

PUBLICATION DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8271**Standards de qualité particuliers pour les cellules souches hématopoïétiques
d'origine humaine destinées à une application chez l'homme**

2 juillet 2008

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 des 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 la rédaction des standards de qualité particuliers pour les cellules souches hématopoïétiques.

Mots clefs: standards de qualité, cellules, standards spécifiques, application humaine, allogénique, autologues, hématopoïétiques, cellules souches, aphérèse, moelle osseuse, donneur lymphocyte.

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	5
2. STANDARDS DE QUALITE SPECIFIQUES	6
SECTION B: ORGANISATION GENERALE ET LOGISTIQUE D'UNE BANQUE DE TISSUS et CELLULES	6
B.1. ORGANISATION GENERALE	6
B.1.1. Généralités	6
B.1.2. Comité d'avis médical	6
B.2. PERSONNEL	6
B.2.1. Médecin responsable	6
B.3. SYSTEME D'ASSURANCE QUALITE	8
B.3.1. Responsable de la qualité	8
B.3.3. Registre de procédures	8
B.3.4. Documentation générale, dossier et registre	9
B.3.4.1. Documentation générale	9
B.3.4.2. Dossier	10
B.3.4.3. Registre des transplantations	10
B.4. Locaux, équipements et logistiques	10
B.4.1. Locaux	10
B.4.1.2. Contrôle de la qualité de l'air et de l'environnement des zones de transformation	10
SECTION C: GESTION DU DOSSIER	12
C.2. COMPOSITION DU DOSSIER	12
C.2.1. Exigences portant sur le contenu	12
C.2.1.1. Généralités	12
C.2.1.2. Informations concernant le donneur et l'obtention du matériel humain	12
C.2.1.3. Informations concernant la transformation, la préservation et le stockage des cellules	13
C.2.1.4. Informations concernant le contrôle des donneurs et des cellules	13
C.2.1.5. Informations concernant la destination finale des cellules	14
SECTION D: OBTENTION DES cellules: DON, SCREENING DU DONNEUR ET PRELEVEMENT	15
D.2. DISPOSITIONS ETHIQUES	15
D.2.1. Expression du consentement du donneur	15
D.2.1.1. Donneur décédé	15
Pas d'application	15
D.2.1.2. Donneur de cellules souches hématopoïétiques (CSH)	15
D.2.1.3. Documentation concernant le consentement	15
D.2.2. Anonymat	15
D.3. CRITERES DE SELECTION DU DONNEUR	15
D.3.1. Généralités	15
D.3.3. Critères d'exclusion des dons	16
D.3.3.1. Donneurs décédés	16
D.3.3.2. Donneurs	16
D.3.3.2.1. Don pour un usage allogénique	16
D.3.4. Inspection clinique	16
D.4. CONTRÔLE SEROLOGIQUE DE SECURITE VIRALE ET DE LA SYPHYLIS	16
D.4.1. Généralités	16
D.4.2. Exigences minimales en matière de tests sérologiques:	17

D.4.2.1. Dons allogéniques	17
D.4.2.1.3. Donneurs	17
D.4.2.2. Dons autologues	18
D.4.4. Limites d'âge	18
D.5. PRELEVEMENT	18
D.5.1.4. Procédure de prélèvement des tissus et cellules	18
A cet effet:	19
D.5.2. Prélèvement chez des donneurs vivants	19
D.5.3. Dossier de prélèvement	20
D.6. CONDITIONNEMENT ET TRANSPORT VERS LA BANQUE DE TISSUS ET CELLULES	21
D.6.2. Transport	21
D.6.2.1. Modalités de transport du matériel humain prélevé	21
D.6.2.2. Etiquetage du conditionnement primaire (voir annexe I)	21
D.6.2.3. Etiquetage du conteneur externe de transport (voir annexe II)	21
SECTION E: TRANSFORMATION, PRÉSERVATION ET STOCKAGE DES CELLULES	22
E.1. TRANSFORMATION DES CELLULES	22
E.1.2. Procédés de transformation	22
E.1.3. Milieux de transformation et produits thérapeutiques annexes	23
E.2. CONSERVATION et STOCKAGE DE CELLULES	24
E.2.1. Généralités	24
E.2.5. Conditionnement ou emballage primaire final	24
E.2.5.1. Propriétés physiques	24
E.2.5.2. Intégrité, non-toxicité et stérilité	25
E.2.5.3. Etiquetage du conditionnement primaire final des cellules (voir Annexes I et II)	25
E.2.6. Stockage et Quarantaine	25
E.2.6.2. Motifs de quarantaine	25
E.2.7. Cellules refusées	25
SECTION F: SECURISATION DES CELLULES	27
F.1. SECURITE MICROBIOLOGIQUE DES CELLULES	27
F.1.1. Principe général	27
F.1.2. Contrôles microbiologiques	27
F.3. SECURITE VIS-A-VIS DES PRIONS DES CELLULES	27
F.3.1. Principe général	27
F.3.2. Contrôles de dépistage du prion	27
F.3.3. Modalités de sécurisation vis-à-vis du prion	27
SECTION G: LIBERATION DES CELLULES	28
G.1. Définition et éléments de libération des cellules	28
SECTION H: DISTRIBUTION, IMPORTATION ET EXPORTATION DE CELLULES	29
H.1. DISTRIBUTION DE CELLULES	29
H.1.2. Transport des cellules	29
H.1.2.1. Modalités de transport des cellules	29
H.1.2.2. Etiquetage du conditionnement primaire final (voir Annexe I)	30
H.1.2.3. Etiquetage du conteneur externe de transport (voir Annexe II)	30
H.1.3. Dossier d'accompagnement des cellules	30
H.2. IMPORTATION ET EXPORTATION DES CELLULES	31
H.3. RAPPEL ET RETOUR DE CELLULES	31
H.3.2. Retour des cellules (non utilisées)	31
SECTION I: TRANSPLANTATION ET SUIVI	32
I.2. DONNEES CONCERNANT LE SUIVI DE LA TRANSPLANTATION	32
I.2.1. Suivi clinique du receveur	32
I.3. Suivi clinique du donneur allogénique	32

3. ANNEXES	33
4. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL	33

1. INTRODUCTION

Les standards de qualité particuliers 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 des cellules destinées à l'application chez l'homme.

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

Les exigences spécifiques, applicables à chaque type de tissus et cellules pour lesquels une banque de tissus et cellules peut obtenir un agrément en Belgique sont reprises dans une deuxième publication intitulée « **Standards de qualité spécifiques** » pour chacun des types de tissus et cellules visés, dans l'avis présent les cellules souches hématopoïétiques.

Parallèlement, il existe des standards de qualité spécifiques pour le sang de cordon reprenant les recommandations particulières pour ce type de banking.

Lors de divergences entre les spécifications des « Standards de qualité communs pour tous les tissus et cellules en vue d'une application humaine » et celles mentionnées dans les « Standards de qualité spécifiques » pour chaque type de tissus et cellules, les exigences des standards spécifiques priment sur les standards communs.

2. STANDARDS DE QUALITE SPECIFIQUES

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

B.1. ORGANISATION GENERALE

B.1.1. Généralités

Une banque de tissu ou de cellules est agréée pour un type de tissu ou de cellules. Cet agrément peut éventuellement être limité spécifiquement à certaines des activités mentionnées. Une banque de cellules souches hématopoïétiques fait partie d'un hôpital (AR du 15/04/88) et travaille dans le cadre d'un programme de transplantation.

B.1.2. Comité d'avis médical

Chaque banque de cellules et tissus dispose d'un comité d'avis médical, à même de donner un avis médico-technique et scientifique et d'assister ainsi le médecin responsable de la banque.

Tous les responsables participant au programme de transplantation (prélèvement, transformation, préservation, contrôle de qualité des produits cellulaires, utilisation clinique des produits cellulaires, efficacité clinique du produit, management de qualité) doivent se concerter régulièrement. Cette concertation doit avoir lieu lors de réunions régulières pour lesquelles un compte rendu est systématiquement rédigé.

B.2. PERSONNEL

B.2.1. Médecin responsable

La direction et l'organisation de la banque de cellules sont confiées à un médecin qui doit avoir les connaissances et l'expérience nécessaires des activités exercées dans la banque. Il doit pouvoir justifier d'une expérience pratique d'au moins deux ans dans les domaines pertinents. Ce médecin doit consacrer un temps suffisant au fonctionnement de la banque.

La responsabilité finale de la banque de cellules souches hématopoïétiques est endossée par un médecin (directeur de la banque).

L'organigramme de la banque de cellules doit clairement indiquer les personnes responsables pour chaque tâche spécifique.

Il se tient au courant de l'état le plus récent de la science médicale dans les domaines qui concernent les activités de la banque de cellules et il en informe les médecins qui procèdent à des prélèvements ou à l'utilisation des cellules.

En cas d'absence temporaire, un remplaçant nommément désigné et possédant des qualifications équivalentes a la délégation des fonctions et des responsabilités du médecin responsable de la banque.

Le médecin responsable d'une banque de cellules veille notamment:

- à la bonne réalisation des opérations concernant le don, le prélèvement, le contrôle, la transformation, le stockage et la distribution des cellules au sein de la banque, conformément aux dispositions réglementaires nationales. Il est notamment responsable de la traçabilité;
- au respect des règles techniques, éthiques et administratives de l'activité et notamment concernant:
 - l'approbation des procédures, leurs mises à jour et la vérification de leur application;
 - la mise en place de l'assurance qualité et de son responsable;
 - la vérification de la qualité et de la sécurité des prélèvements qui lui sont confiés;
 - la libération des cellules;
 - la distribution et la délivrance des cellules.
- aux relations avec les sites et les équipes de prélèvement tiers à la banque ainsi que de celles avec les services et les équipes de transplantation;
- à la rédaction d'un rapport annuel sur les activités de la banque de cellules, qu'il adresse tous les ans au Ministre, dans le respect de la confidentialité des données concernant les donneurs et les receveurs;
- la notification aux autorités nationales compétentes de tous les incidents ou réactions indésirables et de leur adresser un rapport analysant les causes et les conséquences graves.

Le médecin responsable de la banque de cellules peut importer des cellules d'une banque de cellules étrangère pour autant qu'il soit agréé pour ce type de cellules, et que cette banque utilise des critères identiques ou équivalents aux standards belges. L'approbation des cellules importées se fait sous sa propre responsabilité.

Les cellules ne répondant pas à ces critères peuvent être importées exceptionnellement en accord avec le médecin transplantateur, le directeur de la banque et le patient. Cet accord doit être documenté.

Les tâches déléguées ou non, du Médecin responsable sont mentionnées explicitement dans l'AR du 15/04/88, (MB 29.04.88).

B.3. SYSTEME D'ASSURANCE QUALITE

B.3.1. Responsable de la qualité

Une personne, indépendante de la production doit être désignée responsable de la qualité.

Lorsqu'une banque fonctionne dans le cadre d'une grande organisation avec son propre département qualité, la responsabilité de la qualité peut être assumée par une personne de ce département.

Dans le cadre de l'organisation générale de la banque de cellules souches, plusieurs collaborateurs peuvent être concernés. Ceux-ci sont supervisés par un coordinateur de qualité désigné par l'institution.

B.3.3. Registre de procédures

La banque de cellules doit tenir à jour un registre de modes opératoires normalisés (MON ou SOP's), dans lequel tous les aspects des activités pour lesquelles elle est agréée, (notamment en matière de don, contrôle des donneurs, prélèvement, codification, préparation, examens de laboratoire, préservation, transport et distribution) sont clairement définies et décrites. Y sont inclus les aspects relatifs au contrôle de qualité et de l'assurance qualité.

Il doit y avoir une procédure décrivant comment une SOP est élaborée, approuvée, introduite, révisée et éventuellement modifiée. Toutes les SOP sont rédigées selon un format standard et identifiées de manière standardisée. Chaque SOP doit mentionner les points suivants (le cas échéant):

- objectif de la procédure
- matériel et équipement
- résultats attendus et acceptables
- description de la procédure (par étapes)
- mention des SOP liées
- liste de références bibliographiques

- approbation par le responsable (lors de la rédaction et ensuite régulièrement)
- copies des formulaires de demande y afférents, fiches de travail, rapports, étiquettes, ...

Chacune de ces procédures sera revue et contrôlée régulièrement et adaptée si nécessaire.

Toutes les révisions sont documentées, datées et signées pour approbation. Un historique des versions antérieures doit permettre de s'assurer que seulement la dernière version actualisée est bien d'usage. Les anciennes versions doivent être conservées au moins 10 ans.

Des exemplaires de la version, qui est d'application, de ce manuel doivent se trouver à la disposition du personnel de la banque de cellules.

B.3.4. Documentation générale, dossier et registre

B.3.4.1. Documentation générale

La banque de cellules doit disposer d'une documentation générale comprenant au moins:

- les documents descriptifs de l'organisation de la banque. La banque de cellules souches doit disposer d'un manuel de qualité et d'un organigramme clairement défini;
- les fiches de fonction du personnel; ces fiches doivent contenir les informations suivantes:
 - formation de base et spécialisation(s),
 - compétence pour chacune des tâches à effectuer,
 - confirmation de compétence (annuellement),
 - formation continue et (ré-) entraînement.
- les dossiers techniques concernant chaque matériel et équipement lorsqu'ils ont une influence sur la qualité ou sécurité des cellules;
 - o avec la notice et les références du fabricant,
 - o le dossier de qualification,
 - o les certificats de conformité,
 - o la fiche technique et de maintenance; les enregistrements des données de maintenance et d'entretien; (ou logbook).
- les dossiers techniques et spécifications concernant tous les produits thérapeutiques annexes;
- le manuel qualité;
- le registre des modes opératoires normalisés (MON ou SOP);
- les enregistrements de l'assurance qualité et des contrôles qualité.

B.3.4.2. Dossier

La banque de cellules doit disposer d'un dossier pour les cellules qu'elle obtient, contrôle, transforme, stocke et distribue.

Chaque étape du processus est immédiatement consignée dans le dossier.

Il doit permettre d'identifier les cellules, les produits annexes utilisés, la personne qui a réalisé chacune des étapes du processus et d'en déterminer le moment. Il comprend également tous les enregistrements qualité nécessaires. Le dossier mentionne également les numéros de lots et les dates de péremption des produits utilisés.

Les directives générales et la composition du dossier sont détaillées dans la section C du présent document.

B.3.4.3. Registre des transplantations

La banque de cellules doit disposer d'un registre des interventions avec greffes, tenu conformément à l'art.7 §.5 de l'AR du 15 avril 1988 organisant les banques de cellules. La banque de cellules souches doit disposer d'un registre mentionnant toutes les transplantations effectuées à partir de produits cellulaires autologues et allogéniques provenant de la banque.

Ce registre comprendra la référence et le type des greffes (autologues et allogéniques) concernées, les références de l'établissement de transplantation, la date et le lieu de transplantation, ainsi que le follow-up.

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

Lorsque la préparation des produits cellulaires implique l'exposition de ceux-ci à l'environnement, la préparation se fera dans un environnement avec une qualité d'air et de propreté spécifiée d'au minimum de grade A dans un environnement de grade D (notion du système *functionnally closed*).

La zone de préparation sera divisée en aires de taille suffisante pour prévenir les erreurs d'étiquetage, les confusions, la contamination ou contamination croisée des produits cellulaires.

Des gants et des vêtements de protection seront utilisés pour la manipulation des produits cellulaires. Ces vêtements ne seront pas portés en dehors de la zone de travail.

SECTION C: GESTION DU DOSSIER

C.2. COMPOSITION DU DOSSIER

C.2.1. Exigences portant sur le contenu

C.2.1.1. Généralités

Le dossier conservé à la banque de cellules comprend les informations et les données, pour autant qu'elles soient pertinentes, concernant le donneur et l'obtention du produit de thérapie cellulaire, la transformation, la préservation et le stockage des cellules, les contrôles de sécurité virologique et microbiologique et la distribution des produits de thérapie cellulaire concernés. Toutes les données pertinentes doivent être à la disposition du médecin transplantateur, sans cependant déroger à la confidentialité concernant le donneur.

C.2.1.2. Informations concernant le donneur et l'obtention du matériel humain

- Identification du donneur. Une identification numérique ou alphanumérique unique du don permettant de respecter les obligations d'anonymat est attribué par la banque de cellules (cf. § D.6.3.2 « Identification des tissus et cellules »);
- sexe et âge du donneur;
- **type de donneur: donneur vivant, don de sang de cordon ombilical, aphérèse ou moelle osseuse;**
- **type de don: allogénique, autologue; MUD (Matched unrelated donor ou donneur non apparenté), sang de cordon, DLI (donor lymphocyte injection), aphérèse ou moelle osseuse;**
- preuve du consentement éclairé (donneur vivant); le consentement éclairé en soi n'est pas nécessaire; la preuve ou l'attestation de l'obtention de celui-ci avec la mention de l'endroit où il est conservé est suffisante. En cas de don autologue il peut être repris dans le dossier des patients, en cas de don non familial, il peut être dans une autre banque de cellules;
- identification du centre de collecte et de la personne responsable de la collecte;
- Antécédents médicaux et personnels du donneur allogénique (absence de critères d'exclusion); (cf. § D.3.3. « Critères d'exclusion des dons allogéniques »)
- résultats de l'examen clinique;
- lieu, date et heure **de fin de collecte;**
- **nom du produit de thérapie cellulaire;**
- **volume du produit de thérapie cellulaire;**
- **nom et volume ou concentration des anticoagulants et additifs ajoutés.**

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

- type de cellules transformées, conservées et/ou stockées;
- description quantitative et qualitative des cellules transformées, conservées et/ou stockées;
- date et heure de chacune des étapes **critiques** de la transformation et de la préservation avec identification des personnes responsables de ces étapes et identification des milieux et produits annexes utilisés (N° de lot et péremption);
- statut des cellules à toutes les étapes de la transformation et du stockage (quarantaine, libéré pour usage thérapeutique, usage de recherche *in vitro*, ...);
- type et volume du milieu de conditionnement final utilisé, le cas échéant
- méthodes et enregistrements concernant la transformation des cellules, le cas échéant
 - données concernant la transformation (préparation, technique de culture, incubation, traitements chimiques...);
 - données concernant la préservation (cryoconservation, tracé de la courbe de refroidissement, ...);
- **résultats des examens spécifiques de qualité en fonction du type de cellules;**
- méthodes et enregistrements concernant la préservation des cellules, le cas échéant
 - date et heure du stockage;
 - méthode de stockage;
 - température de stockage;
 - date de péremption;
- identification des cellules préparées: code d'identification du don + code produit + code de splitsing (si applicable) (cf. § D.6.3.2 « Identification des tissus et cellules »).

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

- **Groupe ABO, groupe Rhésus D lors de la première collecte autologue, après chaque collecte allogénique;**
- test de grossesse, le cas échéant;
- résultats sérologiques (HIV 1&2, HBV, HCV) et de la syphilis,
- résultats sérologiques complémentaires, le cas échéant;
- échantillon de sérum dans la sérothèque (souhaitable);
- résultats bactériologiques (aérobie et anaérobie) et mycologiques.

C.2.1.5. Informations concernant la destination finale des cellules

- Date de la distribution ou délivrance ou destruction;
- identification de l'établissement où sont distribués ou délivrés les cellules
- en cas de délivrance la banque de cellules met en place une procédure permettant de garantir l'enregistrement des informations suivantes afin d'assurer la traçabilité des cellules et de notifier les incidents ou réactions indésirables graves:
 - identification du receveur (nom et date de naissance);
 - identification du médecin qui pratique la transplantation;
 - lieu et date de la transplantation;
 - **suivis clinique et de laboratoire afin de pouvoir s'assurer de la qualité du produit administré (résultats initiaux, complications et remarques).**

SECTION D: OBTEINTION DES CELLULES: DON, SCREENING DU DONNEUR ET PRELEVEMENT

D.2. DISPOSITIONS ETHIQUES

D.2.1. Expression du consentement du donneur

D.2.1.1. Donneur décédé

Pas d'application

D.2.1.2. Donneur de cellules souches hématopoïétiques (CSH)

Chez le donneur CSH, il y a lieu d'obtenir un consentement éclairé.

En cas de donneurs mineurs ou majeurs interdits ou encore qui ne sont pas en mesure d'exercer leurs droits eux-mêmes, il faut obtenir l'autorisation des parents ou du tuteur.

D.2.1.3. Documentation concernant le consentement

La preuve du consentement doit être documentée dans le dossier du donneur (voir point C.2.1.2).

Les conditions et la durée de stockage ainsi que les usages alternatifs éventuels des cellules souches hématopoïétiques doivent être mentionnés dans le consentement.

D.2.2. Anonymat

En dehors des dons autologues, l'anonymat entre le donneur et le receveur et vice-et-versa doit être strictement maintenu. Une dérogation peut exister en cas de donneur apparenté avec le receveur.

Une codification anonyme d'identification du don des cellules (cf. § D.6.3.2. « Identification des tissus et cellules ») doit par contre garantir l'anonymat et la traçabilité dans le cas de dons allogéniques non apparentés.

D.3. CRITERES DE SELECTION DU DONNEUR

D.3.1. Généralités

Les modalités d'acceptation d'un donneur potentiel doivent être définies collégialement par le comité d'avis médical.

D.3.3. Critères d'exclusion des dons

D.3.3.1. Donneurs décédés

Pas d'application

D.3.3.2. Donneurs

D.3.3.2.1. Don pour un usage allogénique

Critères d'exclusion supplémentaires lorsque les donneurs sont des enfants

Dans ce cas, il faut se référer aux critères pour le prélèvement et la préservation du sang de cordon.

D'autres critères d'exclusion spécifiques devront être considérés, dans le cadre de don de cellules souches hématopoïétiques, notamment:

- a) la grossesse (à l'exception des donneurs collatéraux de progéniteurs hématopoïétiques de moelle osseuse);
- b) dans le cas des progéniteurs hématopoïétiques, le risque de transmission d'anomalies significatives héréditaires.

D.3.4. Inspection clinique

Avant d'entamer le prélèvement de cellules, il y a lieu de vérifier si le donneur ne présente pas d'anomalies susceptibles d'évoquer des critères d'exclusion, ni de traces d'infection ou de traumatisme à l'endroit du prélèvement, qui pourrait nuire à la qualité des greffons. Si des anomalies sont constatées au moment du don, le prélèvement peut néanmoins être effectué, sauf si celui-ci risque de mettre la santé du donneur en danger. Le responsable de la banque de cellules doit, dans ce cas, prendre contact avec le médecin qui réalisera la transplantation des cellules afin de l'informer des problèmes potentiels et de délibérer au sujet de l'opportunité du don.

D.4. CONTRÔLE SEROLOGIQUE DE SECURITE VIRALE ET DE LA SYPHYLIS

D.4.1. Généralités

1. Les tests sérologiques utilisés sont des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro portant le label CE ou validés à cet effet. Ces tests sont réalisés dans un laboratoire agréé à cet effet.
2. Les examens biologiques sont effectués sur un échantillon de sang du donneur.

3. Dans le cas de donneurs nouveau-nés, les tests sérologiques seront effectués au moment du don et lors de la seconde sérologie chez la mère de l'enfant.

D.4.2. Exigences minimales en matière de tests sérologiques:

D.4.2.1. Dons allogéniques

D.4.2.1.3. Donneurs

Dans le cas de la collecte de cellules souches de moelle osseuse et de sang périphérique, les échantillons sanguins doivent être prélevés, en vue de leur analyse, au maximum dans les trente jours qui précèdent le don.

Les exigences minimales en matière sérologiques sont:

1. **anti-HIV1 et 2**: un test positif constitue une raison d'exclusion.
2. **HBs Ag**: un test positif constitue une raison d'exclusion.
3. **anti-HBc**: si le test HBs Ag est négatif et l'anti-HBc est positif, il est procédé à une détermination d'anti-HBs. Si ce dernier test est également positif, on peut considérer que le donneur est rétabli d'une infection antérieure et que le tissu peut dès lors être utilisé. Si, par contre, l'anti-HBs est négatif ou douteux, il y a lieu alors de rejeter le donneur.
4. **anti-HCV**: un test positif constitue une raison d'exclusion.
5. **Test de dépistage de la syphilis**: un test sérologique positif confirmé constitue une raison d'exclusion.
6. **Anti-CMV**: un test positif ne constitue pas une raison pour refuser le tissu. Cette information doit toutefois être à la disposition du médecin transplantateur.

La sérologie HIV et HCV doit faire l'objet d'un contrôle après 6 mois en cas de conservation des prélèvements ou d'un contrôle par NAT en cas d'utilisation rapprochée.

7. Tests complémentaires:

- Dans certaines circonstances des examens complémentaires doivent être effectués en fonction d'une exposition particulière aux risques du donneur (malaria, *Trypanosoma cruzi*, rage, ...) ou des caractéristiques spécifiques des tissus (CMV, toxoplasmose, EBV, ...).
- Anticorps anti-HTLV1/ 2 est recommandé chez les donneurs supposés à risque.

Pour les donneurs de cellules souches hématopoïétiques qui ne rencontrent pas les critères 1 à 5, l'évaluation du risque, l'acceptation du donneur et les solutions alternatives doivent être revues par le comité d'avis médical. Des procédures spécifiques doivent être mises en place en cas d'acceptation d'un tel donneur.

Toute anomalie sera communiquée au donneur et les recommandations pour le suivi devront figurer au dossier de celui-ci.

D.4.2.2. Dons autologues

Dans le cas des donneurs vivants autologues, il y a lieu d'effectuer les mêmes contrôles (sérologiques) que pour un donneur allogénique.

Des résultats positifs n'impliqueront cependant pas l'exclusion de ces tissus et cellules mais un système de stockage de nature à prévenir les contaminations croisées doit être mis en place.

D.4.4. Limites d'âge

Des limites maximales et minimales ne sont pas d'application aussi longtemps que le médecin préleveur considère qu'un don potentiel ne constitue pas un risque pour le donneur.

D.5. PRELEVEMENT

D.5.1.4. Procédure de prélèvement des tissus et cellules

La personne ou les personnes qui prélèvent les cellules doivent posséder l'expérience et les connaissances requises en fonction du caractère spécifique des cellules qui sont prélevées. Des modes opératoires normalisés (SOP's) pour le prélèvement des cellules doivent pouvoir préserver les caractéristiques de ces cellules pour leur usage final et minimiser les risques de contamination microbiologique et ceux liés aux maladies transmissibles.

Toute circonstance particulière ou tout incident au cours du prélèvement pouvant avoir une incidence sur la qualité des cellules prélevées est rapporté et analysé par le médecin responsable de la banque de cellules concernées et le cas échéant par le comité d'avis médical. Des dispositions doivent être mises en place pour garantir la sécurité du donneur vivant et pour minimiser les risques de contamination et d'infection par maladie transmissible.

A cet effet:

Des zones adaptées seront définies pour le prélèvement des produits de thérapie cellulaire, pour le stockage des produits collectés ainsi que des équipements et consommables.

La zone de préparation sera divisée en aires de taille suffisante pour prévenir les erreurs d'étiquetage, les confusions, la contamination ou contamination croisée des produits cellulaires.

Un espace adapté sera prévu pour l'examen et l'évaluation des donneurs/patients.

Des zones adaptées seront prévues pour la préparation et le stockage des réactifs et de l'équipement nécessaires à la réalisation des prélèvements.

Le site de prélèvement comprendra l'éclairage, la ventilation, et les installations sanitaires nécessaires pour prévenir l'introduction, la transmission, et la dissémination de maladies infectieuses.

L'équipement adéquat pour la réalisation des procédures sur le site sera présent.

Un processus de contrôle des aires de stockage sera en place afin de prévenir les erreurs d'étiquetage, les confusions, la contamination ou contamination croisée des produits cellulaires pendant la quarantaine, avant leur mise à disposition ou leur transport vers le laboratoire de préparation, ainsi que pour les produits non-conformes.

En cas d'urgence, le donneur doit pouvoir bénéficier de soins dans une unité de soins intensifs et /ou d'urgences.

D.5.2. Prélèvement chez des donneurs vivants

Des critères écrits de sélection, évaluation et prise en charge des donneurs par le personnel qualifié seront mis en place

Des procédures d'évaluation des donneurs de produits cellulaires seront en place pour préserver la sécurité des donneurs et des produits.

Le donneur de produits cellulaires sera évalué pour les risques potentiels liés au prélèvement, comprenant:

- la nécessité du placement préalable d'un cathéter veineux central et/ou d'une procédure de mobilisation pour le prélèvement des cellules du sang périphérique;
- l'anesthésie pour un prélèvement de moelle osseuse:
 - Le risqué lié au don et le consentement informé seront documentés.

En cas de recours à un donneur qui ne rencontre pas les critères définis par le programme (voir D.4.2.1.3.), les motifs de la sélection du donneur seront documentés par le médecin responsable de la transplantation.

Les données médicales concernant le donneur et ayant trait à la sécurité du prélèvement seront communiquées par écrit au personnel assurant le prélèvement.

Des procédures seront mise en place pour protéger le receveur des risques de maladies transmissibles chez le donneur.

Des procédures écrites décriront toutes les étapes du screening, des tests, et l'établissement de l'éligibilité du donneur.

D.5.3. Dossier de prélèvement

En plus des tests définis au point D.4.2.1.3. le risque de transmission d'agents infectieux par les donneurs allogéniques sera évalué sur base de l'anamnèse, de l'examen clinique et des données du dossier médical.

L'anamnèse couvrira au moins les points suivants:

Histoire vaccinale, voyages, histoire transfusionnelle, questions pour l'identification des personnes à haut risque pour transmission de maladies infectieuses, questions visant à l'identification des personnes susceptibles de transmettre des maladies génétiques, questions visant à identifier les personnes à risque de transmission d'une hémopathie, d'une affection maligne ou d'une problème immunologique...

Les donneurs allogéniques seront testés pour le CMV (sauf si testés positifs antérieurement).

Les donneurs allogéniques auront été typés au minimum deux fois pour HLA- A, B, DR par un laboratoire accrédité ASHI, EFI ou équivalent.

Les donneurs allogéniques seront testés pour compatibilité érythrocytaire lorsque cela est indiqué.

Le donneur attestera de la sincérité des informations données.

La procédure de prélèvement sera expliquée dans des termes compréhensibles pour le donneur et inclura des informations sur:

- les risques et bénéfices significatifs de cette procédure
- les tests réalisés pour protéger la santé du donneur et du receveur
- le droit du donneur à prendre connaissance des résultats de ces tests
- les alternatives au don
- les autres modalités du don
- le donneur aura l'occasion de poser des questions et a le droit de refuser de donner.

Le consentement sera obtenu et documenté par un médecin ou par un autre prestataire de soins familier de ce type de procédure.

Le donneur allogénique donnera par avance son autorisation pour que les informations médicales nécessaires soient transmises au médecin transplantateur et au receveur si nécessaire.

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 choix du mode de transport du matériel humain prélevé s'effectue selon les réglementations générales régissant les transports.

Le transport des cellules se fait selon une procédure validée respectant les critères de sécurité et de préservation de la banque de cellules.

Lorsque la température doit être maintenue à un certain seuil pendant le transport, le contrôle de son maintien doit faire l'objet d'une validation préalable.

D.6.2.2. Etiquetage du conditionnement primaire (voir annexe I)

D.6.2.3. Etiquetage du conteneur externe de transport (voir annexe II)

SECTION E: TRANSFORMATION, PRÉSERVATION ET STOCKAGE DES CELLULES

E.1. TRANSFORMATION DES CELLULES

E.1.2. Procédés de transformation

- Le programme d'assurance qualité inclura des procédures pour la gestion des produits avec marqueurs infectieux positifs, couvrant au moins les points suivants:
 - o étiquetage et documentation
 - o libération du produit, y compris l'identification des personnes autorisées et les critères de libération.
 - o investigation de la cause de la contamination
 - o notification par le/au médecin transplantateur ou par le/au centre de prélèvements, selon les cas.
 - o notification au receveur avant l'infusion
 - o suivi du receveur et de son devenir
 - o suivi du donneur si nécessaire
 - o rapport aux autorités compétentes si applicable.
- l'équipement, les consommables et les réactifs utilisés pour la préparation des produits cellulaires seront utilisés de manière à prévenir les confusions, la contamination et contamination croisée, et à ne pas compromettre la fonction des produits ou leur intégrité;
- les consommables et réactifs utilisés dans la préparation, les tests, la cryoconservation, le stockage et l'administration des produits cellulaires, seront stockés à la température appropriée, dans une zone sécurisée, saine et de manière ordonnée;
- tous les consommables et réactifs entrant en contact avec les produits cellulaires pendant la préparation, la cryoconservation, le stockage et l'administration seront stériles, et de qualité appropriée pour leur usage et ils devront pouvoir être traçés. Il est recommandé de demander un certificat de conformité pour chaque lot;
- des réactifs qui ne seraient pas de qualité appropriée devront être validés pour l'usage prévu;
- le matériel non disposable ou les instruments seront nettoyés et stérilisés selon une procédure validée pour l'élimination des agents infectieux;
- le nettoyage, la désinfection et les conditions environnementales seront documentées, ainsi que l'inspection des systèmes de contrôle d'environnement, pour assurer les conditions adéquates pour un fonctionnement correct;
- les enregistrements des activités de nettoyage et de désinfection mises en place pour prévenir la contamination seront conservés pendant 10 ans après la préparation des produits.

- le plan d'assurance qualité inclura une procédure pour le contrôle de l'inventaire couvrant les réactifs, consommables, étiquettes, produits et échantillons de produits;
- un système sera mis en place pour identifier de manière unique tous les consommables, réactifs, et étiquettes utilisés pour préparer les produits cellulaires;
- chaque réactif utilisé pour préparer et administrer les produits cellulaires sera examiné à la réception pour détecter d'éventuels dommages ou contamination;
- le responsable du laboratoire de préparation définira des tests et des procédures pour évaluer et tester les produits cellulaires de manière à assurer leur sécurité, viabilité, intégrité et attestant que les produits rencontrent les spécifications de libération prédéfinies. Les résultats des tests et des procédures feront partie intégrante du dossier permanent des produits préparés;
- les tests de dépistage des agents infectieux requis seront réalisés avec des méthodes agréées par les autorités compétentes, dans des laboratoires agréés conformément aux lois en vigueur;
- les autres tests requis par ces standards, et non réalisés par la banque, seront réalisés dans un laboratoire agréé;
- dans le cadre des tests réalisés dans le laboratoire de préparation des produits cellulaires, une procédure définie par son directeur devra attester de la compétence du laboratoire. Les résultats seront revus par le directeur du laboratoire et les conclusions seront revues avec le staff;
- les produits de thérapie cellulaire qui ne correspondent pas aux critères de libération ou aux critères d'éligibilité du donneur seront distribués uniquement s'il existe une documentation du besoin urgent de ces produits. Cette documentation inclura au minimum l'approbation du clinicien en charge du receveur et du directeur du laboratoire, ou d'un autre médecin désigné;
- il existera une documentation de la notification au clinicien en charge du receveur des résultats des tests de donneurs inéligibles;
- les méthodes de préparation utiliseront des techniques aseptiques et les produits seront manipulés de manière à réduire le risque de contamination croisée;
- l'efficacité des mesures de prévention des contaminations et contaminations croisées sera vérifiée et surveillée.

E.1.3. Milieux de transformation et produits thérapeutiques annexes

Lors de l'utilisation de milieux spécifiques entrant en contact avec les cellules au cours de leur transformation ou lors d'addition de produits thérapeutiques annexes aux cellules, le choix de ces milieux et produits, leurs caractéristiques, leur provenance et leur contrôle, leur numéro de lot et leur date de péremption, les règles d'asepsie et d'étiquetage doivent être établies dans des

procédures écrites standardisées (SOP ou MON) et mentionnés dans la documentation des étapes de transformation concernées.

E.2. CONSERVATION ET STOCKAGE DE CELLULES

E.2.1. Généralités

La méthode de conservation choisie doit être appropriée pour préserver les propriétés et la qualité des cellules.

Les appareils de stockage devront être équipés d'un système de mesure, d'enregistrement et d'alarme pour tous les paramètres critiques notamment la température, le niveau d'azote liquide. Les enregistrements doivent être mis à disposition lors des inspections périodiques. Une procédure de « back-up » doit être établie en cas de défaillance du système de stockage principal.

Les espaces de stockage seront organisés afin de prévenir les confusions, détériorations, contamination ou contamination croisée ou utilisation impropre des produits.

La sécurité des produits doit être assurée:

- les matières qui pourraient altérer les produits de thérapie cellulaire seront stockées séparément de ceux-ci;
- pour les produits immergés dans l'azote liquide, des procédures seront mises en place pour minimiser le risque de contamination.

Les installations de stockage des produits cellulaires placeront les produits en quarantaine jusqu'à détermination de l'éligibilité du donneur.

Les produits en quarantaine seront facilement reconnaissables et stockés de manière à prévenir les contaminations croisées et l'utilisation inappropriée de ceux-ci.

E.2.5. Conditionnement ou emballage primaire final

E.2.5.1. Propriétés physiques

L'emballage (poche de congélation) doit être de nature telle qu'il résiste aux techniques de préparation utilisées (p.ex. stérilisation), aux conditions de préservation et est validé pour le but en question.

E.2.5.2. Intégrité, non-toxicité et stérilité

On utilise toujours des matériaux d'emballage stérilisés et dont l'intégrité et la non-toxicité sont garanties pour la durée de préservation et on applique des conditions de préservation et de stockage spécifiques aux cellules conservées.

On utilise un double emballage pour garantir l'intégrité et/ou la sécurité du conteneur interne. La première poche n'est pas stérile.

Si, pour des raisons techniques spécifiques, tel n'est pas le cas, il faudra en informer le médecin responsable.

E.2.5.3. Etiquetage du conditionnement primaire final des cellules (voir Annexes I et II)

E.2.6. Stockage et Quarantaine

E.2.6.2. Motifs de quarantaine

Les motifs pour lesquels des cellules doivent être mis en quarantaine sont:

- des cellules qui ne répondent pas aux critères de libération;
- des cellules dont la préparation n'est pas entièrement terminée parce que certaines étapes de la préparation ne se déroulent que de temps en temps. Tout produit en attente de congélation doit faire l'objet d'un double emballage.

Les cellules qui reviennent sans avoir été utilisées doivent être conservées séparément dans l'attente d'une décision de reprise ou non dans le stock. Un système documenté se basant sur des critères précis doit être prévu pour le traitement et la reprise en stock de ces tissus ou cellules en attente.

E.2.7. Cellules refusées

Les greffons qui, pour l'une ou l'autre raison, sont refusés doivent être conservés séparément des autres tissus et être détruits conformément à la procédure prévue pour l'élimination des déchets. Ils peuvent cependant être conservés séparément et être clairement marqués de sorte que leur usage pour des applications chez l'homme ne soit pas possible si:

- ils sont indispensables dans le cadre de techniques de préparation de certains tissus (p.ex tissu contrôle lors d'une cryoconservation); il en est alors explicitement fait mention dans le manuel de procédure;

- ils sont nécessaires au contrôle de qualité des tissus concernés par la banque de tissus; il en est alors fait mention dans le dossier du tissu refusé;
- ils sont nécessaires à des travaux de recherches médicales. Le consentement du donneur est requis pour cet usage spécifique et le protocole de recherche doit alors être approuvé par une commission d'éthique reconnue qui en fixera les limites d'utilisation.

SECTION F: SECURISATION DES CELLULES

F.1. SECURITE MICROBIOLOGIQUE DES CELLULES

F.1.1. Principe général

La sécurité microbiologique des cellules repose notamment sur:

- la sélection des donneurs (voir sections D.3. et D.4.)
- le prélèvement (voir section D.5.)
- le stockage (voir section E.2.1.)
- le transport (voir section H.1.2.1.)
- la préparation (voir section E.1.2).

F.1.2. Contrôles microbiologiques

En cas de culture positive, le produit n'est pas nécessairement écarté. Mais il est nécessaire de réaliser une identification du germe et de faire un antibiogramme et cette information doit être transmise au médecin implantateur.

F.3. SECURITE VIS-A-VIS DES PRIONS DES CELLULES

F.3.1. Principe général

La sécurité des cellules repose essentiellement sur la sélection des donneurs. Le risque vis-à-vis des infections à prions doit être évalué lors de la sélection du donneur et documenté. Le risque relatif d'une infection à prions chez le donneur sera mis en balance avec celui lié à la non-réalisation d'une transplantation.

F.3.2. Contrôles de dépistage du prion

Non applicable

F.3.3. Modalités de sécurisation vis-à-vis du prion

Non applicable

SECTION G: LIBERATION DES CELLULES

Chaque dossier est revu par le médecin responsable ou par la personne désignée avant que le produit cellulaire ne soit libéré.

G.1. DEFINITION ET ELEMENTS DE LIBERATION DES CELLULES

La libération dépend de l'établissement de la preuve de la conformité des cellules aux exigences réglementaires et éthiques ainsi qu'aux spécifications exigées quant à leur qualité et leur sécurité, notamment en ce qui concerne:

- le consentement du donneur, la gratuité du don;
- les critères de confidentialité des données et le cas échéant, l'anonymat du donneur;
- les critères de sélection clinique et biologique du donneur;
- les contrôles sérologiques;
- le contrôle microbiologique des cellules;
- les critères de qualité des cellules;
- la conformité de la documentation et des contrôles lors des différentes opérations relatives à la collecte, au traitement, à la préservation, au stockage et à la distribution conformément aux exigences en matière de documentation précisées à la section C;
- la traçabilité.

Lorsqu'un produit cellulaire ne rencontre pas les critères de libération, le médecin responsable de la banque devra donner une autorisation écrite spécifique pour sa libération exceptionnelle.

L'accord du médecin responsable de la transplantation pour utiliser un produit non-conforme sera également documenté dans le dossier du produit.

La libération des cellules concernées permet de mettre fin à la quarantaine. Elle autorise leur distribution ou leur délivrance en vue d'une application humaine, dans un but thérapeutique et/ou de recherches scientifiques, le cas échéant.

La libération formelle des cellules concernées doit être documentée. Elle est faite par écrit, datée et signée par le médecin responsable dûment identifié.

SECTION H: DISTRIBUTION, IMPORTATION ET EXPORTATION DE CELLULES

H.1. DISTRIBUTION DE CELLULES

H.1.2. Transport des cellules

H.1.2.1. Modalités de transport des cellules

Le mode de transport du produit de thérapie cellulaire est choisi conformément aux réglementations générales régissant les transports.

Le transport des cellules s'effectue en respectant des conditions qui garantissent la sécurité et la préservation propres à chaque type de cellules:

- des procédures de transport seront mises en place afin de protéger l'intégrité des produits cellulaires et la sécurité du personnel;
- l'emballage primaire sera placé dans un emballage secondaire scellé afin de prévenir les fuites;
- les produits cellulaires seront transportés à une température définie dans les procédures;
- les produits transportés vers des institutions éloignées seront placés dans un emballage externe capable de résister aux chocs, changements de pression et de température, perforations, ou autres incidents pouvant survenir pendant le transport;
- les produits cellulaires seront transportés avec les documents nécessaires;
- la durée du transport doit être la plus courte possible;
- le produit de thérapie cellulaire est emballé, en vue du transport, dans un second sac en plastique refermable;
- lorsque le produit de thérapie cellulaire quitte la banque, un conteneur de transport externe adéquat doit être utilisé;
- ce conteneur de transport garantit la température de préservation et l'intégrité du produit durant le transport et prévient toute contamination (croisée) du produit;
- les produits de thérapie cellulaire sont transportés dans un conteneur de transport qualifié et validé à cet effet. La durée maximale du transport est fixée sur base des données obtenues durant la qualification et la validation;
- la température doit faire l'objet d'un monitoring continu durant le transport de produits de thérapie cellulaire cryoconservés; En ce qui concerne les produits transportés en état de cryoconservation, la température durant le transport doit rester inférieure à - 130°C et faire l'objet d'un monitoring continu;
- les limites de température pour le transport sont établies par le médecin responsable du secteur « prélèvement » ou du secteur « traitement »;

- tout transport d'un centre à l'autre doit faire appel à un courrier garantissant tous les critères décrits plus haut; Un mode de transport alternatif doit être prévu en cas de problème. Toute opération de transport réalisée en sous-traitance doit faire l'objet d'une convention écrite.

Le lieu, la date et heure de départ et d'arrivée, le responsable du transport, l'intégrité de l'emballage au départ et à l'arrivée, contrôle de la contamination microbienne, les conditions de transport, l'étiquetage, les échantillons joints et la documentation d'accompagnement, les références de la personne qui réceptionne les tissus et les cellules doivent faire l'objet d'un enregistrement qui reste à la disposition de la banque de tissus et de cellules.

H.1.2.2. Etiquetage du conditionnement primaire final (voir Annexe I)

H.1.2.3. Etiquetage du conteneur externe de transport (voir Annexe II)

H.1.3. Dossier d'accompagnement des cellules

Outre les informations reprises sur l'étiquetage de l'envoi, lors de leur distribution, les cellules sont toujours accompagnées d'une notice reprenant les données pertinentes les concernant ou indispensables pour leur usage.

Cette documentation comprend notamment les données concernant:

- les données mentionnées sur l'étiquette de l'emballage primaire et du conteneur de transport;
- la date et l'heure de la collecte;
- la date de distribution des cellules;
- la libération;
- une déclaration concernant l'adéquation du donneur ou, le cas échéant:
 - o la raison pour laquelle le donneur est accepté même s'il ne répond pas entièrement aux critères de sélection;
 - o ou la mention que l'évaluation n'a pas encore été complètement réalisée, en donnant les éléments disponibles et ceux encore manquants de l'évaluation du donneur ainsi que la mention que le médecin traitant en est informé;
- le descriptif des cellules concernées (notamment données quantitatives: volume, cellules nucléées, CD34 et/ou CD3);
- les données relatives à la sécurité microbiologique et virale;
- le cas échéant, les résultats des tests de compatibilité des GR;
- la mention que les tests ont été effectués par un laboratoire agréé;
- la composition du milieu de préservation et présence éventuelle d'un résidu potentiellement toxique (antibiotiques, anticoagulant, ...);

- les recommandations de stockage provisoire éventuel avec la mention du temps de préservation maximale;
- les instructions d'utilisation (ouverture du conditionnement, décongélation et/ou reconstitution, manipulation des tissus et des cellules, ...);
- les conditions et le délai maximum de préservation après déconditionnement.

H.2. IMPORTATION ET EXPORTATION DES CELLULES

L'importation et /ou l'exportation de cellules relèvent de la responsabilité du médecin responsable de la banque de cellules. Il prend toutes les mesures indispensables notamment en ce qui concerne les exigences de traçabilité.

Elles sont autorisées exclusivement par des médecins préleveurs et/ou transplantateurs, des banques de cellules, des établissements autorisés pour le prélèvement, la transformation, le stockage, la distribution et/ou la transplantation de cellules dans le pays tiers et apportant les mêmes garanties que celles en vigueur en Belgique.

H.3. RAPPEL ET RETOUR DE CELLULES

H.3.2. Retour des cellules (non utilisées)

Un document détaillant la procédure de retour des cellules doit être établi:

Les produits de thérapie cellulaire renvoyés seront acceptés s'ils répondent aux critères suivants:

1. L'emballage primaire ne peut pas avoir été endommagé.
2. Après la livraison, l'intervalle de température indiqué pour le produit de thérapie cellulaire doit avoir été respectée lors de son stockage et de son transport.

En cas de non-respect des critères 1 et 2, la banque de cellules refusera le produit, sauf si le directeur de la banque ou son représentant donne l'autorisation formelle d'accepter de reprendre à l'inventaire le produit retourné, et ce après avoir déterminé que le produit se trouve dans un état acceptable.

Le directeur de la banque de cellules ou son représentant s'entreprendront avec le médecin du receveur en ce qui concerne la redistribution ou l'élimination du produit renvoyé.

La raison du retour, les résultats de l'inspection au moment du retour et les mesures prises pour garantir la sécurité et la viabilité du produit de thérapie cellulaire seront documentés et conservés par la banque de cellules.

SECTION I: TRANSPLANTATION ET SUIVI

I.2. DONNEES CONCERNANT LE SUIVI DE LA TRANSPLANTATION

I.2.1. Suivi clinique du receveur

Le suivi de la prise de la greffe (*engraftment*) doit être documenté pour chaque transplantation (numération des neutrophiles et des plaquettes). Il est souhaitable de rassembler des données complémentaires concernant le suivi clinique du receveur. Ces données peuvent intervenir dans le cadre d'une évaluation rétrospective des résultats cliniques pour les cellules délivrées par la banque et en conséquence elles peuvent constituer un des éléments indispensables à la validation et l'évaluation des procédures de transformation, préservation et stockage de la banque, concernant ces tissus et ces cellules.

I.3. SUIVI CLINIQUE DU DONNEUR ALLOGENIQUE

Le donneur allogénique est informé de ce qu'un examen clinique et/ou biologique est possible s'il le souhaite. Il lui est demandé de notifier par écrit au « programme de transplantation » en charge du donneur, une semaine, un mois, un an et 5 ans après le don, toute plainte en rapport avec le don et son souhait éventuel d'un examen.

3. ANNEXES

ANNEXE I: ÉTIQUETAGE DES PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE

ANNEXE II: ETIQUETTES DE TRANSPORT DES PRODUITS CELLULAIRES

ANNEXE III: MODIFIED CIRCULAR OF INFORMATION BIOHAZARD AND WARNING LABELS

ANNEXE IV: MODIFIED CIRCULAR OF INFORMATION BIOHAZARD AND WARNING LABELS

4. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

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

Les experts suivants ont participé à la rédaction/l'élaboration de (insérer texte ici: l'avis):

ANGENON Elyane*	(art infirmier - coordination de transplantation – ULB)
BAUDOUX Etienne *	(médecine, thérapie cellulaire – ULg) (rapporteur)
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)
LISMONT Daniel*	(art infirmier – KUL)
MUYLLE Ludo*	(médecine, biologie clinique – AFMPS - Vigilance, UA)
PIRNAY Jean-Paul*	(sciences médicales –LabMCT HCB-KA)
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)

Les personnes suivantes ont été consultées:

BILLIET Johan	(AZ Brugge)
BULLIARD Geneviève	(CHNDRF)
DEHENU Dimitri	(AZ Sint Jan – Brugge)
DETRY Gautier	(Notre dame Reine Fabiola)
HUYNH Phuong	(ULB, Bordet)
LAMBERMONT Micheline*	(ULB, Erasme)
LATINNE Dominique*	(UCL)
NOENS Lucien	(UZ Gent)
THEUNISSEN Koen	(Virga jesse Ziekenhuis Hasselt)
VAN RIET Ivan*	(UZ Brussel)
ZACHEE Pierre	(ZNA Antwerpen)

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

ANNEXE I: ÉTIQUETAGE DES PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE

Chaque étiquette inclura au moins les éléments détaillés dans le tableau suivant:

Elément	Etiquette partielle	Etiquette à la fin du prélèvement	Etiquette à la fin du préparation	Etiquette de distribution	Etiquette du container de transport interne
Identifiant unique	AF	AF	AF	AF	
Nom du produit	AF	AF	AF	AF	
Modifications apportées au produit			AF	AF	
Nom et identifiant du receveur	AF (si applicable)	AT (si applicable)	AT (si applicable)	AT	
Identité et adresse du centre de prélèvement ou du registre		AT	AT	AC	
Date, heure de la fin du prélèvement et (si applicable) fuseau horaire		AT	AC	AC	
Volume approximatif		AT	AT	AT	
Nom et volume ou concentration de l'anticoagulant et autres additifs		AT	AT	AT	
Identifiant et (si applicable) nom du donneur		AT	AT	AT	
Température de stockage recommandée		AT	AT	AT	
Etiquette Biohazard et/ou and/or Warning Labels (voir annexe III)		AT	AT	AT	AF
Si applicable:					
Mention: "Not evaluated For Infectious Substances"		AT	AT	AT	AF
Mention "Warning: Advise Patient of Communicable Disease Risks"				AT	
Mention: "Warning: Reactive Test Results for [name of disease agent or disease]"				AT	
Identité et adresse du centre de préparation et de distribution			AT	AT	
Mention "Do Not Irradiate"			AT	AF	
Date d'expiration (si applicable)			AC	AT	
Heure d'expiration (si applicable)			AC	AT	
ABO et Rh du donneur (si applicable)			AC	AT	
Résultat des tests de compatibilité érythrocytaire (si applicable)				AT	
Mention "Properly Identify Intended Recipient and Product"				AT	

Mention indiquant qu'un filtre de leucoréduction ne doit pas être utilisé				AF	
Mention "For Autologous Use Only" (si applicable)				AT	
OU					
Mention "For Use By Intended Recipient Only" (si receveur allogénique)				AT	
Mention "For Nonclinical Use Only" (si applicable)				AT	
Date de distribution				AC	

AF=collé, AT=Attaché or Collé, AC= sur document satellite, Attaché or Collé

ANNEXE II: ETIQUETTES DE TRANSPORT DES PRODUITS CELLULAIRES

Chaque étiquette portera au moins les éléments détaillés dans le tableau suivant:

Élément	Étiquette du container de transport interne et externe
Date de distribution	AF
Mention "ne pas exposer aux rayons X" ou "Do Not X-Ray"	AF
Mentions "Medical Specimen", "Handle with Care"	AF
Instructions pour la manipulation du container de transport	AF
Nom, adresse, téléphone de l'institution de départ	AF
Nom, adresse, téléphone de l'institution d'arrivée	AF
Identité ou position de la personne responsable de la réception de l'envoi	AF

AF=Collé

Traduit de FACT-JACIE International Standards Third Edition 19 Feb 2007

ANNEXE III

Modified Circular of Information Biohazard and Warning Labels											
Title 21 CFR Citation ^F		Status					Product Labels				
		All Screening and Testing Completed	Abnormal Results of Donor Screening	Abnormal Results of Donor Testing	OR Testing performed in non-CLIA-certified laboratory	Urgent Medical Need	Biohazard Legend [per 21 CFR 1271.3(h)]	For Autologous Use Only	Not Evaluated for Infectious Substances	WARNING: Advise patient of communicable disease risks	WARNING: Reactive test results for (name of disease agent or disease)
Donor Eligibility Determination Required [21 CFR 1271.45(b)]											
1	Allogeneic donors with incomplete donor eligibility determination ^{A,B}	1271.60	No	No	No	yes			X	X	
2	Allogeneic donors found ineligible										
	A first-degree or second-degree blood relative ^C	1271.65(b) 1.i	Yes	No/Yes	Yes	N/A	X		X	X	
	A first-degree or second-degree blood relative ^C	1271.65(b) 1.i	Yes	Yes	No	N/A	X		X		
	Unrelated donor	1271.65(b) 1.iii	Yes	No/Yes	Yes	Yes	X		X	X	
	Unrelated donor	1271.65(b) 1.iii	Yes	Yes	No	Yes	X		X		
	Unrelated donor (U.S. Regulation ^G)		Yes	No	No	Yes	X		X		
Donor Eligibility Determination Not Required [21 CFR 1271.90(a)]											
3	Autologous donors ^D	1271.90(a)(b)									
	Autologous donor	1271.90(a)(1) (2)	No	No	No			X	X		
	Autologous donor	1271.90(b)(1) (3)	Yes	No/Yes	Yes		X	X		X	
	Autologous donor	1271.90(b)(1) (3)	Yes	Yes	No		X	X			
<p>A The donor eligibility must be finalized during or after the use of the cellular therapy product. The results must be communicated to the treating physician [21 CFR 1271.60 (b)4].</p> <p>B Abnormal results of any screening or testing requires labeling as in item 2 in this table (21 CFR 1271.65 applies).</p> <p>C Notification of the recipient's and donor's physicians of abnormal screening and/or testing results is required.</p> <p>D Any abnormal donor screening or testing results (even though neither screening nor testing is mandated for this group of donors) require appropriate labeling [21 CFR 1271.90 (b)].</p> <p>E USDA – United States Department of Agriculture.</p> <p>F USA Federal Register, Code of Federal Regulations, Part 1271, Human Cells, Tissues, and Cellular Based Products, Revised January 1, 2004.</p> <p>G Applies to any cord blood unit collected, processed, stored, transported or transplanted in the US.</p>											

Modified table from the *Circular of Information for the Use of Cellular Therapy Products*, AABB et al. July 2005

ANNEXE IV

Modified Circular of Information Biohazard and Warning Labels											
	Status			Product Labels							
	Title 21 CFR Citation ¹	All Screening and Testing Completed	Abnormal Results of Donor Screening	Abnormal Results of Donor Testing	OR Donor is resident in country on USDA ⁵ BSE list OR Testing performed in non-CLIA-certified laboratory	Urgent Medical Need	Biohazard Legend (per 21 CFR 1271.3(b))	For Autologous Use Only	Not Evaluated for Infectious Substances	WARNING: Advise patient of communicable disease risks	WARNING: Receive test results for (name of disease agent or disease)
Donor Eligibility Determination Required [21 CFR 1271.45(b)]											
1	Allogeneic donors with incomplete donor eligibility determination ^{3d}	1271.60	No	No	Yes	yes		X	X		
2	Allogeneic donors found ineligible	1271.65(b) I.i	Yes	No/Yes	Yes	N/A	X		X		X
	A first-degree or second-degree blood relative ⁴	1271.65(b) I.i	Yes	Yes	No	N/A	X		X		
	Unrelated donor	1271.65(b) I.iii	Yes	No/Yes	Yes	Yes	X		X		X
	Unrelated donor	1271.65(b) I.iii	Yes	Yes	No	Yes	X		X		
	Unrelated donor (U.S. Regulation ⁶)		Yes	No	No	Yes	X		X		
Donor Eligibility Determination Not Required [21 CFR 1271.90(a)]											
3	Autologous donors ^b	1271.90(a)(b)									
	Autologous donor	1271.90(a)(1) (2)	No	No	No			X	X		
	Autologous donor	1271.90(b)(1) (2)	Yes	No/Yes	Yes		X		X		X
	Autologous donor	1271.90(b)(1) (3)	Yes	Yes	No		X		X		

A. The donor eligibility must be finalized during or after the use of the cellular therapy product. The results must be communicated to the treating physician [21 CFR 1271.60 (b)(4)]

B. Abnormal results of any screening or testing requires labeling as in item 2 in this table [21 CFR 1271.65 applies]

C. Notification of the recipient's and donor's physicians of abnormal screening and/or testing results is required

D. Only the original donor screening or testing results (even though neither screening nor testing is mandated for this group of donors) require appropriate labeling [21 CFR 1271.90 (b)].

E. USDA = United States Department of Agriculture

F. USA Federal Register, Code of Federal Regulations, Part 1271, Human Cells, Tissues, and Cellular Based Products, Revised January 1, 2004

G. Applies to any cord blood unit collected, processed, stored, transported or transplanted in the US.

Modified table from the *Circular of Information for the Use of Cellular Therapy Products*, AABB et al. July 2005

FACT-JACIE International Standards Third Edition 19 Feb 2007