

PUBLICATION DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8318

Standards de qualité particuliers pour les cellules humaines pour lesquelles aucun autre standard de qualité particulier n'existe et qui sont destinées à une application chez l'homme

7 novembre 2007

RESUME ET MOTS-CLES

Les standards de qualité constituent un ensemble de règles de bonnes pratiques relatives au don, à l'obtention, au prélèvement, au contrôle, à la transformation, au stockage et à la distribution de tissus et cellules destinés à l'application humaine. Ils respectent les dispositions de la législation nationale ainsi que les exigences et recommandations européennes applicables. Ils servent de document de base pour les directeurs de banques de tissus ainsi que pour les inspecteurs.

Dans le cadre de la prochaine transposition de la réglementation européenne en matière de tissus et cellules (directives 2004/23/EC, 2006/17/EC et 2006/86/EC), le groupe de travail « Cellules, tissus et organes d'origine humaine et animale » s'est attelé activement à l'élaboration de standards de qualité particuliers pour les cellules humaines pour lesquelles aucun autre standard de qualité particulier n'existe.

Mots-clés: standards de qualité, standards spécifiques, application humaine, allogénique, autologue, cellules, tissus.

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	4
2. STANDARDS DE QUALITE	5
Section A: Informations générales	5
A.1. Standards de qualité	5
A.1.1. Standards de qualité	5
Section B: Organisation générale et logistique d'une banque de tissus et cellules	6
B.4. Locaux, équipements et logistiques	6
B.4.1. Locaux	6
B.4.1.2. Contrôle de la qualité de l'air et de l'environnement des zones de transformation	6
Section C: Gestion du dossier	7
C.1. Directives générales	7
C.1.4. Traçabilité	7
C.2. Composition du dossier	7
C.2.1. Exigences portant sur le contenu	7
C.2.1.3. Informations concernant la transformation, la conservation et le stockage des tissus et cellules	7
C.2.1.4. Informations concernant le contrôle des tissus et des cellules	8
Section D: Obtention des tissus: don, screening du donneur et prélèvement	9
D.1. Généralités	9
D.4. contrôle sérologique de sécurité virale et de la syphilis	10
D.4.2. Exigences minimales en matière de tests sérologiques	10
D.4.2.1. Dons allogéniques	10
D.4.2.1.3. Donneurs vivants	10
D.4.4. Limites d'âge	10
D.5. Prélèvement	10
D.5.2. Prélèvement chez des donneurs vivants	10
D.6. Conditionnement et transport vers la banque de tissus et cellules	11
D.6.2. Transport	11
D.6.2.1. Modalités de transport du matériel humain prélevé	11
Section E: Transformation, conservation et stockage des tissus et des cellules	12
E.1. Transformation des tissus et des cellules	12
E.1.1. Généralités	12
E.1.2. Procédés de transformation	12
E.1.2.2. Procédés de culture cellulaire	12
E.1.2.2.1. Temps de culture cellulaire	13
E.1.2.2.2. Cell Storage and Banking System (CSBS)	13
E.1.2.3. Décontamination des tissus et des cellules	14
E.1.2.4. Stérilisation des cellules	14
E.1.2.6. Inactivation vis-à-vis des prions	14
E.1.3. Milieux de transformation et produits thérapeutiques annexes	14
E.1.3.1. Matériaux et réactifs utilisés lors du processus de production	14
E.1.3.1.1. Généralités	14
E.1.3.1.2. Matériaux et réactifs d'origine humaine	16

E.1.3.1.3. Matériaux et réactifs d'origine animale	16
E.1.5. Contrôle des tissus et cellules au cours de leur transformation	16
E.1.6. Délai maximum pour la transformation et la conservation	17
E.2. Conservation, stockage de tissus et cellules	17
E.2.2. Procédés de conservation et stockage	17
E.2.2.1. Conservation à +37° C	17
E.2.2.2. Conservation et stockage à +4° C	17
E.2.2.3. Cryoconservation à -80°C	18
E.2.2.4. Cryoconservation en azote liquide	18
E.2.2.6. Lyophilisation et déshydratation	18
E.2.2.7. Conservation à température ambiante (+20°C – +25°C)	18
Section F: Sécurisation des tissus et des cellules	19
F.1. Sécurité microbiologique des tissus et des cellules	19
F.1.2. Contrôles bactériologiques et mycologiques	19
Section H: Distribution, importation et exportation de tissus et cellules	20
H.1. Distribution de tissus et cellules	20
H.1.2. Transport des tissus et cellules	20
H.1.2.1. Modalités de transport des tissus et cellules	20
H.3. Rappel et retour de tissus et cellules	20
H.3.2. Retour des cellules (non utilisées)	20
3. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL	21

1. INTRODUCTION

Les standards de qualité pour les cellules humaines respectent les dispositions de la législation nationale ainsi que les exigences et recommandations européennes applicables.

Ils constituent un ensemble de règles de bonnes pratiques relatives au don, à l'obtention, au prélèvement, au contrôle, à la transformation, au stockage et à la distribution de tissus et cellules destinés à l'application chez l'homme.

Des critères communs à tous les différents types de tissus et cellules sont regroupés dans une partie introductive générale intitulée « **Standards de qualité communs pour tous les tissus et les cellules destinés à une application chez l'homme** ».

Les exigences spécifiques, applicables à un type spécifique de tissu ou de cellule pour lesquels une banque de tissus et cellules peut obtenir un agrément en Belgique, sont reprises dans une deuxième partie intitulée « **Standards de qualité spécifiques** »; dans le cas présent les cellules humaines pour lesquelles aucun standard de qualité spécifique n'existe.

Lors de divergences entre les spécifications des « Standards de qualité communs pour tous les tissus et cellules destinés à une application chez l'homme » et celles mentionnées dans les « Standards de qualité spécifiques », les exigences des standards spécifiques priment sur les standards communs.

2. STANDARDS DE QUALITE

SECTION A: INFORMATIONS GÉNÉRALES

A.1. STANDARDS DE QUALITE

A.1.1. Standards de qualité

Les lignes directrices décrites dans ce document peuvent s'appliquer à différents types de cellules pour lesquelles la banque de cellules possède un agrément, qui sont isolées de tissus humains et traitées pour être utilisées dans le cadre du traitement d'une affection ou d'une déficience grave chez le receveur.

Le but principal de ce texte est de veiller à ce que les autogreffes et les allogreffes constituées de cellules ayant subi une modification minimale et implantées chez les patients atteignent une qualité et un standard acceptables et soient exemptes d'agents potentiellement infectieux et de contaminants.

SECTION B: ORGANISATION GÉNÉRALE ET LOGISTIQUE D'UNE BANQUE DE TISSUS ET CELLULES

B.4. LOCAUX, EQUIPEMENTS ET LOGISTIQUES

B.4.1. Locaux

B.4.1.2. Contrôle de la qualité de l'air et de l'environnement des zones de transformation

Toutes les manipulations et transformations des cellules se déroulent dans des conditions aseptiques, dans un environnement dont la qualité de l'air, telle qu'évaluée en termes de comptage particulaire et d'unités formant colonies, correspond à une classe A (telle que décrite dans le « European Guide to GMP » et la Directive 2003/94/CE).

L'environnement doit correspondre à une classe C GMP minimum.

Les cellules doivent, tout comme l'opérateur, être protégées contre toute contamination. Un flux laminaire vertical est donc indiqué. La qualité de l'environnement auquel les cellules sont exposées doit être validée au minimum annuellement et lorsque cela s'avère nécessaire (p. ex. en cas de défectuosité).

SECTION C: GESTION DU DOSSIER

C.1. DIRECTIVES GENERALES

C.1.4. Traçabilité

Si plusieurs traitements ou productions sont entamés au départ d'un même matériel source, l'attribution d'un numéro de lot unique par traitement/ production permettra d'établir un lien non équivoque avec le code d'identification unique du donneur.

C.2. COMPOSITION DU DOSSIER

C.2.1. Exigences portant sur le contenu

Le dossier du donneur, conservé par la banque de tissus, comprend outre les informations exigées dans le chapitre C.2.1. « Exigences portant sur le contenu » des « Standards de qualité communs pour tous les tissus et cellules d'origine humaine destinés à une application chez l'homme », les informations suivantes qui sont pertinentes pour les cellules:

C.2.1.3. Informations concernant la transformation, la conservation et le stockage des tissus et cellules

- type de tissus et cellules transformés, conservés et/ou stockés;
- **description quantitative et qualitative des greffons (en fonction de ceux-ci);**
- date et heure de chacune des étapes de la transformation et de la conservation avec identification des personnes responsables de ces étapes et identification des milieux et produits annexes utilisés (N° de lot et péremption);
- statut des tissus et cellules à toutes les étapes de la transformation et du stockage (quarantaine, libéré pour usage thérapeutique, usage de recherche *in vitro*, ...);
- utilisation d'antibiotiques, composition des antibiotiques; durée d'incubation le cas échéant;
- type et volume du milieu de conditionnement final utilisé; le cas échéant
- méthodes et enregistrements concernant la transformation des tissus et cellules; le cas échéant:
 - données concernant la transformation (préparation, technique de culture, incubation, traitements chimiques, ...);
 - **données concernant la technique de culture;**

- données concernant la conservation (cryoconservation, tracé de la courbe de refroidissement, glycérolisation, lyophilisation, ...);
- données concernant les techniques de décontamination, de stérilisation et d'inactivation virale et/ou bactérienne;
- résultats des examens spécifiques de qualité en fonction du type de tissus et cellules (typage HLA, résultats histologiques, résultats radiologiques, viabilité cellulaire ou tissulaire, ...);
- méthodes et enregistrements concernant la conservation des tissus et cellules; le cas échéant:
 - date et heure du stockage
 - méthode de stockage;
 - température de stockage;
 - date de péremption;
- identification des tissus et cellules préparées: code d'identification du don + code produit + code de splitsing (si d'application) (cf. § D.6.3.2 « Identification des tissus et cellules »).

C.2.1.4. Informations concernant le contrôle des tissus et des cellules

- Conservation d'un échantillon dans la sérothèque durant 30 a. (obligatoire pour la *Master Cell Bank*);
- Résultats de tests éventuels de biosécurité effectués sur les cellules (virus, mycoplasmes, tumorigénicité, ...);
- Résultats d'une caractérisation phénotypique et/ou génotypique éventuelle des cellules et histologie;
- Date de délivrance des cellules.

SECTION D: OBTENTION DES TISSUS: DON, SCREENING DU DONNEUR ET PRÉLÈVEMENT

D.1. GENERALITES

Un tissu ou organe de haute qualité est généralement utilisé afin d'isoler des cellules.

En ce qui concerne les standards de qualité relatifs au don, au screening du donneur, au prélèvement, à l'emballage et au transport de ce tissu source à partir duquel les cellules primaires seront isolées, il est fait référence aux standards de qualité spécifiques correspondants.

Pour les kératinocytes humains, il s'agit par exemple de la « SECTION D: OBTENTION DE TISSUS: DON, SCREENING DU DONNEUR ET PRELEVEMENT » dans les « STANDARDS DE QUALITÉ POUR LES ALLOGREFFES DE PEAU » du Conseil Supérieur de la Santé.

Quelques exceptions et réflexions sont décrites ci-dessous.

Les tissus à partir desquels les cellules destinées à une application chez l'homme sont isolées sont **obtenus de préférence chez des donneurs vivants** pour des raisons de biosécurité.

Bien qu'il soit techniquement possible d'isoler des cellules de pratiquement tout tissu, il est conseillé, pour des raisons techniques et de biosécurité, de **choisir un matériel source contenant des cellules à haut potentiel** (limité aux types de cellules pour lesquels un *Master Cell Bank* peut être constitué). La conséquence en est qu'une banque de cellules a besoin de moins de dons pour pouvoir fonctionner. Il est par conséquent possible d'investir davantage dans des tests de biosécurité et des tests sur les cellules elles-mêmes. En outre, les cellules à potentiel de prolifération élevé et constant permettent d'utiliser des schémas de culture stricts et prévisibles. De ce fait il est possible de mettre en place un « Cell Storage and Banking System »(voir E.1.2.2.2. « Cell Storage and Banking System »(CSBS)). Le processus de production en est rationalisé et la qualité et la sécurité du produit fini accrues.

D.4. CONTROLE SEROLOGIQUE DE SECURITE VIRALE ET DE LA SYPHILIS

D.4.2. Exigences minimales en matière de tests sérologiques

D.4.2.1. Dons allogéniques

D.4.2.1.3. Donneurs vivants

Dans certains cas (certains types de cellules et/ou de receveurs), le matériel source est obtenu de préférence chez des donneurs présentant un test CMV négatif.

Chez les donneurs néonataux, les tests biologiques peuvent être effectués sur la mère du donneur (dans les 7 jours suivant la naissance et au moins 6 mois plus tard) afin d'éviter d'un point de vue médical des tests inutiles chez le nouveau-né.

D.4.4. Limites d'âge

Donneurs décédés: aucune limite d'âge.

Donneurs vivants: aucune limite d'âge.

D.5. PRELEVEMENT

D.5.2. Prélèvement chez des donneurs vivants

Afin de garantir une qualité maximale au tissu prélevé et dès lors également aux cellules à isoler, un procédé désinfectant doit exister, pour autant qu'il n'influence pas la posture du donneur vivant.

D.6. CONDITIONNEMENT ET TRANSPORT VERS LA BANQUE DE TISSUS ET CELLULES

D.6.2. Transport

D.6.2.1. Modalités de transport du matériel humain prélevé

Le tissu prélevé doit être transporté dans un milieu de transport adéquat. Ce milieu de transport peut éventuellement contenir un ou plusieurs antibiotiques de sorte qu'une inactivation microbienne débute immédiatement après le prélèvement. Le choix d'un milieu de transport, des antibiotiques et de la température à laquelle les cellules sont transportées doit constituer un compromis acceptable entre la perte de viabilité (la viabilité des cellules primaires est cruciale) et l'efficacité de la décontamination. Le transport doit être validé. En cas d'application d'une inactivation microbienne, la procédure doit être spécifiée (dans les procédures opératoires normalisées de la banque de cellules), documentée et validée et être communiquée au médecin transplantateur.

SECTION E: TRANSFORMATION, CONSERVATION ET STOCKAGE DES TISSUS ET DES CELLULES

E.1. TRANSFORMATION DES TISSUS ET DES CELLULES

E.1.1. Généralités

Toutes les manipulations et tous les traitements du tissu source et des cellules doivent se dérouler dans un environnement tel que décrit au point B.4.1.2. du présent document.

Les procédés essentiels de traitement sont validés et ne peuvent rendre le produit fini cliniquement inefficace ou nocif pour le receveur; ils sont régulièrement réévalués.

L'incubation et les processus de culture se déroulent dans des incubateurs calibrés ou des chambres thermiques avec (si pertinent) régulation de la température, de l'humidité de l'air et/ou du CO₂.

De récents développements scientifiques entraînent de plus en plus l'apparition de nouvelles formes d'alternatives cliniquement utilisables. L'utilisation de supports biocompatibles, d'une technologie d'encapsulation cellulaire et de composants biocompatibles peut générer des greffons cliniquement utilisables.

E.1.2. Procédés de transformation

E.1.2.2. Procédés de culture cellulaire

Ces procédés doivent être conçus de telle manière qu'ils garantissent une croissance optimale, une manipulation et un maintien de l'intégrité et de la fonction des cellules. Ces procédés doivent être documentés en détail et être suivis de manière démontrable.

Le risque de transmission de maladies infectieuses et les méthodes permettant de limiter ce risque dépendent du type de matériel source. Il faut toutefois également tenir compte d'une contamination possible par les opérateurs ou par les matériaux et réactifs utilisés lors du processus de production. Les contrôles microbiens sont d'importance capitale. A certains stades précis du processus de production, des contrôles doivent être effectués quant à la présence de bactéries, moisissures, levures.

Pour les Master Cell banques, il convient également d'effectuer des contrôles quant à la présence de mycoplasmes.

La consistance/régularité/reproductibilité du processus de culture cellulaire doit être documentée. Des valeurs seuils adéquates pour les paramètres « critiques » tels que la viabilité, la densité cellulaire/confluence, « population doublings », pureté et temps de culture doivent être établies.

Si différents produits cellulaires, provenant de différents donneurs, sont prélevés, traités et stockés dans une même banque de cellules, des contrôles adéquats doivent alors être effectués afin de limiter au maximum le risque de contamination croisée (p. ex. par l'intermédiaire des matériaux et réactifs ou dans les conteneurs de stockage).

E.1.2.2.1. Temps de culture cellulaire

Les propriétés les plus importantes des cellules primaires et de leurs dérivés et leur stabilité en fonction des temps de culture cellulaire doivent être définies.

Les conditions de culture (y compris les temps de culture) doivent être optimisées tout en mettant l'accent sur le maintien des propriétés importantes pour l'usage clinique souhaité du produit fini.

E.1.2.2.2. Cell Storage and Banking System (CSBS)

Un CSBS adéquat contrôlé doit être mis en œuvre afin de garantir un stockage et une livraison de cellules corrects sans aucune modification des propriétés du produit fini.

On peut également si possible mettre en place une « Master Cell Bank » (MCB) et une « Working Cell Bank » (WCB) en passant graduellement à l'échelon supérieur et en congelant les suspensions cellulaires.

Ce dernier est à conseiller pour différentes raisons: tout d'abord en vue d'un usage optimal (maximal) des cellules données, ensuite afin de pouvoir soumettre les cellules de donneurs à des tests approfondis de biosécurité et de qualité et enfin pour pouvoir garantir des productions consistantes à partir toujours du même matériel de départ.

Les populations cellulaires de la MCB et de la WCB doivent être caractérisées (propriétés pertinentes) et certifiées exemptes de contaminants endogènes et exogènes (bactéries, champignons, levures, virus et mycoplasmes). Ces cellules doivent être stockées dans des conditions optimales et contrôlées de sorte que la viabilité, la densité, la pureté, la stérilité et l'activité soient assurées.

E.1.2.3. Décontamination des tissus et des cellules

Lors du traitement du matériel source et de l'isolement et de la culture des cellules, des antibiotiques peuvent être ajoutés aux milieux utilisés. Il faut toutefois s'efforcer d'obtenir une culture cellulaire exempte d'antibiotiques après la culture primaire ou au plus tard après la MCB, le cas échéant.

Les procédures de décontamination éventuellement utilisées doivent être spécifiées (dans les procédures opératoires normalisées de la banque de cellules), documentées, validées et être communiquées au médecin transplantateur.

E.1.2.4. Stérilisation des cellules

Une stérilisation supplémentaire des cellules n'est généralement pas possible étant donné que celle-ci diminuerait de manière drastique la viabilité de ces cellules. Par conséquent, toutes les manipulations doivent dans ce cas se dérouler de manière aseptique et des contrôles *in-process* seront nécessaires durant les préparations afin de démontrer que les suspensions cellulaires et les greffons sont exempts de contamination microbiologique.

Si la viabilité n'est pas nécessaire pour l'usage clinique visé des cellules, ces dernières peuvent être stérilisées (p. ex. irradiation de cellules lyophilisées).

E.1.2.6. Inactivation vis-à-vis des prions

Une inactivation spécifique vis-à-vis des prions est recommandée si possible. Dans les autres cas, tous les produits utilisés et présentant un risque doivent être accompagnés des certificats nécessaires ramenant ce risque à un minimum.

E.1.3. Milieux de transformation et produits thérapeutiques annexes

E.1.3.1. Matériaux et réactifs utilisés lors du processus de production

E.1.3.1.1. Généralités

Différents matériaux et réactifs peuvent s'avérer nécessaires lors du processus de production des cellules tels que les enzymes, le sérum, les antibiotiques et les structures fixes. Le contact des cellules avec ces matériaux et réactifs peut compromettre la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit fini. Chacune des substances utilisées doit par conséquent être clairement définie et évaluée quant à son adéquation pour l'usage supposé. Les matériaux et méthodes utilisés lors du prélèvement, de l'isolement, de la sélection et de la manipulation des cellules doivent être décrits en détail. La stérilité, l'absence d'agents contaminants et une teneur en endotoxines suffisamment basse doivent être assurées pour les matériaux et réactifs concernés. Ceci est

valable également pour les matériaux qui servent de support pour l'adhésion et la croissance des cellules.

La qualité des milieux de culture et des additifs (facteurs de croissance, trypsine, antibiotiques, cytokines, sérum, ...) doit être documentée. Une attention particulière doit être accordée aux points suivants:

- identité (origine);
- pureté;
- stérilité;
- activité biologique;
- absence d'agents nocifs ou superflus.

Si le processus de production des cellules ne comporte pas d'étape véritable de purification ou de viro-inactivation ou d'élimination, des critères très stricts doivent être appliqués pour les matériaux et réactifs d'origine animale ou humaine.

Des copies des certificats d'analyse pertinents de tous les matériaux et réactifs utilisés lors du processus de production des cellules doivent être disponibles.

Les points suivants doivent être documentés pour tous les matériaux et réactifs:

- concentration finale du composant;
- vendeur/distributeur;
- source;
- pays d'origine (pour les composants d'origine animale);
- qualité;
- certificats d'analyse.

L'utilisation de matériaux et réactifs d'origine animale ou humaine doit être évitée autant que possible.

Si, au moment de l'application, des restes de produits nocifs sont présents dans les cellules (p. ex. DMSO provenant du milieu de cryoconservation), il y a lieu de déterminer la quantité maximale autorisée de cellules par unité de temps pouvant être appliquée chez un patient.

E.1.3.1.2. Matériaux et réactifs d'origine humaine

Les matériaux et réactifs d'origine humaine garantissant une croissance optimale des cellules (albumine, sérum, immunoglobulines, ...), doivent être évalués selon des critères applicables aux dérivés plasmatiques.

Les mesures nécessaires doivent être prises afin de réduire au maximum le risque de transmission d'encéphalopathies spongiformes.

Le sérum autologue peut dans certains cas offrir une solution.

E.1.3.1.3. Matériaux et réactifs d'origine animale

Etant donné que les matériaux et réactifs d'origine animale utilisés dans les processus de production peuvent contenir des agents infectieux et provoquer des réactions indésirables chez le receveur du produit fini, il y a lieu d'éviter ce type d'additifs et de les remplacer par des composants définis d'origine non animale si ceux-ci sont disponibles.

Les cellules entrant néanmoins en contact avec des composants bovins et/ou porcins doivent être testées quant à la présence d'agents bovins et/ou porcins infectieux ou nocifs.

Le fait que les substances porcines sont exemptes de parvovirus porcine doit être documenté. Les substances bovines doivent disposer des certificats nécessaires prouvant que le risque d'EST a été réduit au minimum.

L'utilisation de milieux entièrement définis et d'auxiliaires autant que possible exempts de composants animaux évite la transmission potentielle d'agents infectieux connus et inconnus et augmente par conséquent la biosécurité des greffons.

Le sérum autologue peut ici aussi dans certains cas offrir une solution.

E.1.5. Contrôle des tissus et cellules au cours de leur transformation

Au cours de la transformation du tissu, un certain nombre de paramètres seront évalués afin de juger de la qualité des cellules durant la transformation. Cela permettra de déterminer la production de cellules primaires et leur viabilité et morphologie. Durant le processus de mise à niveau des cellules, le nombre total de cellules obtenues par passage doit être déterminé, de même que leur viabilité et leur morphologie.

E.1.6. Délai maximum pour la transformation et la conservation

Le tissu prélevé doit parvenir à la banque de cellules dans les 24 heures suivant le prélèvement. La transformation du tissu doit débuter dans les 24 heures suivant la réception de celui-ci à la banque de cellules. En attendant la transformation, le tissu doit être conservé entre 2 et 8°C dans un milieu physiologique adéquat au pouvoir tampon suffisant.

E.2. CONSERVATION, STOCKAGE DE TISSUS ET CELLULES

E.2.2. Procédés de conservation et stockage

En fonction du type de cellules, de l'application clinique et de la qualité supposée, les cellules peuvent être conservées de différentes manières. La cryoconservation dans l'azote liquide est la méthode la plus courante.

Tout procédé de conservation et de stockage doit être spécifié (dans les procédures opératoires standardisées de la banque de cellules), documenté et validé.

Pour chaque type de condition de conservation, un délai de conservation maximum doit être spécifié. Dans ce contexte, il faut tenir compte notamment d'un recul éventuel des propriétés exigées pour les cellules. Ce délai de conservation maximum doit être documenté et validé et communiqué au médecin transplantateur.

Les procédés de conservation et de stockage suivants sont acceptables pour les greffes cellulaires:

E.2.2.1. Conservation à +37° C

Méthode destinée à la conservation de cellules durant de courtes périodes (quelques jours à quelques semaines). Un milieu de conservation adéquat contenant des nutriments et possédant un pouvoir tampon suffisant est conseillé.

E.2.2.2. Conservation et stockage à +4° C

Méthode destinée à la conservation de cellules durant de courtes périodes (4 jours). Toute conservation pour une période plus longue doit faire l'objet d'une validation.

Un milieu de conservation adéquat contenant des nutriments et possédant un pouvoir tampon suffisant est conseillé.

E.2.2.3. Cryoconservation à -80°C

Méthode destinée à la conservation de cellules durant des périodes moyennes (6 mois). Toute conservation pour une période plus longue doit faire l'objet d'une validation.

Une procédure de congélation validée est conseillée.

E.2.2.4. Cryoconservation en azote liquide

Méthode par excellence pour la conservation de cellules durant de plus longues périodes (5 années). Toute conservation pour une période plus longue doit faire l'objet d'une validation.

Une procédure de congélation validée est conseillée. Les cellules sont généralement conservées dans des vapeurs d'azote à une température inférieure à -120°C.

E.2.2.6. Lyophilisation et déshydratation

Méthode destinée à la conservation de cellules.

Les cellules lyophilisées peuvent être conservées à température ambiante (+20°C – +25°C).

E.2.2.7. Conservation à température ambiante (+20°C – +25°C)

Méthode destinée à la conservation de cellules durant de courtes périodes (quelques jours à quelques semaines). Un milieu de conservation adéquat contenant des nutriments et possédant un pouvoir tampon suffisant est conseillé.

SECTION F: SÉCURISATION DES TISSUS ET DES CELLULES

F.1. SECURITE MICROBIOLOGIQUE DES TISSUS ET DES CELLULES

F.1.2. Contrôles bactériologiques et mycologiques

Des contrôles bactériologiques et mycologiques doivent être effectués selon des méthodes justifiées et adaptées aux types de cellules ou selon la Pharmacopée européenne (EP5).

Un test supplémentaire validé pour le dépistage de mycoplasmes est conseillé dans le cas d'une expansion prolongée.

Si des antibiotiques ont été utilisés lors du processus de production, ils doivent être éliminés avant les contrôles bactériologiques et mycologiques.

SECTION H: DISTRIBUTION, IMPORTATION ET EXPORTATION DE TISSUS ET CELLULES

H.1. DISTRIBUTION DE TISSUS ET CELLULES

H.1.2. Transport des tissus et cellules

H.1.2.1. Modalités de transport des tissus et cellules

Les cellules peuvent, selon la méthode de conservation, être transportées vers des tiers de différentes manières. Il est important que les conditions de transport (p. ex. la température et la durée maximale) maintiennent les propriétés exigées des cellules, soient décrites dans les procédures opératoires normalisées de la banque de cellules et soient validées.

Le transport de cellules cryoconservées se déroule généralement dans de la glace carbonique à -80°C dans un récipient adéquat. La chaîne du froid ne peut être interrompue à aucun moment. A l'arrivée, les cellules doivent être décongelées selon la procédure indiquée pour un usage immédiat ou être placées dans un congélateur à -80°C pour un usage différé.

Les cellules lyophilisées peuvent être transportées à température ambiante.

H.3. RAPPEL ET RETOUR DE TISSUS ET CELLULES

H.3.2. Retour des cellules (non utilisées)

Le retour de cellules (non utilisées) pour destruction est conseillé.

La reprise des cellules (non utilisées) par la banque doit être réglée par une procédure garantissant la sécurité et la qualité des cellules

3. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Tous les experts ont participé à **titre personnel** au groupe de travail. Les noms des membres et experts du CSS sont annotés d'un astérisque *.

Les experts suivants ont participé à la rédaction de ces standards de qualité:

ANGENON Elyane	(art infirmier – coordination de transplantation – ULB)
BAUDOUX Etienne	(médecine, thérapie cellulaire – ULg)
BEELE Hilde*	(médecine, dermatologie – UZ Gent)
BONTEZ Walter	(santé publique – AFMPS – coordination sang, tissus et cellules)
BOUTSEN-ECTORS Nadine*	(médecine, anatomo-pathologie – KUL)
CORNU Olivier	(médecine, chirurgie orthopédique – UCL)
DELLOYE Christian*	(médecine, chirurgie orthopédique – UCL)
GUNS Johan	(sciences médico-sociales – UZ Brussel) (rapporteur)
LISMONT Daniel	(art infirmier – KUL)
MUYLLE Ludo*	(médecine, biologie clinique – AFMPS – Vigilance, UA)
PIRNAY Jean-Paul	(sciences médicales – LabMCT HCB-KA) (rapporteur)
VAN GEYT Caroline	(sciences médico-sociales – UZ Gent)
VAN STEIRTEGHEM André	(médecine reproductive – UZ Brussel)
VANDERKELEN Alain*	(médecine, chirurgie générale – EHB)
VERBEKEN Gilbert	(biologie, QA/QC/RA – LabMCT HCB-KA) (rapporteur)

Le groupe de travail a été présidé par VANDERKELEN Alain et le secrétariat scientifique a été assuré par BALTES Muriel.