

Direction de l'Inspection
Pôle inspection des produits biologiques 2

Saint-Denis, le

26 AVR. 2017

N/Réf : 17PSL010

Monsieur le I
Directeur
EFS Grand Est
10, rue Spielmann
BP 36
67065 STRASBOURG

Monsieur le Directeur,

Messieurs _____ inspecteurs de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ont réalisé du lundi 6 au mercredi 8 mars 2017, une inspection de l'EFS Grand Est, site de Strasbourg Spielmann.

Vous trouverez ci-joint et dans les conditions prévues à l'article R. 5313-3 du code de la santé publique, le rapport préliminaire établi à la suite de cette mission.

Dans ce modèle, la procédure contradictoire est matérialisée par trois documents distincts : le rapport préliminaire d'inspection, vos engagements sur papier libre, le rapport final. Les documents émis par mes services vous sont envoyés sous forme de copie, les originaux étant conservés à la Direction de l'inspection.

En conséquence, vous voudrez bien dans un délai de 15 jours à réception du présent courrier me faire connaître vos observations comportant point par point les réponses aux écarts et remarques figurant dans ce rapport et vos engagements sur les mesures correctives mises en œuvre ainsi que sur leur échéancier. Passé ce délai, le rapport pourra être réputé contradictoire et les conclusions des inspecteurs devenir définitives.

Vous serez destinataire du rapport final qui comprendra les conclusions définitives des inspecteurs.

Il vous appartient d'assurer la diffusion de cette information au sein de l'EFS au vu de son organisation interne.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur, l'assurance de ma considération distinguée.

Pièce-jointe : 1

Copie :

DIRECTION DE L'INSPECTION
Pôle inspection des produits biologiques 2 (INSBIO2)

Code : Q13P_DOC_097_v04

Télécopie : + 33 1 55 87 30 00

RAPPORT PRÉLIMINAIRE D'INSPECTION

Nom, adresse et coordonnées du site inspecté	Site de Strasbourg Spielmann 10 rue Spielmann – 67065 Strasbourg EFS GRAND EST (EFS GE)
Activités du site inspecté	<input checked="" type="checkbox"/> Collecte de sang homologue <input type="checkbox"/> Collecte de sang autologue <input type="checkbox"/> Qualification biologique du don <input checked="" type="checkbox"/> Préparation <input checked="" type="checkbox"/> Contrôle de la Qualité <input checked="" type="checkbox"/> Délivrance <input checked="" type="checkbox"/> Distribution <input checked="" type="checkbox"/> Autres : immuno-hématologie des receveurs, recherche...
Date de l'inspection	6 au 8 mars 2017
Inspecteurs	
Références	Référence de la mission : 17PSL010 Date de la lettre de mission : 24 février 2017

I. RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX CONCERNANT L'ÉTABLISSEMENT ET L'INSPECTION

L'Établissement Français du Sang (EFS) est un établissement public chargé de collecter, préparer, qualifier, délivrer et distribuer les produits sanguins labiles en France, en vue de leur transfusion. Outre son siège, l'EFS comprend 14 établissements régionaux, dont 11 en métropole et 3 dans les départements d'outre-mer. L'EFS comprend également environ 200 sites et organise 40 000 collectes mobiles par an.

L'EFS Grand Est a été constitué au 1^{er} janvier 2016 par la fusion de l'EFS Alsace, de l'EFS Lorraine Champagne auxquels ont été rajoutés les sites des Ardennes et de la Champagne qui étaient rattachés auparavant à l'EFS Nord-de-France.

Dans le contexte des signaux parvenus à l'ANSM portant sur d'éventuels dysfonctionnements, notamment en aphérèse sur des dispositifs de la société Haemonetics, une série d'inspections a été diligentée. La première a été réalisée sur le site Rouen Bois-Guillaume de l'EFS Normandie et a donné lieu à la rédaction du rapport 17PSL009, la campagne d'inspections s'est terminée avec une inspection organisée sur le siège de l'EFS (rapport 17PSL011).

La présente mission est organisée sur le site de Strasbourg et présente l'avantage d'une part, de la présence sur le site des activités de gestion des achats, de collecte, de préparation, de contrôle de la qualité des PSL, de la délivrance-distribution et, d'autre part, de l'utilisation exclusive de séparateurs Haemonetics sur ce site. Par ailleurs, l'organisation de la matériovigilance (MV) de l'EFS GE est différente de l'organisation de l'EFS Normandie, le Directeur Qualité et Gestion des Risques est affecté au site de Strasbourg alors que le Correspondant Régional de MV (CRM) est basé sur le siège régional de Nancy Lobau.

I. 1. Activités inspectées

Cette inspection a été réalisée dans le périmètre des activités de matériovigilance et leur application dans les activités de collecte en site fixe, de préparation, de contrôle de la qualité des PSL du site de Strasbourg Spielmann. Ces activités ont été inspectées dans le cadre spécifique de l'aphérèse.

I. 2. Historique de l'inspection

Dates / N° de l'inspection	Activités inspectées	Inspecteur	Suite donnée	Ecart et Remarques
8-10 avril 2014 / 14PSL017	Préparation		-	13 AE 4 AR
10-13 avril 2012 / 12PSL013	Préparation et contrôle de la qualité		-	24 AE 1 AR

I. 3. Principaux changements

Il n'y a pas eu de modification du site qui est conforme au dossier de renouvellement de l'agrément de 2013.

I. 4. Principaux changements prévus

Aucune modification du site n'a été annoncée par l'EFS GE lors de l'inspection.

I. 5. Champ de l'inspection

L'inspection des activités de matériovigilance, de gestion des achats, de collecte en site fixe, de préparation, de contrôle de la qualité des PSL, de délivrance et de distribution des PSL dans le cadre de l'aphérèse réalisée à Strasbourg Spielmann, site de l'EFS GE, est diligentée dans le contexte des signaux parvenus à l'ANSM portant sur d'éventuels dysfonctionnements en aphérèse, notamment sur des dispositifs de la société Haemonetics. Cette inspection vise à s'assurer de la conformité des activités de transfusion sanguine de l'établissement avec les bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 1223-3 ainsi qu'avec les normes de fonctionnement et d'équipement qui leur sont applicables (Art. R-1223-7-1 du code de la santé publique).

I. 6. Zones contrôlées et thèmes abordés

L'inspection concerne l'ensemble du bâtiment abritant les activités inspectées. Les questions posées portent sur le management de la qualité, le personnel, les locaux et le matériel, la documentation, les activités de matériovigilance, de gestion des achats, de prélèvement en site fixe, de préparation, de contrôle de la qualité, de délivrance et de distribution des PSL.

I. 7. Personnes rencontrées

La liste des personnes rencontrées est en annexe 1.

I. 8. Liste des acronymes

ANSM	:	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CAPA	:	Actions Correctives et Actions Préventives
CERFA	:	Centre d'Enregistrement et de Révision des Formulaires Administratifs
CRM	:	Correspondant Régional de Matériovigilance
DGOS	:	Direction Générale de l'Offre de Soins
DGS	:	Direction Générale de la Santé
DM(U)	:	Dispositif Médical (à usage Unique)
EFS (GE)	:	Etablissement Français du Sang (Grand Est)
MV	:	Matériovigilance
PSL	:	Produits sanguins labiles
UPP	:	Universal Platelets Protocol (protocole d'Haemonetics de prélèvement de plasma et de plaquettes par aphérèse)

I. 9. Définitions

Aphérèse : technique de prélèvement du sang employant un matériel (séparateur) et des consommables (DMU). Les produits obtenus sont les composants sanguins : plaquettes, plasma ou globules rouges. Ces composants prélevés sont séparés par centrifugation (pour Haemonetics, la séparation est réalisée dans un bol intégré dans le DMU) et extraits, tandis que les autres composants sanguins sont réinjectés au donneur.

Contrôle qualité : activité qui consiste à vérifier la conformité des produits.

Correspondant Régional de Matériovigilance : personne identifiée à l'EFS comme point de contact de l'ANSM et en charge de traiter les informations de MV.

Dégradation grave de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou d'un tiers dans le cadre de la MV (Guide européen MEDDEV 2.12/1 « *Guidelines on a Medical Devices Vigilance System* » point 5.1.1C) :

- maladie menaçant le pronostic vital ;
- (et/ou) incapacité, handicap ou dommage permanent ;
- (et/ou) événement entraînant une intervention médicale ou chirurgicale (hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation) visant à prévenir au moins l'un des deux cas précités ;
- (et/ou) Mort ou mise en danger du fœtus ou malformation congénitale.

Dispositif Médical (DM) : tout instrument, appareil, équipement, logiciel, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques et/ou thérapeutiques, et nécessaire au bon fonctionnement de celui-ci. Dans ce rapport, les séparateurs d'aphérese sont des DM. Les poches de recueil et de traitement des produits sont des DM à usage unique (DMU).

Incident grave / Effet indésirable grave dans le cadre de la MV (Directive 93/42/CEE applicable aux dispositifs médicaux, Arrêté du 15 mars 2010 paru au JORF du 16 mars 2010, fixant les modalités d'application des procédures de certification de la conformité, CSP Art L 5212-2 et R 5212-14) :

Tout incident ou risque d'incident mettant en cause un dispositif ayant entraîné ou susceptible d'entraîner la mort ou la dégradation grave de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou d'un tiers. Les fabricants, les utilisateurs et les tiers sont tenus d'informer immédiatement les autorités compétentes de la survenue de tels incidents ou risques d'incidents sur leur territoire, dès qu'ils en ont connaissance.

Ces obligations incombent à l'EFS en tant qu'utilisateur de DM et DMU.

Matéiovigilance : processus qui a pour objet la surveillance des incidents ou des risques d'incidents résultant de l'utilisation des dispositifs médicaux. Elle s'exerce sur les dispositifs médicaux après leur mise sur le marché.

Préparation : ensemble des opérations visant à l'obtention de composants sanguins à partir du sang incluant l'étiquetage, la conservation ainsi que des contrôles de la qualité des composants.

Procédure : manière spécifiée d'effectuer une activité, sous la forme d'un document.

Produit sanguin labile: produit préparé à partir du sang humain ou de ses composants, notamment le sang, le plasma et les cellules sanguines d'origine humaine.

Système de management de la qualité : moyens organisationnels mis en place, ressources engagées et responsabilités définies pour garantir la qualité et la sécurité des produits et des services. Il concerne l'ensemble des activités transfusionnelles et doit être suivi par l'ensemble du personnel de l'EFS.

II. CONSTATS, ÉCARTS ET/OU REMARQUES RELEVÉS LORS DE L'INSPECTION

II. 1. Référentiels utilisables

- Code de la santé publique, notamment les articles L1221 à L1224 et les articles D1221 à R1224,
- Code de la santé publique, notamment les articles L. 5212-2 et R. 5212-1 à R. 5212-23 pour la matéiovigilance,
- Décret N°2011-246 du 4 mars 2011 relatif à l'hébergement de données de santé à caractère personnel sur support papier et modifiant le code de la santé publique,
- Décret N°2017-309 du 10 mars 2017 relatif à la réalisation de l'entretien préalable au don du sang par les personnes qui satisfont aux conditions d'exercice de la profession d'infirmier ou d'infirmière,
- Arrêté du 7 septembre 1999 relatif aux modalités d'entreposage des déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés et des pièces anatomiques, modifié par l'arrêté du 14 octobre 2011,

- Arrêté du 16 juin 2000 relatif à la forme et au contenu des signalements d'incidents ou risques d'incidents dans le cadre de la matériovigilance (J.O. du 08 juillet 2000) remplaçant l'arrêté du 24 mars 1997 relatif à la forme et au contenu des signalements d'incidents dans le cadre de la matériovigilance.
- Arrêté du 24 avril 2002 portant homologation du règlement relatif aux bonnes pratiques de transport des prélèvements, produits et échantillons issus du sang humain,
- Arrêté du 10 octobre 2007 fixant les conditions relatives à l'entreposage des produits sanguins labiles dans les services des établissements de santé,
- Arrêté du 3 août 2010 relatif aux modalités de présentation de la demande d'agrément, de renouvellement d'agrément et de modification des éléments de l'agrément des établissements de transfusion sanguine mentionnés à l'article L. 1223-1 du code de la santé publique,
- Circulaire N° 5607/DGS/PS3 du 13 décembre 1993 relative aux conditions d'exercice de la profession de technicien de laboratoire,
- Instruction DGOS/MSIOS/2013/281 du 7 juin 2013 relative à l'utilisation du nom de famille (ou nom de naissance) pour l'identification des patients dans les systèmes d'information des structures de soins.
- Guide MEDDEV 2.12/1 rev.8 Medical Devices Vigilance System.

Décisions du Directeur général de l'Afssaps et de l'ANSM portant sur les produits sanguins labiles :

- Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques prévus à l'article L. 1223-3 du code de la santé publique
- Décision du 5 janvier 2007 fixant la forme, le contenu et les modalités de transmission de la fiche de déclaration d'effet indésirable survenu chez un receveur de produit sanguin labile
- Décision du 1er juin 2010 fixant la forme, le contenu et les modalités de transmission de la fiche de déclaration d'effet indésirable grave survenu chez un donneur de sang
- Décision du 20 octobre 2010 fixant la liste et les caractéristiques des produits sanguins labiles, modifié par les décisions des 10 et 19 octobre 2011, 16 mai 2012, 25 février 2013, des 9 janvier et 10 février 2015.
- Décision du 24 décembre 2010 fixant la forme, le contenu et les modalités de transmission de la fiche de déclaration d'incident grave.

II. 2. Définition de la classification des écarts

Écart (E): expression écrite d'une non-conformité constatée par rapport aux référentiels réglementaires opposables.

Les écarts, précédés d'un numéro en **E**, appellent une réponse écrite sur papier libre du Directeur de l'EFS régional et/ou du Président de l'établissement du présent rapport et l'élaboration d'un échéancier de mise en œuvre des actions correctives.

Remarque (R): expression écrite d'un défaut perçu par le(s) inspecteur(s) et qui ne peut pas être caractérisé par rapport à un référentiel opposable.

Les remarques, précédées d'un numéro en **R**, appellent une réponse écrite sur papier libre du Directeur de l'EFS régional et/ou du Président de l'établissement du présent rapport et l'élaboration d'un échéancier de mise en œuvre des actions correctives.

Écart (EC) ou remarque (RC) critique : caractérise une situation mettant en cause la sécurité d'un receveur, d'un donneur ou toute autre personne. Sa probabilité d'apparition n'est pas négligeable. Sa détectabilité n'est pas systématique. Aucune maîtrise de ce risque n'est assurée.

Écart (EM) ou remarque (RM) majeur(e) : caractérise une situation mettant en cause la sécurité d'un receveur, d'un donneur ou toute autre personne ou la qualité d'un produit sans menace pour le donneur ou le receveur ou toute autre personne. Sa probabilité d'apparition n'est pas négligeable. Sa détectabilité n'est pas systématique. La maîtrise de ce risque est partiellement assurée.

Une combinaison de plusieurs observations, dont aucune n'est majeure seule, constitue également une observation majeure lorsqu'elles portent sur un même sujet.

Écart (AE) ou remarque (AR) autre : écart ou remarque ni critique ni majeur(e).

Écart (AE) ou remarque (AR) : écart ou remarque déjà relevé lors de l'inspection précédente

II. 3. Liste des écarts

Système de management de la qualité

Dans le cadre du fonctionnement de l'EFS, les activités (processus) doivent être réalisées en conformité avec la Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques. Parmi ces dispositions prises pour garantir la sécurité transfusionnelle, l'EFS doit réaliser une analyse de risque de ses processus comme notamment le processus de MV.

AE1 : L'EFS GE n'a pas réalisé d'analyse de risque du processus de matériovigilance.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun, chapitre I. 1.6.1.

En matériovigilance, une analyse des incidents rapportés par fournisseur de DMU, est réalisée en regroupant les signaux relevés sur une année. Elle doit être comparée à l'année précédente pour détecter une émergence de signaux.

AR1 : L'analyse qui est réalisée n'est pas déclinée par catégories d'incidents. De ce fait, les incidents détectés avant utilisation de l'appareil (plus nombreux et sans conséquence sur les produits et les donneurs), sont comptabilisés avec ceux décelés en cours, ou après, l'aphérèse. Par ailleurs, l'EFS GE ne réalise pas d'analyse de tendances des signaux de MV sur plusieurs années. Cette démarche est particulièrement intéressante dans le cas des signaux faibles comme ceux constatés pour l'aphérèse.

La décision du directeur général de l'Afssaps de 2006 requiert que le système de management de la qualité qui s'intéresse notamment au recueil et à la gestion des non conformités, soit évalué de façon périodique ce qui est formalisé à l'EFS par des revues de processus.

AE2 : La revue de processus des vigilances de l'année 2015 ne répertorie aucune non-conformité. La base de données des non conformités de 2016 de l'EFS GE ne contient aucune non-conformité relative au système de MV.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun, chapitre I. 1.6.3.

AE3 : Les délais maximums à ne pas dépasser et qui caractérisent les différentes phases de signalement (du constat d'une anomalie à la transmission de l'information au Correspondant Régional de Matériovigilance, puis de ce dernier au niveau du fournisseur et du siège) et de déclaration des incidents et risques d'incidents graves de matériovigilance à l'ANSM ne sont pas définis. De ce fait, il n'y a pas de suivi de ces délais de déclaration. Il ne peut être garanti que les déclarations sont réalisées dans les meilleurs délais et ce, en cohérence avec la gravité des événements indésirables.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun, chapitre V., Principes et Articles L. 5212-2 et R. 5212-14 du code de la santé publique.

Personnel

Les missions et fonctions individuelles des agents de l'EFS sont documentées dans une fiche de fonction.

AE4 : Les fiches de fonctions du personnel de MV sont encore sous le format de l'EFS Lorraine – Champagne ou Alsace et n'ont pas été actualisées pour prendre en compte la nouvelle organisation de l'EFS GE.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun, chapitre III. 3.4.

Selon les principes de bonnes pratiques, des formations initiales et continues sont requises et une évaluation régulière de la compétence du personnel doit être réalisée et conduire à une décision d'habilitation.

AE5 : La fiche de fonction du CRM ne précise pas que le titulaire évalue et décide de la reportabilité des événements signalés, déclare les signalements à l'ANSM, sensibilise et forme le personnel. La fiche de fonction de son remplaçant n'est pas harmonisée avec celle du titulaire. Elle ne précise pas les responsabilités par rapport à l'organisation nationale. Dans ce contexte, les critères d'habilitation utilisés ne sont pas adaptés.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun, chapitre III, 3.4.

AE6 : L'EFS n'a pas défini le contenu et les modalités de la formation initiale attendue et la formation continue qui doivent être suivie par le personnel de MV.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun, chapitre III., 3.7. et 3.8.

Le personnel de l'activité de collecte est très sensibilisé à la déclaration des incidents de matériovigilance et des items relatifs à la MV sont présents dans les documents de formation et d'habilitation notamment des infirmières réalisant les aphérèses.

AE7 : L'EFS GE n'a pas défini de formation générale obligatoire pour l'ensemble des personnes pouvant détecter une anomalie de MV et devant transmettre l'information dans les meilleurs délais au correspondant de MV afin de garantir que les modalités de signalement sont connues et maîtrisées.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun, chapitre III., 3.7. et 3.8.

AE8 : Une assistante est chargée sur le site de Strasbourg Spielmann, de centraliser les retours de DMU non conformes d'Alsace et de les transférer sur le site de Nancy Lobau. Cette personne qui est amenée à manipuler des dispositifs contenant du sang et qui dispose d'une conduite à tenir en cas d'exposition au sang, n'a pas suivi de formation au risque biologique.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun, chapitre III., 3.11.

Achats

Le service des achats de l'EFS est en charge de l'approvisionnement des DMU auprès des fournisseurs et de la gestion des stocks de ces dispositifs. Lorsque de nouveaux DMU arrivent dans les magasins de l'EFS, ce service les place dans une zone de quarantaine, fournit des échantillons au service de contrôle de la qualité qui, après avoir testé leur conformité, émet en retour un certificat qui permet l'utilisation des DMU.

AE9 : Le processus de levée de quarantaine est reconnu implicitement comme un point critique dans la gestion des DMU. L'EFS GE n'a pas rédigé de procédure qui formalise les modalités de maîtrise de ce processus.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun, chapitre I., 1.6.1.

En février 2016, peu après la création de l'EFS GE, celui-ci rapporte qu'un nouveau DMU de collecte a été introduit en production à la demande du siège. Devant l'urgence de la situation, ce dispositif a été utilisé en collecte sans suivre la procédure de validation par le service de contrôle de la qualité. Ce dernier a réalisé les tests *a posteriori* en établissant une fiche de dérogation comme cela s'imposait pour que les produits collectés puissent ensuite être traités en préparation.

AE10 : Le service des achats n'a pas établi de fiche de non-conformité pour déterminer les causes de cette anomalie et en éviter la réitération. Par contre, la possibilité de déroger au circuit habituel suivi par les DMU est inscrite dans la procédure de gestion des DMU rédigée depuis. De ce fait, cette opération ne sera plus considérée comme une non-conformité et, à ce titre, ne sera plus enregistrée comme telle et le rapport bénéfice/risque requis pour une procédure dérogatoire ne sera plus requis. En conséquence, la traçabilité de traitement de l'événement ne sera plus complète.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun, chapitre I., 1.6.1. et 1.8. et chapitre V. 5.7.

Collecte des composants sanguins

L'inspection de cette activité n'appelle pas de commentaire.

Préparation des PSL

AR2 : Les signalements des anomalies des DMU et des DM sont enregistrés soit ponctuellement soit intégrés dans des indicateurs. La deuxième modalité n'est pas mentionnée dans la procédure de traitement des signalements. Des seuils d'alerte (enquête) ou d'action (actions curatives ou correctives immédiates) ne sont pas définis dans ce cadre. En conséquence, les signaux ne sont pas systématiquement reportés au siège de l'EFS.

Contrôle de la qualité des PSL

L'EFS GE limite les contrôles à réception d'un nouveau lot de DMU à la vérification visuelle d'un DMU pris au hasard dans ce lot et à l'obtention d'un certificat de conformité par le fournisseur du dispositif. Sur les poches de recueil et de traitement des PSL, des mentions obligatoires doivent figurer en clair ou sous forme de symboles, dans le respect de la réglementation applicable aux dispositifs médicaux.

AE11 : Le mode opératoire d'acceptation des DMU prévoit seulement l'obtention d'un certificat de conformité et non la vérification de la conformité du DMU établie selon des critères définis par l'EFS GE, dont ceux relatifs à la conformité de son étiquetage.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun, chapitre II., 2.1 et 2.2.

Délivrance et distribution

L'inspection de cette activité n'appelle pas de commentaire.

Matéiovigilance

Depuis septembre 2016, l'EFS fait valoir que tous les éléments relevant de la matéiovigilance sont déclarés par les EFS régionaux au siège de l'EFS.

AE12 : Pour les cas de matéiovigilance qui doivent être déclarés à l'ANSM, une seule déclaration est faite par type de défaut identifié par l'EFS. Si un autre cas identique est rencontré, dans la même région ou dans une autre région, il n'est pas pour autant déclaré à l'ANSM, ce qui réduit le nombre de signaux effectivement émis et reçus à l'ANSM.

Code de la santé publique, articles L. 5212-2 et R. 5212-14.

Lorsque l'EFS Normandie relève un défaut sur un DMU qui ne justifie toutefois pas un retrait du lot de DMU défectueux, il peut être amené à continuer l'utilisation de ce lot de DMU.

AR3 : Ceci n'est pas réalisé dans le cadre d'une analyse bénéfice-risque qui définit notamment des conditions de surveillance renforcée du DMU et/ ou des PSL, dans l'attente que le fournisseur approvisionne l'EFS d'un lot corrigé de ce défaut (lot leader).

AR4 : La déclaration des incidents de MV par l'EFS GE à l'ANSM, est soumise à une évaluation de leur criticité (produit de l'évaluation de la gravité d'un incident par l'évaluation de sa fréquence) selon des critères établis dans la procédure cadre nationale de l'EFS. Un seuil de criticité de 250 est établi dans cette procédure. Il ouvre la possibilité de déclarer à l'ANSM mais l'EFS n'a pas défini de seuil imposant cette déclaration. L'acceptabilité de la criticité relève ainsi d'une appréciation subjective et non standardisée.

L'ensemble des critères de reportabilité des incidents ou risques d'incidents de MV à l'ANSM, est mentionné dans la fiche CERFA n°10246*05.

AR5 : Les critères de déclaration des incidents de MV à l'ANSM, établis dans la procédure cadre nationale de l'EFS, ne recouvrent pas l'exhaustivité des critères de la fiche CERFA correspondante.

Les DMU défectueux sont généralement envoyés par les utilisateurs aux fournisseurs. Pour les DMU contenant du sang, l'EFS GE consulte avant leur envoi, les résultats de la qualification biologique du don qui concernent la recherche de microorganismes potentiellement présents dans le sang..

AE13 : l'EFS GE n'a pas établi de dispositions particulières de retours des DMU vers les fournisseurs, lorsque des anomalies de qualification biologique du don sont rencontrées.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun, chapitre III., 3.11.

Le fonctionnement de l'EFS est organisé selon deux niveaux : le siège qui organise et fixe les règles générales de MV et les régions qui traitent les signaux en appliquant ces règles et en les adaptant à leur contexte.

Il existe une procédure nationale déclinée en procédures régionales à l'EFS GE pour la gestion de la matériovigilance.

AE14 Dans les logigrammes des procédures régionales de MV, les termes DMU et DM ne sont pas toujours employés de façon cohérente.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun, chapitre V., Principe.

Lorsqu'un défaut est découvert sur un DMU, une enquête est ouverte pour en évaluer l'impact. La modalité de gestion de ce défaut, avant les résultats de cette enquête, est de placer le DMU en quarantaine et d'en interdire ou suspendre l'utilisation sur l'ensemble de la région, en bloquant informatiquement sa distribution par les magasins. L'EFS a expliqué que depuis la dernière évolution du logiciel médico-technique, cette modalité de blocage affecte l'ensemble des DMU des magasins de France et les produits déjà préparés avec ce DMU.

AE15 : La procédure de MV régionale ne définit pas précisément les critères et modalités de blocage informatique des lots de DMU concernés et les personnes habilitées pour réaliser cette opération.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun, chapitre I., 1.6.1.

Dans le mode opératoire de gestion d'un DMU réceptionné en MV à l'EFS GE, le logigramme mentionne « une réflexion sur la rédaction d'une fiche CERFA avec le responsable du processus concerné ». La possibilité de la rédaction est ouverte sans définir les responsabilités des éventuels acteurs ni les référentiels adéquats. Dans la procédure « Matérovigilance à l'EFS Grand Est », un chapitre traite de la déclaration à l'ANSM. L'analyse des signalements est réalisée à l'aide de la procédure cadre nationale PR08 et avec des « discussions avec un responsable et/ou avis de la Direction médicale au siège ». C'est le CRM qui fait la déclaration à l'ANSM.

Dans ce même document, la décision d'une mise en quarantaine des DMU fait l'objet d'un paragraphe découplé des logigrammes qui mentionne que : « Lorsque le CRM a connaissance ou décide de mettre en quarantaine un DMU, il doit en informer les responsables du processus concerné, les achats ainsi que les membres de la direction de l'EFS Grand Est »

AE16 : Les dispositions à prendre par l'EFS GE à la suite d'un signalement de MV (reportabilité, blocage, retrait...) ne sont pas clairement définies.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun, chapitre I., 1.6.1.

Depuis septembre 2016, quatre catégories de signalements doivent être systématiquement communiquées au siège de l'EFS : les défauts non détectables avant utilisation, les ruptures d'intégrité, les DMU ou automates non fonctionnels et les autres défauts pouvant présenter des impacts importants.

AE17 : Le mode opératoire de gestion d'un DMU réceptionné n'a pas été actualisé pour prendre en compte cette exigence. Seule la communication des incidents faisant l'objet d'une déclaration à l'ANSM est mentionnée dans ce document.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun, chapitre V., Principe.

AE18 : Le formulaire d'enregistrement de MV qui permet de recueillir les informations utiles sur un site de collecte, pour le signalement MV au siège et aux fournisseurs et la déclaration à l'ANSM, ne suit pas le format référencé dans le système documentaire de l'EFS GE.

Il n'y a pas eu de formation du personnel de collecte de l'EFS GE à son utilisation.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun, chapitre V., Principe.

Etudes de cas de MV

AE19 : L'EFS GE ne dispose pas de fichiers de suivi des CAPA qui lui sont communiquées par l'EFS siège, les fournisseurs ou l'ANSM. L'EFS GE ne dispose donc pas de moyens permettant d'attester de l'effectivité complète de chaque action corrective de sécurité dont il doit assurer la mise en place.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun, chapitre I., 1.6.3.

AE20 : La traçabilité d'incidents relevés en 2014 présente des lacunes à différentes étapes de la gestion de la MV :

- l'EFS GE ne dispose pas systématiquement de la traçabilité d'évaluation de la criticité des cas signalés et des dates de signalements aux fabricants,
- s'agissant d'un bruit lors de la centrifugation des PSL dans le séparateur d'aphérèse, l'EFS GE ne dispose pas de la traçabilité des investigations conduites,
- pour une détection d'une fuite d'un DMU, l'EFS GE a fait une déclaration à Haemonetics mais ne dispose pas de sa réponse, ni de la traçabilité d'au moins une relance depuis cette date.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun, chapitre V., Principe. et article R. 5212-3 du code de la santé publique.

Protocole UPP utilisé sur les séparateurs et DMU d'Haemonetics pour les aphérèses combinées plasma-plaquettes

Le séparateur d'aphérèse est piloté par un logiciel embarqué. La modification du paramétrage de ce logiciel peut avoir des conséquences sur le donneur, le produit et donc le receveur.

En application du principe de requalification d'équipements tels que les séparateurs, ce type de modification doit faire l'objet :

- d'une traçabilité du nouveau paramétrage réalisé par le technicien du fournisseur,
- d'une évaluation par l'EFS ou le fournisseur de l'impact sur les produits ou les donneurs. En fonction des résultats de cette évaluation, un contrôle de la qualité doit être réalisé par l'EFS pour s'assurer que ces PSL ont le niveau de qualité requis,
- de la formation du personnel de collecte au nouveau protocole qui peut être induit par ce nouveau paramétrage.

La société Haemonetics a indiqué à l'ANSM avoir déployé sur le site de Strasbourg la version A1 du protocole UPP et formé l'équipe de prélèvement du site aux arrêts de procédure pour le cycle final (cycle « super-surge »), le 30 septembre 2014. Sur le site, trois dossiers du séparateur MCS+ équipé pour le protocole UPP ont été consultés.

Dans les trois dossiers, il est indiqué qu'à la date du 30 septembre 2014, un reparamétrage a été réalisé.

EA21 : Contrairement à ce qui a été annoncé par Haemonetics, aucun enregistrement ne mentionne de formation du personnel de prélèvement à la suite de ce reparamétrage. Par ailleurs, aucun enregistrement de contrôle de la qualité des premiers PSL produits après le reparamétrage ni aucune justification de leur absence n'ont été présentés.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun, chapitre I. 1.6.3.

EA22 : Les enregistrements de maintenance émis par le fournisseur Haemonetics ne mentionnent que le terme général de « reparamétrage ». Ce terme n'est pas défini et accompagné des précisions nécessaires à la traçabilité des modifications. Les personnes de l'EFS GE ne savent pas précisément quels paramètres ont été modifiés et comment cela se traduit concrètement. Il n'y a pas de formalisation qui permette de savoir que l'on est passé d'une version n à une version n+1 d'un paramétrage.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, LD Système informatique I.3.

En matière de prévention du risque d'incident de retour intempestif de plasma riche en plaquettes vers les donneurs en fin de procédure d'aphérèse, l'EFS GE dispose actuellement d'un document de formation d'Haemonetics. Le seul élément qui permette de dater ce document est la mention de l'année 2013.

AE23 : L'EFS GE n'a pas présenté de document de formation mis à jour pour la prévention des incidents avec le protocole UPP A1 installé en septembre 2014.

Décision du 6 novembre 2006 définissant les principes de bonnes pratiques, tronc commun, chapitre I. 1.6.3. et chapitre V., 5.7.

III. SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS PROVISOIRES AVANT RÉPONSE DE L'ÉTABLISSEMENT

L'inspection de l'activité de matériovigilance, d'achat, de prélèvement en site fixe, de préparation, de contrôle de la qualité des PSL et de délivrance du site de Strasbourg Spielmann appartenant à l'EFS Grand Est a donné lieu à la notification de vingt-trois écarts et 5 remarques dont aucune observation n'a été qualifiée de majeure ou critique.

Saint-Denis, le 20 avril 2017

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