

Bordeaux, le 24 novembre 2015

N/Réf. : CODEP-BDX-2015-045283

Monsieur le Directeur
Centre hospitalier Jacques PUEL
Avenue de l'hôpital
12 027 RODEZ Cedex 09

Objet : Inspection n° INSNP-BDX-2015-1165 du 6 novembre 2015
Médecine nucléaire /N° SIGIS M120014

Réf. :

- [1] Événement significatif dans le domaine de la radioprotection (ESR) survenu le 24 août 2015 au sein du service de médecine nucléaire du centre hospitalier (CH) Jacques Puel, déclaré à l'ASN le 18 septembre 2015
- [2] Compte-rendu de l'ESR reçu le 10 octobre 2015 à l'ASN
- [3] Événement significatif dans le domaine de la radioprotection (ESR) survenu le 6 août 2014 au sein du service de médecine nucléaire du centre hospitalier (CH) Jacques Puel, déclaré à l'ASN le 8 août 2014
- [4] Événement significatif dans le domaine de la radioprotection (ESR) survenu le 25 mars 2014 au sein du service de médecine nucléaire du centre hospitalier (CH) Jacques Puel, déclaré à l'ASN le 27 mars 2014
- [5] Événement significatif dans le domaine de la radioprotection (ESR) survenu le 31 juillet 2012 au sein du service de médecine nucléaire du centre hospitalier (CH) Jacques Puel, déclaré à l'ASN le 2 août 2012
- [6] Lettre de suite d'inspection n° INS-BDX-2014-1458 du 4 décembre 2014
- [7] Lettre de suite d'inspection n° INS-BDX-2015-0388 du 28 janvier 2015

Messieurs,

Dans le cadre des attributions de l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN) concernant le contrôle de la radioprotection prévu à l'article L. 592-21 du code de l'environnement, une inspection du service de médecine nucléaire du centre hospitalier Jacques Puel (Rodez) a eu lieu le 6 novembre 2015, à la suite du compte-rendu de l'événement significatif dans le domaine de la radioprotection (ESR) survenu le 24 août 2015 [1-2].

J'ai l'honneur de vous communiquer ci-dessous la synthèse de l'inspection ainsi que les principales demandes et observations qui résultent des constatations faites, à cette occasion, par les inspecteurs.

SYNTHÈSE DE L'INSPECTION

Le service de médecine nucléaire du centre hospitalier de Rodez a déclaré le 18 septembre 2015 un événement significatif en radioprotection (ESR) portant sur un défaut de préparation du médicament radiopharmaceutique STAMICIS® marqué au technétium 99 métastable. Cette préparation dont la qualité du radiomarquage était insuffisante (pureté radiochimique d'environ 48 % au lieu des 94 % requis) a été administrée à neuf patients dans le cadre d'une scintigraphie de perfusion myocardique. Deux injections non conformes ont été administrées à

chaque patient du fait que le protocole de diagnostic nécessite une première injection suite à une épreuve d'effort et une seconde injection au repos, avec une activité trois fois supérieure à la première dose administrée. Quatre patients ont dû être reconvoqués pour un nouvel examen car les images obtenues n'étaient pas interprétables par le médecin nucléaire, en raison de la pureté insuffisante du produit injecté.

L'inspection avait pour but de déterminer les causes de l'événement sur la base de la chronologie des faits décrite dans le compte-rendu de l'ESR [2] et d'évaluer les actions correctives mises en places ou envisagées par l'établissement. Les inspecteurs ont notamment examiné les conditions de préparation, de contrôle et d'administration des médicaments radiopharmaceutiques, ainsi que l'encadrement, la formation et l'habilitation des manipulateurs d'électroradiologie médicale (MERM) affectés à la préparation des médicaments radiopharmaceutiques.

Les inspecteurs ont visité l'ensemble du service de médecine nucléaire, tout particulièrement la radiopharmacie et le laboratoire de contrôle, après avoir rencontré les professionnels impliqués le 24 août 2015 dans la préparation et le contrôle des médicaments radiopharmaceutiques ainsi que l'encadrement et la direction de l'établissement.

L'inspection a mis en évidence des faiblesses dans l'organisation de la prise en charge médicamenteuse au sein du service de médecine nucléaire du centre hospitalier de Rodez. Les points essentiels portent sur :

- l'absence de prescription médicale formelle des médicaments radiopharmaceutiques, sous forme manuscrite ou par utilisation du module de prescription du logiciel VENUS® ;
- l'absence de concertation sur les pratiques médicales en vue d'une harmonisation des pratiques entre les trois médecins du service de médecine nucléaire et d'une validation collégiale des protocoles ;
- des insuffisances dans l'organisation des contrôles pharmaceutiques, notamment concernant le radiomarquage de la spécialité pharmaceutique STAMICIS®, dont le contrôle de pureté radiochimique n'est pas effectué avant toute administration au patient.

Toutefois, les inspecteurs ont relevé que l'établissement a mis en œuvre des actions correctives adaptées relatives à l'encadrement pharmaceutique et à l'habilitation des MERM affectés à la préparation des médicaments radiopharmaceutiques.

A. Demandes d'actions correctives

A.1. Responsabilité médicale et prescription médicamenteuse obligatoire

« Article 7 de l'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé – responsabilité : La direction de l'établissement formalise les responsabilités, les autorités et les délégations de responsabilité de son personnel à toutes les étapes du processus de la prise en charge médicamenteuse dans le respect de la réglementation et des compétences en vigueur. La direction les communique à tout le personnel impliqué directement ou indirectement dans la prise en charge médicamenteuse du patient ».

« Article 13 de l'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé.

Prescription des médicaments : La prescription de médicament est rédigée après examen du malade hospitalisé, sur une ordonnance et indique lisiblement :

- le nom, la qualité et, le cas échéant, la qualification, le titre ou la spécialité du prescripteur telle que définit à l'article R. 5121-91 du code de la santé publique, son identifiant lorsqu'il existe, nom, adresse de l'établissement et coordonnées téléphoniques et électroniques auxquelles il peut être contacté, sa signature, la date à laquelle l'ordonnance a été rédigée ;

*- la dénomination du médicament ou du produit prescrit, ou le principe actif du médicament désigné par sa dénomination commune, **la posologie** et le mode d'administration et, s'il s'agit d'une préparation, la formule détaillée ;*

- la durée de traitement ;

*- les nom et prénom, le sexe, l'âge du malade, sa taille et **son poids**.*

La prescription peut être rédigée, conservée et transmise de manière informatisée sous réserve qu'elle soit identifiée et authentifiée par une signature électronique et que son édition sur papier soit possible [...].

Liste des personnes habilitées à prescrire

Le président du directoire ou le représentant légal de l'établissement établit la liste des personnes habilitées conformément à la législation et à la réglementation en vigueur, à prescrire des médicaments. Il la communique au pharmacien assurant la gérance de la pharmacie à usage intérieur et en assure la mise à jour.

« Article R. 4351-2 du code de la santé publique – Sous la responsabilité et la surveillance d'un médecin en mesure d'en contrôler l'exécution et d'intervenir immédiatement, le manipulateur d'électroradiologie médicale est habilité à accomplir les actes suivants :

1° dans le domaine de l'imagerie médicale :

b) mise sous forme appropriée à leur administration des substances, y compris des composés radioactifs, nécessaires à l'obtention d'une image ;

d) mesure et vérification de l'activité des composés radioactifs ;

j) préparation, déclenchement et surveillance des systèmes d'injection automatique ;

k) calcul des doses de produits radioactifs à visée diagnostique ou thérapeutique ; [...]

Les inspecteurs ont constaté que le module de prescription du logiciel VENUS® n'était pas utilisé par les médecins nucléaires. De plus cette étape de prescription informatique n'est pas paramétrée pour être bloquante dans le processus global de réalisation d'un examen de médecine nucléaire.

En outre les formulaires renseignés par les médecins nucléaires qui comportent notamment l'identité du patient, les principales observations médicales et les étiquettes de traçabilité du produit administré ne répondent pas à la définition d'une prescription médicamenteuse.

Il a également été noté que malgré la présence de deux pese-personnes à disposition au sein du service, la vérification du poids des patients n'était pas systématique et, dans tous les cas, n'était pas validée par les médecins dans le cadre de la prescription.

Les inspecteurs ont constaté au sein de la radiopharmacie que le MERM en charge de la préparation de STAMICIS® pour la deuxième injection de la journée devait effectuer lui-même un calcul pour établir la posologie à administrer, qui doit être 3 fois supérieure à l'activité administrée lors de la première injection (après épreuve d'effort). Là encore, cet acte réalisé par un MERM représente un acte de prescription médicale qui ne relève nullement de sa responsabilité.

Dans ces conditions l'acte de prescription, qui relève de la responsabilité des médecins nucléaires et qui permet de justifier l'exposition des patients à des rayonnements ionisants, n'est pas formellement établi.

Demande A.1: L'ASN vous demande de veiller au respect du domaine de compétences de chaque professionnel. L'organisation du service doit permettre de réellement établir une prescription du médicament radiopharmaceutique en amont de tout acte de préparation et d'administration. Vous voudrez bien communiquer à l'ASN les modalités mises en œuvre pour respecter les dispositions du code de la santé publique relative aux modalités de prescription des médicaments radiopharmaceutiques.

A.2. Responsabilité pharmaceutique – contrôle qualité des médicaments radiopharmaceutiques

« Article L5121-5 du code de la santé publique : La préparation, l'importation, l'exportation, la distribution en gros et l'activité de courtage de médicaments doivent être réalisées en conformité avec des bonnes pratiques dont les principes sont définis par décision de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ».

Bonnes pratiques de préparation : décision du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé du 5 novembre 2007 relative aux bonnes pratiques de préparation (JO n° 270 du 21 novembre 2007, bulletin officiel spécial du ministère de la santé et des solidarités n° 2007-7 bis)

Chapitre 9 : préparation des médicaments radiopharmaceutiques

9.1.2. La préparation des médicaments radiopharmaceutiques est conforme aux exigences des textes en vigueur relatifs à la protection sanitaire de la population et des travailleurs, d'une part, et des personnes exposées à des fins médicales, d'autre part, contre les dangers résultant des rayonnements ionisants, ainsi qu'aux dispositions nationales qui s'y rapportent.

9.1.3. Seuls les radiopharmaciens, exerçant au sein d'une pharmacie à usage intérieur et ayant reçu une délégation écrite du pharmacien gérant la PUI, peuvent avoir la responsabilité technique de la préparation et du contrôle des médicaments radiopharmaceutiques.

9.2. Personnel

Lorsqu'ils effectuent les tâches relatives à la préparation des médicaments radiopharmaceutiques, les préparateurs en pharmacie et les autres catégories de personnels spécialisés sont placés sous l'autorité technique du radiopharmacien. Tout personnel intervenant dans ces opérations de préparation figure dans l'organigramme fonctionnel de la radiopharmacie. Son activité fait l'objet d'une fiche de poste.

Le personnel affecté à la préparation des médicaments radiopharmaceutiques reçoit une formation initiale et continue en radiopharmacie et en radioprotection des personnels, des patients, du public et de l'environnement.

9.3.5. Local de contrôle

Les contrôles des préparations radiopharmaceutiques sont réalisés dans un local spécifique situé dans la zone réglementée. Si la conception des locaux le permet, un guichet transmurale fait communiquer ce local de contrôle avec le local de préparation.

9.6. Contrôle des préparations terminées

9.6.1. Contrôles

[...] Les contrôles sont effectués conformément aux recommandations existantes du fabricant et/ou du RCP¹ et selon les procédures écrites et validées par le radiopharmacien, en tenant compte des monographies de la pharmacopée quand elles existent.

La périodicité de ces contrôles est définie par le radiopharmacien.

Le fait que certains produits sont expédiés avant l'achèvement de tous les contrôles ne supprime pas l'obligation pour le radiopharmacien de prendre une décision, formellement enregistrée, concernant la conformité du lot. Dans ce cas, une procédure écrite précise toutes les données relatives à la préparation et au contrôle de la qualité qui sont à examiner avant l'expédition du lot. Une autre procédure décrit également les mesures à prendre si des résultats non satisfaisants sont obtenus après l'expédition et/ou après la dispensation.

9.8. Libération

La libération de la préparation radiopharmaceutique est effectuée par le radiopharmacien ou par les personnes qu'il aura nommément habilitées à l'effectuer, au vu des données enregistrées dans le dossier de lot de la préparation.

Aucune préparation n'est libérée et délivrée avant que le pharmacien en charge de cette libération ait certifié qu'elle répond aux spécifications établies aux chapitres 9.6. et 9.7. Toute préparation non conforme est considérée, après recherche des causes de l'anomalie, comme un déchet radioactif et traitée comme tel.

RCP STAMICIS® : [...] INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

[...] Avant d'administrer le technétium (99mTc) sestamibi au patient, on vérifiera la qualité du marquage par chromatographie en couche mince, selon la procédure donnée ci-après.

Les inspecteurs ont constaté que les contrôles qualité sont réalisés par la radiopharmacienne. Un programme de contrôle a été établi selon l'activité du service. Néanmoins, les modalités d'organisation du contrôle qualité n'étaient pas totalement conformes aux bonnes pratiques de préparation et au RCP¹ des produits pharmaceutiques. En effet, l'organisation en place conduit, dans certains cas, à administrer au patient la spécialité pharmaceutique STAMICIS® marquée au technétium 99 métastable avant la réalisation complète du contrôle qualité et la libération pharmaceutique du médicament.

Dans le cadre des actions correctives suite à l'incident du 24 août 2015, un projet de procédure (référence PRO-PHA-017) relative au circuit de la prise en charge médicamenteuse et de gestion des contrôles qualité en médecine nucléaire a été présenté. Ce projet, qui décrit les modalités de contrôle des médicaments radiopharmaceutiques et les actions à mettre en œuvre en cas de non-conformité, mentionne explicitement un contrôle qualité libératoire des préparations de STAMICIS®.

Néanmoins, il a été constaté que les RCP¹ des autres spécialités pharmaceutiques préparées n'ont pas été examinés avec attention afin de vérifier, le cas échéant, l'existence de contraintes spécifiques dans la rubrique instruction pour la préparation des radiopharmaceutiques et les modalités de contrôle qualité.

Demande A.2-1 : L'ASN vous demande de mettre en œuvre une organisation garantissant la réalisation d'un contrôle qualité préalable avant toute administration d'une préparation de STAMICIS® marquée au technétium 99 métastable.

Demande A.2-2 : L'ASN vous demande d'examiner de manière exhaustive les RCP de l'ensemble des radiopharmaceutiques manipulés et, le cas échéant, de mettre à jour les programmes et les modalités de contrôle des médicaments radiopharmaceutiques. Vous voudrez bien transmettre à l'ASN les modalités mises en œuvre pour respecter les dispositions des bonnes pratiques de préparation.

¹ RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit décrit dans l'autorisation de mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques.

A.3. Établissement de protocoles pour chaque type d'actes de médecine nucléaire

« Article R. 1333-69 du code de la santé publique – Les médecins ou chirurgiens dentistes qui réalisent des actes établissent, pour chaque équipement, un protocole écrit pour chaque type d'acte de radiologie ou de médecine nucléaire diagnostique qu'ils effectuent de façon courante, en utilisant des guides de procédures prévus à l'article R. 1333-71. Ces protocoles écrits sont disponibles, en permanence, à proximité de l'équipement concerné. »

Les inspecteurs ont constaté que les protocoles de prise en charge des patients visant à harmoniser les pratiques médicales ne sont toujours pas validés par les médecins. De plus, les acteurs présents le jour de l'inspection n'ont pas pu démontrer que les protocoles paramétrés dans le logiciel VENUS® étaient validés conjointement par les médecins et radiopharmaciens et récemment actualisés.

Par ailleurs, au cours du processus de préparation d'une seringue d'un médicament radiopharmaceutique destiné à une scintigraphie de perfusion myocardique, il a été observé par les inspecteurs que le MERM devait poser un calcul manuscrit afin de déterminer la posologie de la deuxième injection au repos. Ce calcul n'est pas décrit dans le protocole. Ce constat met en évidence un manque de fiabilité de l'organisation.

Demande A.3 : L'ASN vous demande de rédiger pour chaque acte de médecine nucléaire diagnostique et thérapeutique réalisé dans le service de médecine nucléaire un protocole écrit définissant les modalités de prise en charge des patients. L'ASN vous demande également de définir les modalités de validation de l'ensemble des protocoles paramétrés dans le logiciel VENUS® et de procéder à une actualisation des protocoles en vigueur. Vous transmettez à l'ASN une copie de ces protocoles.

A.4. Port des dosimètres

« Article R. 4451-62 du code du travail - Chaque travailleur appelé à exécuter une opération en zone surveillée, en zone contrôlée ou sur les lieux de travail des établissements mentionnés au deuxième alinéa de l'article R. 4451-2 fait l'objet d'un suivi dosimétrique adapté au mode d'exposition :

1° Lorsque l'exposition est externe, le suivi dosimétrique est assuré par des mesures individuelles, appelées dosimétrie passive ; [...]

« Article R. 4451-67 du code du travail – Tout travailleur appelé à exécuter une opération en zone contrôlée ou sur les lieux de travail des établissements mentionnés au deuxième alinéa de l'article R. 4451-2 fait l'objet, du fait de l'exposition externe, d'un suivi par dosimétrie opérationnelle. »

Vous avez mis à disposition des travailleurs exposés des dosimètres passifs « corps entier » et « extrémités » et des dosimètres opérationnels en nombre suffisant. Cependant, l'examen des relevés des enregistrements informatiques de la dosimétrie opérationnelle montre que les dosimètres opérationnels ne sont portés que très épisodiquement par certains travailleurs, notamment un des médecins nucléaires.

Demande A4 : L'ASN vous demande de vous assurer du port adéquat des différents dosimètres par l'ensemble du personnel exposé.

B. Compléments d'information

B.1. Enregistrement des contrôles

Il a été observé que les MERM devaient procéder à différents contrôles avant de mettre en œuvre une préparation au sein de la radiopharmacie. Ces contrôles portent notamment sur les relevés des différentiels de pression, sur la vérification de l'activimètre, sur la vérification de la température du bain-marie (affichage intégré et thermomètre externe), sur la vérification de la température de stockage du réfrigérateur, etc. Les enregistrements de ces contrôles sont correctement réalisés par les MERM. Néanmoins, il a été observé que les opérateurs n'avaient pas à disposition de consignes claires pour détecter une dérive des paramètres contrôlés et mettre en œuvre des actions correctives le cas échéant.

Demande B.1 : L'ASN vous demande d'établir, pour chaque paramètre contrôlé, des seuils d'acceptation clairs et de définir la conduite à tenir par les MERM en cas de dépassement de ces seuils.

B.2. Étiquetage des préparations

Il a été observé que les étiquettes des préparations terminées comportaient notamment l'identité du patient ainsi que son poids et sa date de naissance, le n° d'ordre de la préparation, le nom de la spécialité pharmaceutique et du radionucléide, l'activité en MBq, le volume, l'identité du préparateur, l'heure de fin de préparation et le trisecteur normalisé.

Il est rappelé que les bonnes pratiques de préparation (chapitre 9.6.3) précisent que l'étiquetage d'une préparation radiopharmaceutique doit également comporter la date et l'heure limite exactes d'utilisation.

Demande B.2 : L'ASN vous demande de modifier et de compléter les étiquettes des préparations radiopharmaceutiques conformément aux dispositions des bonnes pratiques de préparation.

B.3. Maintenance

La non-conformité de la préparation du 24 août 2015 est due à un dysfonctionnement du bain-marie et à une absence de contrôle de la température. Ce matériel a été renouvelé et une procédure de surveillance de la température est en place à l'aide d'un thermomètre externe. Néanmoins, il reste à établir le programme de maintenance de ces matériels.

Demande B.3 : L'ASN vous demande d'établir le programme de maintenance du bain-marie ainsi que les modalités d'étalonnage du thermomètre de contrôle.

B.4. Évaluation des actions correctives

Le compte-rendu d'événement significatif en radioprotection (CRES) du 24 août 2015, communiqué à l'ASN, présente les actions correctives que vous avez définies pour prévenir la répétition d'un événement similaire.

Demande B.4 : L'ASN vous demande d'établir un programme précis d'évaluation des actions mises en œuvre en réalisant des audits spécifiques.

B.5. Étude des risques encourus par les patients lors de la prise en charge médicamenteuse

L'Article 8 de l'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé précise que la direction des établissements doit faire procéder à une étude des risques encourus par les patients liés à la prise en charge médicamenteuse. Cette étude doit porter *a minima* sur les risques pouvant aboutir à un événement indésirable, à une erreur médicamenteuse ou à un dysfonctionnement à chaque étape de la prise en charge médicamenteuse.

Demande B.5 : L'ASN vous demande de lui communiquer l'analyse des risques réalisée sur la prise en charge médicamenteuse au sein du service de médecine nucléaire.

B.6. Niveaux de référence diagnostiques – optimisation des activités délivrées

L'établissement a remis aux inspecteurs les niveaux de référence diagnostiques (NRD) communiqués à l'IRSN en 2015 pour deux examens de diagnostic de médecine nucléaire. Dans le cadre d'une scintigraphie de perfusion myocardique, il a été observé que la 2^{ème} dose administrée au repos était légèrement supérieure au NRD attendu. Il est rappelé que les médecins qui réalisent un acte exposant aux rayonnements ionisants à des fins de diagnostic doivent prendre les mesures nécessaires pour ne pas dépasser les niveaux de référence diagnostiques

Demande B.6 : L'ASN vous demande de réaliser une analyse des causes des dépassements des NRD et d'en prendre compte dans le cadre de la validation des protocoles médicaux du service.

C. Observations

C.1. Préparations pédiatriques

Dans de rares cas le service de médecine nucléaire réalise des examens pédiatriques. L'ASN a déjà identifié des événements significatifs dans le domaine de la radioprotection ayant impliqué des préparations radiopharmaceutiques pédiatriques. Dans un but de partage d'expérience, les inspecteurs ont attiré l'attention des MERM sur le risque d'inversion entre une seringue d'un médicament radiopharmaceutique destinée à un enfant et une seringue pour un adulte. L'ASN invite donc le service à évaluer cette situation à risque et, le cas échéant, à mettre en place une organisation permettant de prévenir le risque de confusion entre préparations.

C.2. Aménagement et hygiène des locaux de préparation

Les inspecteurs ont observé que le service et la radiopharmacie étaient globalement en bon état et bien entretenus. Néanmoins, les rehausseurs du laboratoire chaud utilisés pour améliorer la position de travail des MERM sont en bois. Il est rappelé que dans les zones où sont préparés des médicaments stériles et où sont manipulés des sources non scellés les surfaces doivent être lisses et facilement bionettoyables.

* * *

Les écarts relevés par les inspecteurs faisant l'objet des paragraphes A1, A2 et A3 du présent courrier sont susceptibles de faire l'objet des mesures de mise en demeure prévues par l'article L. 1333-5 du code de la santé publique. Vous voudrez bien me communiquer, **sous un délai de 15 jours**, vos observations relatives à ces constats.

Pour l'ensemble des demandes et observations, vous voudrez bien me faire part, **sous deux mois**, des dispositions que vous prendrez pour remédier aux constats susmentionnés. Pour les engagements que vous seriez amené à prendre, je vous demande de bien vouloir les identifier clairement et d'en préciser, pour chacun, l'échéance de réalisation.

Je vous prie d'agréer, Messieurs, l'assurance de ma considération distinguée.

Le chef de la division de Bordeaux

SIGNE PAR

Paul BOUGON