
Synthèse des principaux constats relatifs à la cryoconservation des produits biologiques issus du corps humain utilisés à des fins thérapeutiques, relevés lors d'inspections de l'ANSM

Les constats présentés ci-après ont été effectués lors des inspections conduites par l'ANSM suite à des accidents récents susceptibles de mettre en cause la qualité des produits issus du corps humain conservés au sein de récipients cryogéniques, ou de manière récurrente lors d'inspections de routine.

1. GESTION DU MATERIEL DE CRYOCONSERVATION

Utilisation et maintenance

- Carences dans la planification annuelle des opérations d'entretien et de maintenance ;
- Indisponibilité des procédures de gestion des dysfonctionnements et des pannes ;
- Carences dans l'établissement des comptes-rendus des interventions techniques ;
- Gestion insuffisante des cuves d'azote dites à remplissage manuel :
 - dans la vérification et l'enregistrement du niveau d'azote lors de chaque remplissage périodique,
 - dans la vérification du niveau d'azote à la veille des week-ends et jours fériés ;
- Insuffisances de transmission des anomalies identifiées par le personnel utilisateur ou par le personnel chargé de l'approvisionnement en azote au service technique en charge de l'entretien et de la maintenance des cuves et à l'unité responsable des produits (à titre d'exemple : évaporation atypique, altération de la peinture du revêtement extérieur ou présence de zones de condensation).

Qualification et métrologie

- Carences dans la planification des requalifications du matériel ;
- Carences dans la mise en place, pour l'ensemble des cuves, de dispositifs d'enregistrement de la température en continu avec archivage des données ;
- Carences dans le contrôle métrologique des enregistreurs de température ;
- Carences dans l'étalonnage des détecteurs à oxygène des locaux.

Gestion des alarmes

- Absence de documentation des qualifications et des vérifications périodiques de la chaîne d'alarme ;
- Insuffisances relatives aux alarmes de température locales et de leur report à un poste de surveillance en continu ;
- Insuffisances relatives aux dispositifs d'alarme de niveaux et aux dispositifs anti-débordement des cuves à fluide cryogénique à remplissage automatique ;
- Insuffisances relatives aux alarmes de taux d'oxygène pour le local contenant les récipients cryogéniques.

2. ORGANISATION GENERALE DE L'ASTREINTE

Gestion de la qualité

- Insuffisances relatives à la procédure générale d'astreinte concernant notamment la description de la cascade d'intervention, les rôles et responsabilités de chaque intervenant, la ou les personnes en charge des décisions finales, les modalités de retour d'information vers les autorités compétentes ;
- Absence de disponibilité des documents qualité relatifs à l'astreinte, notamment :
 - le planning tenu à jour et mentionnant la liste des personnes à contacter et leurs coordonnées,
 - la conduite à tenir en cas de panne mécanique ou de défaut d'alimentation électrique des enceintes,
 - les procédures de secours incluant des seuils d'alerte et d'action pour les températures de conservation, et définissant les conditions et modalités de transfert des produits ;
- Insuffisances de traçabilité des interventions effectuées lors de l'astreinte concernant notamment : l'heure d'appel, heure de début et fin d'intervention, objet du déplacement, actions mises en œuvre ;
- Absence de revue systématique des interventions effectuées lors du déclenchement d'une alarme par l'unité responsable des produits et de l'évaluation de l'impact sur la qualité des produits ;
- Carences dans les auto-inspections/audits internes du système d'astreinte et du suivi des cuves de cryoconservation.

Formation du personnel d'astreinte

- Carences de régularité des formations théoriques et pratiques, ainsi que de leur évaluation ;
- Non prise en compte dans les formations de l'ensemble des documents relatifs à l'astreinte et à la gestion des alarmes, des instructions d'utilisation des récipients cryogéniques, des instructions relatives à l'entrée dans les locaux contenant ces récipients, ainsi que des risques liés à la manipulation de l'azote.

En cas d'incident ou de non-conformité

- Absence d'ouverture d'une fiche de non-conformité, de déclaration de biovigilance ;
- Insuffisances dans l'information des services cliniques afin que les décisions médicales soient prises en conséquence et le plus rapidement possible.

3. GESTION DES SOUS-TRAITANTS INTERVENANT SUR LE MATERIEL ET DANS LE CADRE DES ASTREINTES

- Carences dans la sélection, l'évaluation et l'audit des sous-traitants internes (à titre d'exemple le service technique, le poste de sécurité) et des sous-traitants externes ;
- Carences dans les conventions ou cahiers des charges établis avec les sous-traitants, notamment concernant les responsabilités et rôles de chacun, en particulier pour l'entretien et la maintenance du matériel et pour les formations.