

01 13IPP316



Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

**Direction de l'Inspection**

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

Télécopie : 00 33 (0)1

**RAPPORT D'ENQUETE ACCIDENT**

|   |  |
|---|--|
| <b>Nom, adresse et téléphone du site inspecté</b> | <b>LABORATOIRE DE BIOLOGIE MEDICALE BIORIV</b><br>10 voie des Alliés, 14440, Douvres-La-Délivrande<br>3 rue Amiral Robert, 14470, Courseulles-sur-Mer  |
| <b>Activités de l'établissement</b>               | <input type="checkbox"/> Fabricant<br><input type="checkbox"/> Importateur<br><input type="checkbox"/> Exploitant<br><input type="checkbox"/> Distributeur<br><input checked="" type="checkbox"/> Autres |
| <b>Date d'inspection</b>                          | 19 décembre 2013   |
| <b>Inspecteurs</b>                                |  |
| <b>Références</b>                                 | Référence de la mission : 13 IPP316<br>Date de la lettre de mission : 19 décembre 2013<br>Autorisation d'ouverture : NA  |

## **INTRODUCTION**

### **Activités**

La société BIORIV, (Société par Actions Simplifiée), est composée d'établissements réalisant des activités de biologie médicale.

Cette société ne dispose d'aucun établissement pharmaceutique.

Les établissements qui sont localisés à Courseulles-sur-Mer, Douvres-La-Délivrande et Ouireham réalisent des activités de contrôle de la qualité en sous-traitance pour l'établissement Pharmacie Murette :

- l'établissement de Courseulles-sur-Mer réalise les opérations d'incubation et de lecture des différents prélèvements effectués par le laboratoire,
- l'établissement de Douvres-La-Délivrande réalise l'identification,
- l'établissement d'Ouireham (106 rue Gambetta) réalise l'incubation des poches réparties, la lecture et la fertilité des milieux dans le cadre des tests de simulation de la répartition aseptique.

### **Historique**

- Aucune inspection n'a été précédemment réalisée par l'ANSM.

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

Cette inspection, inopinée, 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 d'incubation des prélèvements et de réalisation des identifications des microorganismes relevés sur les prélèvements en application du contrat de sous-traitance.

Il convient de noter que l'ordre de mission portait initialement sur le site de Douvres-la-Délivrande mais suite au constat que des activités étaient réalisées sur le site de Courseulles-sur-Mer, la mission a été étendue en urgence à ce site.

### **Personnes rencontrées**

, biologiste, établissement de Douvres-La-Délivrande,  
biologiste, établissement de Courseulles-sur-Mer

## **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.

### **Etablissement de Courseulles-sur-Mer**

Cet établissement reçoit les prélèvements en provenance de Pharmacie Marette et réalise l'incubation de ceux-ci à 30-35°C pendant 48 heures puis en l'absence de pousse, étend l'incubation à 20-25°C pendant 72 heures.

En cas de pousse, les géloses sont transférées à l'établissement de Douvres-la-Délivrande pour repiquage et identification des germes.

Les opératrices réalisant la lecture des géloses, enregistrent leur observation, manuellement, sur un document type communiqué préalablement par Pharmacie Marette.

Le document est transcrit pour être imprimé. Celui-ci est approuvé par un biologiste de l'établissement avant communication à Pharmacie Marette.

**E.1 :** Un cahier des charges existe mais celui-ci ne décrit pas la localisation des opérations d'incubation et de lecture/identification. Le pharmacien responsable de Pharmacie Marette a ainsi déclaré que l'incubation est 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. De plus, le cahier des charges ne prévoit pas la constitution de souchier afin de suivre les contaminations du site (BPF 7.1).



## **SYNTHESE ET CONCLUSIONS**

Les investigations conduites lors de cette inspection n'ont pas permis de déterminer l'origine du défaut qualité ayant été à l'origine des chocs septiques notamment au regard des prélèvements réalisés le 28 novembre 2013 et incubés par l'établissement BIORIV. Des écarts aux BPF ont néanmoins été relevés dans l'établissement de Courseulles-sur-Mer. Ceux-ci peuvent éventuellement avoir un impact sur la détection des contaminations des prélèvements notamment l'écart E.2.

Un plan d'actions devra être proposé pour corriger les écarts relevés afin de satisfaire aux dispositions prévues par les référentiels en vigueur.

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

**Date :** 21 janvier 2014

**Signatures :**

C213IPP316

# LABORATOIRE DE BIOLOGIE MÉDICALE BIORIV'

Autorisation N° 14-47 - Siège Social : 106, rue Gambetta - 14150 OUISTREHAM

*Inspection*

*Courselles le 3.02.2014.*

**ANSM**  
Courrier arrivé le  
**07 FEV. 2014**

**PGF**  
Courrier arrivé le  
**04 FEV. 2014**

*13IPP316*

*2014020700017(SAD)ASA*

Référence dossier numéro : 2014012100064

Inspecteur de l'Agence Nationale  
de Sécurité du médicament  
Pôle inspection des produits pharmaceutiques  
et lutte contre les fraudes

|                         |          |
|-------------------------|----------|
| <b>ANSM</b>             |          |
| Courrier arrivé à la DI |          |
| Le - 5 FEV. 2014        |          |
| Attribution : A         | Code : C |
| Information : I         |          |
| INSMAP                  |          |
| IPPLE1                  |          |
| IPPLE2                  |          |
| INSEBIO                 |          |
| INSEVI                  |          |
| INSMAR                  |          |
| INSMAM                  |          |
| Commentaires            |          |
| Echéance signalée       |          |

Monsieur,

Veuillez trouver ci joints nos réponses concernant notre inspection intervenue dans le cadre de l'enquête menée au laboratoire MARETTE.

Je vous prie de croire, Monsieur, en l'expression de nos sentiments les meilleurs.

Biologiste responsable



#### **ECART 1 :**

Le laboratoire BIORIV' composé des sites de Ouistreham et Courseulles sur mer a fusionné avec le laboratoire de 4440 DOUVRES LA DELIVRANDE. A cette occasion une réorganisation complète de l'activité du laboratoire a été décidée et notamment le transfert de l'activité de microbiologie sur ce site de Douvres la Délivrande, entraînant une amélioration globale de la qualité du processus d'analyses microbiologiques (site automatisé par un VITEK 2 / séparation des activités de microbiologie). Pour des raisons organisationnelles, il était logique que l'identification des éventuels microorganismes soit effectuée sur ce site de Douvres la Délivrande. En revanche le maintien de l'incubation des géloses a été décidé compte tenu de l'heure d'arrivée des échantillons de prélèvement peu compatible avec un transfert aisé à Douvres. Par ailleurs, l'incubation et la lecture des poches réparties dans le cadre du test de répartition aseptique réalisée à Ouistreham était en effet peu logique et il était prévu d'y remédier au premier semestre 2014. Une réunion abordant plusieurs des points évoqués dans les différents écarts était d'ailleurs programmée en janvier 2014 avec mr et

Il est exact que dans le cadre de la réorganisation intervenue nous n'avons pas pris la peine d'informer clairement le laboratoire MARETTE des modifications intervenues. La constitution d'un souchier est un point déjà évoqué avec suite à l'inspection menée par vos services dans leur établissement en juillet 2013. Suite au rapport d'inspection reçu courant octobre 2013, nous avons prévu d'en reparler lors de la réunion de janvier.

#### **ECART 2 :**

Le laboratoire s'est conformé à la procédure LM03.PR01.v01 du 26/11/12 pour le traitement des échantillons. Par ailleurs il était nécessaire de faire un choix compte tenu du fait que le laboratoire MARETTE fournissait une seule gélose pour chaque site de prélèvement. Faire l'inverse (incubation à 20-25°C d'abord puis 30-35°C) aurait également fait courir le risque de ne pas détecter une pousse bactérienne, la plupart des souches poussant à 30-35°C. La seule solution aurait été que deux échantillons soient fournis pour chaque site, permettant alors de réaliser en parallèle les deux températures d'incubation. Par ailleurs ce schéma d'incubation ne remet nullement en cause la détection de champignons thermophiles dont font partie les *Aspergillus* et les levures à la pathogénicité bien connue. Seules les espèces mésophiles dont la température de croissance est de 25°C peuvent éventuellement être inhibées. Cela étant il nous est arrivé de trouver des espèces mésophiles en particulier *Penicillium* sp.

Pour les écarts relevés en été suite à l'absence de climatisation le relevé des alertes joint en annexe montre que la température la plus élevée retrouvée est de 27°C sur la période allant du 1<sup>er</sup> juin au 30/09/13. Par ailleurs il est à noter que le relevé est effectué toutes les 30 minutes comme démontré dans l'annexe 2. Il y a donc très ponctuellement une augmentation de la température jusqu'à 27°C ce qui ne nous semble pas préjudiciable à la croissance de nos champignons mésophiles en tout cas certainement pas plus que notre schéma d'incubation.

#### **ECART 3 :**

Le relevé des températures dans la salle ou dans l'étuve d'incubation est effectué toutes les 30 minutes. Les sondes de température sont reliées à un site internet enregistrant en temps réel l'évolution des températures et permettant de donner l'alerte par mail et par SMS en cas de dépassement des bornes définies. Le laboratoire a nommé un responsable métrologie absent le jour de l'inspection. Le personnel du laboratoire peu formé à l'exploitation fine du site internet n'a pas été en mesure de vous fournir la preuve du relevé des températures. Je me permets de vous adresser en annexe 2 l'exemple de l'étuve MARETTE du 1<sup>er</sup> Novembre au 31/12/2013. La salle est suivie selon les mêmes modalités. Je vous joins également le mode opératoire K2 MOP 03 décrivant les modalités de surveillance des zones de stockage du laboratoire.

#### **ECART 4 :**

Nous proposons pour pallier à cet écart de mettre en place une étape de vérification par un autre biologiste : la secrétaire retranscrit, un premier biologiste vérifie et un second valide.

#### **ANNEXES :**

1. Liste des alarmes relevées dans la salle de Courseulles sur Mer du 1<sup>er</sup> juin au 30 septembre 2013
2. Mode opératoire : K2 MOP 03
3. relevé des températures de l'étuve MARETTE du 01 novembre au 31 décembre 2013

Courseulles sur mer  
11/02/14

Référence dossier numéro : 2014012100064

Monsieur,

Veillez trouver ci jointes les réponses aux observations formulées par téléphone le 11/02/14. Dans l'hypothèse où le laboratoire MARETTE reprenne sa production et s'il est décidé par l'ensemble des co directeurs du laboratoire un maintien de la collaboration avec celui-ci, nous mettrons en œuvre les actions citées dans les délais proposés. Je vous prie de croire Monsieur, en l'expression de nos sentiments les meilleurs.

Biologiste responsable

**ECART 1 :**

Maintien de l'incubation des géloses sur le site de Courseulles sur mer pour des raisons pratiques de proximité avec le site de production

Amélioration du processus d'incubation :

Achat d'une étuve afin d'incuber à 20-25°C sans risquer de perturber la pousse des champignons mésophiles : 15/04/2014

Achat d'une étuve dédiée pour l'incubation des poches réparties dans le cadre du test de répartition aseptique : 15/04/2014

Constitution d'une souchothèque sur le site de Douvres la Délivrante composé de l'ensemble des germes retrouvés dès la reprise de l'activité.

**ECART 2 :**

Discussion avec le laboratoire MARETTE de la modification de la procédure LM03.PR01 v01 afin de prévoir le prélèvement des sites en double afin de réaliser en parallèle une incubation à 20-25°C d'une part et d'autre part à 30-35°C. Cette modification doit intervenir avant la reprise de l'activité afin que la procédure soit applicable dès la reprise. Je propose d'avoir un entretien avec Mrs ... ce sujet dès le 03/03/14.

Comme indiqué précédemment une étuve dédiée à l'incubation 20-25°C sera mise en place.

**ECART 3 :**

Il n'a pas été possible de retrouver les certificats d'étalonnage de la sonde de température de l'étuve servant à l'incubation 30-35°C ni celle du thermobouton servant au relevé des températures dans la salle technique. Nous allons interroger la société

SA pour savoir s'il est possible d'obtenir un duplicata et en cas d'impossibilité, les deux appareils seront renvoyés à la société SA pour étalonnage.

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

Télécopie : 00 33 (0)

**RAPPORT D'ENQUETE FINAL****1. Etablissement : LABORATOIRE DE BIOLOGIE MEDICALE BIORIV****2. Adresses :** 14440, Douvres-La-Délivrande  
14470, Courseulles-sur-Mer**3. Nom des inspecteurs :****4. Date de l'inspection :** 19 décembre 2013**5. Champ de l'inspection (mission référencée : 13IPP316) :**

Cette inspection, inopinée, 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 d'incubation des prélèvements et de réalisation des identifications des microorganismes relevés sur les prélèvements en application du contrat de sous-traitance. Cette mission a également été étendue à l'établissement de Courseulles-sur-Mer.

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

- Envoi du rapport d'inspection : 21 janvier 2014
- Réception des réponses de l'établissement : 7 février 2014 complétées par  
télécopie en date du 13 février 2014
- Préparation du rapport résumé final : 13 février 2014

## **7. Liste des écarts et appréciation par l'inspecteur des réponses du responsable de l'établissement.**

### **Etablissement de Courseulles-sur-Mer**

**E.1 :** Un cahier des charges existe mais celui-ci ne décrit pas la localisation des opérations d'incubation et de lecture/identification. Le pharmacien responsable de Pharmacie Marette a ainsi déclaré que l'incubation est 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. De plus, le cahier des charges ne prévoit pas la constitution de souchier afin de suivre les contaminations du site (BPF 7.1).

**→ Réponse notée. Il est rappelé que toute modification du cahier des charges doit être préalablement communiquée au donneur d'ordre pour approbation.**

**E.2 :** L'établissement de Courseulles-sur-Mer réalise l'incubation à 30-35°C durant 2 jours. En cas de pousse, la gélose est envoyée immédiatement pour identification à Bioriv (Douvres-la-Délivrande) sans considérer l'incubation à 20-25 °C. Par ailleurs le démarrage de l'incubation à 30-35 °C n'est pas justifié au regard du risque d'inhiber la pousse de la flore sensible à cette température. De plus, l'établissement réalise l'incubation (prévue à 20-25°C) à température ambiante dans une pièce mais aucun dispositif n'est en place pour réguler la température de cette pièce notamment en été. Ainsi des températures excédant 26°C ont été relevées durant les mois de juin à août 2013 (BPF 6.18, Ph Eur 2.6.12 et 2.6.13).

**→ Réponse satisfaisante. Une modification du cahier des charges techniques devra être également réalisée.**

**E.3 :** Les dispositifs mis en place pour le contrôle de la température que ce soit ceux équipant les étuves à 30-35°C ou celui équipant la pièce à température ambiante ne font pas l'objet de vérifications métrologiques régulières. Les documents communiqués par télécopie en date du 19 décembre 2013 (voir annexe 1) ne permettent pas de s'assurer de cette réalisation (BPF 3.34, 3.41).

**→ Réponse satisfaisante.**

**E.4 :** Lors de la transcription des résultats bruts par \_\_\_\_\_, les données sont vérifiées par un biologiste. Une évaluation de la transcription des résultats entre le 20 et le 29 novembre 2013 a montré qu'une contamination (1 UFC par gélose) de la hotte à flux laminaire n'a pas été retranscrite le 27 novembre ce qui n'est pas satisfaisant (BPF 6.16).

**→ Réponse satisfaisante. L'action corrective doit être mise en place sans délai.**

**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 apportés par le responsable, la mise en place du plan d'actions dans les délais fixés permettra aux établissements BIORIV de Courseulles-sur-Mer et de Douvres-La-Délivrande de fonctionner en conformité avec les référentiels en vigueur.

**Nom de l'inspecteur :**

**Date :** 13 février 2014

**Signature :**