Agence Régionale de Santé
Provence-Alpes
Côte d'Azur

DIRECTION DE L'ORGANISATION DES SOINS
Département Pharmacie et Biologie
Référence à rappeler : Chrono DPB N° D/18-

Affaire suivie par : Eric TESTON
Courriel : eric.teston@ars.sante.fr

Téléphone : 04 13 55 80 82 / 04 13 55 85 83 / 07 61 95 96 16
Télécopie : 04 13 55 80 97

Marseille, le 19 octobre 2018

P.J. : /.

RAPPORT PRELIMINAIRE D'INSPECTION DE FONCTIONNEMENT

Nom ou raison sociale, adresse et coordonnées de l'opérateur	MEMO PHARMA EXPORT 14, avenue de l'Etang ZI DE FONTCOUVERTE 84000 AVIGNON Tél : + 33 490892090 Fax : + 33 490892093 Mél (PR) : direction@memo-pharma.fr
Activités (CSP R.5124.2)	☐ Grossiste-répartiteur ☐ Dépositaire X☐ Distributeur en gros à l'exportation ☐ Centrale d'achat pharmaceutique ☐ Autres distributeurs prévus à l'article R.5124-2 (à préciser) ☐ Distributeur en gros de médicaments vétérinaires prévu à l'article R.5142-1
Date(s) d'inspection	16 octobre 2018
Inspecteur(s)	Eric TESTON (PHISP ARS PACA en charge du dossier) Tél : + 33 (0)413558583 Mél. : eric.teston@ars.sante.fr
Accompagnant(s)	Néant
Références	Référence de la mission : D151/17-ICA (ANSM) Date de la lettre de mission : 26 septembre 2017 Autorisation d'ouverture : Décision AFSSAPS D 99-172 en date du 22 avril 1999

I. *RENSEIGNEMENTS GENERAUX CONCERNANT L'ETABLISSEMENT ET L'INSPECTION*

I.1. Activités pharmaceutiques :

Le site inspecté est celui de l'unique établissement de l'entreprise MEMO PHARMA EXPORT. Ce site a, selon l'autorisation d'ouverture et les constats effectués sur pièces et site le 16 octobre 2018, une activité exclusive de distributeur en gros à l'exportation au sens du 7° de l'article R.5124-7 du CSP (acquisition-achat-approvisionnement, stockage de courte durée, cession-exportation hors du territoire national de médicaments humains exclusivement, absence d'activité de centrale d'achat).

La présence de médicaments stupéfiants, psychotropes, dérivés du sang humain, immunologiques, radio-pharmaceutiques incluant les kits radio-pharmaceutiques, gaz médicinaux dont oxygène à usage médical gazeux ou liquide, vétérinaire, n'a pas été observée.

I.2. Autres activités :

Aucune autre activité n'a été observée lors de l'inspection.

I.3. Historique d'inspection :

Date(s) / Réf. Mission :	Objet(s) de l'enquête :	Inspecteur(s) :	Suite(s) donnée(s) :	Ecarts et Remarques :
25 juin 2008.	Contrôle administratif du fonctionnement général de l'établissement dans le cadre d'un plan triennal commandité par l'AFSSAPS (respect de la législation et évaluation de l'appropriation des BPDG publiées au JORF du 19 juillet 2000). Instruction d'un signalement anonyme transmis à l'inspection régionale de la pharmacie (facture émise au profit d'une pharmacie de BAMAKO comportant un psychotrope).	Laurent PEILLARD Joël BRANDT (DRASS PACA).	Procédure administrative contradictoire comportant le rapport administratif préliminaire du 13 août 2008 et le rapport administratif final du 20 octobre 2018 tenant compte des réponses de MEMO PHARMA EXPORT. Mise en demeure par l'AFSSAPS du 30 janvier 2009. Levée de cette mise en demeure du 25 mars 2009 tenant compte des réponses de MEMO PHARMA EXPORT du 13 février 2009.	A l'issue de la levée de cette mise en demeure persistaient les réserves résiduelles et injonctions suivantes de l'ANSM : 1) en matière de gestion de la qualité du transport jusqu'au destinataire final : rédiger le document du système qualité formalisant l'assurance de réalisation du transport sous BPDG, les éléments devant figurer dans les contrats de sous-traitance du transport, les modalités d'audit de ces transporteurs sous-traitants. 2) en matière de gestion des alertes sanitaires et retraits de lots : améliorer la procédure qualité formalisant le système d'alerte ou plan d'urgence. 3) en matière de respect de la législation des substances vénéneuses : veiller à faire cesser toute exportation de psychotropes en l'absence de l'autorisation d'exportation réglementaire.

I.4. Principaux changements depuis la dernière inspection :

Aucune modification substantielle si ce n'est l'arrêt de toute exportation de psychotropes sans autorisation et des changements dans la composition du personnel à savoir le départ de l'entreprise de Mesdames Andréa VIDIER et Katarzina VANDENHOVE, agents administratifs.

Selon la fiche A du dossier Etat (au titre de l'activité 2017), dont copie remise sur place et ci-annexée en fin de rapport, le personnel se résume à 3 personnes physiques savoir Monsieur Sauveur Albert MERCURY, unique gérant et PR, Monsieur Luc MERCURY, Directeur export et pilote des fonctions supports et logistiques, et Madame Zakia ZAIM, agent administratif et préparatrice de commande.

Le pharmacien responsable se fait aider le mardi (prises de commandes des clients) par Monsieur Claude MONTERRAT, associé de la SARL détenant 50% des parts sociales. Monsieur Claude MONTERRAT a exercé des fonctions de direction chez PHOENIX PHARMA.

Principaux changements prévus :

Néant concernant le fonctionnement hormis les améliorations consécutives à la mise en demeure de mise en conformité prononcée par l'ANSM (arrêt export psychotropes sans autorisation).

Monsieur Sauveur Albert MERCURY a évoqué la recherche d'un repreneur en cours de finalisation précisant qu'un pharmacien et un grossiste intéressés se sont déjà présentés pour négocier le rachat de l'entreprise.

Monsieur Luc MERCURY, Directeur export, a déclaré qu'il souhaitait rester en activité au même poste dans l'entreprise.

Remarque 1 : en cas de concrétisation de cette cession de l'entreprise à un repreneur, il conviendra d'informer dans les meilleurs délais l'ANSM et l'ARS PACA et d'accomplir les formalités afférentes prévues par le CSP (désignation d'un nouveau PR et d'un nouveau PRI, nouvelle organigramme à jour, horodaté-fonctionnel-hiérarchique, changement d'enseigne commerciale ou raison sociale le cas échéant).

I.5. Champ de l'inspection :

1°)	Fonctionnement pharmaceutique et respect des dernières BPDG version 2014.
2°)	Vérification du respect des engagements de mise en conformité à la législation pris par le pharmacien responsable à la suite de la dernière inspection du 25 juin 2008.
3°)	Vérification de l'absence de réitération d'infractions, écarts ou manquements aux textes applicables visant à préserver la santé publique déjà constatés et signalés au pharmacien responsable à l'issue de la précédente inspection effectuée le 25 juin 2008 avec explications et mises en garde afférentes par les pharmaciens inspecteurs et l'AFSSAPS dans leurs écrits subséquents, à savoir le rapport préliminaire puis final et la mise en demeure, et sa levée assortie de réitération de réserves explicites sur certains des faits infractionnels (déroulement de la procédure administrative contradictoire).

I.6. Prélèvements, consignation et saisie :

Cette mission n'a pas donné lieu à des prélèvements, consignations et/ou saisies de produits.

I.7. Personnes rencontrées

Pharmacien Responsable (PR) : Monsieur Sauveur Albert MERCURY.
Pharmacien responsable intérimaire (PRI) : néant.
Pharmacien Délégué : néant.
Directeur export : Monsieur Luc MERCURY.
Employée : Madame Zakia ZAIM.
Autre(s) : Monsieur Claude MONTERRAT (associé détenant 50% des parts de la SARL).

Monsieur Sauveur Albert MERCURY est également le gérant de la SARL exploitante (raison sociale MEMO PHARMA EXPORT). Il exerce ses fonctions de pharmacien responsable dans son unique établissement. La désignation d'un pharmacien délégué n'y est donc pas obligatoire en vertu des dispositions de l'avant-dernier alinéa de l'article L.5124-2 du CSP.

Monsieur Sauveur Albert MERCURY a déclaré être toujours présent pour surveiller les actes pharmaceutiques (s'il doit s'absenter exceptionnellement sur une courte durée, il n'y pas d'activité pharmaceutique jusqu'à son retour dans l'établissement).

Il a évoqué la possibilité d'être remplacé par Monsieur Serge ROBERT le cas échéant. Ce dernier fait donc office de pharmacien responsable intérimaire (PRI).

Remarque 2 : vous voudrez bien préciser comment sont respectées les dispositions des articles R.5124-19, R.5124-22, R.5124-23 et R.5124-27 du CSP dans l'établissement et fournir en copie le contrat de travail de Monsieur Serge ROBERT et sa dernière attestation d'inscription au tableau C par le CNOP pour l'exercice de ses fonctions comme PRI à MEMO PHARMA EXPORT.

I.8. Liste des annexes :

ANNEXE 1 : Les essentiels de la section C / Numéro 1 – septembre 2017 « *Vos opérations sont-elles sous contrôle pharmaceutique - cartographie des processus et des opérations pharmaceutiques* ».
ANNEXE 2 : Deux avis de l'ANSM aux pharmaciens responsables relatifs au contrôle effectif des opérations pharmaceutiques et au transport de médicaments à usage humain en date de septembre et novembre 2017 respectivement.
ANNEXE 3 : « Recommandations de l'ONP relatives à la gestion pharmaceutique des produits pharmaceutique soumis à la chaîne du froid entre +2 et +8°C – *Edition décembre 2009* » ;
« recommandations du Conseil central B » : note technique de l'I2F ;
ANNEXE 4 : Cinq pièces remises sur place par MPE savoir « dossier Etat activité 2017 », « *Procédure alerte et retrait de lot* », « suivi CHRONOPOST des colis expédiés en Afrique », « Document MPE de présentation des produits et prestations », « un extrait du fichier client comportant leur E-mail tenu à jour ».

Remarque 3 : le pharmacien responsable est invité à en prendre connaissance des annexes 1 à 3 suscitées avant diffusion interne.

II. CONSTATATIONS, ECARTS ET/OU REMARQUES RELEVES LORS DE L'INSPECTION

II.1. Référentiels utilisés :

Guide des bonnes pratiques de distribution en gros (BPDG) des médicaments à usage humain (BO N°2014/9 bis) :	X☐
Guide des bonnes pratiques de distribution en gros (BPDG) des médicaments vétérinaires :	☐
Code de la santé publique (CSP) :	X☐
Intitulé(s) d'autre(s) référentiel(s) professionnels : points de doctrine AFSSAPS – ANSM – CNOP suscités	X☐

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.

II.2. Modification / Ouverture : sans objet (il s'agit du fonctionnement).

II.3. Aspect réglementaire (inspection de fonctionnement en routine) :

Etablissement non-grossiste-répartiteur au sens juridique du terme (pas d'obligations de service public à satisfaire en application de l'article R.5124-59 du CSP).

II.4. Gestion de la qualité :

Par rapport à 2008, quelques nouveaux documents existent et ont été remis sur place (cf. ANNEXE 4). Toutefois, le SAQ n'est pas suffisamment formalisé et détaillé par écrit.

MEMO PHARMA EXPORT est une entreprise de dimension « familiale » fondée en 1999 (3 personnes). Elle n'en demeure pas moins soumise au strict et rigoureux respect des BPDG 2014 - en proportion de son activité professionnelle et pharmaceutique réelle au plan quantitatif et qualitatif - au droit de ses clients et in fine de leurs patients et malades, en tant qu'actrice et rouage important de la préservation de la santé publique apportée par la chaîne pharmaceutique licite.

Le fait que l'établissement fonctionne de manière familiale avec un personnel très réduit ne fait pas obstacle à ce qu'il se donne les moyens de respecter rigoureusement le code de la santé publique et les BPDG 2014 en matière de rédaction de documents qualité couvrant le champ considéré des bonnes pratiques

En conséquence, la structure est invitée à décliner par écrit les lignes directrices des BPDG 2014 dans des documents qualités type procédures générales, modes opératoires, documents d'enregistrement sous un format standardisé et lisible -décrivant concrètement les pratiques professionnelle mises en œuvre au quotidien pour garantir la qualité et sureté des médicaments exportés vis-à-vis de leurs spécifications attendues, au bénéfice des tiers et des patients.

Le SAQ et l'engagement de la direction à promouvoir la « politique qualité » de l'entreprise est à décrire avec rigueur dans un « manuel d'assurance qualité » (MAQ). Il est conseillé à MEMO PHARMA EXPORT de se faire aider si nécessaire par un qualiticien compétent pour mener à bien cette tâche dans un délai contraint (BPDG parue depuis 4 ans).

Remarque 4 : un engagement ferme et exprès de concrétisation sous 3 mois est attendu en réponse de MEMO PHARMA EXPORT (équipe en place et/ou de préférence collégialement avec le repreneur dans le cadre du « tuilage » prévu). Le résultat (abouti) de ce travail devra être communiqué en copie pour information conforme des autorités régaliennes compétentes (ANSM et ARS PACA).

II.5. Personnel :

Cf. supra.

II.6. Locaux et équipements :

Les locaux occupent une surface totale au sol d'environ 226 m2. Ils comportent un atelier de préparation physique des commandes selon le flux entrée/sortie (réception puis expédition), sur 85 m2 et des locaux administratifs sur 141 m2 pour la gestion des commandes et administrative.

Les locaux sont climatisés en particulier ceux où se trouvent les médicaments en attente d'expédition aux clients après leur livraison des fournisseurs (MITSUBISHI INVERTEUR, HEAVY INDUSTRIES LTD.), le tout sous alarme.

Les locaux comportent :

- Hall de réception d'environ 25m2 ;
- Couloir d'accès et circulation intérieure ;
- Pièce de 69m2, réservée à la prise des commandes et gestion des réclamations et service après-vente clients, équipée de sanitaires ;
- Trois bureaux de 16m2 chacun dont le bureau du PR et du Directeur export ;
- Pièce des expéditions aux clients d'environ 85m2, équipée à gauche d'un sas de réception sécurisé utilisé aussi pour les envois et collectes transporteurs (non croisement des flux dans le temps et l'espace), d'un plan de travail recevant les médicaments à expédier avant rangement dans les dispositifs de transport en partance pour l'Afrique, de 3 grandes tables et plans de travail pour réaliser les emballages et les remplir des médicaments à exporter, d'étagères murales réservées à la détention des produits qui n'ont pas été livrés mais qui sont gardés par ordre alphabétique car pouvant être redemandés ultérieurement (abandon de commande par les clients, erreurs de commande aux grossistes-répartiteurs), de deux réfrigérateurs disposés côte à côte (l'un pour les packs réfrigérants et l'autre pour les médicaments thermosensibles).
- Sanitaires ;

Les médicaments reçus des grossistes-répartiteurs vers 14h sont en transit et stockage physique de courte durée dans l'établissement jusqu'à leur expédition aux clients à l'étranger vers 18h (il ne s'agit pas de cross-docking à proprement parler).

Une zone est cependant prévue pour assurer un stockage in situ éventuel sur une période plus longue (par exemple, 69 tubes de VOLTARENE EMULGEL approvisionnés par PHOENIX PHARMA présents le jour de l'inspection).

Remarque 5 : vous voudrez bien confirmer qu'il ne s'agit pas de stockage de débord.

Une zone est réservée aux retours aux fournisseurs (gestion notamment des alertes sanitaires, rappel de lot, erreur de livraison concernant tout produit déjà livré et donc détenu mais ne pouvant plus être commercialisé ni expédié aux tiers). Il s'agit également d'une caisse en matière plastique de couleur rouge signalisée « *retours* », entreposée à demeure dans cette zone dédiée (vide lors de l'inspection).

En pratique, les médicaments ne sont pas repris chez le client depuis l'Afrique considérant le prix du transport aérien international et la nécessité de détenir une autorisation d'importation en France et d'exportation du pays africain d'origine. Certains clients se rendant en France peuvent toutefois ramener avec eux des produits dans des délais variables.

Remarque 6 : vous voudrez bien confirmer le devenir de ces produits et les modalités afférentes.

II.7. Documentation :

Quelques documents internes existent :

- « *fiche explicative* » pour aider les clients à réaliser des commande en ligne sur le site WEB de MEMO PHARMA EXPORT ;
- « *Procédure alerte et retrait médicaments* ».

Les documents « qualité » sont à développer pour couvrir tout le champ d'activité impactant la sécurité et qualité des médicaments exportés.

Un document simple mais reflétant la réalité de la pratique est toujours préférable à l'absence totale de formalisation écrite. En effet, en assurance qualité ce qui est fait mais non tracé est sensé ne pas exister. De plus, l'existence de procédures « qualité » formalisées permet de vérifier leur bonne compréhension et mise en application lors d'auto-inspections ciblées (méthodologie d'amélioration continue PDCA ou roue de DEMING par exemple).

Remarque 7 : les documents qualité formalisant l'activité sont à finaliser en priorisant les processus les plus critiques identifiés par la cartographie préalable des risques d'erreur ou de disfonctionnements pouvant être préjudiciables pour l'entreprise et les tiers (qualification des clients, réception des commandes, préparation des expéditions, gestion des réclamations, gestion des alertes sanitaires et retrait de lot de la commercialisation grâce à un plan d'alerte préétabli, identification des médicaments contrefaits ou falsifiés et conduite tenue, gestion de la chaîne du froid en terme de maîtrise et suivi métrologique jusque chez le destinataire final, désignation du PRI…).

II.8. Opérations :

Qualification des fournisseurs :

Il s'agit de grossistes-répartiteurs autorisés par l'ANSM à savoir AHR, CERP et PHOENIX PHARMA (établissements locaux).

Qualification des destinataires :

Selon les dires du pharmacien responsable, Il s'agit de pharmaciens d'officine exerçant au CAMEROUN, MALI, COTE D'IVOIRE, NIGER, BENIN, TOGO, BURKINA-FASO, REPUBLIQUE CENTRAFRICAINE, COMORES, CONGO BRAZZAVILLE, RDC, GABON, GUINEE CONAKRY, GUINEE EQUATORIALE, MADAGASCAR, ILE MAURICE, MAURITANIE, SENEGAL et TCHAD.

Remarque 8 : vous voudrez bien préciser comment est réalisée concrètement cette qualification pharmaceutique des clients passant commande (document qualité afférent, justificatif de diplômes, statuts, d'exercice conférant l'habilitation des clients en Afrique à commander des médicaments en vue de leur dispensation licite au public ou utilisation professionnelle licite).

Réception des médicaments :

Les médicaments sont reçus des grossistes-répartiteurs vers 14h (caisses dédiées avec navette pleines/vides).

Stockage :

Les médicaments sont gardés le temps de leur préparation pour expédition le jour même à 18h à partir de leur collecte sur place par les transporteurs express à l'international CHRONOPOST, UPS et DHL.

II.9. Réclamations, retours, médicaments suspectés de falsification et rappel ou retrait du marché :

Réclamations client à l'étranger :

Faites par mail, leur réponse après traitement également, car MEMO PHARMA EXPORT tient à jour un fichier de tous ses clients comportant leur adresse mail en vigueur (amélioration à souligner suite à l'inspection de 2008).

Cela permet également de contacter très rapidement et de manière fiable un client auquel aurait été expédié un médicament pour lequel une alerte sanitaire est émise en cours de transport aérien et/ou le produit est déjà arrivé sur le sol africain (plus présent dans le stock dans les locaux d'AVIGNON).

Remarque 9 : le « *plan d'urgence* » visé à l'article R.5124-60 du CSP est à formaliser par écrit de manière détaillée, précise et logique dans un document qualité afférent puis à retourner en copie avec les réponses au présent rapport préliminaire. A titre complémentaire et indicatif, vous voudrez bien communiquer copie des décisions de retrait de lot survenues et traitées par MEMO PHARMA EXPORT entre le 16 octobre 2016 et le 16 octobre 2018 (obligation réglementaire de conservation pour présentation aux autorités de contrôle).

Retour des médicaments :

Non de la part des clients à l'étranger en Afrique (cf. supra). Un avoir est fait le cas échéant.

Tous les médicaments étant approvisionnés dans le circuit licite français (3 grossistes-répartiteurs de proximité autorisés), MEMO PHARMA EXPORT a déclaré ne pas avoir à déplorer jusqu'à présent la présence dans son stock d'un médicament falsifié ou contrefait.

Remarque 10 : vous voudrez bien détailler comment est déclinée dans l'établissement l'obligation d'information de l'ANSM en application de l'article R.5124-48-2 du CSP en cas de découverte ou suspicion de découverte de médicaments falsifiés (contrefaçons de marques, faux médicaments...). La procédure « qualité » écrite afférente, détaillant la conduite à tenir, est à communiquer en copie avec les réponses au présent rapport préliminaire.

II.10. Activités externalisées : sans objet.

II.11. Auto-inspections :

Remarque 11 : MEMO PHARMA EXPORT est invité à effectuer rapidement, le cas échéant conjointement avec le repreneur, une auto-inspection visant à évaluer objectivement l'appropriation générale dans l'entreprise des BPDG 2014 (en priorité sur les sujets les plus sensibles sur le plan sécuritaire de son activité spécialisée à l'export). Une copie de son compte rendu définitif devra être transmise aux autorités compétentes avec les réponses au présent rapport.

II.12. Transport :

La présence de deux réfrigérateurs de type ménager (c'est-à-dire familial), disposés côte à côte, a été observée dans la salle de préparation à droite de sa porte, en entrant dans la pièce. Le plus petit de marque BEKO est réservé aux blocs réfrigérants, le plus grand de marque BRANDT aux médicaments eux-mêmes.

Le réfrigérateur BRANDT contenait 10 boîtes de « *collyre en solution VITAMINE A FAURE 150000 UI/% flacon 10ml* », 4 boîtes « *ORACILLINE 500000 UI 5ml flacon 120 ml suspension buvable* », 3 boîtes « *ORACILLINE 250000 UI 5ml flacon 120 ml suspension buvable* », 7 boîtes de collyres « *LATANOPROST BIOGARAN 0,005%* » et 5 boîtes de « *XALACOM 50µg/ml + 5 mg/ml Latanoprost + Timolol* ».

Ces médicaments sont à conserver entre +2 et +8°C. Or, aucun relevé quotidien de température n'a été observé ni appareil de mesure autonome, analogique ou digital. Dans le dispositif BRANDT se trouvait un dispositif « MULTIUSE EVT2 » non-opérationnel et/ou hors-service.

Il n'est donc pas possible pour MEMO PHARMA EXPORT de s'assurer que ces médicaments sont conservés à la température préconisée par leur fabricant durant leur séjour chez MEMO PHARMA EXPORT.

Par ailleurs, MEMO PHARMA EXPORT dispose de contenant isotherme et de pack réfrigérant mais ne peut pas démontrer techniquement et scientifiquement que ces médicaments seront maintenus dans cette fourchette de température basse et haute durant tout la durée de leur transport depuis AVIGNON jusqu'à l'aéroport en Afrique et a fortiori jusqu'au destinataire final.

MEMO PHARMA EXPORT ne peut que recevoir une information déclarative difficilement vérifiable sur l'état de l'emballage extérieur du produit ou une mesure de température à l'arrivée. Ces informations ne reflètent pas de manière suffisamment probante la réalité des conditions thermiques subies en continu dans le temps durant l'intégralité de la durée de la phase de transport de plusieurs jours avec des conditions climatiques et météorologiques très différentes entre l'Europe et les pays sub-sahariens en particulier, considérant différents vecteurs de transport à maintenir sous froid dirigé en permanence sur de petites quantités.

L'absence de suivi métrologique fiable des températures d'exposition subies durant le stockage chez MEMO PHARMA EXPORT et durant tout la durée de transport interdit d'établir la conformité certaine aux préconisations de conservation édictées par les fournisseur et figurant dans l'AMM.

MEMO PHARMA EXPORT doit se doter des moyens techniques opérationnels lui permettant d'assurer de manière prouvée cette conformité aux conditions de conformité requises pour garantir la qualité du produit jusqu'à son destinataire final (dispositifs de type professionnel, qualifiables sur le plan métrologique y compris pour l'équipement réalisant l'intégralité du transport terrestre et aérien).

Au regard des dispositions conjointes de la Pharmacopée et de l'article R.5125-9 du CSP, l'utilisation d'un dispositif permettant d'assurer une surveillance constante et automatique de la chaîne du froid est fortement recommandée (spécification technique particulièrement utile à la prise de décision du pharmacien titulaire en cas de températures mesurées hors normes durant les périodes où l'établissement est fermé et de transport routier et aérien sous-traité à différents effecteurs).

Dans l'entreprise, le dispositif le mieux adapté est celui qui peut être régulièrement qualifié, de type enceinte réfrigérée à froid ventilé[1] ou forcé garantissant une répartition homogène de la température entre +2°C et + 8°C dans toute l'enceinte, permettant un enregistrement automatisé des températures mesurées en différents endroits, disposant d'un système d'alarme sonore et visuelle accessible à distance (température, ouverture de porte), d'une porte vitrée limitant le nombre d'ouverture-fermeture et permettant de visualiser de l'extérieur les produits détenus.

Les grossistes autorisés par l'ANSM doivent être installés dans des locaux convenablement équipés et tenus conformément au code de déontologie pharmaceutique et aux BPDG 2014 (cf. article R.4235-12 du CSP).

---

[1] *Et comportant un dispositif d'alerte grâce à la mémorisation des températures extrêmes minimales et maximales atteintes, et éventuellement muni d'un report de l'affichage à l'extérieur*

De surcroît, il convient de noter que la congélation des vaccins et des préparations injectables d'insuline notamment est interdite par la Pharmacopée.

Un suivi permanent 24h/24 des températures auxquelles sont soumis les médicaments thermosensibles et/ou thermolabiles détenus dans l'officine avant expédition sur le continent africain, l'existence d'alarmes sonores et visuelles appropriées, l'utilisation d'un dispositif de type **professionnel** pour tout médicament sensible à la chaleur conservé dans les locaux de MPE en vue de son expédition, est requis.

A défaut, l'expédition des médicaments soumis au respect du maintien constant de la chaîne du froid ne serait pas conforme aux BPDG 2014, au code de déontologie pharmaceutique et au code de la consommation.

Il est vivement conseillé à MEMO PHARMA EXPORT de prendre connaissance approfondie du contenu technique et méthodologique de l'article paru dans le Moniteur Hospitalier juin-juillet 2004 relatif à la détermination de la qualité du stockage froid des médicaments et de l'article d'E. SOULIE et coll. traitant du respect des conditions de transport à température dirigée des produits de santé (revue PHARMA PRATIQUES) ainsi que les recommandations de l'ONP et ANSM citées en annexes 2 et 3 supra.

MEMO PHARMA EXPORT a évoqué sur site la possibilité d'arrêter purement et simplement l'exportation de ce type de médicaments thermosensibles et/ou thermolabiles au motif de la réelle difficulté technique à satisfaire de telles exigences élevées considérant le coût économique lié aux investissements matériels requis rapporté aux enjeux et nécessités (grossistes présents en Afrique avec des moyens plus conséquents pour les volumes d'activités considérés).

De plus, dans la fiche F de son dossier Etat pour l'activité 2017 dont copie remis sur place, MEMO PHARMA EXPORT mentionne explicitement ne pas envoyer de produits nécessitant une chaîne du froid.

Remarque 12 : vous voudrez bien confirmer expressément cette cessation définitive de l'exportation de médicaments et produits pharmaceutiques thermosensibles et/ou thermolabiles si les exigences citées ne peuvent être satisfaites de manière conforme aux BPDG 2014 et à la Pharmacopée comme expliqué supra.

II.13. Dispositions spécifiques applicables aux courtiers[2] : sans objet.

II.14. Revue du plan d'action de la précédente inspection sur site du 25 juin 2008 et en référence à la mise en demeure et sa levée par l'AFSSAPS :

Transmission des alertes sanitaires et rappels de lot émanant de l'ANSM (plan d'urgence) :

Le système informatique permet de retrouver tous les clients qui ont été destinataires d'un lot rappelé à la condition que les lots soient tracés à l'entrée et à la sortie. Le fichier des clients a été complété systématiquement par leur adresse mail et ce fichier est mis à jour au fil de l'eau à chaque modification. Un courriel avec l'alerte est systématiquement adressé aux clients concernés selon MEMO PHARMA EXPORT.

La mesure corrective est donc considérée acceptable pour ces motifs (sous réserve que MPE puisse apporter la preuve formelle de la traçabilité au lot sur tout document de suivi, par exemple a minima le bordereau de livraison).

Qualité du transport des médicaments thermosensibles exportés :

La qualification des prestataires de transport visant à s'assurer de leur capacité à maintenir la chaîne du froid et le transport sous froid dirigé vers et dans des pays équatoriaux ou tropicaux entre les locaux de MEMO PHARMA EXPORT et ceux du client destinataire final en Afrique n'est pas clairement et/ou explicitement traduite dans les documents remis sur site (produit toujours sous la responsabilité du distributeur en gros).

[2] Non applicable à la distribution des médicaments vétérinaires

Remarque 13 : il convient de fournir un document « qualité » décrivant ce qui est concrètement prévu de manières précisément documentée pour qualifier les trois transporteurs vis-à-vis du maintien de la chaîne du froid dirigé dans l'hypothèse où l'activité afférente n'est pas définitivement stoppée. Les copies des contrats de sous-traitance établis avec les trois transporteurs sont à communiquer avec les réponses au présent rapport préliminaire (lecture des parties correspondantes signées des deux contractants).

L'établissement de la nature satisfaisante des mesures correctives pour ce critère de conformité aux BPDG est suspendu dans cette attente.

II.15. Autres aspects spécifiques identifiés :

Au jour de la présente inspection, l'état annuel au titre de l'activité 2017 n'avait pas été fourni spontanément de sa propre initiative par MEMO PHARMA EXPORT. Or, l'article R.5124-46 CSP impose une transmission spontanée de ces informations déclaratives à l'ANSM.

Remarque 14 : les raisons de cette non-transmission à l'ANSM sont à développer.

Un exemplaire des fiches A et F, correspondant à l'activité 2017, a été remis sur place. Toutefois, au début de la fiche A, il est encore fait référence à l'année 2016 pour le chiffre d'affaires de 2.900.000€.

Remarque 15 : l'établissement est invité à rapidement régulariser le télé-enregistrement correspondant en corrigeant cette erreur par le chiffre d'affaires 2017. Une copie du document complet et définitif devra être communiquée à l'ARS PACA avec les réponses au présent rapport préliminaire.

Médicaments vétérinaires :

Les fiches A et F mentionnent aux paragraphes A.2.1. / E.1.3.1., relatives aux activités pharmaceutiques pratiquées, mentionnent la restriction exclusive aux médicaments à usage humain. Leur présence dans les stocks n'a pas été observée lors de la présente inspection.

Toutefois et paradoxalement, le document destinés aux clients, explicitant la possibilité de passer des commandes en ligne sur le site WEB de MEMO PHARMA EXPORT à l'adresse www.memo-pharmaa.fr, mentionne en page 4 dans la collection à disposition ***2000 références vétérinaires disponibles***.

Remarque 16 : la distribution en gros de médicaments vétérinaires y compris à l'exportation étant soumise à une autorisation spécifique par l'ANSES et au respect de bonnes pratique de distribution également spécifiques, vous voudrez bien expliciter l'origine de cette mention et confirmer sans équivoque possible l'absence d'exportation de médicaments vétérinaires expressément déclarée dans le dossier Etat remis sur place.

Management de la qualité de la gestion du risque :

Cet élément n'a pas été sélectivement ciblé mais ce management ne ressort pas prégnant de l'ensemble des observations.

Remarque 17 : il convient que l'établissement fournisse en copie les conclusions de la cartographie des risque a priori et a posteriori, réalisée à l'aide d'outil méthodologique comme AMDEC (analyse des risques) ou la règle des 5M (investigation), par exemple. A défaut, il est invité à la mettre en œuvre dès que possible. En particulier, les modalités prévues pour vérifier que le client pharmacien destinataire respecte la législation en vigueur dans le pays où il exerce sont à prendre en compte à ce niveau de même que la lutte contre les contrefaçons et falsifications.

Traçabilité par MEMO PHARMA EXPORT des entrées puis sorties des médicaments exportés :

- ✓ **Rappel des dispositions réglementaires opposables aux distributeurs en gros et relevant de la responsabilité professionnelle de leur pharmacien responsable :**

Article R5124-58 En savoir plus sur cet article...
Modifié par Décret n°2012-1562 du 31 décembre 2012 - art. 2

L'établissement pharmaceutique d'une entreprise ou d'un organisme mentionné à l'article R. 5124-2 se livrant à la vente en gros, à la cession à titre gratuit ou à la distribution en gros conserve, pour chaque transaction d'entrée et de sortie, y compris lorsqu'il a recours à un courtier, au moins les informations suivantes :

1° La date de la transaction ;

2° le nom du médicament ou autre produit pharmaceutique ;

3° Le numéro et la date de péremption des différents lots avec les quantités fournies et reçues par lot, conformément aux bonnes pratiques mentionnées à l'article L. 5121-5 ;

4° Les nom et adresse du fournisseur et du destinataire.

Pour une livraison à une personne morale ou physique habilitée à dispenser des médicaments ou autres produits pharmaceutiques, ces informations sont portées sur un document qui est joint à la livraison. Pour un médicament, ce document comporte en outre la forme pharmaceutique du médicament.

Ces informations sont conservées sous la forme de factures, sur un support informatique ou sous une autre forme appropriée.

Le fournisseur et le destinataire tiennent ces informations pendant cinq ans à la disposition de l'inspection compétente.

Pour les médicaments dérivés du sang, un établissement pharmaceutique se conforme en outre aux dispositions des articles R. 5121-185 et R. 5121-195.

A l'issue de leur inspection du 25 juin 2008, les pharmaciens inspecteurs avaient relevé que la traçabilité des entrées et sorties ne comportait pas les numéros de lot de fabrication des médicaments exportés en infraction aux dispositions précitées.

Ils avaient alerté dans leur remarque 7 le pharmacien responsable sur le caractère préjudiciable de ce manquement aux bonnes pratiques et à la mise en œuvre efficiente du « *Plan d'urgence* » obligatoire visé à l'article R.5124-60 du même code.

Les inspecteurs ont maintenu leur remarque 7 signifiant que le pharmacien responsable n'avait adopté l'attitude attendue de mise en conformité dans l'intérêt de la santé publique.

Remarque 18 : à titre de nouvelle vérification du strict respect de l'article R.5124-58 du CSP et du point 5.8. des BPDG 2014 par MEMO PHARMA EXPORT, vous voudrez bien fournir copie de l'intégralité de vos ***justificatifs d'achat et de cession*** de vos produits exportés le 16 octobre 2018 et le 16 octobre 2011 (traçabilité informatique), par exemple et a minima les bordereaux de livraison joints à la livraison expédiée à vos clients en Afrique et ***comportant lesdits numéros de lot de fabrication***, assortis des décisions de retraits de lots prises par l'ANSM entre le 16 octobre 2016 et le 16 octobre 2018 (obligation de conservation 2 ans prévue au R.5124-60 CSP).

Moyens en systèmes de traitement informatisé des données :

- Utilisation du logiciel MY CIEL pour les achats, la prise de commande et la facturation.
- Utilisation du logiciel MY PROD pour la préparation des commandes à expédier aux clients en Afrique.
- Utilisation du logiciel CHRONOSHIP pour la création des bordereaux d'expédition et du logiciel CHRONOTRACE pour le suivi des envois (acheminement, dédouanement, livraison en cours ou effectuée avec date-heure-minute-lieu).

III. Synthèse et conclusions provisoires avant réponse de l'établissement :

III.1. Demande de modification (si applicable) /demande d'ouverture : sans objet.

III.2. Conformité de l'autorisation d'ouverture de l'établissement :

Au vu des éléments recueillis au cours de l'inspection et selon les déclarations du pharmacien responsable, l'activité de l'établissement correspond toujours à la décision d'autorisation d'ouverture.

III.3. Avis sur la conformité des opérations réalisées :

Dans le cadre de la procédure administrative contradictoire, le présent rapport préliminaire est communiqué au pharmacien responsable de l'entreprise à laquelle l'établissement pharmaceutique inspecté appartient (articles L.5124-2 et R.5124-36 du CSP).

L'inspection qu'il restitue vise à évaluer, selon les principes de gestion du risque et à un instant donné, que MEMO PHARMA EXPORT assume pleinement les responsabilités qui lui sont confiées par le législateur et respecte les référentiels opposables à son activité, dûment cités pour partie et en rappel au titre de la dimension pédagogique de l'inspection.

Pour chaque écart pointé de manière saillante dans le présent rapport préliminaire, il appartiendra à MEMO PHARMA EXPORT de proposer un **plan d'actions préventives et correctives adapté et réaliste avec des délais raisonnables et justifiés**.

Bien que les faits établis ne relèvent pas du régime des sanctions pénales ou financières visées dans le CSP, l'attention de MEMO PHARMA EXPORT est appelé sur le fait qu'ils enfreignent des **prescriptions édictées dans l'intérêt de la santé publique** au respect rigoureux desquelles doit veiller le pharmacien responsable sous peine d'encourir des poursuites disciplinaires devant la section C de la juridiction ordinale de l'Ordre national des pharmaciens en vertu des dispositions expresses de l'article R.4235-68 du CSP.

Il en ressort que des réponses ***suffisamment complètes, argumentées avec précision, vérifiables et satisfaisantes*** doivent être apportées au profit de MEMO PHARMA EXPORT à ***chaque remarque numérotée***, tout particulièrement vis-à-vis des non-conformités déjà relevées le 25 juin 2008 et dont la cessation définitive reste à objectiver matériellement in fine :

1. Existence d'un pharmacien intérimaire immédiatement opérationnel en tant que de besoin et satisfaisant à toutes les formalités légales pour exercer ses responsabilités pharmaceutiques (diplômes, expériences professionnelles, enregistrement de son diplôme de pharmacien, demandes et inscriptions au tableau C pour chaque exercice périodique ou ponctuel et inopiné chez MEMO PHARMA EXPORT) ;
2. Traçabilité au numéro de lot en entrée et sortie de manière systématique conservée 5 ans minimum pour tous les médicaments exportés en Afrique ;
3. Mise sous assurance qualité de l'entreprise (manuel d'assurance qualité, documents qualité, auto-inspection, gestion des risques...) ;
4. Maîtrise métrologique et garantie prouvée de la chaîne du froid jusqu'au client final en Afrique (sauf évidemment si arrêt de l'activité considérée) ;
5. « Plan d'alerte » efficient au sens des BPGD 2014 pour la gestion des retraits de lot et alertes sanitaires, constamment et rigoureusement formalisé par écrit dans des documents qualité validés et appliqués (procédure, mode opératoire, document d'enregistrement, conservation au minimum 2 ans...) ;
6. Dossier « Etat » dûment renseigné en télé-enregistrement dans les délais impartis par l'ANSM chaque année d'activité, à la propre initiative de MEMO PHARMA EXPORT.

Eric TESTON

Pharmacien général de santé publique