'alerte Haemonetics, à la suite des signalements émis par les lanceurs d'alerte, l'ANSM a retracé l'historique des signalements des dispositifs impliqués, en croisant les données enregistrées dans les bases de données, sur la période donnée. Différentes directions de l'ANSM ont été sollicitées pour réaliser une synthèse globale des signalements enregistrés correspondants aux signalements émis par les lanceurs d'alerte : les « 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).

1.3 L'établissement Français du Sang (EFS)

L'hémovigilance concerne les effets survenant au cours de la chaîne transfusionnelle. A ce titre, l'établissement français du sang (EFS), opérateur unique de la transfusion sanguine en France, joue un rôle essentiel dans l'animation du réseau d'hémovigilance national.

En matière de vigilance, le principe qui s'applique est le suivant : si des effets indésirables constatés chez un donneur de sang ou chez un receveur sont susceptibles d'être dus à un produit mentionné relevant d'une autre vigilance³³, une copie de la fiche de déclaration d'effet indésirable survenu chez ce donneur ou receveur est communiquée par le coordonnateur d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle au correspondant de la vigilance concernée.

Dans le cadre de l'alerte Haemonetics, l'EFS, tout comme l'ANSM, ont retracé l'historique des signalements des dispositifs impliqués, en croisant les données enregistrées dans ses bases de données, sur la période donnée.

1.4 L'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES)

L'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) intervient sur des alertes sanitaires en lien avec l'environnement et la santé au travail. En matière de santé au travail, la mission première de l'ANSES est de fournir aux autorités l'information nécessaire à la prise de décision concernant la prévention des risques professionnels et d'appuyer les principales politiques publiques en la matière.

³² Annexe Gestion des alertes

³³ Article R1221-49-3 du CSP

L'Agence contribue à la connaissance des risques professionnels notamment émergents (par exemple les nanoparticules) par l'intermédiaire du réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P), mais également par ses actions d'évaluation des risques.

Dans le cadre de l'affaire Haemonetics, l'ANSES a été destinataire uniquement de la quatrième alerte de février 2017. L'ANSM et l'EFS ayant également été destinataires des courriers et ayant mené des actions de contrôles dans le cadre de la santé professionnelle et environnementale, la DGS n'a pas chargé l'ANSES d'études complémentaires. L'ANSM et l'EFS ne lui demanderont ni étude spécifique ni avis.

Selon la mission, l'EFS aurait pu se mettre en relation avec l'ANSES pour bénéficier de son expertise lors de la préparation du cahier des charges relatif aux mesures environnementales du taux de particules.

Ce contrôle de l'atmosphère environnant a été réalisé par la société SGS à la demande de l'EFS fin février 2017³⁴. À la demande de la mission, une évaluation par l'ANSES des résultats fournis par la société SGS a été réalisée³⁵.

1.5 L'agence nationale de santé publique (ANSP)

L'agence nationale de santé publique (ANSP) née de la fusion de l'institut de veille sanitaire (INVS), de l'institut de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) et de l'établissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires (EPRUS) a un accès au logiciel QUED géré par l'EFS. Ce logiciel permet d'enregistrer les questionnaires épidémiologiques concernant les donneurs dans lesquels figure l'information relative aux marqueurs positifs des maladies infectieuses. Ce logiciel permet d'extraire des fiches épidémiologiques permettant ainsi d'informer le médecin et le donneur concerné.

L'ANSP se charge du suivi de la surveillance épidémiologique des donneurs de sang notamment dans le cadre de l'évaluation du risque infectieux. Aucune donnée sur les techniques de prélèvement n'est répertoriée et analysée. Cette surveillance cible essentiellement les infections dépistées de façon systématique dans les dons de sang (VIH, VHC, VHB, HTLV, syphilis). Elle permet de suivre la prévalence des infections transmissibles par le sang, d'analyser les cas incidents, de repérer d'éventuels nouveaux facteurs de risque et d'évaluer le risque résiduel de transmission de ces infections par transfusion. La surveillance concourt ainsi à l'évaluation de la sélection des donneurs de sang qui fait l'objet d'un arrêté du ministre chargé de la santé.

1.6 Les agences régionales de santé (ARS)

Dans chaque région, des coordonnateurs régionaux d'hémovigilance (CRH) et de sécurité transfusionnelle, placés auprès du directeur général de l'agence régionale de santé (ARS), sont chargés de suivre la mise en œuvre par les établissements de santé et de transfusion sanguine de la région des dispositions relatives à la chaîne transfusionnelle.

³⁴ Annexe particules noires

³⁵ Annexe particules noires

Ils sont également chargés de proposer et de veiller à la mise en œuvre de mesures correctives et préventives faisant suite ou non à des déclarations reçues et/ou des propositions des établissements de santé.

Ils entretiennent des relations directes avec chacun des correspondants d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle de la région et font le lien avec l'ANSM en informant le directeur général de l'agence régionale de santé et le directeur général de l'ANSM de son activité et des comptes rendus sur la chaîne transfusionnelle.

Les coordonnateurs régionaux d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle sont membres du réseau régional de vigilances et d'appui (RREVA), animé par l'ARS mais également de réseau national d'hémovigilance, animé par l'ANSM.

En ce qui concerne les produits Haemonetics, les signalements émis par les lanceurs d'alerte datant, pour certains, de plusieurs années, ont été retracés par l'EFS et l'ANSM à partir des données enregistrées par le coordinateur régional d'hémovigilance (CRH) de l'ARS dont dépend l'établissement ayant fait remonter le signalement³⁶.

1.7 Les établissements de santé

Dans le cadre de l'hémovigilance³⁷, les établissements de santé doivent :

- assurer une traçabilité et un suivi des produits sanguins labiles ;
- désigner un correspondant d'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle ;
- informer l'EFS de tout effet indésirable survenu chez un receveur de produits sanguins labiles ainsi que tout incident grave.

Dans le cadre de la matériovigilance, les établissements de santé et notamment le personnel médical et paramédical doit :

- désigner un correspondant local de matériovigilance pouvant être commun à plusieurs établissements de santé, destinataire des signalements et chargé d'informer les structures en lien avec le signalement ;
- signaler tout incident ou risque d'incident mettant en cause un dispositif ayant entraîné ou susceptible d'entraîner la mort ou la dégradation grave de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou d'un tiers³⁸ ;
- traiter et analyser les signalements transmis.

Un seul établissement de santé, le CHU de bordeaux, a signalé un incident au sujet d'un dispositif de récupération du sang, le « Cell Saver Elite », commercialisé par Haemonetics³⁹. Ce signalement a été remonté à l'ANSM.

³⁶ Annexe gestion des alertes

³⁷ Article R. 1221-40 à R. 1221-48 du CSP

³⁸ Article L. 5112-2 du CSP

³⁹ Annexe Cell Saver Elite

1.8 Le laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB)

En France, le législateur a confié l'exclusivité du fractionnement du plasma issu du don bénévole, collecté sur le territoire national au LFB. En contrepartie, le LFB donne la priorité à la couverture des besoins nationaux en médicaments dérivés de ce plasma.

Un contrat qualité lie les deux établissements. Il décrit les rôles et responsabilités, notamment les contrôles visuels d'aspect réalisés par l'EFS avant surgélation, les notifications de matériovigilance, et les audits réalisés par le LFB. Des réunions de suivi (COPIL) entre le LFB et l'EFS sont régulièrement organisées afin d'assurer le suivi de l'approvisionnement en plasma.

Suite aux signalements, le LFB n'a été informé des incidents pouvant se répercuter sur les dons du sang par l'EFS qu'en mars 2017 en cours de réunion de suivi COPIL.

1.9 Haemonetics

Haemonetics, en tant que fabricant de produits de santé et de dispositifs (fournitures de solutions technologiques et logiciels) dédiés aux hôpitaux, aux centres de collecte de plasma et de sang, doit :

- assurer le maintien des performances et de la maintenance du dispositif médical ;
- participer à la matériovigilance, en avertissant sans délai l'ANSM de tout signalement.

Dans l'alerte Haemonetics, les signalements émis par courrier ont été envoyés par un salarié et un ancien salarié d'Haemonetics.

1.10 La Direction générale de la concurrence de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF)

La DGCCRF est une autorité de contrôle. Elle intervient :

- sur tous les champs de la consommation (produits alimentaires et non-alimentaires, services) ;
- à tous les stades de l'activité économique (production, transformation, importation, distribution) ;
- quelle que soit la forme de commerce ;

Elle a trois missions principales :

- la régulation concurrentielle des marchés ;
- à protection économique des consommateurs ;
- la sécurité des consommateurs.

La DGCCRF a été sollicitée par la DGS afin de connaître son opinion sur la manière de procéder dans le cas d'une infraction touchant des dispositifs médicaux. Selon la DGCCRF⁴⁰, l'ANSM se doit de

⁴⁰ Avis DGCCRF - DOSSIER HAEMONETICS

signaler à l'autorité judiciaire les faits dénoncés par les lanceurs d'alerte, conformément à l'article 40 du code de procédure pénal.

2 ANALYSE DE LA MISSION

La DGS assure le pilotage global de la sécurité sanitaire nationale. La tenue régulière des réunions de sécurité sanitaire, associant les structures et les opérateurs en lien direct avec les composantes du système de sécurité sanitaire national, permet à la DGS d'être informée des signalements pouvant avoir un impact sur la santé publique et de mettre en œuvre des mesures correctives ou de police sanitaire aptes à protéger au mieux les citoyens.

Ce système a été opérant en ce qui concerne la gestion des signaux et des alertes mettant en cause les produits distribués par la société Haemonetics. Seule réserve de la mission IGAS : l'ANSES aurait pu être sollicitée davantage, et notamment par l'EFS pour l'étude réalisée sur l'environnement professionnel.

ANNEXE 4 : PARTICULES NOIRES

1 LE PRINCIPE DE L'APHERESE

L'aphérèse permet d'obtenir à partir de sang issu d'un donneur un ou plusieurs, ses composants : 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 qui pilote le processus ;
- un dispositif médical à usage unique (DMU), captif, dans lequel circule le sang entre le donneur et la centrifugeuse.

La procédure est longue (de 45 à 90 minutes) et comporte plusieurs cycles où les éléments sanguins sont progressivement collectés. À noter que le sang prélevé est immédiatement mélangé à un produit anticoagulant, le citrate de sodium,⁴¹ pour éviter la formation de caillot sanguin pendant l'aphérèse.

2 LE SYSTEME HAEMONETICS EST PRESENT SUR LE MARCHE DE L'APHERESE DEPUIS PLUS DE 30 ANS

La société américaine Haemonetics est un des leaders mondiaux du matériel d'aphérèse. Ses équipements sont présents sur l'ensemble des continents et sont utilisés depuis plus de 30 ans en France.

Plus de 30 millions de procédures d'aphérèse sont réalisées annuellement dans le monde avec les dispositifs Haemonetics.

Tableau 1 : Nombre de DMU d'aphérèse vendus au niveau mondial par Haemonetics

⁴¹ Le citrate de sodium est ainsi réinjecté au donneur. Au cas où un excès de ce produit est réinjecté, le donneur présente très rapidement des signes d'hypocalcémie à type de parésie et de crise de tétanie.

Année	2012	2013	2014	2015	2016
Nombre de DMU Haemonetics vendus	30 155 489	29 372 029	32 532 012	35 676 104	37 293 209

Source : Haemonetics

Afin d'assurer une continuité d'approvisionnement, l'EFS a référencé les trois fournisseurs existants : Haemonetics, Fresenius et Terumo. Le centre de transfusion sanguine des armées (CTSA) utilise exclusivement du matériel de marque Haemonetics. C'est le seul fabricant à proposer des équipements mobiles, indispensables à un système de collecte itinérante.

A l'EFS, les automates d'Haemonetics, pour ce qui concerne l'aphérèse, représentent :

- 23% des prélèvements de plaquette d'aphérèse ;
- 56% des prélèvements de plasma d'aphérèse.

Pour l'aphérèse, l'EFS utilise notamment deux équipements référencés MCS+ et PCS2 qui fonctionnent sur le principe de la centrifugation du sang à une vitesse de plus de 7000 tours/min. La machine « MCS+ » permet les aphérèses combinées, la « PCS2 » n'autorise que les aphérèses plasmatiques.

Schéma 1 : Matériel MCS+



Afin de fonctionner, ces deux machines utilisent des dispositifs médicaux à usage unique (DMU) comportant un bol de séparation, tubulures et poches associées.

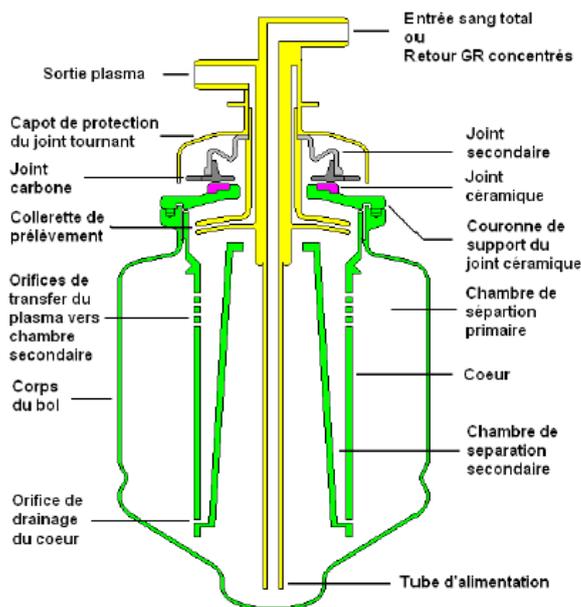
Le bol de séparation est composé d'une partie fixe, la « tête de bol », qui comporte une entrée pour le sang prélevé chez le donneur et une sortie pour les produits « triés » par centrifugation dont une partie est conservé à des visées thérapeutiques. Le reliquat est restitué au donneur.

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)⁴². Entre la «tête de bol» fixe et la chambre de séparation tournant à une vitesse importante 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 bol de séparation sont utilisés⁴³, ayant tous la même conception du joint tournant. La référence incriminée dans l'alerte est le DMU référencé 782 HS-P-SL.

Schéma 2 : DMU 782 HS-P-SL



Source : Haemonetics

⁴² <https://vimeo.com/37701200>

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

Schéma 3 : Photographie de la tête du bol montant le joint carbone (noir) et le joint céramique (rose)



Source : ANSM

3 LA PRESENCE DES PARTICULES EST DECOUVERTE DES 2005, ATTEINT UN PIC EN 2011 ET S'ESTOMPE A 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)⁴⁴ portant sur les dispositifs médicaux référencés 791PP et 792 P.

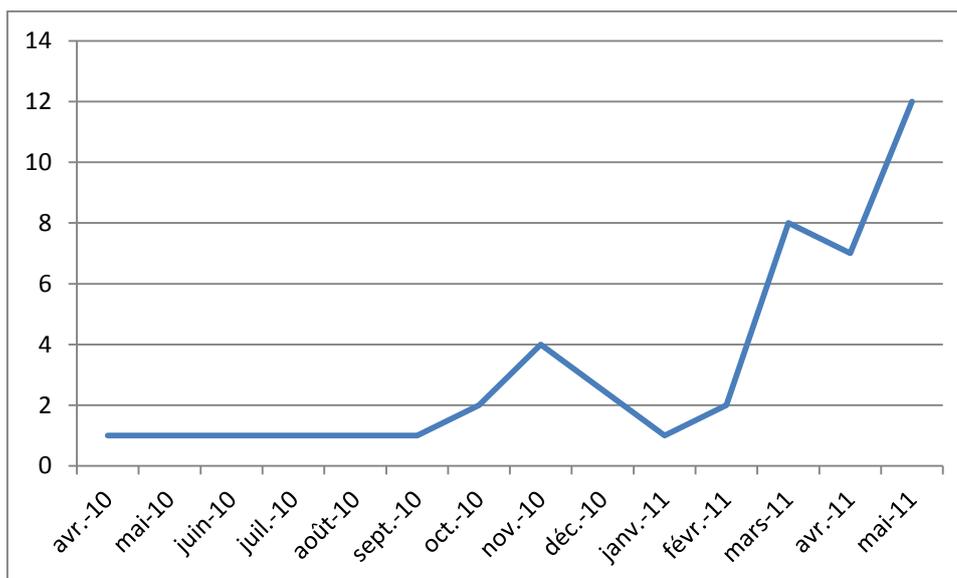
L'EFS de Rhône-Alpes a été confronté à ce phénomène de façon plus aigüe et exclusivement sur le DMU 782 HS-P-SL. Neuf contaminations de plasma par des particules ont été détectées en 2010 et 29 pour le premier semestre 2011. Elles concernaient 16 lots différents de dispositifs médicaux à usage unique (bols) et l'ensemble des sites de prélèvements de la région. En 2011, la fréquence d'apparition des particules noires atteint 0,65 % en Rhône-Alpes.

Au total, ce sont 149 incidents qui ont été relevés en Rhône-Alpes sur la période comprise entre début 2010 et mai 2011 sur les dispositifs d'aphérèse Haemonetics. Ils se répartissent en trois catégories :

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

Graphique 4 : 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

⁴⁴ EFS : Information sur la relation EFS-Haemonetics et les dysfonctionnements constatés. CCE extraordinaire du 6 mai 2017



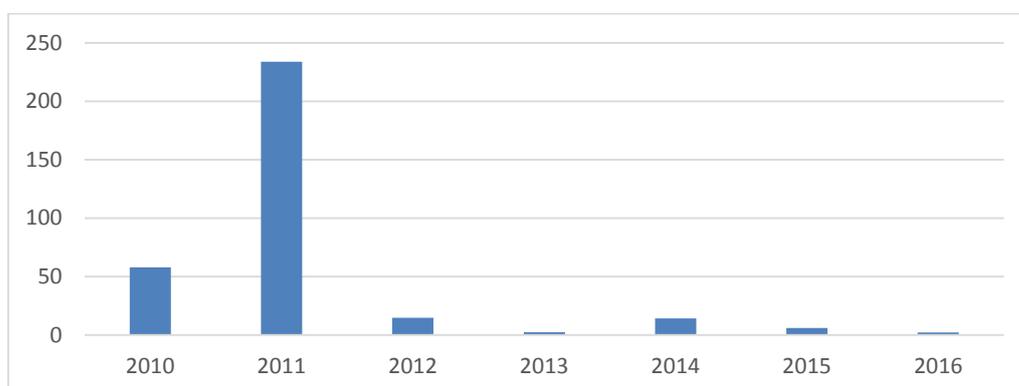
Source : Mission d'après données EFS

Pour autant, seules deux déclarations de matériovigilance ont été émises : la première 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 et émise le 21 mars 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 782 HS-P-SL en France et 625 HS pour les autres pays. La courbe ci-dessous montre un important pic en 2011 et une baisse très sensible ensuite.

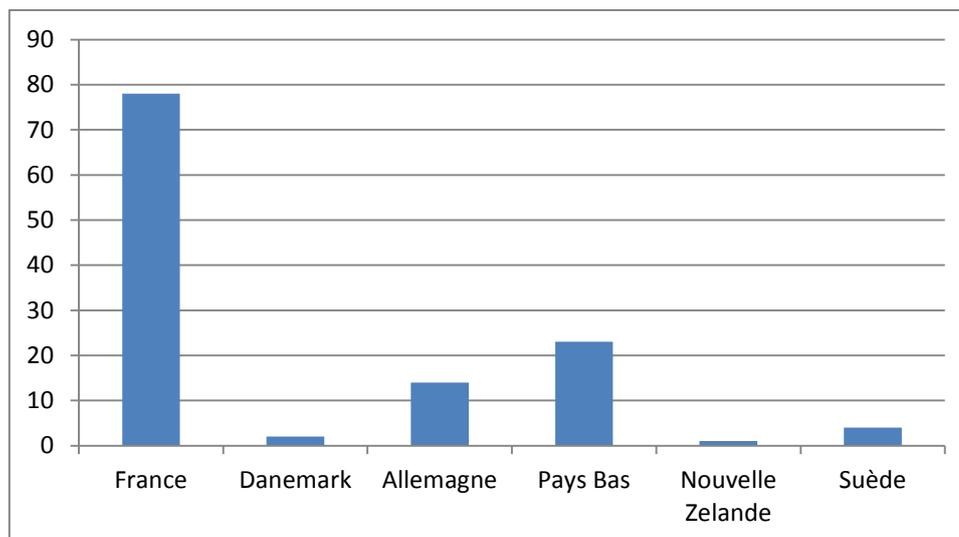
Graphique 5 : Fréquence des réclamations (par millions d'unités vendues) pour les bols High Speed



Source : Haemonetics

La France est le pays émettant le plus de réclamations en Europe.

Graphique 6 : Nombre d'unités avec des particules noires faisant l'objet d'une réclamation par pays (2010 à 2016)



Source : Mission Igas d'après données Haemonetics

D'après les données Haemonetics, la fréquence de réclamations pour particules noires par type de dispositif d'aphérèse varie d'un facteur de 1 à 10 sur la période 2010-2016 :

- DMU 685 HS-00 commercialisé en Allemagne, Nouvelle Zélande : 1.07/100 000 ;
- DMU 682 HS commercialisé au Danemark et aux Pays Bas : 10.1 /100 000 ;
- DMU 782 HS-P-SL et 782 HS commercialisé en France : 13.3/100 000.

Le dispositif 782-HS-P-SL sera retiré du marché du marché le 1^{er} juin 2011 par Haemonetics puis réintroduit début 2013 (*cf infra*).

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 la poche 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 Haemonetics⁴⁵.

Selon Haemonetics, depuis 2012 aucune déclaration d'hémovigilance dans le monde ne mentionne le problème de particules noires.

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

Dans les deux établissements régionaux de l'EFS visités par la mission, EFS Midi Pyrénées et EFS Rhône-Alpes, les correspondants de matériovigilance ont affirmé à la mission n'avoir pas eu connaissance de tels incidents depuis la réintroduction du dispositif.

⁴⁵ Dispositifs 998CF-FP-SL et 999FFP-SL utilisés pour la production de plaquette. Source : EFS, Note au CCE extraordinaire du 7 mars 2017

Le centre de transfusion sanguine des armées qui utilise exclusivement des dispositifs Haemonetics n'a pas émis de déclaration de matériovigilance concernant le dispositif 782 HS-P-SL.

4 LES MESURES PRISES PAR L'EFS ET L'AFSSAPS AU MOMENT DU PIC DE 2011 ONT CONDUIT A UN RETRAIT DU MARCHÉ DU DISPOSITIF

Dans le cadre du suivi des incidents de matériovigilance, l'EFS Rhône-Alpes a averti Haemonetics dès le mois d'avril 2010 de la présence de particules noires et a transmis les échantillons concernés.

En 2010⁴⁶, Haemonetics a confirmé la présence d'une particule dans le premier échantillon reçu et après une expertise interne a précisé que la particule était de nature organique et ne provenait pas du dispositif médical à usage unique.

En décembre 2010, l'EFS Rhône-Alpes a averti le pôle national des vigilances du siège de l'EFS de la mise en évidence de particules noires dans les plasmas issus de prélèvements d'aphérèse et a envoyé un courriel aux correspondants de matériovigilance de tous les établissements régionaux de l'EFS pour connaître leur situation face à ce type d'incidents. Seuls deux établissements (Midi Pyrénées et Aquitaine) ont répondu avoir déjà rencontré le phénomène par le passé entre 2005 et 2009.

En 2009, L'EFS Aquitaine avait reçu une réponse identique de la part d'Haemonetics quant à la nature organique des particules provenant soit de protéines de sang soit de la peau du donneur.

Le 30 mars 2011, à la suite de la réception des deux déclarations de matériovigilance dans le cadre de leur instruction, l'Afssaps a questionné Haemonetics sur l'analyse des dysfonctionnements.

Les 21 avril et 24 mai, face à la recrudescence de la présence de particules, deux réunions ont été organisée par l'EFS Rhône-Alpes avec la société Haemonetics au cours desquelles Haemonetics a réaffirmé l'origine protéique des particules.

En mai 2011⁴⁷ : dans un courrier à l'EFS Rhône-Alpes, Haemonetics annonce : « *nous avons collecté et filtré les particules noires et avons montré qu'elles se dissolvent dans la Javel et sont susceptibles d'être du sang séché ou des protéines plasmatiques provenant du joint du bol* ».

Le 18 mai 2011, à la suite de ces réunions, l'EFS Rhône-Alpes a diffusé au sein de sa région une note de service relative à la conduite à tenir en cas d'anomalie de prélèvement sur séparateur Haemonetics. Note qui précise : « *arrêt immédiat de la procédure de prélèvement SANS réinjection du bol en cas de constatation de bruits suspects et/ou de vibrations anormales de la tête du bol avec ou sans constatations de particules noires* ».

Le 26 mai 2011, l'Afssaps demande à Haemonetics les causes et les mesures prises.

Le 1^{er} juin 2011, l'EFS au cours d'une réunion organisée avec Haemonetics apprend que la société a pris la décision de retirer du marché le DMU 782 HS-SP « *en raison de l'observation de particules organiques dans les prélèvements de plasma (à une fréquence de l'ordre de 1 pour mille)* ».

Le 1^{er} juin 2011, l'EFS prend acte de ce retrait par courrier à la société avec copies transmises à l'Afssaps et à la DGS, par lequel elle demandait l'approvisionnement en urgence par un DMU de

⁴⁶ Cf Compte-rendu réunion qualité EFS Rhône Alpes-Haemonetics du 21 avril 2011

⁴⁷ Le courrier est daté « mai 2011 »

substitution (le DMU 792-P), le paramétrage des automates, la formation du personnel et le principe d'un dédommagement de l'EFS.

Le 1^{er} juin 2011, l'EFS informe par note l'ensemble de ses établissements de ce retrait.

Le 7 juin 2011, l'Afssaps convoque Haemonetics afin de faire le point sur les problèmes rencontrés et sur l'absence de communication de leur part (Haemonetics n'a pas averti l'Afssaps de la décision de retrait du lot de DMU). Selon Haemonetics, la cause principale résulte d'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. Haemonetics a alors procédé à une modification du « bol » en redéfinissant sa hauteur afin que le joint tournant soit davantage comprimé sans pour autant induire de contact entre la partie en rotation et la partie stationnaire, a modifié les tubulures pour limiter les risques d'erreur de manipulation et a vérifié les centrifugeuses lors d'un plan de maintenance spécifique. Les produits ayant été retirés et une alternative trouvée, l'Afssaps ne demandera pas d'actions complémentaires autres que le suivi des investigations.

Le 19 janvier 2012, l'Afssaps demande des précisions à Haemonetics à propos de la mise en place des contrôles supplémentaires sur les lieux de production. L'évaluation du risque donneur, jugé comme négligeable par Haemonetics, ne sera pas remise en cause par l'Afssaps et suite aux actions entreprises, l'EFS décide de réintroduire le dispositif en région Rhône-Alpes dans le cadre d'un protocole avec une surveillance renforcée.

Résultats du protocole de réintroduction du DMU 782 HS-P-SL

Le protocole de réintroduction, prévu initialement sur la réalisation de 10 000 prélèvements, a consisté à former le personnel, à les habilitier, à mettre en place une méthode spécifique de recueil des anomalies à l'aide d'un document spécifique et à qualifier les séparateurs. Les 8 sites de prélèvement de l'EFS Rhône-Alpes étaient concernés.

Au final, 5 140 DMU de 5 lots différents ont été utilisés, soit deux fois moins que prévu initialement, du fait d'une baisse de la demande en plasma de la part du LFB, entreprise fabricant à partir du plasma les médicaments dérivés du sang.

8 défauts ont été constatés au total sur les 5 lots :

- 6 mises en rotation bruyante du bol imputées à des vibrations du couvercle de la centrifugeuse ;
- 1 micro-fuite liée à une soudure imparfaite entre le corps du bol et sa tête ;
- 1 élément défectueux : poche à air non connectée.

Aucune particule noire et aucun liseré sur le capot protecteur du joint tournant n'ont été retrouvés.

Le rapport conclue que la surveillance renforcée n'a pas mis en évidence d'anomalies relatives à la liste des points critiques : absence de signes de mouillage du joint tournant et absence de particules noires.

Le 29 janvier 2013, les résultats du protocole de réintroduction étant satisfaisants, le directeur médical de l'EFS donne un avis favorable à la réintroduction du DMU 782 HS-P-SL.

Le dispositif est réintroduit mi 2013 dans les différents établissements de l'EFS.

A noter que les Pays Bas (organisme SANQUIN NL) qui utilisent uniquement des dispositifs d'aphérèse Haemonetics ont été contactés le 7 juin 2011 par l'EFS pour déterminer s'ils étaient confrontés au même phénomène. Cet organisme a précisé avoir rencontré par le passé quelques cas de présences de particules.

5 LES DIFFERENTES HYPOTHESES QUANT A LA NATURE DES PARTICULES NOIRES

La présence de ces corps étrangers dans les poches de plasma interroge quant à leur origine, à leur taille et à leur nature. La réponse à ces deux questions est déterminante pour évaluer le risque à la fois pour les donneurs et pour les receveurs.

5.1 Selon les lanceurs d'alerte, les particules noires sont issues du joint carbone du dispositif

Les lanceurs d'alerte affirment dans leurs courriers : *« dans les conditions normales d'utilisation, les disques du joint tournant subissent pendant plusieurs heures des contraintes mécaniques extrêmes en raison des frottements induits par la vitesse de rotation de la centrifugeuse (7500 t/mn) et la pression verticale sur la tête du bol, nécessaire au maintien de l'étanchéité du dispositif. Ainsi à mesure de la progression de la procédure le disque va s'abuser, s'user. Cette contrainte mécanique va poncer naturellement le disque composite à bas bruit, sans quoi le dispositif ne pourrait tourner tout en conservant son étanchéité. Le dispositif va libérer à bas bruit des micro-fibrilles de graphites de toutes tailles dans l'atmosphère, salle de chirurgie, salle de prélèvement avec un risque d'inhalation important... Ces éléments carbonés et ces résidus de résines seront également dispersés dans le bol et mélangés avec le sang du donneur, ou du patient selon le dispositif utilisé, puis ce produit sanguin contaminé sera réinjecté aux donneurs (aphérèse) ou aux patients (auto transfusion) par re-perfusion dans le milieu circulant, étant beaucoup plus fines que les mailles du filtre présent sur le disponible (170 µm). Ces micro fibrilles de carbone iront se concentrer sur les organes cibles et contamineront aussi de manière invisible les produits transfusionnels ».*

« Lors des procédures dysfonctionnelles (bol avec de mauvaises dimension, centrifugeuse défectueuse, couvercle de centrifugeuse mal calibré), le bol subira une mise en vibration/résonance avec des bruits d'usure très éloquents...correspondant 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...On notera en fin de procédure ou lors de l'arrêt volontaire par l'opérateur en raison du bruit assourdissant, la présence d'une ligne de plasma grisâtre très caractéristique à l'extérieur du bol au niveau de sa collerette. La présence de ce liseré gris implique la mise en relation du milieu extérieur avec l'intérieur du bol et un risque de contamination ...Le produit sanguin contaminé sera réinjecté aux donneurs, aux patients... Dans les cas les plus extrêmes, on notera la présence de gros agrégats macroscopiques composé de micro fibrilles de carbonés, de résine et de protéines plasmatiques coagulées »

5.2 Selon Haemonetics, les particules noires sont de nature protéique et issues du joint carbone

Dans un courrier daté de mai 2011⁴⁸, Haemonetics affirme : « *Nous savons que les bols bloqués sont un effet d'une anomalie probablement dû au sang / aux protéines plasmatiques qui se trouvent au niveau du joint du bol, qui agissent comme un adhésif, et peuvent entraîner des fuites de bol... Les particules noires sont un effet d'une autre anomalie et non une cause. Nous avons collecté et filtré les particules noires et avons montré qu'elles se dissolvent dans la javel et sont susceptibles d'être du sang séché ou des protéines plasmatiques provenant du joint du bol. Les bols décontaminés montrent la présence de sang sur le joint, quand par la suite la PCS2 tourne et libère des particules noires dans le bol / la poche. Les particules noires sont du sang séché* ».

Dans un deuxième courrier daté du 17 juin 2011, Haemonetics explicite la nature des tests qu'elle a réalisés et annonce que les particules sont également de nature carbonée, issues du joint carbone et plus seulement protéique : « *Haemonetics a conduit des analyses sur des échantillons reçus par le terrain et basé sur ces résultats, nous pouvons confirmer nos premières conclusions. Dans nos laboratoires internes aux Etats-Unis et au Japon, les particules de forme irrégulière (0.5-1.5 mm) ont été complètement dissoutes après avoir été en contact avec une solution d'hypochlorite à 10%. La solution d'hypochlorite a été filtrée et plusieurs particules microscopiques ont été piégées et isolées dans la membrane filtrante (taille des pores <1µm). Le laboratoire Haemonetics basé au Japon, a rapporté que toutes les particules restantes sont si petites qu'il est impossible de réaliser des analyses FTIR (spectroscopie à infrarouge par transformée de Fourier). Un laboratoire externe a été chargé d'effectuer des tests par microscopie électronique à balayage haute résolution (MEB) et par spectroscopie par dispersion d'énergie (EDS) aux rayons X, afin d'évaluer la taille et la nature des particules. L'analyse MEB a montré la présence de très petits fragments (1-2 µm) sur la membrane filtrante. L'analyse EDS, utilisant un revêtement en or pour la conductivité électrique, a confirmé la présence de carbone à l'état de traces. La source probable des particules de carbone est le joint de carbone phénolique ; à noter que ce joint est utilisé depuis plus de 20 ans sans aucune complication connue. Le matériau est biocompatible*».

Dans un document transmis à l'EFS le 6 mars 2017, Haemonetics précise que les analyses conduites en 2011 ont mis en évidence des particules de très petite taille, de façon prépondérante entre 1 et 3 µm avec des tailles maximales de 23 µm.

Haemonetics précise que ce sont les bols High Speed produits en 2011 qui ont été les plus forts émetteurs de particules.

Par ailleurs, Haemonetics précise que lors de leur processus de fabrication, tous les bols sont testés de façon dynamique par une mise en rotation. Durant ce test, des particules de carbone sont émises et déposées sur le joint céramique situé cependant en dehors de la zone de circulation des fluides sanguins.

La mission constate qu'Haemonetics a changé de version en affirmant au début que les particules étaient de nature protéique puis a reconnu, un mois plus tard suite à des analyses plus poussées, que les particules étaient émises par le joint carbone tout en fournissant des études démontrant l'absence de toxicité et la biocompatibilité des composants du DMU.

⁴⁸ Le jour n'est pas mentionné

5.3 L'ANSM et l'EFS réalisent des investigations complémentaires en 2017

A la suite d'alerte reçue le 6 février 2017, l'ANSM et l'EFS ont décidé de réaliser des analyses complémentaires pour à la fois quantifier le niveau de contamination particulaire et identifier la nature des éventuelles particules. Notamment, il est apparu indispensable à l'ANSM de renforcer les contrôles afin que ne soit pas permise une éventuelle remise en cause de la mobilisation des donneurs français.

5.3.1 L'analyse des particules présentes dans des poches de plasma et de plaquette met en évidence des origines diverses

Par note en date du 22 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 durant le prélèvement, la préparation, la délivrance et en hémovigilance.

Les produits rejetés et présentant des particules 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.

L'EFS a demandé à l'IBCP de déterminer la composition et l'origine de particules présentes dans les poches de plasma et de plaquette.

Quatre échantillons ont ainsi été analysés, deux issus de plasma et deux issus de concentrés de plaquettes. Afin de déterminer leur composition, les particules ont été retirées des poches sous hotte à flux d'air laminaire, afin de ne pas les contaminer, puis filtrées et rincées avec un tampon et de l'eau ultra pure. Elles ont ensuite été étudiées par microscopie électronique à balayage couplée à une analyse dispersive en énergie afin de déterminer les éléments chimiques présents⁴⁹.

La composition chimique des particules a été comparée avec celle, préalablement analysés, des constituants du système de séparation du plasma (joint noir, joint céramique, support blanc, cuve, caoutchouc gris, jupe transparente).

⁴⁹ IBCP-Innov-Rapport d'étude INNOV-EFS-001, analyse des particules présentes dans des poches de plasma et de plaquette de l'EFS- mai 2017

Tableau 2 : Nature des particules présentes dans les poches de plasma et de plaquette

N° échantillon	Origine échantillon	Nature des particules
62170269322	Poche plasma	Particule 1 : Composition élémentaire proche de celle du joint carbone Particule 2 : composition élémentaire proche de celle du joint céramique Particule 3 : composition élémentaire proche de celle du joint céramique
6417029253	Poche plasma	Particule 1 : composition élémentaire proche de celle du joint céramique
64170391861	Poche plaquette	Particule 1 : composition proche de celle des poches
71170855828	Poche plaquette	Particule 1 : composition de type polymère hydrogène-carboné (polyéthylène...)

Source : Mission Igas d'après rapport INNOV-EFS-001

Le rapport conclue que : « Les particules retrouvées dans les poches de plasma sont diverses. Leur aspect visuel bi-phasique (noir et translucide) rappelle fortement le joint noir du système de séparation du plasma. Néanmoins, si des particules ont été trouvées qui contiennent des éléments caractéristiques de ce joint noir (dont le zinc), elles ne paraissent pas être en majorité. Au contraire, une majorité de particules contiennent des zones riches en aluminium, et sont donc plus proche de la céramique du système de séparation du plasma... La digestion enzymatique d'une particule semble confirmer leur origine non uniquement protéique. Néanmoins, la présence de nouvelles particules détachées de la première durant la digestion indique qu'une fraction protéique existe, qui agglomère plusieurs types de particules. Les deux particules présentes dans deux poches de plaquettes sont différentes l'une de l'autre. Une ressemble à celle trouvée dans les poches de plasma, tandis que l'autre semble être un morceau de plastique arraché. »

Une autre étude a été lancée afin de recueillir et analyser les particules non visibles présentes dans les poches de plasma. Les résultats ne seront connus que courant juillet 2017.

5.3.2 Les tests de simulations d'aphérèse ne mettent pas en évidence une émission de particules noires

Par ailleurs, l'ANSM et l'EFS ont souhaité simuler des opérations d'aphérèse avec du matériel Haemonetics afin de recueillir les éventuelles particules émises et déterminer leur nature. Des équipements des autres fournisseurs : Fresenius et Terumo ont été également testés afin de

pouvoir comparer les matériels utilisés. Un protocole d'essai⁵⁰ a été ainsi préparé par les professionnels des deux structures et les essais réalisés avec du matériel appartenant à l'EFS. Les tests ont été réalisés avec de l'eau pour préparation injectable, et non avec du sang, associée à une solution d'anticoagulant pour un volume d'1,5 litre.

Pour le dispositif 782 HS-P-SL, un essai a été réalisé en conditions dites de stress en mettant en pression le bol en cours de fonctionnement. La surpression créée conduisant à relever le niveau global de liquide et à pousser l'eau dans la partie du joint tournant.

Selon le protocole, l'utilisation d'eau et non de sang pour les tests a été retenue afin de ne pas apporter de particules et ainsi pouvoir conclure sur les essais de contaminations particulières et en microscopie électronique. « *Le sang contiendrait un grand nombre d'éléments figurés incompatibles avec la recherche de particules apportées par l'aphérèse* ».

La récupération des particules est réalisée par filtration sur membrane et analyse des filtres par microscopie électronique à balayage par l'institut européen des membranes de Montpellier.

Dix tests seront réalisés montrant la présence de particules multi-élémentaires et de fibres dans les échantillons analysés. Cependant les particules et les fibres retrouvées dans les échantillons sont de même nature que celles retrouvées dans l'anticoagulant et/ou l'eau ce qui exclut le relargage par les constituants de l'appareil et aucune particule noire n'a été retrouvée⁵¹.

5.3.3 Un test de recherche de la présence de particules visibles dans des poches de plasma issu d'aphérèse n'a pas mis en évidence de particules visibles

A la demande de l'EFS, l'ANSM a évalué dans les plasmas la présence de particules visibles éventuellement générées par les dispositifs de prélèvement d'aphérèse PCS2 d'Haemonetics et Autophéresis C 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.

Le mirage a été réalisé à travers la poche PVC de plasma sans modifier l'intégrité de la poche. 241 unités Haemonetics et 80 unités Fresenius ont été examinées. Tous les examens visuels se sont révélés négatifs pour la recherche de particules visibles.

La technique utilisée est celle de la pharmacopée européenne⁵² et celle de l'EFS adaptée aux poches de plasma⁵³.

⁵⁰ Référence CTE-PSL2017.003 du 1^{er} mars 2017

⁵¹ ANSM-Note de synthèse intermédiaire 17-A-0290 du 13 mars 2017

⁵² Pharmacopée européenne, chapitre 2.9.20 : contamination particulière : particules visibles : « agitez doucement ou renversez le récipient avec précaution en veillant à éviter la formation de bulles d'air, puis observez le pendant 5 secondes environ contre le panneau blanc. Répéter cette opération contre le panneau noir »

⁵³ Le mirage est réalisé au niveau du culot de la poche après sédimentation du plasma une dizaine de minutes.

5.3.4 La recherche de particules dans les bols avant utilisation met en évidence des particules noires de styrène, dérivé du plastique composant les bols selon Haemonetics

L'EFS, par note de service en date du 22 février 2017 de la « personne responsable », a demandé à l'ensemble des personnels en charge du prélèvement de mettre en place des mesures renforcées de surveillance des dispositifs commercialisés par Haemonetics dont un contrôle visuel approfondi des bols avant leur utilisation avec un rejet en cas d'anomalie⁵⁴. Ce contrôle renforcé a permis de mettre en évidence, selon les professionnels rencontrés par la mission, mais sans que toutes les informations ne soient enregistrées, plus d'une soixantaine de DMU avec ce type de défaut. L'EFS de Toulouse a été à l'origine de la découverte de la quasi-totalité des signalements, du fait probablement d'une sensibilité exacerbée sur ce sujet.

Seize bols de la région Midi Pyrénées ont été envoyés par l'EFS à Haemonetics pour expertise.

Par courriel en date du 6 avril 2017, Haemonetics a précisé que :

- les bols expertisés ont été produits en Malaisie et en Ecosse ;
- la présence d'inclusion au niveau de la paroi des bols est un phénomène connu lié à l'injection des résines lors du processus de moulage des bols ;
- les inclusions sont constituées de la même matière que le bol (styrène) ;
- le nombre d'inclusions est contrôlé à 100% par les opérateurs à l'issue de la production selon deux critères :
 - maximum 3 inclusions par tiers de surface totale du bol ;
 - taille maximale d'inclusion de 0.6 mm².

La mission relève qu'une seule particule a été analysée chimiquement et qu'Haemonetics assure au vu de cette unique analyse que toutes les particules sont de même nature.

Selon Haemonetics, sur les 16 bols expertisés, seul un a été considéré comme en dehors des spécifications du fait de la présence de 4 particules. Pour autant, Haemonetics annonce avoir renforcé la maintenance de la machine d'injection afin de limiter la présence de particules.

Au vu de ces résultats, l'EFS, par note en date du 21 avril 2017, précisera la nature de l'inspection renforcée des DMU Haemonetics (nombre et taille des particules noires). L'application de la note sera jugée difficile par les représentants du personnel.

5.3.5 La recherche de particules dans l'atmosphère de travail ne met pas en évidence d'émission par les équipements d'Haemonetics

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)⁵⁵ pour démontrer le risque.

⁵⁴ La surveillance renforcée consiste en des mesures à appliquer au moment du prélèvement, au cours de la préparation, en délivrance et en hémovigilance

⁵⁵ INRS, Document pour le médecin du travail n°925, 4ème trimestre 2002, p353-368

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 soit une valeur maximale d'exposition de 10mg/m³ pour les poussières inhalées et 5mg/m³ pour les poussières alvéolaires.

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. Ces caractéristiques doivent donc inciter, en attendant la réalisation d'études toxicologiques complémentaires, à la mise en place de mesures de protection collective et individuelle lors de ces opérations de travail* ».

Le risque potentiel concerne essentiellement les personnels de l'EFS dans la mesure où l'exposition des donneurs est limitée à leur présence (deux heures environ) dans la salle de prélèvement.

Les obligations de l'employeur sont décrites dans le code du travail. Une circulaire de la direction générale du travail précise tous les contrôles à effectuer⁵⁶ en fonction de la catégorie des produits présents dans l'atmosphère. Les particules de carbones ne disposant pas de valeurs limites d'exposition professionnelles réglementaires, l'employeur doit en fonction des résultats de l'évaluation des risques procéder à des mesurages réguliers qui ne sont toutefois pas réglementés.

L'EFS, ne disposant pas d'étude sur le sujet précis, en a commandé une fin février 2017 à la société SGS⁵⁷. Celle-ci consiste à contrôler le respect des valeurs limites d'exposition professionnelle des lieux de travail par la détermination des teneurs en poussières inhalables (fraction susceptible d'être inhalée) et en poussières alvéolaires (fraction des poussières inhalées pouvant atteindre les poumons). Les valeurs retenues sont comparées aux valeurs limites d'exposition professionnelles sur les poussières, à savoir respectivement 10 et 5 mg/m³. Les poussières alvéolaires étant potentiellement des poussières de carbone, les résultats ont été comparés à la valeur limite recommandée sur les poussières alvéolaires de graphite fixée à 2 mg/m³.

Les tests, prévus selon un protocole identique, ont été réalisées en mars 2017 sur deux sites d'Ile de France (Paris 9^{ème} et Courcouronnes) et un site à Strasbourg. Les prélèvements ont été réalisés à différents endroits :

- sur des opérateurs présents afin d'évaluer l'exposition réelle des opérateurs à ces poussières et dans les salles contenant les automates afin de déterminer le bruit de fond des salles ;
- dans une zone non exposée par l'action des automates pour la définition du bruit de fond environnemental ;
- au-dessus des automates, lors de leur fonctionnement, afin d'établir les niveaux d'exposition générés par les machines.

⁵⁶ Circulaire DGT 201003 du 13 avril 2010 relative au contrôle du risque chimique sur les lieux de travail

⁵⁷ Devis DM17-0784 revA

Le protocole d'étude précise que « *compte tenu de la composition des deux disques du dispositif, l'un en carbone phénolique, l'autre en céramique d'alumine, la recherche s'orientera vers des particules de carbone/céramique dans les agrégats, d'une taille majoritairement entre 1 à 3µm de moyenne et jusqu'à 23 µm pour la plus large... Plus précisément seront recherchées des poussières alvéolaires de graphite et de poussières inhalables.* »

Pour les trois sites concernés, les rapports d'étude⁵⁸ mentionnent que les résultats de mesure des poussières inhalables et alvéolaires atteignent 0.02 à 0.04 fois leurs valeurs limites d'expositions professionnelles.

Les trois rapports 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, 2 mg/m³ au lieu de 5 mg/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.*»

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

Les tests réalisés par la société SGS ont consisté à vérifier l'exposition à des particules de poussières sans toutefois rechercher la nature des particules ce qui aurait permis de renforcer l'étude d'analyse de risque. Cette recherche qualitative nécessite des équipements très spécialisés et une expertise particulière que seuls quelques laboratoires maîtrisent.

Les représentants du personnel au CHSCT ont demandé leur propre expertise du risque environnemental.

La mission a sollicité l'avis de l'ANSES pour expertiser les études réalisées par la société SGS. Par courrier en date du 14 juin 2017 (pièce-jointe n°12), l'ANSES conclue que pour les trois sites investigués, les résultats de mesurage des poussières dites inhalables et alvéolaires sont largement inférieurs aux valeurs limites d'exposition professionnelle associées.

L'ANSES indique cependant qu'afin d'apprécier la pertinence des mesures réalisées, il est déterminant de disposer d'une caractérisation précise de la composition des joints, à la fois quant à la nature du matériau mais aussi quant à l'inclusion éventuelle de forme nanométriques. Ceci constituant un préalable à la conduite d'autres investigations qui pourraient utilement compléter ces analyses.

L'ANSES précise que des études complémentaires pourraient être conduites afin de caractériser l'émission éventuelle de particules par les séparateurs avec une attention particulière sur les points suivants :

- l'utilisation d'une métrologie en temps réel en vue de mesurer en continu l'émission potentielle de particules dans l'air ;
- la conduite de prélèvements en vue d'une analyse par microscopie électronique ;
- la réalisation d'analyses chimique spécifique.

⁵⁸ SGS Multilab, rapports hygiène du travail, évaluation de l'exposition professionnelle aux agents chimiques, MS17-02549 du 30 mars 2017

5.4 L'inspection par l'ANSM en avril 2017 du site européen d'Haemonetics met en évidence un défaut de maîtrise des opérations de production

L'ANSM réalisera en avril 2017 l'inspection du siège européen situé en Suisse d'Haemonetics.

Cette inspection, dont le rapport est actuellement en attente de réponse d'Haemonetics dans le cadre de la procédure contradictoire, a mis en évidence un certain nombre de dysfonctionnements concernant la production des dispositifs médicaux et la maintenance des équipements, notamment :

- absence de prise en compte de la dérive des mesures de la hauteur du bol vers les limites hautes ;
- absence d'enregistrement des opérations de maintenance de 20% du parc des séparateurs ;
- absence d'enregistrement du contrôle périodique depuis 2013 de la hauteur des couvercles et de la concentricité du réceptacle du bol des séparateurs.

Les écarts relevés par les inspecteurs ont été classés majeurs et non critiques du fait de l'absence de blessure et/ou de décès chez les patients et les donneurs.

6 LES RISQUES SANITAIRES LIES AUX PARTICULES

La présence de présence de particules de carbone dans le bol d'aphérèse et dans les plasmas et produits sanguins labiles recueillis ne pouvant être exclus, il convient d'aborder la question du risque sanitaire selon quatre prismes :

- celui du donneur qui reçoit en retour une partie de son sang à la fin de la procédure d'aphérèse ;
- celui des patients qui recevront un produit sanguin labile (concentré plaquettaire, concentré globulaire, plasma frais) ;
- celui des patients qui recevront un médicament dérivé du sang fabriqués par le LFB à partir de plasma issu d'aphérèse et enfin ;
- celui des professionnels exerçant dans une atmosphère susceptible d'être porteuse de particules de carbone.

Selon la mission, le niveau de risque acceptable est différent selon que l'on se place au niveau du donneur ou du patient recevant les produits sanguins labiles et/ ou médicaments dérivés du sang.

Pour le donneur le principe de précaution doit s'imposer. Il est ainsi inconcevable que la patient encours un risque médical, ce dernier acceptant le don en échange de la sécurité. La survenue d'un évènement indésirable grave serait de nature à fragiliser le lien de confiance existant les donneurs et le système de la transfusion sanguine, ce qui aurait probablement un impact négatif sur le nombre de donneurs et mettrait à mal le principe d'autosuffisance.

Pour le patient receveur, la balance bénéfice/risque est différente. L'administration d'un produit sanguin labile, ainsi que tout médicament, présente un risque intrinsèque pour le receveur. Le principe de précaution avec l'absence de survenue d'effet indésirable grave ne peut s'appliquer dans ce cas. Le risque doit être le plus bas possible et proportionné au bénéfice attendu. Le patient doit être informé des risques potentiels.

Pour les donneurs et les patients recevant des produits sanguins labiles et du plasma, ne peut être exclue la présence de particules de carbone de petite taille, invisibles à l'œil nu, et non retenue par les filtres placés sur les circuits de sortie du « bol ». A ce jour, les procédures d'hémovigilance n'ont cependant pas fait état d'informations susceptibles d'évoquer de potentiels effets indésirables pouvant être reliés à ce type de contamination. De plus, les connaissances actuelles n'alertent pas sur une éventuelle toxicité des particules de carbone à très faibles doses (*cf. infra*).

La difficulté pour la mesure du risque réside dans l'absence de connaissance de la taille et de la quantité des particules émises.

Interrogée par la mission, l'ANSM a étudiée l'analyse de risque produite par Haemonetics en mai 2017. L'analyse a porté sur les risques donneurs et patients (*cf. infra*). En conclusion, l'ANSM précise que son analyse fait partie des documents qui seront soumis au comité scientifique temporaire mis en place en mai 2017 qui se prononcera sur le risque lié à la conception du DMU d'Haemonetics.

6.1 Les études ne mettent pas en évidence de toxicité pour les composants du DMU d'Haemonetics

Haemonetics a fait réaliser en 2011 et 2014, par la société NAMSA⁵⁹, société accréditée par la Federal Drug Administration (FDA), des tests de cytotoxicité, d'hémolyse, de présence de métaux lourds et de capacité de modification du tampon sur le joint carbone et le joint céramique.

Les tests ont été réalisés selon les monographies de la pharmacopée américaine (USP) et se sont révélés négatifs mettant en évidence une biocompatibilité des composants du DMU et une absence de risque toxicologique.

Un expert sollicité par Haemonetics, confirme la non toxicité des particules et leur biocompatibilité⁶⁰.

Ces différents éléments seront étudiés par le comité scientifique spécialisé temporaire mis en place par l'ANSM afin d'apporter une expertise indépendante aux données transmises exclusivement par le fournisseur.

6.2 Le risque pour le donneur est considéré comme faible pour Haemonetics mais nécessite d'être analysé par le comité scientifique temporaire pour l'ANSM

Le risque pour le donneur consiste en une contamination du produit réinjecté au cours des procédures d'aphérèse. Afin de limiter le risque d'hypovolémie, une fraction du plasma et des éléments figurés du sang est réinjectée à la fin de chacun des cinq cycles d'aphérèse.

Il faut toutefois souligner que la ligne de retour vers le donneur comporte un filtre de 170 µm permettant de retenir les plus grosses particules.

⁵⁹ NAMSA, 6750 Wales Road, Nothwood, V0014-130 report, V0607-100 Report, C0592-000 Report, C0066-000 Report, C0022-100 Report

⁶⁰ Avis de l'expert Joseph Sweeney, 24 Mallard Cove Way, Barrington, Rhode Island, USA, 15 septembre 2011

Les données d'hémovigilance (*cf supra*) ne mettent pas en évidence de survenue d'incidents graves pour les donneurs. Cependant le dispositif de recueil ne permet pas d'enregistrer le type de matériel d'aphérèse utilisé.

Il n'existe aucune étude de cohorte permettant de mettre en évidence des risques sanitaires survenant à long terme.

La société Haemonetics, dans son courrier en date de mai 2011, considérait que le risque donneur était négligeable 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 2017 par Haemonetics⁶¹ 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 celle déclenchées en réaction à la présence d'un corps étranger, peuvent se produire. La survenue d'effet indésirable nécessitant une intervention médicale ne peut pas être anticipée.

Pour l'ANSM, dans son étude du 14 juin 2017 (pièce-jointe n°6), les éléments avancés par Haemonetics soulèvent des questions. Il n'est ainsi pas possible d'exclure que de petites particules inférieures à 170 µm puissent ponctuellement être retournées au donneur dans la mesure où le filtre possède une porosité de 170 µm. La justification de l'élimination des particules dans l'organisme repose sur un avis d'expert transmis par Haemonetics. L'ANSM conclue que tous ces éléments seront soumis à l'avis du CSST, mis en place en mai 2017 afin de donner un avis notamment sur les risques liés à la présence de particules.

6.3 Le risque pour les patients est considéré comme faible pour Haemonetics et l'ANSM

Le risque pour le patient consiste en une contamination du produit récolté au cours de l'aphérèse et qui lui est administré que ce soit le plasma, les granulocytes, les plaquettes ou les globules rouges.

La société Haemonetics dans son courrier en date de mai 2011 considérait que le risque pour le plasma de transfusion était « aussi bas et raisonnable que possible ». Elle affirme que « les particules inférieures à 170µm se déplacent vers les poumons où elles sont encore filtrées. Les particules peuvent déclencher une réaction allergique nécessitant une intervention médicale, mais sans effets permanents ou nuisibles ».

De même que pour les donneurs, les produits sont systématiquement filtrés lors de l'administration permettant d'éliminer les éventuelles particules de grande taille. Selon l'EFS, la filtration varie d'une porosité de 0.65 µm pour les plasmas déleucocytés à une porosité de 10 à 20 µm pour les filtres intégrés aux DMU d'aphérèse d'Haemonetics.

Selon l'ANSM, l'analyse des rapports d'activité d'hémovigilance sur les cinq dernières années ne montre pas de tendance suggérant une recrudescence d'événements 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 ou le séparateur ayant servi au prélèvement.

⁶¹ Haemonetics, Health risk assessment, HRA100501, 4 mai 2017

Par ailleurs dans son étude datée du 14 juin 2017 de l'analyse de risque produite par Haemonetics, l'ANSM conclue que les risques patients semblent très réduits.

Comme pour les donneurs, il n'existe aucune étude de cohorte permettant de mettre en évidence des risques sanitaires survenant à long terme.

6.4 Le risque pour la production de médicaments dérivés du sang apparaît négligeable

Selon l'EFS, environ 80% des plasmas récoltés lors des procédures d'aphérèse sont utilisés exclusivement par le laboratoire « LFB biomédicament ». Ainsi, le LFB a utilisé 868 400 litres de plasma en 2016.

Les relations entre l'EFS et les LFB sont régies par un cahier des charges⁶² qui précise notamment que « les établissements de transfusion sanguine doivent vérifier l'absence de signes visibles de contamination cellulaire, d'hémolyse ou d'opalescence/lipémie. Le plasma ne doit pas montrer de signes macroscopiques de contamination... ».

Dans les établissements de l'EFS, après le contrôle visuel exhaustif, les poches de plasmas sont congelées à -30°C. Elles sont ensuite transportées dans 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 selon des processus différents selon les produits à obtenir.

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 0,22µm est obligatoirement réalisée avant l'étape finale de conditionnement, les produits n'étaient pas stérilisés à la chaleur.

Afin de s'assurer de l'intégrité des filtres stérilisants, des tests spécifiques sont réalisés avant et après filtration. Si les tests sont non conformes, les produits ne seront pas mis sur le marché, leur stérilité ne pouvant être garantie.

Au vu des processus mis en œuvre, de la dilution très importante du fait des volumes traités, et de la filtration terminale à 0,22 µm, le risque de contamination des médicaments dérivés du sang par d'éventuelles particules de carbone apparaît très faible.

6.5 Le risque environnemental pour le personnel et les donneurs présents dans les salles de prélèvement apparaît négligeable

Les mesures du taux de particules dans les salles de prélèvement, réalisées en 2017 par la société SGS à la demande de l'EFS sont largement inférieures aux valeurs limites d'exposition professionnelle associées.

⁶² Cahier des charges « plasma pour fractionnement déleucocyté établi entre LFB Biomédicaments et l'EFS-édition 1 décembre 2016

Par ailleurs, les mesures de particules réalisées au niveau des séparateurs n'ont pas mis en évidence d'émission de poussières par les appareils d'Haemonetics.

Au vu de ces informations, le risque pour le personnel de l'EFS apparaît négligeable, même si des investigations complémentaires peuvent encore être réalisées selon la méthodologie préconisée par l'ANSES.

6.6 Les futurs travaux du comité scientifique temporaire sur la conception du dispositif permettront d'apprécier le risque potentiel lié à la conception du bol

La divergence de fond entre les lanceurs d'alerte et la société Haemonetics porte sur le risque liée à la conception même des dispositifs d'aphérèse, à savoir l'existence d'un système de joint tournant.

Pour les lanceurs d'alerte, le joint carbone est abrasé par le joint céramique et émet des particules qui peuvent être retournées au donneur, se retrouver dans les produits sanguins labiles et émises dans l'environnement. Par ailleurs, ils considèrent que les particules de carbone possèdent une toxicité intrinsèque à la fois pour les donneurs, les patients et les personnels de l'EFS.

Haemonetics a fondé sa politique industrielle sur le concept du joint tournant qui est utilisé dans tous les dispositifs d'aphérèse et d'autotransfusion.

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.

Dans ces conditions, et afin de statuer définitivement sur la nature du risque lié à la conception du dispositif, l'ANSM a créé le 16 mai 2017 un comité scientifique spécialisé temporaire⁶³ qui sera chargé de donner un avis sur « *les risques associés à la conception des différents automates d'aphérèse, pour les prélèvements cellulaires et plasmatiques, mis sur le marché en France et utilisés en matière de transfusion sanguine* ».

Les conclusions du groupe sont attendues pour le mois de juillet 2017.

L'extension des travaux à tous les fabricants est indispensable pour comparer les niveaux de risque et ne pas se focaliser sur les seuls dispositifs d'Haemonetics ; les autres fabricants n'utilisant pas le concept de joint tournant pouvant générer des risques différents.

Selon l'ANSM, la question de la toxicité éventuelle des particules émises ne sera pas directement abordée lors des travaux de ce comité.

Selon la mission, l'éventuelle présence de particules étant reconnue par Haemonetics, y compris dans les produits retournés aux donneurs, la question de la leur toxicité devra être également être investiguée.

⁶³ Décision DG n°2017-222 du 16 mai 2017 portant création d'un comité scientifique spécialisé temporaire « dispositifs médicaux d'aphérèse » à l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

7 L'ANALYSE DE LA MISSION

Les affirmations des lanceurs d'alerte quant à la présence de particules de carbone émises par le joint carbone ont été confirmées par Haemonetics. Un défaut de fabrication du bol, lié à l'utilisation d'un nouveau moule a entraîné un pic de dysfonctionnements en 2011 ayant conduit à un retrait du marché du bol 782 HS-P-SL.

Les analyses toxicologiques, d'hémolyse et de contamination par des métaux lourds, réalisées en 2011 et 2014 par la société d'expertise NAMSA à la demande d'Haemonetics se sont révélées négatives. Ces résultats des tests seront, selon l'ANSM, transmis au futur CSST mis en place en mai 2017 par l'ANSM pour statuer sur les risques liés à la conception des différents matériels présents sur le marché pour les 3 fournisseurs (Haemonetics, Terumo, Fresenius)

Les tests, réalisés en 2017, de simulation d'aphérèse ainsi que le mirage de poches de plasma n'ont pas permis de mettre en évidence l'émission de particules noires. Pour la première étude l'utilisation d'eau ultrapure ne permet toutefois pas de simuler parfaitement le processus car le comportement physicochimique de l'eau est différent de celui du plasma. Par ailleurs l'étude de mirage a porté sur un échantillon de très petite taille-15 poches- non statistiquement représentatif.

Une procédure de contrôle visuel renforcé des poches de plasma a été mise en place par l'EFS qui a permis d'isoler quatre proches contenant des particules visibles. Celles-ci ont été analysées et la composition chimique des particules, hors protéines, est voisine de celles du joint céramique, du joint carbone et de plastiques constituant le DMU.

Au vu des éléments en sa possession, la mission considère que les risques sont faibles pour les patients, les receveurs et négligeables pour les médicaments dérivés du sang fabriqués à partir des plasmas.

Pour les donneurs, le retour probable de particules étant avéré, le risque est estimé comme faible par Haemonetics et nécessite pour l'ANSM une analyse approfondie par le CSST mis en place par l'ANSM en mai 2017. Le donneur ne doit en aucun cas être susceptible d'être soumis à un risque sanitaire susceptible en plus d'entraîner une vague d'inquiétude chez les donneurs pouvant conduire à une raréfaction des dons.

L'analyse environnementale réalisée à la demande respectivement de l'EFS a montré que les personnels sont exposés à des taux de poussières très inférieurs aux limites, assimilables à un niveau d'ambiance habituel dans l'air. De plus les mesures réalisées au niveau des automates ont démontré le caractère non émissif en poussières des automates.

L'inspection réalisée par l'ANSM en avril 2017 a mis en évidence qu'Haemonetics souffre d'un défaut chronique d'enregistrement des opérations de maintenance annoncées dans les plans d'actions correctrices et d'un défaut de maîtrise des opérations de fabrication.

ANNEXE 5 : PROTOCOLE D'APHERESE UPP

1 LE PROTOCOLE « UNIVERSAL PLATELET PROGRAM » (UPP) A ETE MIS SUR LE MARCHE EN 2013 ET A ETE VICTIME DE DYSFONCTIONNEMENTS DES 2014

1.1 Le principe du protocole UPP

Le protocole de prélèvement « universal platelet program » (UPP) permet d'obtenir, par apherèse 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. Les concentrés de plaquettes déleucocytés peuvent être suspendus en solution additive ou dans du plasma anti coagulé.

Selon Haemonetics, ce protocole a été développé dans le but d'améliorer la qualité des produits sanguins labiles (quantité prélevée plus importante et plus rapide, meilleure concentration), et la tolérance des donneurs (restitution du plasma lors des temps morts, limitation du volume de plasma extra corporel). Enfin, la sécurité de la procédure est renforcée grâce aux détrompeurs de connexion avec les poches annexes. Ce programme est destiné à remplacer le protocole « CDSP ».

Une apherèse pilotée par UPP comprend plusieurs cycles (5 à 7 selon le profil du donneur) au cours desquels sont recueillies les plaquettes dans une poche intermédiaire⁶⁴. Lors du dernier cycle, les plaquettes sont réacheminées vers le bol (Super Surge). 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-P-SL de conception voisine à celui du dispositif référencé 782 HS-P-SL qui a été à l'origine de l'émission de particules.

⁶⁴ <https://vimeo.com/37701200>

Schéma 4 : Photo de la machine MCS+ d'Haemonetics



Source : Haemonetics

Haemonetics, conformément à la réglementation en vigueur, a déposé en 2012 auprès de l'ANSM un « dossier d'évaluation des produits sanguins labiles prélevés avec le protocole UPP ». Lors de l'instruction, deux compléments de dossier ont été transmis les 19 juin et 17 septembre 2013. L'ANSM a notifié à Haemonetics le 25 octobre 2013, un avis favorable avec questions non suspensives qui portaient sur la validation des méthodes d'analyse.

UPP a été ensuite déployé au sein des établissements de l'EFS et du centre de transfusion des armées (CTSA) à partir de janvier 2014.

1.2 Les incidents surviennent dès la mise en service d'UPP en 2014

Des incidents sont rapidement survenus dont certains avec un retour intempestif de plaquettes, et de l'anticoagulant associé, aux donneurs avec un impact clinique qui ont nécessité l'intervention de l'ANSM et de l'EFS.

Tableau 3 : Nombre d'incidents de matériovigilance liés à UPP sur la période 2014-2016

Année	Nombre d'incidents	Dont nombre d'incidents avec retour intempestif de plaquettes au donneur
2014	14	6
2015	4	0
2016	1	1

Source : Mission d'après données EFS- Note UPP du 11/02/2017

Les incidents avec retour intempestif de plaquettes aux donneurs sont apparus en 3 phases successives.

1.2.1 Le premier incident intervient dès février 2014

Le 18 février 2014, premier dysfonctionnement à l'EFS Ile-de-France : en fin de prélèvement d'aphérèse, la totalité de la poche de concentré de plaquettes d'aphérèse et l'anticoagulant (citrates) associé ont été restitués au donneur par la machine, sans alarme sonore. Le donneur a fait un léger malaise vagal. Des déclarations de matériovigilance et d'incident grave de la chaîne transfusionnelle ont été émises dès le lendemain, transmises à l'ANSM et au réseau des correspondants de matériovigilance de l'EFS.

Le 21 février, l'ANSM a transmis une note à l'EFS précisant que s'agissant du premier incident dont l'origine n'a pu être expliquée par le fabricant, elle recommande aux équipes de l'EFS, dans l'attente des résultats des investigations complémentaires, « d'être particulièrement attentif lors de l'utilisation de ce protocole ».

Le 27 février 2014, l'EFS a décidé de sursoir à tout nouveau déploiement du protocole UPP, tout en maintenant le fonctionnement des appareils déjà installés avec une surveillance renforcée.

Le 21 mars, au vu des résultats des investigations et des actions correctrices mises en place, l'ANSM a considéré que les mesures prises étaient satisfaisantes et n'a pas émis d'objection à la proposition de l'EFS de poursuivre le déploiement d'UPP.

1.2.2 Une deuxième série d'incidents se produisent en mai 2014

Trois nouveaux incidents survenus en mai 2014, ont fait l'objet de déclarations de matériovigilance et/ou d'incident grave de la chaîne transfusionnelle :

- 7 mai 2014 à l'EFS de Mulhouse : retour intempestif de la totalité du contenu du bol (plaquettes) au donneur sans alerte particulière ;

- 27 mai 2014 à l'EFS de Strasbourg : à la fin du dernier cycle, au moment du retour, émission d'une alarme sonore avec blocage de la machine. Le bol n'a pas été restitué au donneur ;
- 31 mai 2014 à l'EFS de Versailles : avant le dernier cycle de prélèvement, survenue d'une alarme de surpression avec retour du contenu de la poche de concentré de plaquettes d'aphérèse chez le donneur.

L'ANSM a saisi la société Haemonetics et le 5 juin 2014, dans une note adressée à l'EFS, l'ANSM 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, 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 ;
- réalisation des aphérèses sous UPP uniquement en cas de nécessité pour garantir l'autosuffisance en plaquettes.

1.2.3 Des nouveaux dysfonctionnements surviennent en juillet et août 2014 et s'estompent ensuite

L'EFS de la Réunion signale un 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.

L'ANSM, le jour même de la réception de l'alerte, demande à l'EFS de lui communiquer les alternatives envisageables.

Deux épisodes de restitution intégrale des plaquettes lors du dernier cycle surviennent le 19 août 2014 à Versailles.

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

De novembre 2014 à avril 2017, un seul incident avec retour des plaquettes au donneur a fait l'objet d'une déclaration de matériovigilance en mai 2016 sans conséquence clinique pour le patient.

1.2.4 La France serait le principal pays concerné par ces retours intempestifs de plaquettes

Le programme UPP est distribué dans 19 pays dont l'Autriche, la République Tchèque, la Russie, la Slovénie, l'Espagne, la Suède et la Suisse. D'après les données Haemonetics, aucune déclaration de matériovigilance n'a été reçue dans les autres pays de commercialisation d'UPP.

L'absence de complétude de la base de données européenne des dispositifs médicaux, notamment en matière de déclaration de matériovigilance, rend difficile les comparaisons avec les autres

pays. Néanmoins, la France abordera le sujet UPP lors d'une réunion européenne des représentants des autorités sanitaires à propos du sang et des composants du sang les 3 et 4 novembre 2014⁶⁵. Lors de cette réunion, seul Malte rapportera avoir rencontré des problèmes similaires.

Haemonetics, le 24 février 2014, précisait à l'ANSM « qu'aucun autre incident similaire n'a été reporté lors de procédures avec le protocole UPP en France et dans d'autres pays ». Le 23 mai, Haemonetics précisait à l'EFS que deux procédures conduites hors France ont rencontré des retours intempestifs vers le donneur, mais sans préciser les pays concernés. Le 27 août 2014, Haemonetics mentionnait lors de la réunion à l'ANSM qu'un cas similaire s'était produit en Italie. Les consommations de kits annoncés par Haemonetics étaient de 77 704 kits en Europe dont 14 143 en France, 28 720 en Allemagne et 28 248 en Italie.

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 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 déclaration de matériovigilance et/ou hémovigilance (incident grave de la chaîne transfusionnelle et/ou événement indésirable grave donneur) lorsque le donneur a manifesté des signes cliniques.

Les signes cliniques, apparus dans la moitié des cas, considérés comme minimes à modérés⁶⁶, sont de deux types :

- malaise vagal associés parfois de nausées et/ou hypotension ;
- paresthésies⁶⁷ au niveau péribuccal 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 séquelles. Dans certains cas, le donneur 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.

2 LA RECHERCHE DE L'ORIGINE DES DYSFONCTIONNEMENTS A FAIT L'OBJET DE DIFFERENTES HYPOTHESES

2.1 L'hypothèse des lanceurs d'alerte

Les lanceurs d'alerte dans leur courrier du 19/12/2015 avançaient l'explication suivante concernant le dysfonctionnement d'UPP : « *dans les faits, Haemonetics n'a pas parlé de la principale cause de dysfonctionnement de UPP à l'ANSM et aux autorités sanitaires européennes, à savoir la mise en vibration de la tête du bol d'aphérèse au moment où il contient le concentré plaquettaire pendant le dernier cycle. Cette vibration est suffisamment importante pour induire en erreur l'optique de bol qui*

⁶⁵ European Commission-Meeting of the competent authorities on blood and blood components, 3-4 november 2014

⁶⁶ Les effets indésirables graves donneurs (EIGD) sont classés en 4 grades (catégories) : minime (grade 1), modéré (grade 2), sévère (grade 3), décès du patient dans les 7 jours suivant le don (grade 4)- la déclaration n'est pas obligatoire pour les grades 1. [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Hemovigilance/Gravite-et-Imputabilite/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Hemovigilance/Gravite-et-Imputabilite/(offset)/3)

⁶⁷ Trouble de la sensibilité qui se traduit par une sensation spontanée anormale mais non douloureuse (fourmillement, picotement, etc.).

provoque de manière erronée le retour massif de concentré plaquettaire possiblement activé au donneur, sans contrôle de l'opérateur. Ces vibrations dans certaines conditions peuvent provoquer une dégradation du joint tournant et une perte d'intégrité du bol. »

Dans l'alerte reçue le 6 février 2017, les lanceurs d'alerte joignent un courriel interne d'Haemonetics du 7 avril 2014, émis par le directeur R&D Europe qui commentant un incident UPP mentionne⁶⁸ : « *le bol présente des traces grisâtres sur la tête du bol qui sans ambiguïté, indiquent un joint tournant humide sans fuite majeure* », un autre courriel interne du 20 novembre 2014 émis par le responsable des risques précise⁶⁹ : « *des vibrations inhabituelles du bol provoquent des éclaboussures et le moussage du concentré plaquettaire* ».

Les lanceurs d'alerte concluent « *qu'il fallait raconter une autre histoire, la plus cohérente possible, celle de la mousse aux autorités de tutelle* » et qu'« *Haemonetics a volontairement caché les causes réelles du dysfonctionnement du protocole UPP, prétextant une explication de type « bla, bla, bla » afin de cacher les véritables causes du dysfonctionnement de son dispositif à joint tournant qui libère des micro fibrilles de carbone à bas bruit et qui dans des conditions spécifiques de résonance des matériaux produit une quantité considérable de particule de carbone d'abord dans l'atmosphère de travail mais aussi dans les produits sanguins et une rupture d'intégrité du dispositif extrêmement grave dans le cas de la production de plaquettes* ».

2.2 Les hypothèses successives d'Haemonetics

Haemonetics en réponse aux différentes demandes de l'ANSM suite aux incidents de matériovigilance a émis des hypothèses et proposé des actions correctrices qui se sont révélées inefficaces jusqu'en août 2014.

- Le 24 février 2014, à l'issue du premier retour intempestif de plaquettes, Haemonetics précise qu'il s'agit de la première notification pour 48 595 procédures réalisées et que les causes possibles de l'anomalie sont :
 - une activation possible de la touche retour par l'opérateur. Après vérification avec le site utilisateur, cette cause n'a pas été retenue ;
 - une simulation d'activation de la touche retour par l'équipement. Un technicien d'Haemonetics réalisera une maintenance complète de l'équipement fin février 2014.

- Le 11 mars, dans un courriel adressé à l'ANSM, le directeur médical de l'EFS mentionnera « *cette cause (manipulation d'un opérateur), dans l'origine du dysfonctionnement, me semble après réflexion la plus plausible...j'ai exigé de la part du fournisseur Haemonetics une mise au point correctrice écrite qui sera intégrée à la formation des sites EFS lors du déploiement...* ». Il estime alors qu'une remise en route du déploiement du protocole peut être envisagée.

- Le 20 mai 2014, Haemonetics, après analyse des quatre incidents, précise dans un courrier adressé à l'EFS que l'apparition de mousse plasmatique en fin de cycle produite au cours de la recirculation du contenu de la poche de plasma riche en plaquette (PRP) dans le bol peut perturber le signal de l'optique du bol. La présence de

⁶⁸ Traduction par les lanceurs d'alerte

⁶⁹ idem

mousse est interprétée à tort par le logiciel comme étant la couche plaquettaire et entraîne le retour automatique du contenu du bol vers le donneur. Le logiciel de UPP n'étant pas en cause car exécutant normalement l'algorithme.

Selon Haemonetics, la fréquence des incidents se situerait entre 1 et 3 procédures pour 4 000.

Haemonetics propose de mettre en place un nouveau paramétrage des « *fonctionnalités de secours* », pour éviter l'apparition de mousse et améliorer la sensibilité des mesures optiques, sans modification du logiciel UPP.

Cette explication sera acceptée par l'EFS et l'ANSM le 9 juin 2014.

- Le 20 août 2014, lors d'une réunion avec l'ANSM, Haemonetics avance l'explication selon laquelle l'incident est lié à l'apparition de mousse. Haemonetics, le 27 lors d'une réunion organisée par l'ANSM à laquelle participent également, l'EFS et le CTSA, propose la solution de bloquer le retour automatique du bol par un nouveau paramétrage, solution qui reçoit l'aval de l'EFS et du CTSA. Il est également acté la non poursuite du déploiement d'UPP dans l'attente d'une nouvelle version du logiciel⁷⁰.

Le 29 août l'ANSM, dans un courrier adressé à l'EFS, émettra un avis favorable aux actions correctrices présentées lors de la réunion du 27 août. La mise à jour du paramétrage sera réalisée entre le 26 septembre et le 24 octobre 2014.

- Le 15 juin 2017, lors d'une réunion organisée par l'EFS, Haemonetics indique que la mousse plasmatique entraîne une vibration du bol et non l'inverse et considère que l'affirmation des lanceurs d'alerte était une hypothèse qui a été, au final, écartée. L'apparition de mousse résulte de la présence « *de l'air résiduel qui reste dans les tuyauteries avant l'introduction finale du PRP*⁷¹ ».

3 L'ANALYSE DE LA MISSION

3.1 L'ANSM et l'EFS ont pris sans délai des mesures graduées

Le système d'hémovigilance et de matériovigilance a permis de détecter, peu de temps après la mise en service d'UPP, les premiers incidents démontrant ainsi l'acculturation des équipes de l'EFS au repérage et au signalement des incidents.

Afin de favoriser le partage d'informations, les déclarations de matériovigilance sont communiquées par mail, dès leur émission, à l'ensemble des correspondants de matériovigilance des établissements de l'EFS.

Dès la réception de la première déclaration de matériovigilance, l'ANSM a procédé aux investigations en prenant contact avec Haemonetics. Des échanges réguliers d'information entre l'ANSM et l'EFS ont permis de réaliser une analyse croisée des réponses d'Haemonetics et de définir la suite à donner : un renforcement de la vigilance et une formation accrue des opérateurs.

⁷⁰ Le nouveau logiciel UPP A2 a été présenté en mars 2016 à l'ANSM. Le groupe de travail PS-DS chargé de l'expertiser a jugé que le dossier n'était pas suffisamment argumenté en matière de validation. Un nouveau dossier a été alors fourni et examiné par le groupe d'expert le 10 janvier 2017 qui l'a jugé convainquant mais a décidé une mise sous surveillance « active ». Le programme UPP2 est déployé en Croatie, en Allemagne, en Inde et en Italie

⁷¹ Plasma riche en plaquettes

Lors de la deuxième vague d'incidents de mai 2014, Haemonetics a fourni à l'EFS dès le 20 mai des éléments d'explications (*cf supra*) qui ont été analysés par l'EFS et ont fait l'objet d'échanges entre les deux entreprises. L'ANSM, devant la récurrence des incidents et les explications d'Haemonetics mettant en évidence une anomalie de fonctionnement d'UPP liée à la formation de mousse et non une mauvaise utilisation par les opérateurs a, dans une note adressée à l'EFS le 5 juin, demandé :

- la suspension de la mise en œuvre du protocole UPP dès que possible, en fonction des alternatives pouvant être mises en place ;
- un bilan du déploiement du protocole au sein de l'EFS ainsi que le calendrier de mise en place de procédures de prélèvements alternatives ;
- la mise en œuvre, tant que ce protocole ne peut être remplacé, des mesures pour renforcer la surveillance au cours du prélèvement et la sécurité des donneurs ;
- d'être informée en cas de dysfonctionnement.

La position de l'ANSM peut être analysée comme la volonté de garantir l'approvisionnement en plasma et produits sanguins labiles tout en assurant la sécurité des donneurs.

De nouveaux échanges ont alors lieu entre l'EFS et l'ANSM, l'EFS proposant les actions suivantes, issues pour partie de l'analyse d'Haemonetics qui seront acceptées le 9 juin par l'ANSM :

- la suspension du déploiement d'UPP ;
- la reprogrammation avant le 27 juin des « fonctionnalités de secours » sur les équipements et la non utilisation des équipements non reprogrammés ;
- la sensibilisation et la formation des opérateurs.

Lors de la troisième vague d'incidents, l'ANSM, le jour même de la réception de la déclaration d'hémovigilance demande à l'EFS de lui communiquer les alternatives envisageables, leur délai de mise en œuvre et l'impact sur l'approvisionnement en produits sanguins labiles. L'EFS communiquera le 7 août l'état du déploiement, le retour d'expérience des utilisateurs et le scénario vers un éventuel recours à l'ancien protocole. L'ANSM organisera une réunion avec Haemonetics, le CTSA et l'EFS le 27 août et actera la mise en œuvre des actions correctrices étudiées par un courrier adressé le 29 août 2014 à l'EFS :

- arrêt du déploiement du protocole UPP ;
- reprogrammation du logiciel afin d'interdire les retours automatiques au donneur ;
- rédaction concertée avec l'EFS d'un support de formation adapté ;
- modification du logiciel utilisé dans UPP à moyen terme.

L'ANSM réalisera en avril 2017, après l'accord des autorités sanitaires suisses, une inspection du siège européen d'Haemonetics à Signy (Suisse) qui mettra en évidence un grave dysfonctionnement en matière de gestion des actions correctrices et préventives⁷².

Ainsi, les enregistrements n'attestent du paramétrage UPP-A1 que de 39 dispositifs sur les 92 concernés sur la période du 26/09/2014 au 24/10/2014 ; les enregistrements attestant du

⁷² ANSM- Rapport préliminaire d'inspection, Haemonetics SA, Signy Centre (Suisse), C1-24042017-Haemonetics-17IMV015

paramétrage du reste du parc de matériel étant datés de mars-avril 2017, pour une action réalisée selon Haemonetics en 2014.

Par ailleurs, les enregistrements attestant de la formation du personnel de prélèvement au protocole UPP n'étaient disponibles que pour 16 des 20 sites concernés et étaient surtout datés de mars-avril 2017.

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 prises ont permis de garantir l'approvisionnement en produits sanguins labiles tout en garantissant la sécurité des donneurs.

3.2 Les incertitudes sur l'origine du dysfonctionnement apparaissent aujourd'hui levées et les mesures correctrices efficaces.

La divergence d'analyse de la cause racine des dysfonctionnements entre les lanceurs d'alerte : la vibration du bol et celle d'Haemonetics : l'apparition de mousse plasmatisée n'a été portée à la connaissance de l'ANSM et de l'EFS que fin 2015 et explicitée en 2017, postérieurement à la gestion des incidents. L'apparition de mousse, ne mettant pas en cause un mauvais fonctionnement du dispositif médical à usage unique présentait l'avantage pour Haemonetics de limiter le risque d'un retrait de lot voir le retrait d'UPP.

L'ANSM et l'EFS n'ont cependant pas remis en cause la version d'Haemonetics, y compris lors de la troisième vague d'incidents en août 2014, jugée plausible par les deux structures.

La survenue d'un seul incident depuis 2015 apparaît démontrer que les mesures correctrices sont suffisantes et ne nécessitent pas de mesure sanitaire complémentaire mais implique de poursuivre la surveillance accrue. 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.

Le renforcement de la surveillance lors du déploiement de la nouvelle version « UPPA2 » devrait permettre de détecter de façon précoce tout éventuel nouveau dysfonctionnement.

La mission s'interroge toutefois sur le respect par Haemonetics des engagements pris pour la mise en œuvre des actions correctrices annoncées en 2014. En effet, l'inspection par l'ANSM du siège européen en avril 2017 a mis en évidence que les enregistrements de la maintenance et des formations des personnels de l'EFS n'étaient soit pas tous disponibles, soit portaient une date de réalisation en 2017, 3 ans après la date annoncée.

ANNEXE 6 : CELL SAVER ELITE

1 L'ÉQUIPEMENT D'AUTOTRANSFUSION « CELL SAVER ELITE » A ÉTÉ MIS SUR LE MARCHÉ EN 2011 ET A CONNU DES DYSFONCTIONNEMENTS

1.1 Le principe de fonctionnement du « Cell Saver Elite »

Le « Cell Saver Elite est un dispositif médical dédié à l'autotransfusion. Cette technique permet de récupérer le sang du patient durant l'intervention chirurgicale et de ré-administrer les globules rouges après lavage et filtration. Elle est indiquée lorsque le risque de perte hémorragique de l'intervention chirurgicale est estimé à plus de 700 à 800 ml. Elle permet d'économiser du sang, de limiter les erreurs de comptabilité et de transfuser des globules rouges avec une durée de vie proche de la normale. La société Haemonetics commercialise des dispositifs d'autotransfusion depuis les années 1970. Le « Cell Saver Elite » est un appareil de nouvelle génération, remplaçant le modèle « Cell Saver 5 ». Cet équipement utilise un bol de centrifugation de conception identique à celui utilisé pour l'aphérèse.

Schéma 5 : Photo de la machine Cell Saver Elite d'Haemonetics



Le « Cell Saver Elite » est principalement utilisé en chirurgie orthopédique et en chirurgie cardiaque.

Dans la majorité des cas, l'utilisation de l'appareil est programmée, les infirmières préparent le matériel et installent le bol de centrifugation, les tubulures et poches. Le matériel est donc prêt à l'emploi.

L'appareil peut également être utilisé en urgence. Dans ce cas, l'installation de l'appareil est réalisée au cours de l'intervention. Deux procédures peuvent être utilisées :

- procédure de routine : un volume d'environ 1 litre de sang doit être aspiré par le Cell Saver Elite, afin de récupérer environ 250 ml de globules rouges, avant que l'opération de séparation des globules rouges n'intervienne et que le produit soit ensuite réinjecté

au patient. Cette injection peut intervenir jusqu'à 6 heures après la préparation. Il s'agit donc d'une procédure non urgente ;

- procédure en urgence : dès l'aspiration des premières fractions, une séparation des globules rouges intervient permettant une réinjection quasi immédiate des globules rouges obtenus.

Cette technique ne se substitue pas à l'assurance de disposer de produits sanguins si besoin est. Elle vise à en limiter le recours.

1.2 Le « Cell Saver Elite » fait l'objet d'un marché UNIHA depuis 2014 et est largement diffusé depuis 2011

Les dispositifs « Cell Saver » ont fait l'objet d'un marché UGAP jusqu'en 2014 puis sont désormais référencés par UNIHA⁷³.

Le « Cell Saver 5 » a été commercialisé depuis 2005 et le « Cell Saver Elite » depuis 2011.

En France, cet appareil est utilisé dans 65 établissements de santé représentant un parc de 174 machines⁷⁴. Il ne présente pas de difficultés particulières d'utilisation selon le coordinateur du marché UNIHA. 501 649 DMU ont été vendus depuis 2011 dans 50 pays. En France plus de 15 000 DMU ont été ainsi vendus en 2016.

1.3 Un rapport de matériovigilance signale un dysfonctionnement du dispositif « Cell Saver Elite » concomitamment au décès du patient concerné

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

L'intervention s'était compliquée d'une tamponnade⁷⁵ 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. L'infirmière n'a pas réussi à verrouiller le bol. Un deuxième essai a été réalisé sans succès avec un autre bol. Comme conséquences cliniques associées, le signalement note : « Retard de prise en charge du saignement avec perte de volume sanguin, hypovolémie, hypotension et arrêt cardiaque est signalé. 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 ».

⁷³ Le GCS UNIHA regroupe 67 établissements de santé, dont tous les CHU. Il constitue un réseau coopératif d'achats groupés dans un grand nombre de domaines (produits de santé, déchets, linge...) pour un chiffre d'affaire de 2.7Md d'euros en 2015. Le marché cell saver est géré par l'APHM

⁷⁴ Données Haemonetics

⁷⁵ Une tamponnade est une compression du cœur survenant de façon aiguë, due à un épanchement péricardique.

Le correspondant de matériovigilance 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 concernant le décès du CHU de Bordeaux par télécopie le lundi 4 avril 2016.

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 de l'appareil d'autotransfusion, 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 8g/l démontrant une absence de risque vital immédiat lié à l'hémorragie.

La mission, qui a eu accès au dossier médical, sous réserve d'une expertise médicale, partage l'analyse selon laquelle le décès du patient n'est pas imputable au dysfonctionnement du « Cell Saver ».

1.3.1 Des réclamations et déclarations de matériovigilance concentrées en France

Le remplissage aléatoire selon les pays de la base de données européenne relative aux dispositifs médicaux ne permet pas de connaître ni l'ensemble des déclarations de matériovigilance émises ni les mesures prises au niveau de chaque pays⁷⁶.

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

Au final, seules les données transmises par Haemonetics permettent de connaître le nombre et la qualité des réclamations et déclarations de matériovigilance collectées au niveau mondial concernant cet appareil.

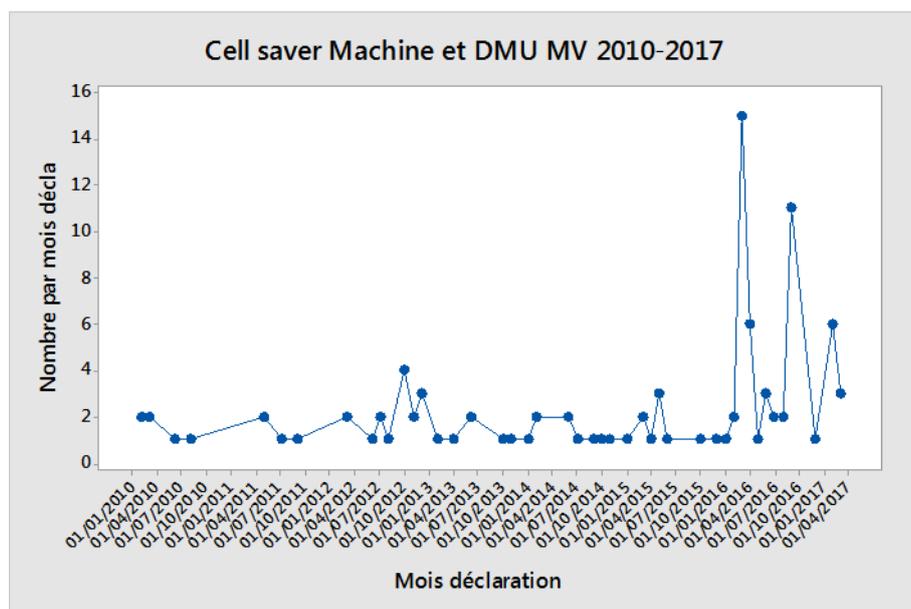
L'ANSM a répertorié 8 déclarations de matériovigilances sur la période janvier-mars 2016 pour les Cell Saver Elite concernant des casses et des ruptures de bol puis 7 nouvelles déclarations en 2017 :

- 2 pour ruptures de bol en cours de centrifugation ;
- 3 pour fuites et ruptures d'intégrité ;
- 1 pour fuite d'air ;
- 1 de régularisation de l'année 2016 comportant de multiples problèmes.

Pour l'année 2017, les produits sanguins concernés ont été systématiquement éliminés et aucun impact n'a été noté chez les patients.

⁷⁶ Rapport IGAS M2017-002 – Audit de gouvernance de la politique des dispositifs médicaux par les directions centrales, la CNAMTS et les divers opérateurs centraux

Graphique 7 : Cell Saver : nombre de déclarations de matériovigilance sur la période 2010-2017



Source : ANSM

De son côté, Haemonetic a répertorié 70 unités affectées par des incidents dont 61 en France, 3 en Allemagne et 6 en Grande Bretagne pour 9 120 unités produites au Mexique durant la période comprise entre novembre 2015 et mars 2016. La majorité des défauts concerne un bol bruyant. L'impossibilité d'installation n'a fait l'objet que d'un seul signalement.

Tableau 4 : liste des réclamations recensées par Haemonetics pour le « Cell Saver Elite » (référence CSE-P-225)

Type de défaut	Nombre de signalements	Quantité affectée
Installation difficile du bol	10	22
Bol bruyant	26	40
Fuite de bol	5	5
Le bol ne tourne pas	2	2
Bol impossible à verrouiller	1	1

Source : Mission d'après données Haemonetics du 8 avril 2016

1.4 Les incidents pour casse/rupture de bol ou absence de fonctionnement n'ont pas eu d'impact sur la santé des patients

Selon l'ANSM, hormis la déclaration de matériovigilance du CHU de Bordeaux, aucun impact sur la santé des patients n'a été noté dans les déclarations de matériovigilance.

Des déclarations de matériovigilance pour des casses de bol ont été également notifiées en Belgique. Les autorités belges ont transmis à l'ANSM une analyse de risque produite par Haemonetics en date du 4 avril 2016 (« Health risk assessment ») intégrant un calcul d'indice de risque réalisé sur 3 paramètres et une échelle de 0 à 4 :

- occurrence : considérée comme occasionnelle soit une valeur 2 ;
- probabilité de causer des blessures : considérée comme peu probable soit une valeur 1 ;
- gravité : considérée comme sérieux soit une valeur 2.

L'indice de risque (occurrence*probabilité de blessure*gravité) est ainsi de 4 soit un indice considéré comme faible n'impliquant pas le retrait des lots.

L'analyse de risque se conclue par un résumé⁷⁷ dont les analyses rejoignent celles des professionnels de santé du CHU de Bordeaux :

- les Cell Saver sont généralement utilisés lors d'intervention programmée impliquant leur préparation avant l'intervention ce qui permet de remplacer un bol défectueux ;
- si le dysfonctionnement survient en cours d'utilisation, le bol peut être remplacé ;
- en dernier recours, une transfusion à l'aide des produits sanguins labiles détenus dans le dépôt d'urgence est toujours possible.

Au de ces éléments, le risque patient est considéré par la mission comme négligeable.

2 L'ANSM A DEMANDE A HAEMONETICS DE RETIRER LES LOTS DEFECTUEUX

A la suite de la réception de cinq signalements de matériovigilance sur une période de 2 mois⁷⁸, l'ANSM a demandé à Haemonetics le 25 mars 2016, avant donc le signalement du décès du patient de Bordeaux parvenu à l'ANSM le 4 avril, de lui fournir :

- une analyse des incidents similaires à type casse/rupture de bol ;
- l'historique des potentiels changements de *design* et changements de moules d'injections survenus au cours des trois dernières années ;

⁷⁷ « A bowl which doesn't properly fit into the CS Elite centrifuge could cause a delay in patients receiving processed blood. However, in most instances the collection set would be prepared and set-up on the device prior to the start of the procedure. In these instances, the operator would detect the bowl issue and install a new disposable set onto the machine. If the issue is presented during the procedure, the process can be stopped and restarted with another disposable set allowing the units collected in the reservoir to be salvaged. The time loss in the patient transfusion process can be remediated by placing the CS Elite in Emergency Mode and/or the washing of a partial bowl in order to expedite the return of corpus volume and red blood cells. If the procedure cannot proceed or if the product is lost, the patient can receive an allogenic transfusion based on the assessment of the attending physician, who is responsible for patient hemodynamics. »

⁷⁸ Déclarations n° 201604059, 201602806, 201603370, 201604079, 201604091

- la liste des lots produits par les différents moules ;
- le nombre de dispositifs commercialisés ;
- les éventuelles actions prévues pour la sécurisation du marché.

Par télécopie en date du 7 avril 2016, l'ANSM demandera à Haemonetics les mêmes renseignements que le 25 mars pour deux nouvelles déclarations de matériovigilance de type casse/rupture de bol⁷⁹.

Haemonetics, dans un courrier en date du 8 avril 2016 apportera les éléments de réponse suivants à l'ANSM :

- *« la cause a été identifiée comme étant un diamètre du socle du bol trop large, ceci induisant des problèmes lors de l'installation des bols dans la centrifugeuse. Si l'introduction du bol dans la centrifugeuse est forcée par l'opérateur, le bol ne sera pas correctement installé et ceci pourra induire des bruits de bol, des remontées de bol dans la centrifugeuse et dans certains cas, des bols qui se cassent » ;*
- en Europe les réclamations concernent trois pays : la France (61), l'Allemagne (3) et la grande Bretagne (6) ;
- il n'y a pas eu de changement de design de moule sur les 3 dernières années ;
- la fabrication des bols a été transférée du site de fabrication de Braintree aux Etats Unis au site de Tijuana au Mexique avec un début de fabrication en novembre 2015. Les défauts observés sont liés au transfert industriel ;
- les lots concernés par les déclarations de matériovigilance ont été fabriqués entre novembre 2015 et février 2016, pour un total de 9120 unités ;
- la distribution des lots concernés a été bloquée ;
- une notice d'information sera envoyée aux clients Haemonetics.

Dans une note interne adressée le 13 avril 2016 au directeur général adjoint de l'ANSM, la direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques précise avoir demandé au fabricant *« de ré-évaluer sa décision de ne pas rappeler les lots de produits, au vu des risques potentiels et avérés et du risque potentiel de rupture de stock en établissement ».*

Haemonetics, après une série d'échanges avec l'ANSM acceptera finalement de retirer les lots du marché et émettra le 14 avril 2016 une « alerte de sécurité » demandant le retrait des lots concernés, fabriqués entre novembre 2015 et février 2016.

Le 20 avril 2016, l'ANSM demandera à Haemonetics de confirmer que les lots fabriqués après février 2016 ne sont pas affectés par le dysfonctionnement, de transmettre la liste de ses dispositifs autre que le « Cell Saver » concernés par le changement de site de fabrication et l'évolution de l'action correctrice.

En réponse, le 27 avril 2016, Haemonetics répondra que :

- l'origine de l'anomalie provient d'un problème de moule et que les lots fabriqués à partir du 3 mai ont été fabriqués après mise en place de toutes les actions correctrice et font l'objet d'un contrôle dimensionnel à 100% ;
- le transfert de production sur le site mexicain a débuté en octobre 2013 et les bols utilisés dans les Cell Saver ont fait partie des derniers transferts ;
- 30% des clients ont renvoyé le formulaire d'accusé réception de l'alerte sanitaire.

⁷⁹ Déclarations R 1600011 et R 1600012

Selon Haemonetics, le taux de réclamations par lot de produit rappelé variait de 0 (mais la taille du lot est inférieur à 100 unités) à 1,9% soit 1,1% en moyenne.

Haemonetics, à la suite de l'inspection de l'ANSM du site européen de Signy en avril 2017 qui a mis en évidence une mauvaise traçabilité des opérations de contrôle dimensionnel procédera le 7 juin 2017 à un nouveau rappel de deux lots produits en mars et avril 2016.

3 LA REALISATION D'UNE INSPECTION D'HAEMONETICS EN SUISSE MET EN EVIDENCE DE GRAVES ANOMALIES

A la suite de ce retrait de lot, la direction de l'inspection de l'ANSM sera sollicitée le 15 avril 2016 par la direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques pour réaliser une inspection d'Haemonetics justifiée par :

- l'augmentation des cas de matériovigilance sur Cell Saver ;
- des pratiques de vigilances non en ligne avec les guides de recommandations européens (MEDDEV) ;
- un cas de décès non déclaré par le fabricant ;
- 8 incidents remontés à l'ANSM sur un total de 61 incidents identifiés par Haemonetics ;
- 2 « dénonciations » reçues à 3 mois d'intervalle ;
- des situations de transfert à risques pouvant générer des incidents.

Selon l'ANSM, des échanges sont alors engagés avec les autorités suisses (Swiss Medic) pour organiser l'inspection. S'agissant d'un pays extra communautaire avec lequel l'Union Européenne a un accord de reconnaissance mutuelle, une inspection ne peut être organisée sans accord préalable. Deux réunions téléphoniques sont organisées avec Swiss Medic, les 23 et 27 juin 2016, à l'issue desquelles le refus d'autorisation d'inspection et la nécessité de disposer d'informations supplémentaires est formulée.

Par courrier en date du 29 septembre 2016, une demande officielle d'inspection sera formulée par l'ANSM auprès de Swiss Medic.

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 faite à l'ANSM par saisine de la DGS en date du 14 février 2017, après la transmission le 6 février 2017 d'une nouvelle alerte à la Madame la Ministre des affaires sociales et de la santé et la parution de l'article dans Mediapart.

L'inspection, non inopinée, Haemonetics ayant donné son accord le 16 février 2017, puis précisément sur les dates proposée le 24 février 2017, 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 majeures.

Les principales non conformités observées au cours de l'inspection et concernant le « Cell Saver Elite » concernent :

- des procédures incomplètes (gestion des réclamations, matériovigilance, gestion des actions correctrices et préventives, rappel, surveillance post-commercialisation) ;
- une gestion non satisfaisante des cas de réclamations et de 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.

Les dysfonctionnements notés par les inspecteurs, même s'ils ne sont pas classés comme « critique », révèlent un dysfonctionnement global d'Haemonetics à la fois lors de la conception des DMU, des transferts de production vers les usines mexicaine et malaisienne et des fabrications actuelles. Ils remettent en cause la confiance vis-à-vis de Haemonetics pour mettre en place les actions correctrices.

Concernant la production des DMU dans l'usine mexicaine, Haemonetics a précisé à la mission d'inspection de l'ANSM avoir mis en place le 3 mars 2016 un contrôle manuel par les opérateurs du diamètre de tous les bols produits. Ce contrôle n'étant pas systématique respecté, Haemonetics a décidé d'instaurer le 6 avril 2017 un contrôle automatique du diamètre sur la ligne de production.

4 LES CAUSES DU DYSFONCTIONNEMENT :

4.1 L'hypothèse des lanceurs d'alerte

Les lanceurs d'alerte ont informé l'ANSM le 8 avril 2016 de la survenue de ce décès en insérant dans leur courrier un courriel adressé par les délégués du personnel à la direction d'Haemonetics. Ce même courriel mentionne que la direction d'Haemonetics « ne prend absolument pas en compte les risques liés à la destruction du joint tournant (particules par exemple) détectée dans ce cas extrême mais aussi possiblement non détectés lorsqu'ils n'arrivent pas à l'issue finale de la fuite massive ».

Le courrier d'alerte du 6 février 2017 ne mentionne pas le « Cell Saver Elite ».

4.2 L'hypothèse d'Haemonetics

Haemonetics expliquera que les incidents ont pour origine un diamètre du socle du bol trop large lié à un défaut de transfert industriel lors de la mise en fonctionnement de l'usine mexicaine. Dans

un premier temps, l'entreprise indiquera que le design des moules n'a pas été modifié avant de concéder ensuite qu'il s'agit d'un problème de moule.

5 L'ANALYSE DE LA MISSION

La mission partage, sous réserve d'une expertise médicale, l'analyse de l'anesthésiste et du chirurgien ayant pris en charge le patient, qui considèrent que le décès du patient au CHU de Bordeaux n'est pas imputable au non fonctionnement du « Cell Saver Elite ».

La mission considère que l'ANSM a été réactive pour faire retirer par Haemonetics les lots défectueux du bol de centrifugation.

L'origine des anomalies rencontrées réside probablement comme l'affirme Haemonetics dans une non-conformité de la taille du socle du bol mais l'hypothèse de vibration formulée par les auteurs de l'alerte ne peut être exclue dans la mesure où la conception du bol est similaire à celle des dispositifs d'aphérèse même si elle n'est pas à l'origine de l'incident de matériovigilance de Bordeaux.

Concernant l'organisation d'une inspection en Suisse, l'ANSM n'a formulé une demande officielle d'inspection qu'après la transmission de l'alerte à la ministre de la santé alors qu'elle aurait pu la rédiger dès novembre 2016. Ce serait l'alerte médiatique qui aurait permis de peser sur les autorités suisses pour autoriser cette inspection.

Cette inspection, qui s'est finalement déroulée en avril 2017, a mis en évidence de graves dysfonctionnements à la fois dans la gestion documentaire mais aussi dans la gestion des signalements et dans l'insuffisante maîtrise de la conception et de la production des bols.

Par ailleurs, la mission s'interroge sur l'organisation interne de Haemonetics, notamment par son incapacité à organiser correctement son transfert technologique lors de l'ouverture de son usine au Mexique et à gérer les signalements.

ANNEXE 7 : ANALYSE DES ACCORDS TRANSACTIONNELS PASSES ENTRE L'ETABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG ET LA SOCIETE HAEMONETICS

1 UN COURRIEL ADRESSE PAR LES « LANCEURS D'ALERTE » A LA MISSION IGAS EVOQUE DE POSSIBLES LIBERALITES DE L'EFS VIS-A-VIS D'HAEMONETICS

Par courriel du 16 mars 2017 à la mission IGAS (pièce 1) 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. »

À l'appui des allusions à propos d'une supposée proximité entre le président de l'EFS et la société Haemonetics, les pièces consultées sont :

- un bulletin d'information « Newsletter d'America's Blood Center » (pièce 2) illustré d'une photographie de groupe associant le président de l'EFS et les responsables d'ABC ;
- un extrait de communiqué commercial (pièces 3 et 4).

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 public⁸⁰. Dans la période 2010-2014, l'EFS achetait à Haemonetics des prestations de

⁸⁰ L'ensemble des pièces retraçant les procédures liées à ces marchés a été mis à disposition de la mission par l'EFS.

maintenance sur les appareils qui sont propriétés de l'EFS et des DMU nécessaires à l'utilisation de ces équipements.

Deux transactions mises en cause sont 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 782 HS-P-SL sous forme d'avoirs et de la facturation d'une indemnité destinée à compenser les pertes de production en plasma.

L'objectif de cette annexe est de reconstituer la chronologie des événements qui ont conduit à la signature des protocoles transactionnels évoqués à partir des pièces fournies par les « lanceurs d'alerte », de celles mises à disposition par l'EFS (dont certaines sont communes) et par Haemonetics à la demande de la mission IGAS.

La mission IGAS relève que 14 pièces sur les 20 jointes au courriel du 16 mars 2017 des « lanceurs d'alerte » ne sont pas significatives des démonstrations annoncées. Les autres sont des copies de courriers également mis à disposition par l'EFS. Enfin, certaines pièces ne servant pas la démonstration des auteurs du courriel n'ont pas été jointes au courriel. C'est d'autant plus surprenant que les auteurs du courriel ne pouvaient les ignorer puisqu'ils en étaient signataires⁸¹.

2 L'ACCORD CONCERNANT LA REPARATION DU PREJUDICE LIE A LA FACTURATION DE PIECES RECYCLEES AU PRIX DES PIECES NEUVES

2.1 Chronologie reconstituée sur la base des pièces retrouvées par la mission IGAS

En juin 2012, consécutivement à un incident de matériovigilance (pièce 5) lié à l'intervention d'un technicien suisse sur le site de Chambéry, le directeur général délégué de l'EFS sollicite une analyse juridique de l'incident en interne en vue d'une convocation des responsables de la société Haemonetics (pièce 6).

Août 2012, l'EFS de la région Rhône-Alpes (pièce 7) évoque un service après-vente désorganisé et suscite de la part du siège une demande d'informations complémentaires en vue d'une réunion avec Haemonetics sur ce sujet, réunion programmée en septembre 2012.

Entre autres observations, l'EFS fait l'hypothèse de l'utilisation de pièces reconditionnées en lieu et place de pièces neuves sans avoir les moyens d'identifier formellement l'ensemble des cas. Le marché passé avec Haemonetics précise que l'usage de pièces reconditionnées doit faire l'objet d'une information de l'EFS⁸².

La réunion du 25 septembre a été précédée d'un courrier détaillé (pièce 8), joint à un courriel du 18 septembre, de Haemonetics à l'EFS reprenant les points évoqués lors d'une réunion du 12 juillet précédent. Ce courrier atteste de questions très précises de la part de l'EFS à propos des pratiques du service après-vente.

⁸¹ A titre d'exemple, le protocole transactionnel concernant les pièces détachées et les avoirs pour changement de DMU.

⁸² 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

15 octobre 2012 : un courriel de M. X à la directrice adjointe DCT, de l'EFS, précise (pièce 9) : « *Le nouveau président Europe, M. Wulf m'a demandé de travailler sur un plan d'action concernant entre autre, le SAV, afin d'apporter à l'EFS les garanties nécessaires à un rétablissement de la performance et de la confiance en cette activité Merci de me mettre dans la boucle lors des réunions qui auraient comme sujet le SAV afin que je puisse être le plus efficace possible dans le cadre de ma mission de coordination des projets entre Haemonetics et l'EFS* ».

8 janvier 2013 : courriel du directeur délégué de l'EFS à M. Wulf (pièce 10), le remerciant d'avoir tenu le langage de la vérité lors de leur rencontre du 14 décembre et précisant que l'EFS n'échangera et ne signera plus aucun contrat ou acte avec des personnes concernées par les affirmations fausses à propos de l'usage de pièces reconditionnées.

31 janvier 2013 (pièce 11) : M. Wulf, président Europe de Haemonetics, reconnaît l'usage de pièces reconditionnées (un tableau annexé liste les pièces concernées), contrairement à ce qu'affirmait précédemment M. Kunle, vice-président Europe. Il présente une explication plausible, ses excuses et annonce que MM. X et Casanova sont nommés cogérant de la société Haemonetics France.

13 février 2013 : courrier de Haemonetics à l'EFS (pièce 12), signé par MM. Wulf et X, proposant une indemnisation de l'EFS à hauteur de 35 717,17 euros 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 euros. Soit un remboursement total de 46 102,65 euros.

26 février 2013, courriel interne à l'EFS (pièce 13), à propos des devis litigieux constatant que l'EFS ne peut être indemnisé que sur les éléments constatés et que la proposition peut être acceptée.

25 avril 2013, échange de courriels (pièce 14), précisant le protocole de gestion des pièces usagées lors des interventions du service après-vente (décision datée de novembre 2012) et veillant à s'assurer qu'il est effectivement mis en œuvre dans l'ensemble des régions. Le cogérant, M. X est en copie.

21 mai 2013, courriel interne à l'EFS (pièce 15), validant juridiquement le protocole d'accord proposé même si le directeur général délégué production et opérations « imaginait un chèque avec bcp plus de zéro... » Même si l'EFS est persuadé que la quantité de pièces détachées concernées et listées est sous-estimée, il ne peut en apporter la preuve.

17 mai 2013, transaction signée par Haemonetics et le 30 mai par l'EFS (pièce 16), en réparation du préjudice à hauteur de 46 102,65 euros.

2.2 Analyse de la mission

Au vu des pièces produites par les 3 parties : auteurs des signalements, EFS et société Haemonetics, la mission 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 pénales⁸³ ;

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 17).

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 (pièce 18) communiqué à la mission retrace un historique cohérent avec celui retracé par la mission.

3 L'INDEMNISATION DE L'EFS, A LA SUITE DE L'EPISODE DES PARTICULES NOIRES QUI A GENERE UN CHANGEMENT DE DMU A L'INITIATIVE DE HAEMONETICS

La fourniture de DMU par Haemonetics à l'EFS fait l'objet d'un marché public (00A10091). Le retrait à compter du 1^{er} juin 2011 du DMU 782 HS-P-SL 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 euros.

3.1 Chronologie reconstituée par la mission IGAS

26 juillet 2011 : courrier du président de l'EFS à Haemonetics (pièce 19) qui prend acte de la décision d'Haemonetics de changement de DMU, valide la proposition d'avoir correspondant à l'écart de prix entre les DMU (2,20 euros). Il annonce également que, suite à la perte de volume collecté (31 ml) et aux coûts induits par ce changement, un prochain mémoire chiffrant le préjudice sera adressé en septembre.

19 mars 2012 : courrier du président de l'EFS à Haemonetics (pièce 20) valorisant la perte de plasma et le coût des plasmaphères supplémentaires entre le 01/06/2011 et le 29/02/2012 à 1 103 754,20 euros. Le même courrier annonce qu'une nouvelle évaluation aura lieu pour évaluer le

⁸³ 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.

préjudice pour la période allant du 01/03/2012 au 31/07/2012. Pendant cette période, il est prévu de réintroduire progressivement le modèle de DMU initial.

29 mars 2012 : courrier de la société Haemonetics à l'EFS (pièce 21) qui conteste sur la forme comme sur le fond les demandes d'indemnisation de l'EFS. Haemonetics précise : « *Le marché ne prévoit pas l'hypothèse d'une perte de production de plasma pour fractionnement et exclut expressément l'hypothèse d'un volume insuffisant de PSL* ».

16 avril 2012 : courrier de la société Haemonetics à l'EFS (pièce 22), suite à une réunion du 30/03/2012 organisée en vue de conciliation, ou le gérant d'Haemonetics France formalise et soumet un projet de protocole avec trois clauses principales :

- indemnisation de l'EFS à hauteur de 1 095 416,59 euros⁸⁴ ;
- 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 ;
- libération d'Haemonetics France de tout engagement de livrer des avoirs correspondants à l'écart des prix contractuels découlant du changement de bols.

17 avril 2012 : note à l'attention du commissaire aux comptes signée du directeur des achats de l'EFS et de l'agent comptable principal (pièce 23) présentant la répartition par exercice budgétaire (928 176,19 euros sur l'exercice 2011, 167 240,05 euros sur l'exercice 2012) de la somme versée par Haemonetics (1 095 416,59 euros) pour couvrir le préjudice fourni.

20 avril 2012 : courrier de l'EFS à Haemonetics (pièce 24) validant les trois clauses rapportées dans le courrier précédent et précisant les modalités de réalisation sous forme de 2 factures, une pour l'exercice 2011 et une pour l'exercice 2012.

3.2 L'analyse de la mission :

La mission IGAS a eu également une copie des avoirs émis par la société Haemonetics, rédigés par M. Y et validés par M. X, au titre de l'écart de prix entre DMU, livrés dans une période allant de juin 2011 à mai 2012 pour un montant total de 829 150,35 euros.

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

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 ;
- ne relève pas de fait pouvant être qualifié de libéralité de la part de l'EFS vis-à-vis de la société Haemonetics.

Elle note, tout comme pour la transaction précédente, le caractère sélectif des pièces consultées au courriel des lanceurs d'alerte, pièces justificatives qu'ils ne pouvaient ignorer au vu de leurs fonctions à l'époque des faits.

⁸⁴ Ayant fait l'objet d'une facturation de l'EFS à Haemonetics

LISTES DE PIÈCES CONSULTEES

N° pièce	Nature de la pièce consultée
1	Courriel du 16 mars 2017 de MM X et Y à la mission IGAS
2	Newsletter d'American Blood Center
3	Extraits de plaquettes commerciales d'Haemonetics citant son partenariat avec ABC
4	Extraits de plaquettes commerciales d'Haemonetics citant son partenariat avec ABC
5	Déclaration de matériovigilance du 07/07/2012 suite à intervention SAV
6	Échange de courriels internes à l'EFS pour analyse juridique de l'incident
7	Échange de courriels interne à l'EFS à propos des dysfonctionnements du SAV
8	Courrier de Haemonetics à l'EFS répondant de façon détaillée à des interrogations de l'EFS.
9	Échange de courriel dont est extraite la citation de M. X
10	Courriel du directeur délégué de l'EFS à Haemonetics relevant les défaillances du SAV
11	Courrier d'excuses de la société Haemonetics
12	Proposition d'indemnisation suite à l'usage de pièces reconditionnées
13	Analyse juridique interne de l'EFS de la proposition
14	Echange de courriel à propos du suivi des décisions prises à propos du SAV
15	Validation en interne de la transaction suite à l'analyse juridique
16	Protocole transactionnel concernant les pièces détachées
17	Réponse de la DGCCRF suite à la saisine de la DGS
18	Enquête administrative interne à l'EFS sur les transactions
19	Premier courrier de l'EFS à propos des charges supportées par l'EFS suite au changement de DMU
20	Courrier de l'EFS réclamant une indemnisation suite à la perte de production engendrée par le changement de DMU
21	Réponde de la société Haemonetics contestant le principe de l'indemnisation
22	Proposition de transaction émise par la société Haemonetics
23	Note de l'EFS et du comptable au commissaire aux compte justifiant les écritures comptables liées à cette transaction
24	Transaction signée par deux parties

ANNEXE 8 : PRE-RAPPORT DE MARS 2017



Inspection générale
des affaires sociales

SIGNALEMENTS CONCERNANT LES DISPOSITIFS MEDICAUX DE LA SOCIETE HAEMONETICS

Pré-rapport relatif au risque sanitaire

Établi par

Alain MORIN

Pierre LESTEVEN

Membres de l'IGAS

- mars 2017 -

M2017-033

Un courrier adressé à Madame la ministre des affaires sociales et de la santé, reçu le 6 février 2017, émis par deux lanceurs d'alerte fait état de risques pour les donneurs, les patients receveurs et les professionnels de santé impliqués par l'utilisation de dispositifs médicaux d'aphérèse⁸⁵ commercialisés par la société Haemonetics. Selon les lanceurs d'alerte, c'est la conception du dispositif médical concerné qui est la source de ces risques. S'y ajouteraient les risques liés à un dispositif similaire, destiné à l'autotransfusion, commercialisé par la même société : le *Cell Saver*. Par note en date du 13 février 2017, Madame la ministre des affaires sociales et de la santé a demandé à l'IGAS :

- De préciser le périmètre de surveillance et d'intervention justifiée par cette alerte ;
- De contrôler la gestion des alertes par l'établissement français du sang (EFS) et l'agence de 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 aphaérèse et, le cas échéant, de formuler les préconisations pour faire cesser ce risque.

Un pré rapport spécifique à la question du risque sanitaire est réclamé dans les plus brefs délais, le rapport définitif, intégrant l'ensemble des sujets évoqués étant quant à lui attendu dans un délai de 2 mois.

À ce stade, la mission a rencontré le directeur général de la santé, les lanceurs d'alerte, les responsables de l'ANSM, du laboratoire de fractionnement et des biotechnologie (LFB), du centre de transfusion sanguine des armées (CTSA) et ceux de l'EFS. Elle a pu constater que le courrier du 30/12/2015 adressé par les lanceurs d'alerte a retenu toute l'attention à la fois des responsables de l'EFS et de l'ANSM. Depuis cette date, 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 suite au courrier du 06 février 2017.

La mission, disposant d'une abondante documentation, s'est focalisée dans un premier temps sur l'évaluation d'un risque sanitaire potentiel, plusieurs étant évoqués dans le signalement :

- Risques liés au processus d'aphérèse mis en œuvre par l'EFS pouvant impacter à la fois le donneur et le receveur, sous forme de contamination par des particules de carbone, voire de contaminations microbiennes ;
- Risques induits par des dysfonctionnements du logiciel pilotant le protocole d'aphérèse (UPP) et susceptibles d'effets indésirables chez le donneur ;
- Risques associés à l'usage d'un appareil d'autotransfusion utilisé en milieu hospitalier (*Cell Saver*) suite à des défauts de qualité lors de la fabrication des dispositifs médicaux à usage unique et/ou la maintenance des appareils de centrifugation ;
- Risques liés à l'inhalation possible de particules de carbone émises par les appareils d'aphérèse pour les personnels de l'EFS et les donneurs.

Dans un second temps, la mission complétera ses investigations par des rencontres ciblées, des déplacements sur sites et investiguera les allégations de fraudes par référence aux règles régissant les marchés publics.

⁸⁵ L'aphérèse est une technique de prélèvement de certains composants sanguins par circulation extracorporelle du sang. Les composants que l'on souhaite prélever sont séparés par centrifugation et extraits, tandis que les composants non prélevés sont réinjectés au donneur.

1 LES MISSIONS RESPECTIVES DE L'ANSM ET DE L'EFS

L'ANSM, établissement public administratif, selon l'article L.5311 du code de la santé publique, « *procède à l'évaluation des bénéfices et des risques liés à l'utilisation des produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et des produits à finalité cosmétique. Elle surveille le risque lié à ces produits et effectue des réévaluations des bénéfices et des risques. (...). L'agence participe à l'application des lois et règlements et prend, dans les cas prévus par des dispositions particulières, des décisions relatives à l'évaluation, aux essais, à la fabrication, à la préparation, à l'importation, à l'exportation, à la distribution en gros, au courtage, au conditionnement, à la conservation, à l'exploitation, à la mise sur le marché, à la publicité, à la mise en service ou à l'utilisation des produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et des produits à finalité cosmétique* ». Parmi ces produits à finalité sanitaire figurent les produits sanguins labiles (PSL) qui comprennent le sang total, le plasma et les cellules sanguines d'origine humaine (globules rouges et plaquettes).

Elle assure la mise en œuvre des systèmes de vigilance, dont la matériovigilance et l'hémovigilance.

L'EFS, établissement public, a pour mission principale d'assurer l'autosuffisance de la France en produits sanguins labiles afin de répondre aux besoins des patients. L'EFS gère ainsi les activités de collecte, de préparation, de qualification et de distribution des PSL. En 2015, près de 3 millions de prélèvements ont été collectés dont 399 743 par aphérèse⁸⁶.

L'EFS assure aussi l'approvisionnement en plasma du LFB qui fabrique les médicaments dérivés du sang.

L'activité de l'EFS est soumise à des exigences réglementaires et normatives. En sus des contrôles internes, ses activités font l'objet d'inspections régulières de la part de l'ANSM.

2 ÉVALUATION DES RISQUES DE CONTAMINATION DES PRODUITS SANGUINS RETOURNANT AU DONNEUR ET ADMINISTRES AUX PATIENTS SUITE AU PROCESSUS D'APHERESE

2.1 Bilan des vigilances réglementaires

L'hémovigilance a pour objet l'ensemble des procédures de surveillance et d'évaluation des incidents, ainsi que des effets indésirables survenant chez les donneurs ou les receveurs de produits sanguins labiles. 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 donneurs⁸⁷.

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.

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

⁸⁶ Source : rapport d'activité 2015.

⁸⁷ Article L.1221-13 du code de la santé publique

2.1.1 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'alerte⁸⁸.

Sur les données nécessitant une déclaration CERFA, collectée 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 été 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 un en février 2017, sans conséquence pour les patients

2.1.2 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 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 un autre fournisseur. 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 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.

Les dispositifs de matériovigilance et d'hémovigilance ne permettent pas de détecter de signaux significatifs justifiant des mesures d'éviction des dispositifs distribués par la société Haemonetics.

2.1.3 Les autres investigations

⁸⁸ Établissement français du sang – Note DM du 17/02/2017

Les vigilances précitées ne sont pas les seuls dispositifs mis en œuvre pour garantir la sécurité des protocoles concernant les produits sanguins collectés et distribués par l'EFS.

L'EFS a ainsi commencé à déployer depuis février 2016 un outil électronique national : « SWAN », qui recueille et aide à l'analyse de l'ensemble des non-conformités relevées lors des inspections ANSM ou lors des audits internes/externes, des réclamations, des non-conformités fournisseurs et des non-conformités supports et médicotecniques. Les données, bien que non exhaustives à ce jour (la fin du déploiement est programmée au premier semestre 2017) ne mettent pas en évidence de fait notable différent de ceux issus des vigilances.

Le CTSA, organisé indépendamment de l'EFS mais partageant les informations critiques, ne relève pas dans ses dispositifs de surveillance d'événement justifiant une mesure spécifique aux produits Haemonetics, autre qu'une vigilance renforcée suite à la transmission des messages de l'EFS.

En complément des mesures de routines, suite aux courriers des lanceurs d'alerte, des mesures complémentaires ont été prises par l'EFS et l'ANSM :

- Note diffusée le 22 février 2017 appelant les personnels du prélèvement à une vigilance renforcée et modifiant les procédures de remontées des signalements et EIGD ;
- Recherche de particules de joints carbone dans les produits préparés par les dispositifs d'aphérèse Haemonetics lors de tests dédiés : les premiers résultats disponibles le 13 mars sont négatifs.

L'EFS a également évalué l'impact d'une éventuelle mesure de police sanitaire nécessitant l'arrêt de l'utilisation des DMU Haemonetics, notant que cette mesure nécessite un préavis de 3 jours. Les stocks de plasma thérapeutique disponibles permettent de garantir l'autosuffisance.

Selon le Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB), les processus de production des médicaments dérivés du sang fabriqués à partir des plasma transmis par l'EFS permettent de garantir l'absence de particules visibles exogènes (supérieures à 0,2 microns).

3 LE PROTOCOLE UPP

Le protocole de prélèvement UPP (Universal Platelet Program), piloté par un logiciel permet d'obtenir par aphérèse 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. 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 CTSA.

L'EFS, suite à la transmission le 21 février 2014 par l'ANSM de signalements concordants d'hémovigilance et de matériovigilance d'un incident grave, a suspendu à titre conservatoire le déploiement du nouveau protocole le 27 février 2014 tout en continuant l'utilisation sur les sites pilotes.

Durant tout le premier semestre, d'autres événements indésirables ont été déclarés, sans toutefois entraîner des conséquences graves chez les donneurs. Le fabricant, l'ANSM et l'EFS ont été en contact pour le suivi des incidents. Le 20 août 2014, lors d'une réunion provoquée par l'ANSM, Haemonetics a proposé des solutions techniques correctives.

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 ayant recensé des événements indésirables identiques.

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, la demande a été validée par l'ANSM le 10 janvier 2017 et sera prochainement notifiée avec une demande de surveillance renforcée.

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

L'analyse de la chronologie des faits et des actions entreprises montre que l'ANSM et l'EFS ont géré de manière très suivie le dossier UPP. Les incidents répertoriés au moment du déploiement ont eu des répercussions faibles à modérées sur la santé des donneurs. Le renforcement de la surveillance lors du déploiement de la version UPP A2 devrait permettre de déceler de façon précoce tout éventuel nouveau dysfonctionnement.

4 L'USAGE DU « CELL SAVER »

Par courrier en date du 7 avril 2016, les lanceurs d'alerte font état d'un dispositif médical défectueux utilisé sur les machines « Cell Saver »⁸⁹. L'impossibilité d'installer correctement le dispositif (bol impossible à verrouiller) n'a pas permis l'usage de la machine pendant l'intervention chirurgicale en urgence d'un patient de 88 ans au CHU de Bordeaux. Le patient est décédé. Le lien de causalité n'a pas été établi à ce jour.

L'ANSM a été destinataire en mars 2016 de cinq déclarations de matériovigilance pour des casses et des ruptures de bol lors de l'utilisation de l'équipement. Suite à ces déclarations, une surveillance a été mise en œuvre et des mesures de réduction du risque ont été demandées au fabricant par courrier en date du 25 mars 2016. Trois autres signalements similaires sont parvenus à l'ANSM courant mars 2016 portant à 8 leur nombre.

Suite à la saisine de l'ANSM, la société Haemonetics a indiqué que la production de ce dispositif médical avait été transférée sur un nouveau site de production situé au Mexique et que les lots incriminés avaient été fabriqués en novembre 2015. La non-conformité consistait en un diamètre du bol trop large induisant des problèmes lors de l'installation du bol sur la centrifugeuse. L'ANSM a alors demandé au fabricant de retirer les lots concernés, ce qu'il a accepté, et une alerte de sécurité aux clients Haemonetics a été émise le 14 avril 2016 et publiée sur le site de l'ANSM mentionnant : « un retard dans l'installation du Cell Saver Elite peut être occasionné et engendrer un délai potentiel dans la prise en charge des patients pour l'autotransfusion ».

⁸⁹ Le système d'autotransfusion « Cell Saver Elite » permet une récupération sanguine peropératoire et postopératoire lors des interventions chirurgicales avec une perte de sang modérée à élevée. Les pertes hémorragiques sont recueillies via un dispositif médical dans un réservoir, puis traitées dans un bol de centrifugation permettant d'obtenir des globules rouges concentrés. Ces derniers sont lavés et concentrés afin d'être transfusés au patient.

En septembre 2016, un nouvel incident similaire a été déclaré à l'ANSM, sans toutefois mentionner le numéro de lot du dispositif. Un autre signalement est relevé en décembre 2016 (bol cassé) et est en cours d'investigation fin février 2017.

L'ANSM a alors souhaité réaliser une inspection au siège européen d'Haemonetics situé en Suisse pour contrôler les pratiques de matériovigilance, les décisions prises par la société, la gestion des modifications (« change control »⁹⁰) et la maîtrise des spécifications suite à une modification. Des échanges se sont alors engagés avec les autorités suisses qui se sont conclus par une réponse formelle précisant que la demande de l'ANSM relevait de la coopération entre autorités compétentes prévue par la directive sur les dispositifs médicaux, cette coopération devant s'effectuer par la procédure officielle d'échange d'information.

À ce jour, l'inspection est planifiée pour la fin du mois d'avril. Deux inspecteurs de l'ANSM y participeront.

Au vu des pièces présentées par l'ANSM, des éléments transmis à l'ANSM par la société Haemonetics, la mission estime que la surveillance renforcée doit être poursuivie et qu'aucune mesure complémentaire de police sanitaire n'est à ce stade nécessaire.

5 LE RISQUE ENVIRONNEMENTAL POUR LES AGENTS DE L'EFS ET LES DONNEURS

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 étude⁹¹ de l'institut national de recherche et de sécurité (INRS).

Cette étude rappelle qu'il n'existe pas en France de valeurs limites d'exposition recommandées pour les fibres de carbone et qu'en l'absence de valeurs spécifiques, il est possible de se reporter aux recommandations émises pour les poussières réputées sans effet spécifique soit une valeur maximale d'exposition de 10mg/m³ pour les poussières inhalées et 5mg/m³ pour les poussières alvéolaires.

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. Ces caractéristiques doivent donc inciter, en attendant la réalisation d'études toxicologiques complémentaires, à la mise en place de mesures de protection collective et individuelle lors de ces opérations de travail* ».

⁹⁰Le « Change Control », terme anglo-saxon que l'on peut traduire par « la gestion des modifications », est une exigence réglementaire mise en avant par toutes les agences réglementaires internationales comme seul et unique moyen de garantir la maîtrise des procédés et la qualité produit.

⁹¹ INRS, les fibres de carbone et de graphite. Éléments pour une évaluation du risque. Documents pour une médecine du travail n° 92, 4ème trimestre 2002, P353 et suivantes

Le risque potentiel concerne essentiellement les personnels de l'EFS dans la mesure où l'exposition des donneurs est limitée à leur présence (deux heures environ) dans la salle de prélèvement.

Il s'agit donc d'un sujet relevant des compétences du comité d'hygiène et de sécurité et des conditions de travail de l'EFS. Le potentiel de toxicité des micro et nanoparticules de carbones n'est pas à jour démontré et/ou documenté et renvoie à un travail de recherche.

L'EFS, ne disposant pas d'étude sur le sujet précis, a commandé une étude fin février 2017 à la société SGS. Celle-ci à l'aide de dispositifs d'aspiration adaptés collectera les particules présentes dans l'environnement de travail et mesurera leur concentration.

Le protocole d'étude précise que « compte tenu de la composition des deux disques du dispositif, l'un en carbone phénolique, l'autre en céramique d'alumine, la recherche s'orientera vers des particules de carbone/céramique dans les agrégats, d'une taille majoritairement entre 1 à 3µm de moyenne et jusqu'à 23µm pour la plus large... Plus précisément seront recherchées des poussières alvéolaires de graphite et de poussières inhalables. »

Dans l'attente de ces résultats, attendus pour fin mars 2017, la mission ne peut se prononcer quant à l'existence ou non d'un risque sanitaire pour le personnel de l'EFS et les donneurs.

6 CONCLUSION :

Les quatre facteurs de risque énoncés par les lanceurs d'alerte ont fait l'objet d'un suivi vigilant et approprié de la part de l'ANSM et de l'EFS.

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 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 premiers résultats disponibles le 13 mars n'ont pas mis en évidence de relargage de particules.

Concernant le logiciel UPP, l'ANSM et l'EFS ont assuré le suivi du déploiement et détectés 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, déjà en service dans d'autres pays européens. Elle devrait être très prochainement autorisée par l'ANSM.

Concernant le dispositif « *Cell Saver* », le lien de causalité entre le décès et le non-fonctionnement de la machine n'est pas établi à ce jour et d'après les 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.

Concernant l'exposition du personnel de l'EFS et des donneurs à l'exposition aux particules de carbone, une étude indépendante a été dernièrement lancée et permettra de mesurer le taux de particules dans l'atmosphère des salles de prélèvement.

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 estime, 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 justifie, en l'état des informations transmises à ce jour, 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'EFS⁹² » et du directeur général de l'ANSM.

La mission poursuit par ailleurs ses investigations sur pièces et sur sites.

Dr Pierre Lesteven

Alain Morin

⁹² 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'Etablissement français du sang dans des conditions prévues par décret en Conseil d'Etat. La personne responsable a autorité sur les directeurs des établissements de transfusion sanguine pour l'exercice de cette mission.

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

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