

DIRECTION DE L'INSPECTION
Pôle inspection des produits biologiques 2

RAPPORT FINAL D'INSPECTION

Nom de l'établissement	CHU de Nantes
Nom et adresse du site inspecté	Lactarium de Nantes Hôpital Mères Enfants CHU de Nantes 38 Bd Jean Monet 44093 NANTES Cedex 1
Activité	Lactarium à usage intérieur et extérieur (LUIE)
Dates de l'inspection	Les 29 et 30 novembre 2022
Inspecteur	Olivier Palluy
Résumé des principales étapes de l'inspection	Référence de la mission : 2022-LAC-016 Date de l'envoi du rapport préliminaire d'inspection : 30 janvier 2023 Date de la réception des réponses de l'établissement : 21 février 2023 Compléments le 30/03/2023



Accréditation n° 3-1094
Portées disponibles sur www.cofrac.fr

I. MODIFICATIONS OU CLARIFICATIONS RELATIVES AU RAPPORT PRÉLIMINAIRE D'INSPECTION

Sans objet.

II. APPRÉCIATION DES RÉPONSES DE L'ÉTABLISSEMENT

~ Vérification des données de l'autorisation

La dernière autorisation a été délivrée le 22 juillet 2022 (décision N°ARS-PDL/DOSA/AES/2022/44).

E1 [autre] : L'autorisation du lactarium de Nantes a été prononcée sans que l'ANSM n'ait reçu le dossier de demande d'autorisation et, en conséquence, n'ait émis l'avis préalable et nécessaire à l'autorisation.

[Décret n°2010-805 du 13 juillet 2010 relatif aux missions, à l'autorisation et aux conditions techniques d'organisation et de fonctionnement des lactariums, article D. 2323-6.]

La décision de l'ARS ayant été produite sans que le dossier de demande d'agrément du CHU de Nantes n'ait été communiqué à l'ANSM, les éléments contenus dans le dossier n'ont pas pu être vérifiés et comparés aux informations constatées lors de l'inspection.

L'autorisation de fonctionnement donnée par l'ARS ne mentionne aucune antenne.

Réponse satisfaisante

L'autorisation de fonctionnement donnée par l'ARS ne mentionne aucune antenne.

E2 [autre] : L'autorisation du lactarium de Nantes ne mentionne pas le centre hospitalier d'Angers comme son antenne, or du lait maternel est collecté dans les services du centre hospitalier d'Angers, environ 500 Litres par an. Ce lait est ensuite transféré au lactarium de Nantes qui le pasteurise et le contrôle pour le retourner au centre hospitalier d'Angers qui le délivrera le plus souvent en lait personnalisé et parfois en lait anonyme.

E2-1 [autre] : Le dossier de demande d'autorisation de fonctionnement, ainsi que l'autorisation de fonctionnement donné par l'ARS pour le lactarium de Nantes ne sont pas complets car les relations qui existent entre les centres hospitaliers d'Angers et de Nantes ne sont pas décrites.

E2-2 [autre] : La convention entre le CHU de Nantes et le CH d'Angers (définissant les relations entre le site principal et l'antenne) n'est pas signée au jour de l'inspection. Une convention existe entre les 2 établissements mais elle ne traite que de l'activité de transport du lait maternel.

Un projet de convention, précisant toutes les interactions entre les deux établissements a été présenté à l'inspecteur.

L'écart **E2**, notifié lors des 2 dernières inspections est ici réitéré.

[Décret n°2010-805 du 13 juillet 2010 relatif aux missions, à l'autorisation et aux conditions techniques d'organisation et de fonctionnement des lactariums, D. 2323-3]

Réponses satisfaisantes

~ Système de management de la qualité

La revue de direction est un document important qui témoigne de l'activité de pilotage des activités au sein du CHU par la direction.

E3 [autre] : Les revues de direction de ces 2 dernières années, ne formalisent pas le pilotage exercé par la direction. En effet, ce document ne présente pas tous les domaines devant être revus selon le guide des bonnes pratiques (Cf. également E15). Elles ne présentent pas de relevé de décisions, elles ne définissent pas les objectifs alloués au lactarium pour l'année à venir et, en conséquence, ces revues ne permettent pas de formaliser le suivi des objectifs de l'année précédente.

[Décision du 21 février 2022 définissant les règles de bonnes pratiques prévues à l'alinéa 2 de l'article L. 2323-1 du code de la santé publique, article I.]

Réponse satisfaisante

Un travail important, tant dans l'investissement en ressources qu'en prévention des risques, a été mis en œuvre par le lactarium et le service qualité et gestion des risques du CHU de Nantes, pour réaliser une analyse de risque.

E4 [autre] : Des défauts dans cette démarche récemment initiée, ont été identifiés.

E4.1 [autre] : La cartographie des processus sur laquelle se base l'analyse des risques, a été réalisée avec un niveau d'exigences qui est moins approfondi par rapport au niveau de description des différents processus mentionnés dans le guide des bonnes pratiques (Cf. E14 et E15). De ce fait, un certain nombre de risques n'ont pas été pris en compte.

E4.2 [autre] : L'analyse des risques a été complétée par la mise en place d'actions correctives, mais n'a pas été suivie d'une mesure de leur efficacité permettant de définir un risque résiduel. Par ailleurs, l'analyse faite « à priori » n'est pas revue périodiquement en fonction de l'analyse des événements indésirables qui permet notamment de vérifier la pertinence de l'estimation de l'occurrence des risques.

[Décision du 21 février 2022 définissant les règles de bonnes pratiques prévues à l'alinéa 2 de l'article L. 2323-1 du code de la santé publique, articles I.1., I.3. et I.5.]

Réponses satisfaisantes

~ Personnel

E5 [majeur] : Des déficits en effectif et en organisation ont été constatés par l'inspecteur, ce qui pourrait affecter notamment les moyens mis en jeu pour lutter contre les risques de contamination du lait maternel par l'environnement.

- **E5-1 [majeur]** : Les agents de services hospitaliers qui réalisent le nettoyage des locaux de production ne sont pas dédiés au lactarium et leur turn-over fait qu'ils peuvent exercer sans qu'ils aient été suffisamment formés par du personnel compétent puis habilités. Malgré les efforts de la cadre du lactarium, les lacunes dans la traçabilité du nettoyage observées en inspection, mettent en doute l'efficacité des opérations réalisées.

La situation est encore moins maîtrisée avec les agents prestataires de service intervenant dans les locaux hors zone de production et qui peuvent être des sources indirectes de contamination du lait par l'environnement, par exemple par des déchets qui auraient dû être évacués et qui encombrant des couloirs lors de l'inspection,

E5.2 [majeur] : Alors qu'elle a pris ses fonctions depuis un semestre, la cadre exerce également ces fonctions en intérim sur un autre secteur. De ce fait, elle n'a pas encore été habilitée pour ses missions qu'elle exerce au lactarium et aucune dérogation n'a été établie pour formaliser l'évaluation des risques générés par cette situation et la limiter dans le temps.

Les grilles d'évaluation en vue de l'habilitation des agents du lactarium consultés en inspection, montrent que des compétences ne sont pas encore acquises.

E5.3 [autre] : L'analyse de risque ne détermine pas les compétences qui doivent absolument être maîtrisées pour être habilité. Des qualifications d'habilitation partielles ont été signées mais il n'a pas été prévu de revoir individuellement, à une date proche, les points non acquis.

De plus, d'une manière générale, il n'est pas prévu de revoir périodiquement que les agents en poste sont bien habilités pour toutes les tâches qu'ils réalisent et que l'absentéisme programmé ou impromptu n'a pas conduit à un arrêt partiel ou total des activités.

Les défauts constatés pourraient conduire à la destruction évitable de lait maternel. Ces déficits pourraient également avoir des conséquences sur la santé des personnes, surmenées pour compenser cette situation et/ou démotivées par l'absence apparente de solution, processus source d'erreur humaine.

Des mesures ponctuelles ont été mises en place, mais qui ne sont pas pérennes et des non-conformités liées à cette situation montrent que la situation n'est pas maîtrisée. De ce fait, l'écart est qualifié de majeur

[Décision du 21 février 2022 définissant les règles de bonnes pratiques prévues à l'alinéa 2 de l'article L. 2323-1 du code de la santé publique, article I.1 et II.]

Réponses satisfaisantes

E6 [autre] : Le lactarium n'a pas déployé de modalités pour attester de la prise de connaissances des notes ou documents importants comportant des éléments de gestion des risques critiques ou majeurs.

[Décision du 21 février 2022 définissant les règles de bonnes pratiques prévues à l'alinéa 2 de l'article L. 2323-1 du code de la santé publique, article I.1.1.]

Réponse satisfaisante

~ Locaux et matériel

Le guide des bonnes pratiques requiert la rédaction d'un document cadre intitulé « plan directeur de qualification » qui décrit la démarche devant être suivie et les organisations mises en place, pour garantir la maîtrise des risques liés aux locaux, matériels et systèmes informatiques.

E7 [autre] : Le lactarium ne dispose pas de plan directeur de qualification.

[Décision du 21 février 2022 définissant les règles de bonnes pratiques prévues à l'alinéa 2 de l'article L. 2323-1 du code de la santé publique, article III. et Annexe 1, article 4.4.]

Réponse satisfaisante

- Locaux

La dernière version des bonnes pratiques étend le concept de qualification des matériels déjà développé dans la précédente version du guide, aux locaux. La démarche de qualification guidée par le plan directeur de qualification, doit évaluer les modalités de gestion des risques liés aux locaux, dont la contamination du lait par l'environnement ou les risques professionnels.

E8 [autre] : Les locaux du lactarium ne sont pas qualifiés.

[Décision du 21 février 2022 définissant les règles de bonnes pratiques prévues à l'alinéa 2 de l'article L. 2323-1 du code de la santé publique, article III.1.]

Réponse satisfaisante

E9 [autre] : Alors qu'un sas pour le personnel a été conçu pour réduire l'entrée de contaminants portés par le personnel, dans la zone de production, une porte située au niveau du secrétariat, permet un accès et une sortie directs et non contrôlés de cette même zone.

[Décision du 21 février 2022 définissant les règles de bonnes pratiques prévues à l'alinéa 2 de l'article L. 2323-1 du code de la santé publique, article III.1.]

Réponse satisfaisante

La conception de la zone de production a été réalisée sans prendre en compte le risque de contamination portée par le personnel. Ainsi, le local de repos et de restauration du personnel est localisé dans la zone de production. Des mesures organisationnelles (en matière d'hygiène des mains, de transport des aliments et d'habillement) ont démontré leur efficacité pour réduire le risque d'apport de contaminants dans la zone de production.

E10 [autre] : L'analyse de risque entreprise par le lactarium n'a pas évalué les modalités mises en place pour réduire les risques liés au positionnement la salle de repos à l'intérieur de la zone de production.

[Décision du 21 février 2022 définissant les règles de bonnes pratiques prévues à l'alinéa 2 de l'article L. 2323-1 du code de la santé publique, article III.1]

Réponse satisfaisante

- Matériel

Un réfrigérateur présent dans la salle de distribution est dédié à la conservation des plaques eutectiques. Il n'est pas placé sous la surveillance du système de gestion des températures.

E11 [autre] : Ce réfrigérateur n'est pas signalé comme ne devant pas accueillir du lait maternel.

[Décision du 21 février 2022 définissant les règles de bonnes pratiques prévues à l'alinéa 2 de l'article L. 2323-1 du code de la santé publique, article III.2.]

Réponse satisfaisante

E12 [autre] : Le système de surveillance des températures et d'alarme ne figure pas sur la liste du matériel critique. Il n'est pas qualifié et les modalités de gestion en cas de panne totale ou partielle ne sont pas formalisées.

[Décision du 21 février 2022 définissant les règles de bonnes pratiques prévues à l'alinéa 2 de l'article L. 2323-1 du code de la santé publique, article III.2.]

Réponse satisfaisante

E13 [autre] : Les surgélateurs ne sont pas qualifiés.

[Décision du 21 février 2022 définissant les règles de bonnes pratiques prévues à l'alinéa 2 de l'article L. 2323-1 du code de la santé publique, article III.2.]

Réponse satisfaisante

~ Système d'information

Afin de garantir la maîtrise du système d'information, sa composition (logiciel médicotechnique, système de surveillance des températures, logiciels de pilotage de la pasteurisation et différents matériels informatiques) et le descriptif des tâches et responsabilités des personnels l'utilisant, doivent être formalisés.

E14 [autre] : La cartographie du système d'information du lactarium n'est pas établie en lien avec les données d'entrée et de sortie et ce système n'est pas évalué dans une analyse de risque.

Les personnes intervenant sur les systèmes d'information ne sont pas nommément désignées : une personne du lactarium (la médecin responsable ou une personne à qui est déléguée cette fonction) et une personne du service informatique, ne sont pas nommées en tant que responsables du système d'information.

[Décision du 21 février 2022 définissant les règles de bonnes pratiques prévues à l'alinéa 2 de l'article L. 2323-1 du code de la santé publique, article I.5 et Annexe 1, article 1.1.]

Réponse satisfaisante

~ Collecte

E15 [autre] : Le processus de promotion du don et les décisions stratégiques prises pour en limiter l'action (le lactarium n'ayant pas les moyens et les effectifs pour traiter plus de lait si la promotion devient trop étendue), ne sont pas formalisés. L'analyse de risque ne traite pas ce processus même si ce dernier est peu analysé dans la revue de direction.

[Décision du 21 février 2022 définissant les règles de bonnes pratiques prévues à l'alinéa 2 de l'article L. 2323-1 du code de la santé publique, articles I., I.5 et IV.1.]

Réponse satisfaisante

E16 [autre] : Le lactarium n'a pas développé de modalités pour vérifier que l'identification du préleveur, la date et l'heure de prélèvement de l'échantillon de sang utilisé pour la qualification des mères faisant des dons anonymes figurent sur un document conservé par le lactarium.

[Décision du 21 février 2022 définissant les règles de bonnes pratiques prévues à l'alinéa 2 de l'article L. 2323-1 du code de la santé publique, article IV.3.2.]

Réponse satisfaisante

E17 [autre] : Le lactarium n'enregistre pas les exclusions du don consécutives aux appels de candidates au don, permettant de quantifier et qualifier ces refus et également d'étudier des variations individuelles de gestion des appels par les agents du lactarium.

[Décision du 21 février 2022 définissant les règles de bonnes pratiques prévues à l'alinéa 2 de l'article L. 2323-1 du code de la santé publique, articles I.3., I.5. et IV.2.1.]

Réponse satisfaisante

~ Préparation

Des consommables réutilisables, tels que le fouet de cuisine ou le pichet servant à préparer le mélange de dons pour faire un lot, sont nettoyés au lactarium puis stérilisés par le service central de stérilisation du CHU. L'activité de stérilisation étant critique, Une traçabilité de ces opérations est mise en place par ce service central.

E18 [autre] : Aucun élément de cette traçabilité de stérilisation des consommables n'est enregistré au lactarium. Cette perte de traçabilité pourrait être dommageable, en cas de suspicion ou de découverte d'un défaut au sein du service de stérilisation, pour en évaluer les conséquences sur l'activité du lactarium (retrait de lot notamment).

[Décision du 21 février 2022 définissant les règles de bonnes pratiques prévues à l'alinéa 2 de l'article L. 2323-1 du code de la santé publique, article I.1.1.]

Réponse satisfaisante

Une réclamation a été émise concernant la présence de cheveux dans du lait pasteurisé par le lactarium du CHU de Nantes.

E19 [autre] : Cet événement indésirable n'a pas été analysé pour en évaluer le risque et les moyens d'en réduire l'occurrence. De manière plus générale, des lactariums filtrent le lait avant de créer les lots permettant d'éliminer les corps étrangers (cheveux et poils, peau ou autres éléments non humains), l'analyse des bénéfiques et des risques liés à cette opération n'a pas été réalisée par le lactarium.

[Décision du 21 février 2022 définissant les règles de bonnes pratiques prévues à l'alinéa 2 de l'article L. 2323-1 du code de la santé publique, articles I.3. et I.5.]

Réponse satisfaisante

~ Qualification biologique des lots

Les modalités de prise d'échantillons et le circuit suivi par ces derniers sont des étapes critiques pour garantir la qualité et la représentativité des résultats des tests bactériologiques par rapport au lot d'où provient l'échantillon. Ces étapes pré-analytiques doivent être validées initialement par le biologiste qui assure les analyses et doivent être contrôlées de façon périodique.

E20 [autre] : La traçabilité des éléments de validation des étapes pré-analytiques, par le biologiste et les vérifications périodiques, ne sont pas mises en place. La durée séparant le départ de l'échantillon de son arrivée dans les locaux du laboratoire, puis leur analyse ne peut pas être établie, du fait d'absence d'horodatage de la demande d'examen à l'arrivée de l'échantillon.

[Décision du 21 février 2022 définissant les règles de bonnes pratiques prévues à l'alinéa 2 de l'article L. 2323-1 du code de la santé publique, article VIII.]

Réponse satisfaisante

Le milieu de culture utilisé pour identifier les staphylocoques à coagulase positive n'est pas le milieu de culture Chapman, référencé dans le guide des bonnes pratiques, mais un milieu de culture chromogène spécifique de *Staphylococcus aureus*.

E21 [autre] : Le milieu de culture utilisé pour l'analyse des laits maternels, n'a pas été validé par rapport au milieu de référence pour l'analyse des laits maternels.

[Décision du 21 février 2022 définissant les règles de bonnes pratiques prévues à l'alinéa 2 de l'article L. 2323-1 du code de la santé publique, articles I.2. et VIII. et annexe 2, article 1.2.]

Réponse satisfaisante

E22 [autre] : Les techniciens du laboratoire qui assurent l'analyse des laits du lactarium, réalisent une conversion en log à l'aide d'abaques, des résultats de comptage lors de la lecture des boîtes des milieux de culture. Ce sont ces résultats qui sont enregistrés avec une saisie manuelle, sans conservation des données brutes. Aucune disposition n'est prise pour évaluer et corriger d'éventuelles erreurs survenues lors de ces différentes étapes.

[Décision du 21 février 2022 définissant les règles de bonnes pratiques prévues à l'alinéa 2 de l'article L. 2323-1 du code de la santé publique, articles I.5. et VIII.]

Réponse satisfaisante

Un enseigneur automatique est utilisé pour enseigner les milieux de culture avec les échantillons de lait maternel.

E23 [autre] : Aucune qualification de l'appareil ou validation de la méthode n'a été réalisée avec du lait maternel.

[Décision du 21 février 2022 définissant les règles de bonnes pratiques prévues à l'alinéa 2 de l'article L. 2323-1 du code de la santé publique, articles I.1.2 et VIII.]

Réponse satisfaisante

~ Libération des lots, distribution et délivrance et transport

Le lactarium du CHU de Nantes échange régulièrement des informations avec ses établissements de santé partenaires.

E24 [autre] : Ces échanges présentent quelques non conformités :

E24.1 [autre] : Pour chaque service utilisateur et au moins de façon annuelle, le lactarium ne rappelle pas que le lait provenant d'un don personnalisé ou anonyme est un produit de santé et qu'à ce titre :

- il est un produit pour lequel une interruption d'administration représente une perte de chance importante pour le patient au regard de son développement ou de sa protection vis à vis d'agents pathogènes ;
- il est un produit fragile et sensible ;
- il est de la responsabilité du service utilisateur d'assurer la traçabilité complète de sa conservation, de son utilisation ou de sa destruction ;
- tout incident grave et tout effet indésirable inattendu doit faire l'objet d'un signalement de biovigilance.

E24.2 [autre] : Le lactarium peut communiquer des documents qualité aux établissements de santé, comme les conventions de transport ou les conventions avec les établissements de santé ou avec le CH d'Angers pour la réalisation des examens médicaux pré-don. Ces documents ne sont pas gérés dans le système qualité de manière à garantir leur actualisation, comme par exemple lors de l'épisode de variole du singe.

[Décision du 21 février 2022 définissant les règles de bonnes pratiques prévues à l'alinéa 2 de l'article L. 2323-1 du code de la santé publique, article I.1. et IX.2.]

Réponses satisfaisantes

III. CONCLUSIONS DÉFINITIVES DE L'INSPECTION

Les engagements et délais proposés en réponse aux écarts et remarques notifiés lors de l'inspection sont satisfaisants.

La mise en œuvre de ces engagements sera vérifiée lors de la prochaine inspection.

Avis sur la poursuite des activités inspectées	<input checked="" type="checkbox"/> Favorable <input type="checkbox"/> Réservé <input type="checkbox"/> Défavorable
--	---

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.

Saint-Denis,

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