

## Direction de l'Inspection

### *Pôle Inspection des Produits Pharmaceutiques et Lutte contre les Fraudes*

Télécopie . . .

## RAPPORT D'ENQUETE ACCIDENT

<b>Nom, adresse et téléphone du site inspecté</b>	<p style="text-align: center;"><b>PHARMACIE MARETTE</b> 1, rue Amiral Robert 14470 COURSEULLES-SUR-MER Tél :</p>
<b>Activités de l'établissement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Fabricant</li> <li><input type="checkbox"/> Importateur</li> <li><input type="checkbox"/> Exploitant</li> <li><input type="checkbox"/> Distributeur</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Autres</li> </ul>
<b>Dates d'inspection</b>	<p style="text-align: center;">17, 18 et 19 décembre 2013</p>
<b>Inspecteurs</b>	
<b>Références</b>	<p>Référence de la mission : 13 IPP315 Date de la lettre de mission : 17 décembre 2013 Autorisation d'ouverture : Décision M 09/255 en date du 3 novembre 2009</p>

## **INTRODUCTION**

### **Activités pharmaceutiques**

Ce site a une activité de fabrication de solutés pour nutrition parentérale sous forme de poches. Les préparations fabriquées sont des formules binaires avec ou sans oligoéléments/vitamines, ou des formules ternaires avec des lipides. Les poches fabriquées sont mono ou bi-compartmentées.

Ces fabrications sont réalisées, en sous-traitance, au profit des pharmacies à usage intérieur sous forme de préparations magistrales et hospitalières.

Les fabrications portent principalement sur les poches de nutrition parentérale pour adulte et pour enfant notamment en néonatalogie.

### **Autres activités**

Le pharmacien responsable est également titulaire d'une officine de pharmacie dans les mêmes locaux.

### **Historique**

- Dernière inspection : suivi des actions suite à la mise en demeure DE 16/12  
Dates : 30 et 31 juillet 2013  
Inspecteur :  
Suite donnée : rapport final envoyé le 8 janvier 2014
- Dernière inspection BPF  
Dates : 7, 8 et 9 août 2012  
Inspecteur :  
Suite donnée : mise en demeure DE 16/12

### **Principaux changements depuis la dernière inspection**

Aucun changement important n'est intervenu au sein de l'établissement depuis la dernière inspection.

### **Champ de l'inspection**

Cette inspection intervient à la suite du signalement reçu le 16 décembre 2013 à l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) du décès par choc septique à l'hôpital de Chambéry de 3 nouveau-nés et de l'admission en réanimation d'un quatrième. Les enfants ayant reçu des poches de nutrition parentérale supplémentées en vitamines et oligo-éléments fabriquées par la « PHARMACIE MARETTE », l'inspection a permis d'étudier :

- les conditions de fabrication des poches de nutrition parentérales fabriquées notamment le 28 novembre 2013, y compris tous les contrôles effectués aux différents stades ;
- la traçabilité amont/aval en relation avec les poches fabriquées ;
- la gestion de toute anomalie ou signalement relatif à la qualité des poches fabriquées.

## Personnes rencontrées

Monsieur ..... pharmacien responsable  
Monsieur ..... pharmacien responsable intérimaire, responsable assurance qualité  
Madame ..... opératrice de fabrication

## ECARTS ET/OU REMARQUES RELEVES LORS DE L'INSPECTION

La liste ci-après est l'énumération de tous les écarts et/ou remarques relevés, chacun faisant mention de la référence correspondant aux référentiels en vigueur: principes et lignes directrices (LD) des bonnes pratiques de fabrication (BPF), guide des bonnes pratiques de distribution en gros (BPDG), bonnes pratiques de Pharmacovigilance (BPPV), pharmacopée européenne (Ph Eur), pharmacopée française (Ph Fr), code de la santé publique (CSP).  
La liste comporte tous les écarts et/ou remarques, même si une action corrective a été prise immédiatement.

Ces écarts intègrent également les écarts ou remarques formulés lors de la dernière inspection. Lorsque l'écart mentionné avait déjà été relevé, la référence est suivie du numéro de l'écart "E" du précédent rapport. Lorsque l'écart avait également été relevé lors de l'avant-dernière inspection BPF, la référence est suivie du numéro de l'écart "E".

Les écarts classés comme "critiques" ou "majeurs" sont mentionnés dans le rapport.

➤ *Ecart critique* : écart qui a provoqué ou peut entraîner un risque important de fabriquer un produit nocif pour le patient traité.

➤ *Ecart majeur* : écart non critique mais qui a provoqué ou peut entraîner la fabrication d'un produit non conforme à l'autorisation de mise sur le marché, ou qui indique une divergence majeure par rapport aux bonnes pratiques de fabrication, ou qui indique une divergence majeure par rapport aux conditions définies par l'autorisation de fabrication, ou qui indique la non-mise en œuvre de procédures satisfaisantes pour la libération des lots, ou qui indique la non-exécution de ses obligations légales par la personne qualifiée.

➤ Des écarts, non considérés comme majeurs pris isolément, peuvent constituer une fois cumulés, un regroupement dit écart majeur.

Ce rapport est établi sans préjudice de mise en conformité à toute autre réglementation relative notamment à la sécurité des personnes et à la protection de l'environnement.

## I) SIGNALEMENT

Le 16 décembre 2013, l'agence régionale de santé (ARS) Rhône-Alpes a adressé à la Direction de la surveillance-Pôle contrôle du marché de l'ANSM un signalement concernant un défaut qualité sur des poches de nutrition parentérale fabriquées par la PHARMACIE MARETTE pour le Centre Hospitalier (CH) de Chambéry le 28 novembre 2013.

Depuis le 6 décembre 2013, 4 enfants ont présenté un tableau de choc septique. L'analyse communiquée met en évidence un point commun : la mise en place d'une poche de nutrition parentérale 1 à 2h avant le début de l'aggravation de l'état de santé des enfants. Ces poches ont été préparées par la PHARMACIE MARETTE.

Selon l'hôpital, les 4 enfants ont tous reçu des poches fabriquées le 28 novembre 2013 : n° de lot AP1+vitamine AP2+vitamine AP2+vitamine  
AP3+vitamine

L'analyse des éléments fournis montre que le CH de Chambéry a ajouté un préfixe (APX+vitamine) au numéro d'ordonnancier des poches, apposé sur les étiquettes PHARMACIE MARETTE.

## **II GENERALITES**

### **II.1 Conception de l'établissement Pharmacie Marette**

L'établissement est organisé sur trois niveaux :

- Au premier étage se trouve la salle de fabrication (zone à atmosphère contrôlée) (ZAC), ainsi que le local d'emballage des poches et la zone de stockage des matières premières (spécialités pharmaceutiques) et des produits finis (armoires frigorifiques).
- Au second étage se trouve des bureaux.
- Au troisième étage se trouve le laboratoire de contrôle qualité.

La ZAC comporte :

- une salle de fabrication, zone d'atmosphère contrôlée (ZAC) classée B pourvue d'une hotte à flux laminaire horizontal ou HFL, classée A,
- un premier sas (sas n°1) classé C entre la zone de stockage et la ZAC servant également de premier sas matériel,
- un deuxième sas (sas n°2) classé B et servant pour l'accès à la salle de fabrication,
- un passe-plat ventilé (sas n°3) classé B servant à admettre les produits de la zone de stockage dans la zone de fabrication.

Le rapport de qualification de la ZAC établi par la société ( ) en janvier 2013 a été présenté. La vérification de l'intégrité des filtres Haute efficacité (HEPA) alimentant la HFL et la ZAC a été effectuée à cette date.

### **II.2 Types de produits fabriqués**

La PHARMACIE MARETTE prépare des mélanges nutritifs sous forme de poches : poches de nutrition parentérale (NP) adulte (environ % de l'activité), pédiatrique et néonatalogique (environ ).

Deux types de poches sont fabriqués pour l'établissement de Chambéry :

- Des poches standards (6 formules différentes commandées par le praticien hospitalier par 10 ou 15 poches et permettant de réaliser un stock tampon géré par la pharmacie à usage intérieur (préparations hospitalières),
- Des poches nominatives (préparations magistrales).

Les poches sont constituées de mélanges de solutés d'acides aminés ou de glucose (mélanges binaires) auxquels peuvent être ajoutées des émulsions lipidiques (mélanges ternaires), des solutions d'oligo-éléments, d'électrolytes (sodium, potassium, calcium, magnésium) et de vitamines. Exceptionnellement, des spécialités contenant des principes actifs, telle que la ranitidine injectable sont ajoutées à la demande du prescripteur.

Ces mélanges sont contenus dans des poches radiostérilisées stériles ( ).

Les investigations ont porté sur les éléments suivants :

- une évaluation des réclamations notamment les réclamations en relation avec une contamination,
- une évaluation des anomalies enregistrées et de leur traitement,
- les modalités de commande du CH de Chambéry,
- un examen du dossier de lot du 28 novembre 2013,
- une inspection des locaux et des mesures prises par les opérateurs durant la fabrication,
- une évaluation des modalités de nettoyage et de désinfection des locaux, notamment d'un point de vue microbiologique,
- l'examen de la liste des numéros de lots des matières premières ayant pu rentrer dans les fabrications du 28 novembre 2013,
- l'examen des entrées et sorties des opérateurs de fabrication le 28 novembre 2013,
- l'examen de la formation des opérateurs concernés incluant les MFT (media fill test) ,
- une évaluation de la stratégie de surveillance microbiologique lors des opérations de production,
- un examen de la tendance environnementale.

### **II.3 Personnel**

Les opérateurs amenés à travailler dans le laboratoire sont au nombre de 8 dont 5 sont autorisés à réaliser des fabrications.

Généralement, 1 à 2 opérateurs travaillent dans la ZAC avec le soutien d'un opérateur évoluant à l'extérieur.

Les dossiers de formation de [redacted] opératrice ayant procédé à la fabrication des poches NP destinées au CH de Chambéry et de [redacted] ayant été présent durant cette période et ayant réalisé des prélèvements pour ionogramme, selon les déclarations du pharmacien responsable, ont été présentés.

### **II.4 Analyse des réclamations**

Une évaluation des réclamations reçues par l'établissement depuis le début de l'année 2013 n'a pas permis de déceler des réclamations en relation avec des contaminations. Une réclamation (réf. 074) relative à une erreur d'étiquetage a été reçue du CH de Chambéry en décembre 2013.

### **III. GESTION DE LA PRODUCTION POUR LE CH DE CHAMBERY**

#### **III.1 Approbation des formules**

La PHARMACIE MARETTE répond à des appels d'offre du CH de Chambéry depuis plusieurs années. L'appel d'offre 2011-2012 -2013 ou « catalogue des besoins » ainsi que la maquette du bon de commande hebdomadaire de poches parentérales néonatales adressé le 3 janvier 2011 à la PHARMACIE MARETTE par \_\_\_\_\_, pharmacien du CH de Chambéry ont été présentés (cf. annexe 1). Ces documents ont été approuvés et vérifiés par Monsieur \_\_\_\_\_ Ils décrivent 6 types de formule :

- une formule 1 simple (400 ml) (**dénommée F1**) ;
- une formule 1 supplémentée en vitamines et oligoéléments (300 ml) (**dénommée F1 Vit**) ;
- une formule 2 simple (300 ml) (**dénommée F2**) ;
- une formule 2 supplémentée en vitamines et oligoéléments (300 ml) (**dénommée F2 Vit**) ;
- une formule 3 simple 300 ml (**dénommée F3**)
- une formule 3 supplémentée en vitamines et oligoéléments (300 ml) (**dénommée F3 Vit**).

Sur la base des formules acceptées, une commande signée par le pharmacien hospitalier est établie et communiquée à la PHARMACIE MARETTE.

Tous les produits entrant dans la composition des poches sont des spécialités pharmaceutiques stériles destinées à la voie intraveineuse acquises directement auprès des établissements pharmaceutiques ou acquises par les centres hospitaliers et transférées par ces derniers à l'établissement Marette. Pour le CH de Chambéry, les produits ont été acquis par la société Marette.

#### **III.2 Instructions de fabrication**

L'établissement dispose d'une application informatique qui permet l'émission des instructions de fabrication en réalisant notamment la conversion des quantités (en grammes ou mmol) en volume. Cette application permet également l'allocation d'un numéro de lot dénommé « calcul » ou numéro d'ordonnancier et la traçabilité des spécialités utilisées et des étiquettes.

#### **III.3 Procédé de fabrication**

La technique utilisée décrite dans la procédure PR05.PR01.v01 (cf. annexe 2) consiste en

La procédure décrit deux types de ligne :

- une ligne adulte utilisée pour la fabrication des poches NP dont le volume est supérieur ou égal à 1500 ml,

- une ligne enfant utilisée pour la fabrication des poches NP dont le volume est inférieur à 1500 ml.

Les produits de gros volume :

Les produits de petit volume et les ampoules :

Le procédé de fabrication comporte en général les étapes suivantes :

- décontamination des articles et transfert dans la salle propre (cf. procédure LM08.MO01.v01 en annexe 3),
- préparation du matériel avant fabrication sous la hotte à flux laminaire horizontal (cf. procédure PR05.PR01.v01 en annexe 2),
- répartition (cf. procédure PR05.PR01.v01 en annexe 2),
- pesée des poches NP,
- mirage,
- étiquetage et suremballage,
- contrôle de la qualité (ionogramme, osmolalité),
- test de stérilité.

### III.3.1 Décontamination des articles et transfert dans la salle propre

Depuis la dernière inspection BPF en 2012, l'établissement a acquis deux désinfectants stériles (HEXANIOS et SURFANIOS) qui sont utilisés en alternance.

La décontamination des flacons est réalisée 24 à 48 heures avant la fabrication des poches. Un préparateur décapsule puis décontamine les flacons sur un chariot à l'extérieur de la zone propre et les pose immédiatement sur les étagères du sas n°1 (bague de sertissage maintenue en place).

La décontamination des sachets de poches de la ligne de remplissage est réalisée.

Après décontamination, les sachets sont immédiatement déposés dans le passe-plat pour être transférés et stockés dans la salle de fabrication.

La décontamination des ampoules a lieu le jour même. Les ampoules sont placées dans des bacs préalablement désinfectés et aspergées d'éthanol stérile.

Après décontamination, les articles (sachets de poches et de lignes) sont soit transférés à l'aide du chariot à travers le sas 1, soit transférés à travers le passe-plat (sas 3) après respect de la durée de contact avec le désinfectant fixée à 5 minutes.

Le consommable stérile (compresse non tissé, géloses, articles de nettoyage) pour salle propre se présente en double ou triple ensachage. Le second sachet est décontaminé avant dépôt dans le sas n°2 ou le passe-plat.

Seuls les sachets de seringues, aiguilles et les plateaux de tubes secs pour prélèvement des poches remplies ne sont pas décontaminés pour des raisons de « praticité ».

**E.1 :** Aucune évaluation du risque de contamination durant le stockage dans le sas n°1 classé C n'a été réalisée. Par ailleurs, les sachets individuels des aiguilles/seringues ne font l'objet d'aucune décontamination actuellement, ce qui ne permet pas de limiter le risque de contamination de la salle classée B (BPF LD 1.3, LD 1.19 et LD 1.64).

**E.2 :** La procédure d'habillage pour accéder à la ZAC prévoit que l'opérateur retire les vêtements de ville « de telle façon qu'il se sente à l'aise » sans préciser l'interdiction de tenue de ville. Cette formulation peut être source de confusion. De plus, les opérateurs amenés à transférer les chariots dans le sas de classe C sont en tenue de ville et aucune protection particulière n'est mise en place, ce qui constitue un facteur de contamination du sas classé C (BPF 2.16, 4.1, LD 1.43, LD 1.44 et LD 1.51).

**E.3 :** L'analyse de risque pour justifier la fréquence de nettoyage a pris en compte le niveau de contamination des zones mais la méthode de nettoyage des ZAC n'a pas été validée au regard du niveau de contamination (BPF LD 1.61 et LD 15.36).

**E.4 :** Les désinfectants sont désormais stériles mais aucune date limite d'utilisation après ouverture n'a été établie. Selon le pharmacien responsable, ceux-ci sont utilisés durant une semaine mais sans justification. Enfin, suite aux inspections, un sporicide a été acquis mais non encore utilisé (BPF LD 1.62).

### III.3.2 Préparation du matériel avant fabrication sous hotte à flux laminaire horizontal

Un préparateur à l'extérieur de la ZAC affiche sur la vitre donnant sur la salle de fabrication les instructions de fabrication de la série à venir et prépare la bouteille d'azote utilisée pour transférer les produits stériles vers la poche.

L'opérateur de la ZAC est chargé de l'installation de la ligne de répartition et de la préparation des seringues, de la perforation des bouchons des flacons de petit volume et de la disposition des ampoules nécessaires à la campagne de fabrication.

Une série correspond toujours à un seul hôpital.

Les opérateurs fabriquent toujours une série (ensemble de poches d'une même formule) avant de démarrer la fabrication de la suivante.

La désinfection des bouchons des flacons est réalisée en salle de fabrication à l'aide d'éthanol stérile avant leur admission dans la HFL.

### III.3.3 Répartition des poches NP

- répartition du gros volume

- opération de purge

- opération dite de « casse »

- homogénéisation manuelle de la poche NP,

- échantillonnage pour contrôle physico-chimique à l'aide de tubes secs et fermeture de l'orifice de prélèvement par le bouchon

- un clamage et un scellage de la poche NP finie puis une fermeture en vissant son embout luer lock avec un bouchon stérile sont réalisées.

La répartition étant réalisée selon un mode aseptique, des connexions considérées comme aseptiques sont effectuées (débouchage, purge, clamage). Ces opérations considérées à haut risque nécessitent un suivi particulier de l'environnement immédiat de la répartition (contrôle environnemental et contrôle microbiologique des gants par exemple).

Les inspecteurs ont observé une partie des opérations de répartition du mercredi 18 décembre 2013 réalisées par

**E.5 :** Durant la fabrication, il a été relevé que l'opérateur peut maintenir la poche à l'extérieur de la hotte durant une brève période (quelque secondes pour l'enlèvement du bouchon ou la purge de la poche par exemple). Il a également été relevé que contrairement à la procédure, l'opérateur ne se désinfecte pas systématiquement les mains avant de les réintroduire dans la hotte à flux laminaire (HFL) et notamment après avoir manipulé des sachets d'aiguilles dont la décontamination n'est pas réalisée, ce qui peut être une source de contamination (BPF LD 1.64 et LD 1.61).

### III.3.4 Pesée des poches NP

Selon le pharmacien responsable, la pesée des poches NP est réalisée sur chaque poche à la fin de la répartition de la formule.

### III.3.5 Fabrication de la poche témoin pour le test de stérilité

La fabrication de cette poche est réalisée au début, au milieu, aux trois-quarts et à la fin des activités de remplissage (cf. formulaire d'échantillonnage d'essai de stérilité en annexe 4).

### III.3.6 Mirage manuel

Les poches NP remplies sont ensuite sorties par le passe-plat (sas n°3) pour être mirées manuellement.

### III.3.7 Etiquetage

Une copie de la première planche d'étiquettes par type de formule est conservée dans le dossier de lot. Les étiquettes sont apposées après mirage puis après emballage.

### III.3.8 Suremballage

Deux types de d'emballage sont utilisés :

- emballage pour les poches NP supplémentées en vitamines et oligo-éléments ;
- emballage pour les poches NP simples. Ces emballages sont clippés.

Un suremballage autocollant est ensuite utilisé.

Les emballages ne garantissent pas la stérilité.

Un nettoyage des zones est ensuite réalisé : des modalités de nettoyages quotidiens, hebdomadaires et mensuels de la HFL, de la salle et des SAS ont été mises en place.

Un sporicide a été acquis mais non encore utilisé.

### III.4 Contrôle du produit fin

Les contrôles de la qualité réalisés sont les suivants :

- pesée individuelle des poches,
- contrôle visuel ou mirage (aspect du soluté, absence de fuite et d'accroc, vérification des fermetures notamment bouchon, clampage et scellage),
- contrôle ionique sur chaque poche (dosage du sodium et potassium),
- réalisation d'un test de stérilité par filtration sur membrane de la poche témoin du jour. Ce test est sous-traité au laboratoire ACM PHARMA (Bellegarde, 45). Cet établissement est un établissement pharmaceutique. Il bénéficie d'une autorisation d'ouverture (M07/186 en date du 11/10/2007).

### III.5 Contrôle d'environnement

Les contrôles d'environnement durant la fabrication sont les suivants :

- contrôle des différentiels de pression, de la température et de l'hygrométrie de la salle de fabrication,

- contrôle particulière durant toute la répartition,
- contrôle microbiologique dont les points de prélèvement sont décrits dans la procédure de « suivi microbiologique de la salle propre » référencée LM03.PR01.v01 (cf. annexe 5) et dans le document « localisation des points d'échantillonnage en routine » référencé LM03.DI01.v01 (cf. annexe 6),
- contrôle des empreintes de gants (5 doigts) pour chaque opérateur à la fin des opérations.

Les prélèvements microbiologiques sont transférés au laboratoire BIORIV situé à Courseulles sur Mer (14) pour y être incubés. En cas de besoin, une identification est réalisée par le laboratoire BIORIV à Douvres- la-Delivrande (14). Ces établissements ne sont pas des établissements pharmaceutiques. Un contrat existe. Ces établissements ont été inspectés dans le cadre de cette mission accident.

**E.6 :** Les spécifications pour le contrôle des gants appelés à être utilisés en classe A sont les spécifications prévues pour une évolution en classe B. Selon le pharmacien responsable, ceci est dû au fait que les opérateurs sont amenés à travailler en dehors de la HFL. L'établissement a par contre requis que toute contamination relevée fasse l'objet d'une identification (BPF LD 1.19).

**E.7 :** Les géloses radiostérilisées ensachées en triple sachet ont commencé à être utilisées à la mi 2013. Néanmoins, il n'y a pas de détermination régulière de la fertilité au regard notamment de l'exposition au flux laminaire et des conditions de transport (BPF 6.19).

### **III.5 Livraison**

Les poches sont stockées dans un réfrigérateur puis transportées par la société STEF entre 2 et 8 °C. Les poches sont accompagnées d'enregistreurs de température dénommés « bouton ». Chaque destinataire décharge le bouton et peut vérifier les conditions de transport.

**E.8 :** Les sondes du réfrigérateur de stockage des poches et les sondes « bouton » utilisés durant le transport des poches et l'étalon utilisé pour la vérification de la balance ne font toujours pas l'objet de vérification métrologique (BPF 3.34 et 3.41 /E.6 et E.7 partiel).

## **IV EXAMEN DU DOSSIER DE LOT**

### **IV.1 Modalités de commande**

*Commande du 28 novembre 2013*

Le 28 novembre 2013, le pharmacien du CH de Chambéry a adressé, par fax signé, deux commandes :

- à 11h27, une commande de 7 poches NP nominatives (5 poches semaine avec lipides et 2 poches weekend (sans lipides) pour l'enfant accompagnée de la prescription correspondante,

- à 13h53, une commande hebdomadaire de 28 poches NP accompagnée des formules validées :

- 10 formules 1 simples 400 ml (F1),
- 4 formules 1 avec vitamines et oligo-éléments 300 ml (F1 vitaminée),
- 6 formules 2 simples 300 ml (F2),
- 4 formules 2 avec vitamines et oligo-éléments 300 ml (F2 vitaminée),
- 4 formules 3 avec vitamines et oligo-éléments 300 ml (F3 vitaminée).

#### **IV.2 Préparation de l'ordre de fabrication (OF)**

La correspondance entre les formules et les ordres de fabrication édités par le logiciel ainsi que les quantités avancées pour la réalisation des OF ont été vérifiées et n'appellent pas de commentaire particulier.

#### **Nombre de poches NP fabriquées**

La quantité de poches NP fabriquées correspondait à la quantité commandée.

Le 28 novembre 2013, la PHARMACIE MARETTE a fabriqué 137 poches dont 35 poches pour le CH de Chambéry correspondant à une quantité de 7 poches de formule nominative et 28 poches de formule standard :

- 10 F1,
- 4 F1 vitaminée,
- 6 F2,
- 4 F2 vitaminée,
- 4 F3 vitaminée,

#### **Documents de saisies informatiques : formules saisies en volume :**

- Formule 1 simple 400 ml (F1) : préparation n° 14 et numéros d'ordonnancier 414476 à 414485 soit 10 poches ;
- Formule 1 avec vitamines et oligo-éléments 300 ml (F1 vit) : préparation n° 15 et numéros d'ordonnancier 414486 à 414489 soit 4 poches ;
- Formule 2 simples 300 ml (F2) préparation n° 16 et numéros d'ordonnancier 414490 à 414495 soit 6 poches ;
- Formule 2 avec vitamines et oligoéléments 300 ml (F2 vit) préparation n°16 et numéros d'ordonnancier 414496 à 414499 soit 4 poches ;
- Formules 3 avec vitamines et oligo-éléments 300 ml préparation n° 17 et numéros d'ordonnancier 414500 à 414 503 soit 4 poches.

Il convient de noter que les formules F2 simple et F2 Vit ont le même numéro de préparation (16). Pour l'ensemble des formules, les calculs informatiques ont été vérifiés avec les inspecteurs.

### **IV .3 Fabrication**

Le dossier de lot n'a pas pu éclairer sur l'enchaînement des fabrications. Une évaluation des tickets de pesée a été effectuée par les inspecteurs afin de déterminer un ordre basé sur la pesée des poches (cf. annexe 7). Un décalage de 1 heure a été relevé. Selon le pharmacien responsable, ceci est dû au passage à l'horaire d'hiver qui n'a pas été intégré dans l'imprimante.

Un enchaînement de fabrication, fourni par le pharmacien responsable le 27/12/13, correspond à l'enchaînement établi par les tickets de pesée pour le CH de Chambéry.

Les poids des poches NP sont conformes aux spécifications :

Aucune anomalie de fabrication n'a été relevée dans le dossier de lot.

### **Mirage**

Le mirage de chaque poche NP ainsi que les vérifications effectuées (aspect du soluté, recherche de fuite, recherche d'accroc et vérification des fermetures (bouchon, clamage, scellage)) ont été réalisés et enregistrés.

Ces opérations n'appellent pas de remarque particulière.

### **Etiquetage**

Une copie de la première planche des étiquettes utilisées est incluse dans le dossier de lot.

La date de péremption apposée sur les étiquettes a été vérifiée. Elle est établie :

- au 12 décembre 2013 soit - 14 jours pour les poches NP non supplémentées ;
- au 26 décembre 2013 pour les poches NP supplémentées soit 28 jours.

Les informations relatives à la stabilité des poches NP ont été discutées avec le pharmacien responsable.

### **IV .4 Libération de lot**

Un document synthétique dénommé « suivi de fabrication » dans le dossier de lot (listant les numéros des poches) indique que 137 poches ont été libérées pour les hôpitaux de :

Aucune poche n'a fait l'objet de destruction et aucune fiche de déviation en fabrication n'a été émise.

### **IV .5 Traçabilité des spécialités engagées le 28 novembre 2013**

Les spécialités ne sont pas enregistrées au fur et à mesure de leur utilisation mais sont répertoriées dans le système lors de leur réception. Durant la fabrication, le logiciel édite une

liste par défaut et en cas de changement, il est prévu de le noter dans un cahier et de retirer le reliquat pour éviter toute erreur de traçabilité.

Les inspecteurs ont évalué la correspondance entre les lots de spécialités engagées et les lots disponibles dans le magasin.

Des incohérences relatives aux numéros de lots ont été relevées et l'analyse de la liste éditée et accompagnant le dossier de lot a montré des erreurs de saisie. Ainsi, le numéro de lot du [redacted] est le [redacted] et non le [redacted], le glucose 30% en cours est le lot [redacted] au lieu du lot [redacted], le NaCl 20% en cours est le lot [redacted] au lieu du lot [redacted].

Le matériel en contact avec le produit n'était pas enregistré à chaque utilisation.

A la demande des inspecteurs, une liste des spécialités et matériels engagés a été établie durant l'inspection puis consolidée à postériori (cf. annexe 8).

#### Test d'intégrité du filtre d'azote

Le résultat du point de bulle réalisé le 28 novembre 2013 est conforme.

#### Personnel : Registre d'entrée et sortie et nettoyage de la salle

Le certificat de conformité des combinaisons [redacted] » stériles (lot de stérilisation 071013) accompagné du certificat d'irradiation correspondant et utilisées pour la fabrication du 28 novembre 2013 a été présenté. La dose d'irradiation est de 25 KGray mais les tenues ne sont plus emballées sous vide.

Le registre montre que la séance de travail a été continuée le 28 novembre 2013 jusqu'à 15 heures. Ce registre montre que [redacted] a accédé à la zone à 12h25 et a réalisé la fabrication l'après-midi ainsi que le nettoyage.

Le registre montre également que [redacted] a accédé l'après-midi à la zone. Ses activités n'ont pas été clairement établies.

Le registre n'est par ailleurs pas complet pour cette journée. Ainsi, l'opérateur [redacted] ayant réalisé des fabrications (le matin) n'est pas noté dans le registre.

**E.9 :** Le registre entrée/sortie de la ZAC n'est pas correctement tenu. Plusieurs données sont apparues manquantes. Ainsi, l'opérateur [redacted] ayant réalisé des préparations ce jour, selon le dossier de lot, n'était pas enregistré. De plus, ce registre ne fait pas l'objet de vérification régulière, ce qui ne permet pas d'éviter les dérives notamment au regard du nombre maximal de personnes autorisées (BPF LD 1.36 et 4.1).

#### IV .6 Contrôle de la qualité

Les contrôles ioniques (sodium et potassium) sont conformes aux spécifications mais contrairement aux engagements pris par le pharmacien responsable, le contrôle de l'osmolalité n'a pas été réalisé le 28 novembre 2013 en raison d'une rupture de consommables.

Les données pour l'ensemble des contrôles effectués sont enregistrées.

Une copie du rapport de l'essai de stérilité n°0000159021 édité par ACM PHARMA daté du 19 décembre 2013 correspondant au contrôle de stérilité de la poche de mélange nutritif témoin 975 g n° d'ordonnancier 414343 produite le 28 novembre a été remise le jour de l'inspection. Il n'a pas été détecté de microorganismes (cf. annexe 9).

Il est noté que les étapes de constitution de la poche témoin ne sont pas enregistrées dans le dossier de lot et que le test de stérilité n'a pas été réalisé rapidement. Sur ce dernier point, la poche témoin a été reçue au laboratoire ACM le 2 décembre 2013, son contenu filtré et incubé 3 jours plus tard, soit le 5 décembre 2013.

#### **IV.6 Gestion de l'environnement**

##### **Comptage particulaire**

Les résultats des comptages particuliers de la journée du 28 novembre 2013 ont été revus et n'appellent pas de remarque particulière (cf. annexe 10).

##### **Température**

Les courbes de température enregistrées en continu dans la salle propre et correspondant à la période du 4 octobre au 28 novembre 2013 ont été présentées. Celles-ci n'appellent pas de remarque particulière (cf. annexe 11).

##### **Pression et humidité relatives**

Les relevés des différentiels de pression mesurés au repos et en activité pour les locaux de la ZAC sont conformes (cf. annexe 12).

L'hygrométrie relative mesurée dans la salle propre en activité est conforme à la spécification.

##### **Suivi environnemental microbiologique de la salle propre durant la journée du 28 novembre 2013**

La procédure de suivi microbiologique référencée LM03.PR01.v01 (cf. annexe 5) y compris la localisation des points d'échantillonnage en routine référencée LM03.DI01.v01 (cf. annexe 6) ont été examinées. Celle-ci prévoit notamment pour les gants une limite d'alerte à 3 CFU par gant et une limite d'action à 5 CFU par gant, compte tenu de l'activité des opérateurs dans la zone et sous la HFL. Elle prévoit également que toute contamination est identifiée.

26 échantillons (air, surface, gants) ont été prélevés.

Le rapport correspondant à la journée du 28 novembre 2013 a été présenté. La localisation et la fréquence des prélèvements sont en adéquation avec la procédure.

**E.10 :** Les prélèvements effectués pour le contrôle des gants de l'opérateur ainsi que les résultats montrent qu'ils ont été réalisés durant la journée et non en fin de journée. Ces contrôles ne couvrent pas l'activité de l'opérateur durant l'après-midi notamment en cas de réalisation d'activité critique (BPF LD 1.18 et LD 1.19).

### Tendance de l'environnement

Les résultats obtenus après dénombrement et caractérisation (communiqués par la société BIORIV) sont enregistrés informatiquement à l'aide d'un tableur capable de restituer les données sous forme de graphiques de tendance revus par le responsable assurance qualité. Les données ont été examinées. Des incohérences entre les données brutes enregistrées lors de la lecture par [redacted] de la société BIORIV, leur transcription sur le rapport type et la transcription finale dans le tableur Excel par l'établissement Marette ont été notées (cf. annexe 13 établie par les inspecteurs).

**E.11 : Ecart majeur** La transcription des résultats microbiologiques dans le tableur Excel ne fait pas l'objet d'une vérification lors de leur saisie, ce qui a occasionné des erreurs et ne permet pas à l'assurance qualité de prendre les actions nécessaires au regard de la tendance le cas échéant (BPF LD 11.9, LD 11.20 et 4.9).

L'analyse des tendances montre que les opérateurs [redacted] et [redacted] présentaient des contaminations de gants répétées et pouvant être conséquentes. Il a été toutefois constaté une amélioration générale des résultats sur le deuxième semestre. Cette amélioration est due selon le pharmacien responsable à :

- la mise en place de la politique de désinfection répétée des gants,
- la sensibilisation au respect de la durée de contact entre le désinfectant et les produits ou les sachets de poches / matériels,
- l'achat et la mise en place de géloses radiostérilisées plus facilement manipulables.

Une contamination sur une gélose de contact hors tendance a été relevée pour le sas classé C (22 UFC) le 27 novembre 2013.

Des contaminations sporadiques des gants sont également observées.

**E.12 : Ecart majeur** Il n'y a toujours pas de procédure décrivant les actions à réaliser en cas de dépassement des niveaux d'alerte et d'action pour les niveaux de contamination microbiologique ou particulaire. Ainsi, selon le pharmacien responsable, aucune anomalie n'a été relevée depuis le 7 août 2013. Néanmoins, l'analyse des résultats bruts des contaminations d'environnement montre qu'à plusieurs reprises, des résultats dépassant le niveau d'alerte voire le niveau d'action n'ont pas fait l'objet d'enregistrement ni de traitement notamment après l'expédition des poches (BPF LD 1.20/ E.1 partiel et E.13).

D'autres écarts relatifs au respect des bonnes pratiques de fabrication ont été relevés :

### ASPECT REGLEMENTAIRE

**E.13 :** La société Marette réalise des préparations hospitalières au profit des pharmacies à usage intérieur. Comme dans le cas de Chambéry des formules non nominatives sont commandées par la PUI du CH et sont réalisées et livrées par la société Marette.

Aucune déclaration relative aux préparations hospitalières réalisées et notamment les formules préparées n'a été effectuée par la société Marette dans l'état des lieux (CSP R.5124-46 et arrêté du 29 mars 2011).

## LOCAUX ET MATERIELS

**E.14 :** L'intégrité des filtres haute efficacité (HEPA), alimentant les zones classées A et B est toujours réalisée sur un rythme annuel au lieu d'un rythme semestriel (BPF LD 1.3 et PIC/S PI 032-2, 8 January 2010 interpretation of most important changes for the manufacture of sterile medicinal products/E.8).

### *Systèmes informatisés*

**E.15 :** Le logiciel de détermination des volumes en ml au regard des commandes formulées notamment en mmol n'a toujours pas fait l'objet de validation, ce qui ne permet pas de s'assurer de la justesse des ordres de fabrication pour les opérateurs. Par ailleurs, il n'y a toujours pas de procédure décrivant les modalités de sauvegarde des données de fabrication ou de leur récupération. (BPF LD 11.2, LD 11.14, 15 et 16, 4.9/E.9 et **E.10 partiel**).

**E.16 :** Lors de la saisie des formules en mmol permettant notamment l'émission d'instructions de fabrication ou la création des étiquettes, aucune vérification de l'introduction de ces données n'est réalisée, ce qui n'est pas satisfaisant (BPF LD 11.9, 5.38 /**E.18, E.22**).

## DOCUMENTATION

**E.17 : Ecart majeur** Les lots de spécialités engagées durant la production ne sont pas relevés systématiquement. Selon le pharmacien responsable, les lots sont introduits dans le système lors de la réception et ceux-ci sont listés par le système « par défaut ». En cas de changement de lot, une information est notée dans le cahier de suivi et les reliquats de lot sont retirés du préparatoire mais aucune instruction ne détaille cette démarche et aucune information n'est enregistrée lors de cette réalisation dans le dossier de lot. Par ailleurs, le matériel engagé dans la production notamment le matériel amené à être en contact avec le produit (aiguille, ligne) ne fait pas l'objet d'une traçabilité, ce qui ne permet pas de réaliser facilement une investigation le cas échéant (BPF 4.1 et 4.17).

**E.18 :** Lors du relevé des pressions de colmatage des filtres (CTA, HFL...), aucune spécification n'est disponible pour permettre la vérification (BPF 4.15d).

**E.19 :** Durant la fabrication, l'établissement réalise la pesée brute de la poche (une spécification est établie en fonction des quantités mises en œuvre) mais la spécification prévoit une fourchette de du poids théorique (une différence de est ainsi tolérée pour un poids de ), ce qui n'est pas suffisant pour repérer une erreur de préparation lors de l'ajout des spécialités (BPF 4.11c, 4.17, 5.39 /**E.22 partiel**).

## PRODUCTION

### *Prévention des contaminations croisées pendant la fabrication*

**E.20 :** L'établissement peut utiliser la ligne pédiatrique pour alimenter les poches pour adultes. L'enchaînement des spécialités de grand volume provoque, selon le pharmacien responsable, un rinçage mais aucune analyse n'a été présentée pour s'assurer que les modalités mises en place évitent tout risque de contamination croisée (BPF 5.18 et 5.19).

## *Validation*

**E.21 : Ecart majeur** L'établissement n'a toujours pas justifié les durées de conservation proposées aux hôpitaux (14 jours pour les formules binaires avec oligoéléments et 28 jours pour les formules binaires sans oligoéléments). Une compilation de documents a été présentée mais aucun protocole de traitement n'a été fourni. Par ailleurs, le document communiqué durant l'inspection comme justification n'est pas à l'entête de la PHARMACIE MARETTE et n'a fait l'objet ni de vérification ni d'approbation (BPF 5.21, 5.22, 4.3 et 6.24/E.16).

## *Opérations de fabrication : produits intermédiaires et vrac*

**E.22 : Ecart majeur** Après la fabrication et contrairement aux engagements du pharmacien responsable, la réconciliation entre les quantités engagées et les quantités consommées n'est toujours pas réalisée. Ainsi, suite à la dernière inspection, l'établissement a décidé de comptabiliser les seuls contenants non entamés (en général 0) ce qui ne permet pas de réaliser une réconciliation et de détecter toute erreur ou inversion (BPF 5.39 et 5.9/ E.20 partiel).

**E.23 :** Le pharmacien responsable réalise ses activités seul le matin (à 4 ou 6 heures du matin), ce qui ne permet pas de s'assurer du respect des procédures de préparation des produits et leur décontamination à travers le passe-plat (un opérateur à l'extérieur doit alimenter l'opérateur chargé de la répartition en produit). Selon le pharmacien, les produits nécessaires sont avancés dans la ZAC de classe B la veille contrairement aux instructions. Ceci ne permet pas de s'assurer que les instructions sont respectées à tout moment (BPF 5.10 et 4.1).

## *Opérations de conditionnement*

**E.24 :** L'étiquetage des poches et des suremballages est réalisé après le mirage mais cette opération n'est pas enregistrée pour démontrer la concordance entre la poche et son étiquette (BPF 5.51 et 4.18).

## CONTROLE DE QUALITE

### *Contrôle physico-chimique*

**E.25 :** Suite à la rupture de consommables, l'établissement ne réalisait pas la détermination de l'osmolalité et aucune mesure n'a été mise en place pour gérer cette rupture. Par ailleurs, les poches de nutrition parentérale continuaient à mentionner l'osmolalité calculée par le logiciel qui ne fait l'objet d'aucun contrôle ce qui n'est pas satisfaisant (BPF 6.18, 6.16 et 1.3 VI).

**E.26 :** L'azote acquis sous forme d'obus ne fait pas l'objet d'identification à réception. Seul le certificat fourni par le fabricant est considéré, ce qui n'est pas suffisant. Par ailleurs, il n'y a pas d'audit du fabricant d'azote pour s'assurer notamment des conditions de contrôle de la qualité (BPF LD 8.4, 5.25 et 5.26).

## Contrôle microbiologique

**E.27 :** L'établissement a prévu une formule type de molécules basée principalement sur la fréquence de consommation des spécialités afin de faciliter la fabrication de la « poche type » destinée au test de stérilité. Cette formule ne prend pas en compte la vulnérabilité des matières au risque de contamination. Par ailleurs, il a été relevé à plusieurs reprises que réalise des activités de répartition très tôt le matin à 4 ou 6 heures ce qui constitue une rupture dans la continuité de la répartition (entre 1 et 2 heures voir 2h30). Ceci ne permet pas de s'assurer de la continuité de l'activité, paramètre essentiel dans la définition du lot au regard des fabrications et à la base de la détermination de l'étendue du prélèvement pour le test de stérilité. Enfin, les prélèvements réalisés pour le test de stérilité ne font pas l'objet d'enregistrement, ce qui ne permet pas de vérifier l'enchaînement (BPF LD 1.127 et Ph Eur 2.6.12).

### FABRICATION ET ANALYSE EN SOUS-TRAITANCE

**E.28 :** L'établissement réalise les prélèvements microbiologiques effectués lors de la répartition et sous-traite l'incubation, la lecture et la détermination des organismes identifiés à la société Bioriv. Cette société ) dispose d'établissements localisés à Courseulles-sur-Mer, Douvres-La Délivrande et Ouistreham. Un cahier des charges existe mais celui-ci ne décrit pas la localisation des opérations d'incubation et de lecture/identification. Le pharmacien responsable a ainsi déclaré que l'incubation était réalisée dans l'établissement de Douvres-la Délivrande, ce qui n'était pas exact (l'établissement de Douvres-la-Délivrande réalisant uniquement les identifications). Les inspecteurs ont aussi relevé que l'incubation était réalisée à Courseulles-sur-Mer et que l'incubation et la lecture des poches réparties dans le cadre de test de répartition aseptique étaient réalisées à Ouistreham. Le cahier des charges ne prévoit pas la constitution de souchier afin de suivre notamment les contaminations répétées et de s'assurer de l'efficacité des désinfectants sur celles-ci. Par ailleurs, pour la surveillance de l'environnement, il est prévu, sans justification, que les géloses soient incubées à 30-35°C durant 48 h puis en l'absence de pousse à 20-25 °C pendant 72 h. Enfin, aucun audit n'a été réalisé pour vérifier les conditions de mise en œuvre des analyses (BPF 7.1, 7.3).

**E.29 :** Les poches sont stockées dans un réfrigérateur puis transportées par la société STEF entre 2 et 8 °C. Aucun cahier des charges techniques n'est disponible et aucun audit ne permet de s'assurer du respect des conditions de transport et de stockage durant la nuit (rupture de charge) notamment pour les poches à destination de l'hôpital de Chambéry (BPF 7.1, 7.3 et 1.2III).

### AUTO-INSPECTION

**E.30 : Ecart majeur** Contrairement aux engagements du pharmacien responsable, aucune auto-inspection n'a été réalisée sur le site depuis la dernière inspection système. Seule une procédure a été établie, ce qui n'est pas satisfaisant notamment au regard de la gestuelle des opérateurs et des relevés de contaminations sporadiques. La mise en place de formation consécutive au constat de contaminations sporadiques par exemple sans avoir évalué l'ensemble des conditions de fabrication n'est pas suffisante (BPF 9.2 /E.30, E.24)

## **LISTE DES ANNEXES**

- Annexe 1 : appel d'offre 2011-2012-2013 =catalogue des besoins et maquette du bon de commande
- Annexe 2 : fabrication des poches de nutrition parentérale PR05.PR01.v01
- Annexe 3 : décontamination et transfert d'articles en salle propre LM08.MO01.v01
- Annexe 4 : formulaire d'échantillonnage pour essai de stérilité
- Annexe 5 : suivi microbiologique de la salle propre
- Annexe 6 : localisation des points d'échantillonnage en routine LM03.DI01.v01
- Annexe 7 : enchainement de préparation du 28 novembre 2013
- Annexe 8 : liste des matières premières et consommables utilisés le 28 novembre 2013 consolidée au 27 décembre 2013
- Annexe 9 : rapport d'essais n° 0000159021 ACM PHARMA
- Annexe 10 : données brutes surveillance particulière journée du 28 novembre 2013
- Annexe 11 : relevé de température du 28 novembre 2013
- Annexe 12 : contrôles en salle propre : pression et humidité relatives du 28 novembre 2013
- Annexe 13 : comparaison des résultats de suivi microbiologique de la salle propre BIORIV/PHARMACIE MARETTE

## **SYNTHESE ET CONCLUSIONS**

### **Correction des écarts de l'inspection d'août 2012**

L'inspection a permis de constater que sur les 30 écarts relevés lors de l'inspection d'août 2012, 5 écarts ont été partiellement corrigés (E.1, E.7, E.10, E.20 et E.22), 7 écarts n'ont pas été corrigés (E.6, E.8, E.9, E.13, E.16, E.18, et E.30) dont 2 majeurs (E.16 et E.30), ce qui n'est pas satisfaisant.

### **Examen du dossier de lot**

Le dossier de lot n'a pas permis d'identifier d'anomalie à l'exception de la non-réalisation du test d'osmolalité (cf. E.25).

### **Risque de contamination**

Les investigations conduites lors de cette inspection n'ont pas permis de déterminer l'origine du défaut qualité. Des écarts aux BPF ont néanmoins été relevés. Ceux-ci peuvent notamment avoir un impact sur le niveau de contamination des articles (spécialités et matériels utilisés) ou constituer un risque de contamination : voir à ce titre les écarts E.1 à E.12 dont deux sont classés majeur :

- L'écart E.11 relatif à l'enregistrement des données microbiologiques,
- L'écart E.12 relatif à la politique de surveillance de l'environnement.

La combinaison des écarts E.5 et E.10 relatifs à la gestion des risques de contamination est considérée comme majeur.

Aucune dérive majeure n'a néanmoins été relevée et les données de l'environnement du 28 novembre 2013 n'ont pas décelé d'anomalie particulière.

Aucun prélèvement n'a été réalisé au cours de cette inspection.

### **Conformité des opérations réalisées**

D'autres écarts (E.13 à E.30) ont été relevés. Aucun n'est critique et 4 sont classés comme majeur. Il s'agit des écarts :

- E.17 relatif à la traçabilité des lots de spécialités engagées,
- E.21 relatif à l'absence de justification des durées de stabilité,
- E.22 relatif à l'absence de réconciliation entre les quantités engagées et consommées,
- E.30 relatif aux auto-inspections.

Ces écarts doivent être corrigés dans les meilleurs délais et un plan d'actions devra également être proposé pour corriger les autres écarts relevés afin de satisfaire aux dispositions prévues par les référentiels en vigueur.

Inspecteurs de l'Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

**Date :** 8 janvier 2014

**Signatures :**



**LABORATOIRE MARETTE**

Nutrition parentérale

1, rue Amiral-Robert - 14470 COURSEULLES

Tél. :

2014012700317  
IPPLF

C2  
73FP315

**ANSM**

**Direction de l'inspection**

**Pôle inspection des produits pharmaceutiques et lutte contre les fraudes**

**143/147 bd Anatole France**

**93285 Saint-Denis Cedex**

Courseulles-s-Mer, le 27/01/2014

Madame,

Suite à l'étude des deux rapports d'inspection que vous m'avez adressés les 08 et 10 janvier 2014, veuillez trouver ci-après nos réponses aux écarts constatés lors des inspections de notre unité de fabrication de poches de nutrition parentérale qui ont eu lieu les 17, 18, 19 décembre 2013 ainsi que les 06 et 07 janvier 2014.

Comme vous pourrez le constater dans ce qui suit, nous n'avons pas précisé de délais de mise en œuvre des mesures correctives. En effet, l'intégralité de notre documentation qui couvre les trois dernières années d'activité ainsi que notre salle de fabrication ont été mis sous scellés depuis le début de l'enquête relative aux décès des nourrissons au CH de Chambéry. A ce jour, nous ne connaissons pas les intentions des autorités, aucune date de retrait des scellés ne nous ayant été communiquée.

Par conséquent, nous ne sommes pas en mesure d'établir de délais actuellement. Nous vous transmettrons ultérieurement un plan d'action d'amélioration accompagné de délais précis dès qu'une date nous sera communiquée formellement par les autorités compétentes.

Vous en souhaitant bonne réception, veuillez agréer, Madame, l'expression de mes salutations distinguées.

Pharmacien Responsable

Page 1 sur 6

Pharmacie MARETTE - Nutrition Parentérale

*T. Le Corre*

*Courrier recommandé avec AR.*



## **REPONSES AUX ECARTS RELEVES**

**Rapport ANSM du 08/01/2014 : inspection des 17, 18 et 19 décembre 2013**

**Réf. : C1 - 13IPP315 (2014010900002)**

### **E1**

Des prélèvements (gélouses contact) seront effectués sur les flacons décontaminés stockés dans le sas 1 selon un plan de prélèvement prenant en compte :

- Le produit de décontamination utilisé
- Le délai de stockage des flacons décontaminés
- La position de stockage des flacons décontaminés
- L'opérateur qui a procédé à la décontamination des flacons

Les sachets individuels de seringues et aiguilles seront dorénavant décontaminés.

### **E2**

La procédure d'habillage pour accéder en ZAC sera réactualisée en précisant le type de dessous acceptés avant l'habillage pour l'activité en ZAC.

Par ailleurs, un habillage spécifique aux opérateurs chargés de transférer les chariots dans le sas 1 sera étudié et mis en place.

### **E3**

Depuis décembre 2012, des prélèvements de surface de la hotte et de la salle de fabrication sont effectués quotidiennement après nettoyage selon un plan d'échantillonnage défini (décrits dans procédure référencée M03.PRO1.v01). Les données enregistrées vont être compulsées afin de valider notre méthode de nettoyage.

### **E4**

La procédure décrivant le nettoyage et l'utilisation des produits stériles précisera une date limite d'utilisation après ouverture. L'utilisation du produit sporicide sera par ailleurs précisée, notamment en termes de fréquence, délai de contact et d'alternance d'utilisation avec les autres produits détergent-désinfectants.

### **E5 (majeur, combiné à E10)**

Nous allons procéder à des sessions de rappel de formation (formalisées) de tous les opérateurs habilités à fabriquer en ZAC, notamment concernant la désinfection des gants et les techniques de manipulation des produits sous la hotte.

### **E6**

Les spécifications pour le contrôle des gants des opérateurs vont être désormais définies selon une activité de classe A (réactualisation de la procédure de surveillance microbiologique).

### **E7**

Nous allons planifier le contrôle de la fertilité des gélouses utilisées dans le cadre de notre surveillance microbiologique de l'environnement. La fréquence de ce contrôle va être étudiée.

### **E8**

Les sondes boutons ainsi que la masse étalon utilisée pour la vérification de notre balance vont faire l'objet de vérifications métrologiques.

**E9**

Nous allons procéder à de nouvelles sensibilisation des opérateurs vis-à-vis du registre d'entrée / sortie de la ZAC. Nous vérifierons par ailleurs quotidiennement les données enregistrées.

**E10 (majeur, combiné à E5)**

Les empreintes des gants des opérateurs seront vérifiées avant chaque changement de gants et à la fin de leur activité de fabrication (réactualisation de la procédure de surveillance microbiologique).

**E11 (majeur)**

La transcription des résultats microbiologiques dans le tableur Excel au regard des données brutes enregistrées par BIORIV va être vérifiée depuis le 01 janvier 2013 afin de corriger les éventuelles erreurs de saisies.

Par ailleurs, la vérification mensuelle par le Responsable assurance qualité des transcriptions des résultats microbiologiques dans le tableur Excel va être mise en place.

**E12 (majeur)**

Une procédure décrivant les actions à réaliser en cas de dépassement des niveaux d'alerte et d'action pour les niveaux de contamination microbiologique ou particulaire va être étudiée et mise en œuvre.

**E13**

L'état des lieux adressé à l'ANSM comportera désormais la liste des préparations hospitalières réalisées pour le compte des clients donneur d'ordres de la pharmacie Marette.

**E14**

L'intégrité des filtres HEPA alimentant les zones de classes A et B sera désormais vérifiée tous les 6 mois conformément aux recommandations du PIC/S PI032-2 (08/01/2010).

**E15**

Nous allons procéder à la validation des calculs des volumes effectués par le logiciel au regard des formules de nutrition parentérale saisies. Une procédure de validation du logiciel définissant notamment les différents intervenants, la planification et la méthodologie à mettre en œuvre, l'enregistrement des résultats, va au préalable être élaborée. Les essais seront ensuite effectués sur au minimum 30 lots (30 formules) de manière rétrospective, en considérant les différents types de formulation et ingrédients saisis. L'intégralité des essais seront soumis à l'approbation finale du Responsable de la pharmacie Marette pour validation du logiciel.

**E16**

Depuis l'inspection des 17, 18 et 19 décembre 2013, toutes les saisies des formules sont vérifiées avant l'émission des instructions de fabrication et des étiquettes. Ce contrôle est formalisé sur chaque tableau de fabrication.

**E17 (majeur)**

Un mode opératoire décrivant la gestion des lots des matières premières et consommables utilisés pour la fabrication des poches de nutrition parentérale va être rédigé. La traçabilité et l'engagement de ces articles sera tracé plus précisément, y compris les reliquats de lots retirés en cas de changement. Ces informations seront ajoutées au dossier de lot.

**E18**

Nous allons établir des spécifications relatives aux pressions de colmatage des filtres HEPA, données qui apparaitront dans le document de suivi (log book).

**E19**

Nous allons étudier la possibilité de réviser la spécification (diminution de l'écart actuel de par rapport au poids théorique) appliquée aux poids des poches fabriquées afin d'augmenter la stabilité de ce contrôle qualité.

**E20**

Nous nous engageons à n'utiliser que les lignes dédiées pour chaque type de fabrication, à savoir la ligne « adulte » pour des volumes de poche  $\geq 1500,00\text{ml}$  et la ligne « enfant » pour des volumes de poche  $< 1500,00\text{ml}$ .

**E21 (majeur)**

L'étude bibliographique relative à la stabilité va être formalisée et donnera lieu à la rédaction d'un rapport officiel vérifié et approuvé.

**E22 (majeur)**

Avant chaque nouvelle séquence de fabrication, un inventaire exhaustif (flacons restant non entamés, volumes restant par flacon engagé lors de la dernière fabrication) sera effectué par l'opérateur en ZAC afin de réaliser la réconciliation. L'enregistrement de ces données sera effectué par un intervenant extérieur selon les informations communiquées par l'opérateur en ZAC à l'issu de cet inventaire.

**E23**

Nous allons réorganiser les journées de fabrication de manière à ce que le pharmacien Responsable ne réalise plus seul les préparations le matin sans qu'aucun contrôle par un intervenant extérieur ne soit possible.

**E24**

L'opération d'étiquetage et de suremballage des poches sera enregistrée sur le formulaire de mirage visuel des poches qui sera réactualisé.

**E25**

Le logiciel ne calcule pas l'osmolalité théorique des formules, cette valeur ne pouvant être déterminée par le calcul. L'étiquette comporte uniquement la valeur d'osmolarité théorique, ce qui permet d'orienter les utilisateurs sur le mode d'administration du mélange nutritif chez le patient (voie périphérique ou centrale).

Des mesures seront prises afin de gérer les risques éventuels de rupture de stock en consommables (établissement d'un seuil minimum de stock engageant une nouvelle commande, relance systématique des fournisseurs, vérification par une personne nommée formellement).

**E26**

L'identification de chaque nouveau lot d'azote sera effectuée et enregistrée à leur réception. Par ailleurs, nous allons étudier avec le fournisseur la possibilité d'auditer leur site de production et de contrôle.

**E27**

La formule type qui a été établie pour la fabrication de la poche témoin destinée au test de stérilité comporte trois éléments engagés quotidiennement pour la fabrication des poches de nutrition, du glucose, du (soluté de protéines) et de l'eau pour préparation injectable. Hormis les solutés glucosés, nos recherches bibliographiques ne nous ont pas permis jusqu'à présent de déterminer quelle spécialité présente la plus grande vulnérabilité au risque de contamination microbiologique.



Nous allons par conséquent procéder à une nouvelle revue bibliographique afin de déterminer si les solutés choisis sont adaptés aux essais de stérilité, les données collectées compléteront notre dossier « Détermination d'une formule type représentant la poche témoin » du 29 décembre 2010.

Concernant l'activité de répartition de \_\_\_\_\_ matin, nous réorganiserons les journées de manière à ce qu'il n'y ait pas de rupture dans la fabrication, \_\_\_\_\_ ne fabriquant plus seul le matin (réponse à E23).

Enfin, la fabrication de la poche témoin en 4 séquences sera désormais tracée à l'aide d'un ticket de poids (1 pesée de la poche témoin en cours de constitution à la fin de chaque séquence). Ainsi, l'horaire de chaque séquence sera imprimé sur un ticket.

#### **E28**

Nous allons procéder à la rédaction d'un nouveau cahier des charges à l'intention du laboratoire BIORIV afin de préciser les activités et leur lieu d'exécution. Ce cahier des charges prendra en compte les éléments soumis par les inspecteurs de l'ANSM, établissement d'une souchothèque des contaminants microbiologiques identifiés dans la ZAC Marette, températures d'incubation des géloses, format de rapport d'essais, délais d'exécution et de rendu de résultats, etc...

Une fois constitué et validé par les deux parties, un audit sera planifié afin de vérifier si les conditions de mise en œuvre des activités d'analyse microbiologique sont respectées.

#### **E29**

Nous allons procéder à la rédaction d'un contrat avec la société STEF en précisant notamment nos spécifications liées au transport et au stockage des poches de nutrition parentérale.

Une fois constitué et validé par les deux parties, un audit sera planifié afin de vérifier si les conditions définies sont respectées.

#### **E30**

Nous allons mettre en œuvre notre procédure d'audit qualité (DG.PR01.v01) en planifiant pour l'année 2014 nos programmes d'audit interne (programme enregistré dans le format « plan d'audit annuel »).



**Courseulles-s-Mer  
Le 27 janvier 2014**

**Pharmacien Responsable**

**Direction de l'Inspection****Pôle Inspection des Produits Pharmaceutiques et  
Lutte contre les Fraudes**

Télécopie :

**RAPPORT D'ENQUETE FINAL****1. Etablissement : PHARMACIE MARETTE****2. Adresse :** 1, rue Amiral Robert  
14 470 COURSEULLES SUR MER**3. Noms des inspecteurs :****4. Dates de l'inspection :** 17, 18, 19 décembre 2013**5. Champ de l'inspection (mission référencée : 13IPP315) :**

Cette inspection intervient à la suite du signalement reçu le 16 décembre 2013 à l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) du décès par choc septique à l'hôpital de Chambéry de 3 nouveau-nés et de l'admission en réanimation d'un quatrième. Les enfants ayant reçu des poches de nutrition parentérale supplémentées en vitamines et oligo-éléments fabriquées par la « PHARMACIE MARETTE », l'inspection a permis d'étudier :

- les conditions de fabrication des poches de nutrition parentérales fabriquées notamment le 28 novembre 2013, y compris tous les contrôles effectués aux différents stades ;
- la traçabilité amont/aval en relation avec les poches fabriquées ;
- la gestion de toute anomalie ou signalement relatif à la qualité des poches fabriquées.

**6. Résumé des principales étapes de l'inspection**

- Envoi du rapport d'inspection : 8 janvier 2014
- Réception des réponses de l'établissement : 28 janvier 2014
- Préparation du rapport résumé final : 28 janvier 2014

## 7. Liste des écarts et appréciation par les inspecteurs des réponses du pharmacien responsable de l'établissement.

### Préambule

Les inspecteurs relèvent l'absence de tout délai pour la mise en œuvre des actions dû notamment à la mise en place des scellés par les autorités judiciaires.

Cette absence de délais ne permet pas d'identifier une date à partir de laquelle une inspection pourrait être planifiée en vue de vérifier la mise en œuvre effective des actions correctives proposées. Cette inspection reste un préalable à tout avis technique sur le rétablissement de conditions de fabrication satisfaisantes.

### Procédé de fabrication

E.1 : Aucune évaluation du risque de contamination durant le stockage dans le sas n°1 classé C n'a été réalisée. Par ailleurs, les sachets individuels des aiguilles/seringues ne font l'objet d'aucune décontamination actuellement, ce qui ne permet pas de limiter le risque de contamination de la salle classée B (BPF LD 1.3, LD 1.19 et LD 1.64).

→ Réponse notée quant à la réalisation des prélèvements. Une démarche de gestion du risque devra être réalisée. L'obtention de résultats microbiologiques satisfaisants n'est pas suffisante.

E.2 : La procédure d'habillage pour accéder à la ZAC prévoit que l'opérateur retire les vêtements de ville « de telle façon qu'il se sente à l'aise » sans préciser l'interdiction de tenue de ville. Cette formulation peut être source de confusion. De plus, les opérateurs amenés à transférer les chariots dans le sas de classe C sont en tenue de ville et aucune protection particulière n'est mise en place, ce qui constitue un facteur de contamination du sas classé C (BPF 2.16, 4.1, LD 1.43, LD 1.44 et LD 1.51).

→ Ecart maintenu. L'habillage n'est pas suffisant en l'absence d'une démarche d'habilitation des opérateurs devant transférer les produits.

E.3 : L'analyse de risque pour justifier la fréquence de nettoyage a pris en compte le niveau de contamination des zones mais la méthode de nettoyage des ZAC n'a pas été validée au regard du niveau de contamination (BPF LD 1.61 et LD 15.36).

→ Réponse notée. Il est rappelé que la validation de la méthode de nettoyage doit prendre en compte les niveaux de contamination avant et après nettoyage. Par ailleurs, toute validation doit faire l'objet d'un protocole, justifiant notamment le champ de celle-ci.

E.4 : Les désinfectants sont désormais stériles mais aucune date limite d'utilisation après ouverture n'a été établie. Selon le pharmacien responsable, ceux-ci sont utilisés durant une semaine mais sans justification. Enfin, suite aux inspections, un sporicide a été acquis mais non encore utilisé (BPF LD 1.62).

→ Ecart partiellement maintenu. La durée limite d'utilisation doit être basée sur des études démontrant le maintien de la stérilité.

### Répartition des poches NP

E.5 : Durant la fabrication, il a été relevé que l'opérateur peut maintenir la poche à l'extérieur de la hotte durant une brève période (quelque secondes pour l'enlèvement du bouchon ou la purge de la poche par exemple). Il a également été relevé que contrairement à la procédure, l'opérateur ne se désinfecte pas systématiquement les mains avant de les réintroduire dans la hotte à flux laminaire (HFL) et notamment après avoir manipulé des sachets d'aiguilles dont la décontamination n'est pas réalisée, ce qui peut être une source de contamination (BPF LD 1.64 et LD 1.61).

→ Réponse satisfaisante. Une attention particulière doit être apportée à l'évaluation de cette formation.

### Contrôle d'environnement

E.6 : Les spécifications pour le contrôle des gants appelés à être utilisés en classe A sont les spécifications prévues pour une évolution en classe B. Selon le pharmacien responsable, ceci est dû au fait que les opérateurs sont amenés à travailler en dehors de la HFL. L'établissement a par contre requis que toute contamination relevée fasse l'objet d'une identification (BPF LD 1.19).

→ Réponse satisfaisante.

E.7 : Les gélules radiostérilisées ensachées en triple sachet ont commencé à être utilisées mi 2013. Néanmoins, il n'y a pas de détermination régulière de la fertilité au regard notamment de l'exposition au flux laminaire et des conditions de transport (BPF 6.19).

→ Réponse satisfaisante.

### Livraison

E.8 : Les sondes du réfrigérateur de stockage des poches et les sondes « bouton » utilisés durant le transport des poches et l'étalon utilisé pour la vérification de la balance ne font toujours pas l'objet de vérification métrologique (BPF 3.34 et 3.41 /E.6 et E.7 partiel).

→ Ecart maintenu dans l'attente de la mise en œuvre des actions correctives au regard de la réitération de cet écart.

### Personnel : Registre d'entrée et sortie et nettoyage de la salle

E.9 : Le registre entrée/sortie de la ZAC n'est pas correctement tenu. Plusieurs données sont apparues manquantes. Ainsi, l'opérateur ayant réalisé des préparations ce jour, selon le dossier de lot, n'était pas enregistré. De plus, ce registre ne fait pas l'objet de vérification régulière, ce qui ne permet pas d'éviter les dérives notamment au regard du nombre maximal de personnes autorisées (BPF LD 1.36 et 4.1).

→ Réponse satisfaisante.

## Gestion de l'environnement

### Suivi environnemental microbiologique de la salle propre durant la journée du 28 novembre 2013

**E.10 :** Les prélèvements effectués pour le contrôle des gants de l'opérateur ainsi que les résultats montrent qu'ils ont été réalisés durant la journée et non en fin de journée. Ces contrôles ne couvrent pas l'activité de l'opérateur durant l'après-midi notamment en cas de réalisation d'activité critique (BPF LD 1.18 et LD 1.19).

→ Réponse satisfaisante.

### Tendance de l'environnement

**E.11 :** **Ecart majeur** La transcription des résultats microbiologiques dans le tableur Excel ne fait pas l'objet d'une vérification lors de leur saisie, ce qui a occasionné des erreurs et ne permet pas à l'assurance qualité de prendre les actions nécessaires au regard de la tendance le cas échéant (BPF LD 11.9, LD 11.20 et 4.9).

→ **Ecart maintenu.** Toute information importante telle que le niveau de contamination doit faire l'objet d'une vérification lors de sa saisie.

**E.12 :** **Ecart majeur** Il n'y a toujours pas de procédure décrivant les actions à réaliser en cas de dépassement des niveaux d'alerte et d'action pour les niveaux de contamination microbiologique ou particulière. Ainsi, selon le pharmacien responsable, aucune anomalie n'a été relevée depuis le 7 août 2013. Néanmoins, l'analyse des résultats bruts des contaminations d'environnement montre qu'à plusieurs reprises, des résultats dépassant le niveau d'alerte voire le niveau d'action n'ont pas fait l'objet d'enregistrement ni de traitement notamment après l'expédition des poches (BPF LD 1.20/ E.1 partiel et E.13).

→ **Ecart maintenu quant à l'absence d'enregistrement.**

### Aspect réglementaire

**E.13 :** La société Marette réalise des préparations hospitalières au profit des pharmacies à usage intérieur. Comme dans le cas de Chambéry des formules non nominatives sont commandées par la PUI du CH et sont réalisées et livrées par la société Marette.

Aucune déclaration relative aux préparations hospitalières réalisées et notamment les formules préparées n'a été effectuée par la société Marette dans l'état des lieux (CSP R.5124-46 et arrêté du 29 mars 2011).

→ **Réponse satisfaisante.** Cette liste doit inclure les formules faisant l'objet de la sous-traitance.

### Locaux et matériels

**E.14 :** L'intégrité des filtres haute efficacité (HEPA), alimentant les zones classées A et B est toujours réalisée sur un rythme annuel au lieu d'un rythme semestriel (BPF LD 1.3 et PIC/S PI 032-2, 8 January 2010 interpretation of most important changes for the manufacture of sterile medicinal products/E.8).

→ **Réponse satisfaisante qui sera vérifiée lors de la prochaine inspection.**

**E.15 :** Le logiciel de détermination des volumes en ml au regard des commandes formulées notamment en mmol n'a toujours pas fait l'objet de validation, ce qui ne permet pas de s'assurer de la justesse des ordres de fabrication pour les opérateurs. Par ailleurs, il n'y a toujours pas de procédure décrivant les modalités de sauvegarde des données de fabrication ou de leur récupération. (BPF LD 11.2, LD 11.14, 15 et 16, 4.9/E.9 et E.10 partiel).

→ **Ecart maintenu dans l'attente de la mise en œuvre des actions correctives au regard de la réitération de cet écart incluant les modalités de sauvegarde des données. Il est rappelé que toute validation doit faire l'objet d'un protocole, justifiant notamment le champ de celle-ci.**

**E.16 :** Lors de la saisie des formules en mmol permettant notamment l'émission d'instructions de fabrication ou la création des étiquettes, aucune vérification de l'introduction de ces données n'est réalisée, ce qui n'est pas satisfaisant (BPF LD 11.9, 5.38 /E.18, **E.22**).

→ **Réponse satisfaisante.**

#### Documentation

**E.17 : Ecart majeur** Les lots de spécialités engagées durant la production ne sont pas relevés systématiquement. Selon le pharmacien responsable, les lots sont introduits dans le système lors de la réception et ceux-ci sont listés par le système « par défaut ». En cas de changement de lot, une information est notée dans le cahier de suivi et les reliquats de lot sont retirés du préparatoire mais aucune instruction ne détaille cette démarche et aucune information n'est enregistrée lors de cette réalisation dans le dossier de lot. Par ailleurs, le matériel engagé dans la production notamment le matériel amené à être en contact avec le produit (aiguille, ligne) ne fait pas l'objet d'une traçabilité, ce qui ne permet pas de réaliser facilement une investigation le cas échéant (BPF 4.1 et 4.17).

→ **Réponse satisfaisante qui sera vérifiée lors de la prochaine inspection.**

**E.18 :** Lors du relevé des pressions de colmatage des filtres (CTA, HFL...), aucune spécification n'est disponible pour permettre la vérification (BPF 4.15d).

→ **Réponse satisfaisante.**

**E.19 :** Durant la fabrication, l'établissement réalise la pesée brute de la poche (une spécification est établie en fonction des quantités mises en œuvre) mais la spécification prévoit une fourchette de ..... du poids théorique (une différence grammes est ainsi tolérée pour un poids de ..... grammes), ce qui n'est pas suffisant pour repérer une erreur de préparation lors de l'ajout des spécialités (BPF 4.11c, 4.17, 5.39 /E.22 partiel).

→ **Réponse notée. Des spécifications permettant de déceler les risques d'erreur lors des préparations doivent être mises en place.**

#### Production

**E.20 :** L'établissement peut utiliser la ligne pédiatrique pour alimenter les poches pour adultes. L'enchaînement des spécialités de grand volume provoque, selon le pharmacien responsable, un rinçage mais aucune analyse n'a été présentée pour s'assurer que les modalités mises en place évitent tout risque de contamination croisée (BPF 5.18 et 5.19).

→ **Réponse satisfaisante.**

**E.21 : Ecart majeur** L'établissement n'a toujours pas justifié les durées de conservation proposées aux hôpitaux (14 jours pour les formules binaires avec oligoéléments et 28 jours pour les formules binaires sans oligoéléments). Une compilation de documents a été présentée mais aucun protocole de traitement n'a été fourni. Par ailleurs, le document communiqué durant l'inspection comme justification n'est pas à l'entête de la PHARMACIE MARETTE et n'a fait l'objet ni de vérification ni d'approbation (BPF 5.21, 5.22, 4.3 et 6.24/E.16).

→ **Ecart maintenu dans l'attente de la mise en place des actions correctives au regard de la réitération de cet écart.**

**E.22 : Ecart majeur** Après la fabrication et contrairement aux engagements du pharmacien responsable, la réconciliation entre les quantités engagées et les quantités consommées n'est toujours pas réalisée. Ainsi, suite à la dernière inspection, l'établissement a décidé de comptabiliser les seuls contenants non entamés (en général 0) ce qui ne permet pas de réaliser une réconciliation et de détecter toute erreur ou inversion (BPF 5.39 et 5.9/ E.20 partiel).

→ **Ecart maintenu dans l'attente de la mise en œuvre des actions correctives au regard de la réitération de cet écart.**

**E.23 :** Le pharmacien responsable réalise ses activités seul le matin (à 4 ou 6 heures du matin), ce qui ne permet pas de s'assurer du respect des procédures de préparation des produits et leur décontamination à travers le passe-plat (un opérateur à l'extérieur doit alimenter l'opérateur chargé de la répartition en produit). Selon le pharmacien, les produits nécessaires sont avancés dans la ZAC de classe B la veille contrairement aux instructions. Ceci ne permet pas de s'assurer que les instructions sont respectées à tout moment (BPF 5.10 et 4.1).

→ **Réponse satisfaisante.**

**E.24 :** L'étiquetage des poches et des suremballages est réalisé après le mirage mais cette opération n'est pas enregistrée pour démontrer la concordance entre la poche et son étiquette (BPF 5.51 et 4.18).

→ **Réponse satisfaisante.**

#### Contrôle de qualité

**E.25 :** Suite à la rupture de consommables, l'établissement ne réalisait pas la détermination de l'osmolalité et aucune mesure n'a été mise en place pour gérer cette rupture. Par ailleurs, les poches de nutrition parentérale continuaient à mentionner l'osmolalité calculée par le logiciel qui ne fait l'objet d'aucun contrôle ce qui n'est pas satisfaisant (BPF 6.18, 6.16 et 1.3 VI).

→ **Ecart maintenu. L'osmolalité annoncée dans les étiquettes doit faire l'objet d'une détermination.**

**E.26 :** L'azote acquis sous forme d'obus ne fait pas l'objet d'identification à réception. Seul le certificat fourni par le fabricant est considéré, ce qui n'est pas suffisant. Par ailleurs, il n'y a pas d'audit du fabricant d'azote pour s'assurer notamment des conditions de contrôle de la qualité (BPF LD 8.4, 5.25 et 5.26).

→ **Réponse satisfaisante.**

**E.27 :** L'établissement a prévu une formule type de molécules basée principalement sur la fréquence de consommation des spécialités afin de faciliter la fabrication de la « poche type » destinée au test de stérilité. Cette formule ne prend pas en compte la vulnérabilité des matières au risque de contamination. Par ailleurs, il a été relevé à plusieurs reprises que Monsieur . . . réalise des activités de répartition très tôt le matin à 4 ou 6 heures ce qui constitue une rupture dans la continuité de la répartition (entre 1 et 2 heures voir 2h30). Ceci ne permet pas de s'assurer de la continuité de l'activité, paramètre essentiel dans la définition du lot au regard des fabrications et à la base de la détermination de l'étendue du prélèvement pour le test de stérilité. Enfin, les prélèvements réalisés pour le test de stérilité ne font pas l'objet d'enregistrement, ce qui ne permet pas de vérifier l'enchaînement (BPF LD 1.127 et Ph Eur 2.6.12).

→ Réponse notée qui sera vérifiée lors de la prochaine inspection.

#### Fabrication et analyse en sous-traitance

**E.28 :** L'établissement réalise les prélèvements microbiologiques effectués lors de la répartition et sous-traite l'incubation, la lecture et la détermination des organismes identifiés à la société Bioriv. Cette . . . dispose d'établissements localisés à Courseulles-sur-Mer, Douvres-La Délivrande et Ouistreham. Un cahier des charges existe mais celui-ci ne décrit pas la localisation des opérations et la lecture des poches réparties dans le cadre de test de répartition aseptique étaient réalisées à Ouistreham. Le cahier des charges ne prévoit pas la constitution de souchier afin de suivre notamment les contaminations répétées et de s'assurer de l'efficacité des désinfectants sur celles-ci. Par ailleurs, pour la surveillance de l'environnement, il est prévu, sans justification, que les géloses soient incubées à 30-35°C durant 48 h puis en l'absence de pousse à 20-25 °C pendant 72 h. Enfin, aucun audit n'a été réalisé pour vérifier les conditions de mise en œuvre des analyses (BPF 7.1, 7.3).

→ Réponse satisfaisante qui sera vérifiée lors de la prochaine inspection.

**E.29 :** Les poches sont stockées dans un réfrigérateur puis transportées par la société STEF entre 2 et 8 °C. Aucun cahier des charges techniques n'est disponible et aucun audit ne permet de s'assurer du respect des conditions de transport et de stockage durant la nuit (rupture de charge) notamment pour les poches à destination de l'hôpital de Chambéry (BPF 7.1, 7.3 et 1.2.III).

→ Réponse satisfaisante.

#### Auto-inspection

**E.30 : Ecart majeur** Contrairement aux engagements du pharmacien responsable, aucune auto-inspection n'a été réalisée sur le site depuis la dernière inspection système. Seule une procédure a été établie, ce qui n'est pas satisfaisant notamment au regard de la gestuelle des opérateurs et des relevés de contaminations sporadiques. La mise en place de formation consécutive au constat de contaminations sporadiques par exemple sans avoir évalué l'ensemble des conditions de fabrication n'est pas suffisante (BPF 9.2 /E.30, E.24).

→ Ecart maintenu dans l'attente de la mise en place des actions correctives au regard de la réitération de cet écart.

## **8. Conclusion générale sur la conformité de l'établissement aux référentiels en vigueur pour ce qui concerne les activités proposées ou déjà réalisées**

Au regard des réponses du pharmacien responsable des écarts sont totalement ou partiellement maintenus. Cinq écarts sont ainsi maintenus et nécessitent des actions supplémentaires. Il s'agit de :

- l'écart E.2 relatif à l'habilitation des opérateurs,
- l'écart E. 4 relatif à l'utilisation des désinfectants,
- l'écart E.11 relatif à la vérification de l'introduction des données,
- l'écart E.12 relatif à l'absence d'enregistrement systématique des anomalies,
- l'écart E.25 relatif à la détermination de l'osmolalité.

D'autres écarts sont maintenus dans l'attente de la réalisation des actions proposées au regard notamment de la réitération de ces écarts. Il s'agit des écarts E.8, E.15, E.21, E.22 et E.30.

Au vu des écarts maintenus et au regard de la situation actuelle qui empêche l'établissement d'accéder à sa documentation et à ses locaux, la société Murette n'apporte pas les garanties suffisantes pour démontrer sa capacité à mettre en œuvre un respect strict des BPF. En conséquence, un avis technique défavorable est donné à la levée de la décision de police sanitaire en date du 8 janvier 2014 pour cet établissement.

**Noms des inspecteurs :**

**Date :** 3 février 2014

**Signatures :**