



AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 9286

Standards de qualité pour les divers types de matériel corporel humain destiné à une application chez l'homme : Cellules

In this science-policy advisory report, the Superior Health Council draws up quality standards for human bodily material, more specifically for cells intended for human applications with the aim of ensuring its safety and good quality

Version validée par le Collège de
Octobre - 2016¹

I. INTRODUCTION

Les standards de qualité constituent un ensemble de règles de bonnes pratiques en matière de don, d'obtention, de prélèvement, de contrôle, de traitement, de stockage et de distribution de cellules d'origine humaine et de leurs produits dérivés destinés à une application chez l'être humain, sans émettre d'avis quant au cadre législatif sous lequel sont repris ou doivent être repris ces produits. Des exigences spécifiques applicables à certains types de matériel corporel humain (MCH) sont également reprises dans les présents standards.

Ces standards ne reprennent pas ce qui est déjà fixé dans la législation européenne ou nationale mais en tiennent compte. Par ailleurs, certains éléments établis par la législation sont explicités ou clarifiés dans les présents standards de qualité. Ces standards sont basés sur des données de la littérature, des recommandations d'organisations scientifiques et l'opinion d'experts. Ils constituent, pour les établissements de MCH et pour les inspecteurs, un complément à la législation.

La pratique montre que la production de cellules à des fins thérapeutiques est encadrée par différentes lois et réglementations, et qu'elle pourrait en outre impliquer différents acteurs. Ainsi, le prélèvement de cellules sera réalisé au sein d'un établissement de MCH, tandis que (certaines parties des) étapes de préparation peuvent être accomplies dans ces établissements de MCH ou dans des établissements de production universitaires ou industriels, en vue d'obtenir des produits relevant du MCH, des médicaments de thérapie innovante (ATMP, *Advanced Therapy Medicinal Products*), des médicaments ou des dispositifs médicaux. La qualité et la disponibilité des produits finalement délivrés seront fonction de la manière dont ces différentes étapes ont été réalisées - chacune conformément au cadre réglementaire qui lui est d'application.

¹ Le Conseil se réserve le droit de pouvoir apporter, à tout moment, des corrections typographiques mineures à ce document. Par contre, les corrections de sens sont d'office reprises dans un erratum et donnent lieu à une nouvelle version de l'avis.

Ces standards de qualité ne se prononcent pas sur le cadre législatif et réglementaire en vigueur pour une application particulière, mais indiquent quels sont, d'un point de vue scientifique et éthique, les points importants dans leur obtention, traitement, distribution et application en vue d'une application de qualité et sûre chez l'être humain, et ce indépendamment du/des cadre(s) réglementaire(s) en vigueur pour ces produits.

Dans ce sens, il est également important que ces standards de qualité ne se limitent pas à compléter les législations et réglementations existantes, mais qu'ils indiquent également quelles sont les bonnes pratiques lors de la transition d'un cadre législatif et réglementaire à l'autre dans le contexte de la préparation d'un produit donné. En effet, il est possible qu'un cadre réglementaire bien particulier s'applique à certaines de ces différentes étapes (par exemple à l'obtention et au traitement initial), tandis que d'autres (par exemple le traitement ultérieur, la distribution et l'application) ne relèvent pas nécessairement du même cadre réglementaire.

Les thérapies cellulaires impliquant des cellules d'origine humaine et leurs dérivés sont utilisées pour des applications très diverses, dont certaines ont démontré leur qualité, sécurité et efficacité thérapeutique depuis de nombreuses années déjà et ont leur place dans la pratique médicale quotidienne. Il s'agit notamment des chondrocytes, lymphocytes issus d'un don, cellules souches hématopoïétiques, kératinocytes et suspensions cellulaires épidermiques. D'autres cellules et leurs dérivés sont utilisés depuis de nombreuses années dans le cadre de traitements expérimentaux : par exemple des cellules provenant d'îlots pancréatiques, des cellules dendritiques, des hépatocytes, des mélanocytes, des cellules souches limbiques, des cellules stromales mésenchymateuses multipotentes et des cellules *Natural Killer* (NK). Plus récemment, la possibilité d'induire une différenciation des cellules souches adultes et embryonnaires en cellules spécialisées a abouti, au sein de la médecine régénérative, au développement de thérapies cellulaires innovantes telles que les greffes de cellules souches cardiaques. Par conséquent, il s'agit d'une liste non exhaustive des thérapies cellulaires potentielles. En raison de la grande diversité affichée par les thérapies cellulaires disponibles, ces standards de qualité se concentreront sur les exigences spécifiques pour chaque type de manipulation. Pour un certain nombre de types de cellules, des exigences spécifiques sont répertoriées par type de thérapie cellulaire dans le *Guide to the Quality and Safety of Tissues and Cells for Human Application* (2^e édition, EDQM 2015).

La médecine reproductive ne tombe pas dans le champ d'application de ces standards de qualité. Les normes de qualité pour ce type de MCH sont décrites dans l'avis 8292 "Standards de qualité pour les tissus et cellules reproducteurs" (2009).

II. METHODOLOGIE

Après analyse de la demande, le Collège du Conseil Supérieur de la Santé (CSS) et le président du domaine “Cellules, tissus et organes d’origine humaine et animale” ont identifié les expertises nécessaires. Sur cette base, un groupe de travail a été constitué, au sein duquel des expertises en : banques de MCH, assurance et contrôle de qualité étaient représentées. Les experts de ce groupe ont rempli une déclaration générale et ad hoc d’intérêts et la Commission de Déontologie a évalué le risque potentiel de conflits d’intérêts.

L’avis est basé sur une revue de la littérature scientifique, publiée à la fois dans des journaux scientifiques et des rapports d’organisations nationales et internationales compétentes en la matière (peer-reviewed), des standards internationaux FACT-JACIE², ainsi que sur l’opinion des experts.

Après approbation de l’avis par le groupe de travail, le Collège a validé l’avis en dernier ressort.

Mots clés et MeSH *descriptor terms*³

<u>Mesh terms</u> *	Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
human” “tissues”	“cells” Human body material	Menselijk lichaamsmateriaal	Matériel corporel humain	Menschliches Körpermaterial
Cells	Cells	Cellen	Cellules	Zellen
Quality Control	Quality	Kwaliteit	Qualité	Qualität
	Traceability	Traceerbaarheid	Traçabilité	Rückverfolgbarkeit
	Harvesting	Wegneming	Prélèvement	Entnahme
	Tests	Testen	Tests	Tests
	Processing	Bewerking	Préparation	Aufbereitung
	Storage	Bewaring	Conservation	Einlagerung
	Distribution	Distributie	Distribution	Verteilung
Quality standards	Quality standards	Kwaliteitsnormen	Standards de qualité	Qualitätsstandards

MeSH (Medical Subject Headings) is the NLM (National Library of Medicine) controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

² FACT-JACIE: *Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy* -JACIE
JACIE: *Joint Accreditation Committee-ISCT & EBMT*
ISCT: *International Society for Cellular Therapy*
EBMT: *European Society for Blood and Marrow Transplantation*

³ Le Conseil tient à préciser que les termes MeSH et mots-clés sont utilisés à des fins de référencement et de définition aisés du scope de l’avis. Pour de plus amples informations, voir le chapitre « méthodologie ».

Liste des abréviations utilisées

AFMPS	Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé
AR	Arrêté royal
ATMP	<i>Advanced Therapy Medicinal Products</i> (médicaments de thérapie innovante)
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
CJD:	Maladie de Creutzfeldt – Jakob (<i>Creutzfeldt-Jakob Disease</i>)
CSS	Conseil Supérieur de la Santé
DMSO	Diméthylsulfoxyde
EBMT	<i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i>
EDQM	<i>European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare</i>
FACT	<i>Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy</i>
ICM	Indice de masse corporelle
IIG	Incident indésirable grave
ISCT	<i>International Society for Cellular Therapy</i>
JACIE	<i>Joint Accreditation Committee-ISCT & EBMT</i>
MCB	<i>Master Cell Bank</i>
MCH	Matériel corporel humain
MEC	Matrice extracellulaire
NAT	Test d'amplification de l'acide nucléique (<i>Nucleic acid amplification test</i>)
NK	<i>Natural killer</i>
OMS	Organisation Mondiale de la Santé (<i>World Health Organisation</i>)
RIG	Réaction indésirable grave
SOP	Modes opératoires normalisés (<i>Standard Operating Procedure</i>)
TSE	<i>Transmissible Spongiform Encephalopathies</i> (encéphalopathie spongiforme transmissible)
UE	Union européenne
WCB	<i>Working Cell Bank</i>

III. CADRE REGLEMENTAIRE

La greffe de cellules d'origine humaine et leurs dérivés est un secteur fortement évolutif, mais complexe, dans lequel de très vastes possibilités existent quant au traitement des maladies et des anomalies tissulaires. En fonction du MCH source, de la complexité du processus de traitement et de la spécificité du produit final, les cellules humaines et leurs dérivés sont classés sous divers cadres législatifs en Europe et en Belgique, notamment sous celui du MCH (cellules et tissus d'origine humaine), des médicaments de thérapie innovante (ATMP : *Advanced Therapy Medicinal Products*) et des dispositifs médicaux.

Les cellules humaines qui subissent des manipulations substantielles ou exercent une fonction autre que leur fonction d'origine tombent dans le champ d'application de la réglementation européenne 1394/2007 concernant les ATMP. Ces médicaments sont subdivisés en médicaments de thérapie génique, de thérapie cellulaire somatique, en produits d'ingénierie tissulaire ou en médicaments combinés de thérapie innovante.

La production selon un procédé industriel et l'obtention d'une autorisation de commercialisation centralisée pour la mise à disposition d'ATMP constituent la pierre angulaire de la législation sur les ATMP. Lorsque des ATMP contiennent des tissus ou des cellules, la loi relative à l'obtention et à l'utilisation MCH destiné à des applications médicales humaines ou à des fins de recherche scientifique (2008) est d'application pour le don, l'obtention et le contrôle des cellules et tissus.

A partir de 2018, le *banking* et la greffe de cellules souches hématopoïétiques, qu'elles soient autologues ou allogéniques, ne pourra être attestée que si les banques de MCH concernées sont agréées conformément aux directives du JACIE (AR, 6/12/2012). Les standards englobent l'ensemble des étapes impliquées lors de l'évaluation et de la sélection du donneur de cellules souches, l'obtention, le traitement et le stockage ainsi que dans la greffe clinique de cellules souches hématopoïétiques provenant de moelle osseuse et de sang périphérique. Les standards sont subdivisés selon les catégories suivantes:

- A. standards pour le programme clinique ;
- B. standards pour les centres de prélèvement de moelle osseuse ;
- C. standards pour les centres de collecte par aphérèse ;
- D. standards pour le laboratoire de traitement ;
- E. standards pour l'étiquetage.

Les activités qui relèvent d'une banque de MCH en vertu de la législation belge sont reprises dans les standards des catégories B à E incluses.

Compte tenu de l'élaboration détaillée des standards JACIE, de leur révision périodique et de leur portée internationale, le groupe de travail "Cellules, tissus, organes d'origine humaine et animale" du CSS a décidé de reprendre les catégories B à E de ces standards (c.-à-d les standards pour le prélèvement de moelle osseuse, l'aphérèse, le traitement et étiquetage) dans leur intégralité à titre de standards de qualité spécifiques pour ce type de cellules.

Pour ces mêmes motifs, la décision fut prise d'utiliser les standards NETCORD-FACT (pour une accréditation internationale des banques de sang de cordon) dans leur intégralité à titre de standards de qualité spécifiques pour le sang de cordon.

IV. PRESCRIPTIONS GENERALES DE QUALITE

Les tâches des établissements de MCH peuvent englober différentes activités en fonction de la nature et de l'objectif thérapeutique ultime des cellules. La réglementation prévoit en effet que le prélèvement de MCH ainsi que l'importation de MCH en provenance d'un pays non membre de l'Union Européenne (UE) relève de la responsabilité d'un établissement de MCH. Par conséquent, ces activités sont celles qui sont gérées au minimum dans le contexte de l'établissement de MCH.

Pour les étapes suivantes, le cadre dans lequel sera produit le MCH sera déterminé par son application ainsi que par les manipulations spécifiques du produit final.

Les exigences de qualité générales énumérées ici sont uniquement applicables aux activités effectivement menées dans les établissements de MCH avant que le matériel ne soit transféré vers un établissement ayant obtenu les autorisations nécessaires.

1. Gestion de la qualite

Les établissements de MCH doivent fonctionner dans le cadre d'un système d'assurance de qualité. La qualité relève de la responsabilité de toute personne impliquée dans les processus de l'établissement de MCH. Le gestionnaire s'assure de la qualité du MCH ainsi que de la qualité et de la sécurité des opérations réalisées ainsi que de l'application et de la mise à jour du système d'assurance de qualité.

Le système d'assurance de qualité exige que tous les processus critiques soient décrits dans des modes opératoires normalisés (SOP) et qu'ils soient réalisés conformément à ceux-ci. L'efficacité du système est évaluée périodiquement par la direction de l'établissement de MCH.

Les établissements de MCH feront appel à un coordinateur de qualité et/ou à un collaborateur de qualité. Les procédures, l'appareillage et le matériel susceptibles d'influencer la qualité et la sécurité du MCH sont validés avant utilisation.

2. Gestionnaire du materiel corporel humain

Il/elle se tient informé(e) des développements les plus récents des sciences médicales dans les domaines qui concernent les activités de l'établissement de MCH et transmet ces informations notamment aux personnes qui réalisent les prélèvements et/ou utilisent les allogreffes.

Le/la gestionnaire du MCH est responsable de l'établissement de MCH et donc de tous les processus qui s'y déroulent. Il/elle peut déléguer certaines tâches mais reste responsable. La délégation ne peut être accordée qu'à des personnes possédant une formation (bio)médicale ou paramédicale et ayant bénéficié d'une formation liée à la tâche déléguée. Les modalités de délégation doivent être décrites dans une procédure.

En cas d'absence temporaire du/de la gestionnaire, un(e) remplaçant(e) nommément désigné(e), possédant des qualifications similaires et préférentiellement une expérience pratique en gestion de MCH, reçoit délégation des fonctions et responsabilités du/de la gestionnaire du MCH de l'établissement.

Sur base de la loi et des arrêtés d'exécution en matière de MCH (Loi du 19/12/2008 ; AR, 2009), le gestionnaire de MCH de l'établissement de MCH est responsable de toute une série de tâches.

Ci-dessous figure une énumération des tâches mentionnées à différents endroits dans la législation. Elles sont, dans la mesure du possible, classées par groupe d'activités.

Organisation et gestion

- Exécuter les activités pour lesquelles l'établissement est autorisé, comme par exemple la sélection des donneurs, l'évaluation des données cliniques relatives au MCH, les interactions avec les utilisateurs cliniques, etc. ;
- Assurer le suivi de la qualité du MCH et de la qualité et de la sécurité des opérations effectuées dans l'établissement ou par un tiers sur le MCH ;
- Octroyer une autorisation à une structure intermédiaire pour:
 - la mise à disposition de MCH en vue de l'utilisation chez l'être humain, de la fabrication industrielle de produits ou en vue d'une utilisation scientifique ;
 - l'exportation de MCH.
- Établir une convention avant tout transfert vers un établissement qui ne répond pas à la définition d'une structure intermédiaire, mais qui dispose des autorisations nécessaires pour la production d'un produit thérapeutique conformément à la législation applicable. Dans les cas d'extrême urgence, il n'est pas toujours possible de disposer à l'avance d'une convention. Le caractère extrêmement urgent et la nécessité de disposer de MCH doivent alors faire l'objet de discussions et être enregistrés.
- Cette convention comprend notamment:
 - des accords visant à assurer le respect de la législation relative au prélèvement de MCH ;
 - des accords visant à assurer que l'établissement destinataire fonctionne conformément au cadre juridique qui lui est applicable ;
 - des mesures de gestion découlant
 - d'une analyse de risques pour les activités à effectuer ;
 - d'un aperçu des exigences auxquelles l'organisation destinataire du transfert soumet l'établissement de MCH ;
 - la mention que le prélèvement et la libération de MCH s'effectuent sous la responsabilité du gestionnaire de l'établissement de MCH ;
 - la définition des autres responsabilités, y compris celles lors du transfert (par exemple le transport) ;
 - des accords relatifs à la transmission d'informations concernant les résultats des contrôles effectués sur le MCH prélevé et qui sont disponibles au moment du transfert ;
 - des accords relatifs à la transmission d'informations concernant les résultats des contrôles effectués sur le MCH prélevé et qui sont disponibles après le transfert du MCH ;
 - des accords relatifs au matériel résiduaire destiné à des fins thérapeutiques ainsi qu'aux échantillons de référence (par ex. sérothèque) ;
 - la mention que le matériel destiné à des fins de recherche tombe sous la réglementation des biobanques.
- Établir une procédure de cessation d'activités.

Encodage et traçabilité

- attribuer un code d'identification unique au donneur et au MCH faisant l'objet du don lors du prélèvement ou au plus tard lors de la réception dans l'établissement ;
- conserver la clé du système d'encodage ;
- permettre la traçabilité du MCH depuis la réception jusqu'à la distribution, du donneur jusqu'au receveur et inversement. En cas de transfert entre banques ou structures intermédiaires, il relève de la responsabilité du gestionnaire de permettre la continuité en matière de traçabilité. Après livraison du MCH à un autre hôpital, ce n'est plus le gestionnaire du MCH mais l'hôpital concerné qui est responsable de la traçabilité depuis la réception du MCH à l'hôpital jusqu'à l'application chez le receveur.

Prélèvement de MCH

- dispenser des informations au donneur (ou à son représentant comme prévu par la loi relative aux droits du patient) si, lors d'une opération réalisée sur le MCH ou lors de l'utilisation du MCH du donneur concerné, des analyses fournissent des informations importantes sur l'état de santé du donneur. Cela se passe généralement par l'intermédiaire du médecin traitant ;
- conserver l'attestation écrite d'autorisation et l'objet et la portée de celle-ci (obtenue par l'intermédiaire du médecin responsable du prélèvement) dans le dossier du donneur ainsi que la demande d'informations ou de modification de l'autorisation ;
- conserver également les modifications éventuelles de l'autorisation ;
- conserver le rapport de prélèvement et toute autre documentation relative au donneur.

Libération et distribution

- consigner par écrit l'acceptation/libération ou le rejet du MCH.
Cela concerne la libération du matériel:
 - destiné à un usage thérapeutique, à l'issue de son traitement dans l'établissement de MCH ou dans une structure intermédiaire ;
 - destiné au transfert vers un établissement bénéficiant d'une autorisation de production.
- veiller à ce que le MCH ne soit pas mis à disposition pour un usage autre que celui ayant fait l'objet d'une autorisation ;
- obtenir l'avis du comité d'éthique avant de mettre à disposition du MCH pour une utilisation secondaire ;
- vérifier la conformité du MCH importé ou transféré à partir d'un autre état membre de l'UE telle que prévue dans l'arrêté royal (AR) qualité (AR, 2009) ;
- rassembler des informations et garanties suffisantes pour démontrer que le MCH importé ou transféré n'est destiné qu'à l'exportation ou au transfert.
- octroyer une exception aux critères de sélection fixés dans l'AR sur la base d'une analyse de risque documentée ;
- mettre en place et entretenir un système documenté pour confirmer que le MCH satisfait aux spécifications de sécurité et de qualité nécessaires pour la libération et la distribution ;
- élaborer une évaluation du risque documentée afin de déterminer si le MCH qui ne satisfait pas aux critères de qualité peut encore être libéré.

Incident indésirable grave (IIG) / Réaction indésirable grave (RIG)

- notifier à l'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) tout IIG survenu lors de l'évaluation de l'adéquation du donneur, du prélèvement ou de toute opération sur du MCH dans l'établissement ainsi que toute RIG se manifestant chez un donneur vivant et le rapport des causes et conséquences ;
- notifier à l'AFMPS toute RIG chez un receveur et tout IIG notifié par un hôpital à l'établissement de MCH ;
- notifier les mesures à prendre à l'égard d'un autre MCH déjà distribué ;
- notifier la conclusion de l'investigation ;
- notifier des effets sur d'autres tissus/organes: si l'incident ou la réaction est susceptible d'avoir des répercussions sur les receveurs d'organes ou les receveurs de MCH provenant du même donneur, le gestionnaire du MCH doit prendre contact avec le coordinateur de transplantation ou le gestionnaire d'autres MCH concernés.

3. Responsable de la qualité / coordinateur de qualité et référent qualité

La description plus détaillée de la structure suit l'approche relative aux aspects organisationnels de la gestion de la qualité telle que fixée dans la version 2015 d'ISO⁴ 9001. Cette démarche s'inscrit dans la continuité des principes prévus par la loi, qui, dans ce cas, est appliquée spécifiquement aux établissements de MCH.

Ces exigences ne fixent pas la structure en soi, mais en imposent plutôt la finalité, à savoir une répartition concrète, claire et documentée des tâches, responsabilités et compétences en matière de gestion de la qualité.

Le coordinateur de qualité / le responsable qualité (ci-après appelé coordinateur de qualité) aide le gestionnaire de l'établissement de MCH lors de l'introduction, l'implémentation et la mise à jour du système d'assurance de qualité de l'établissement. Cette personne doit disposer de connaissances et d'expérience en matière de gestion de qualité mais également en ce qui concerne les activités de l'établissement de MCH. Il/elle est impliqué dans l'approbation des procédures au sein de l'établissement de MCH, supervise la réalisation correcte des activités, veille à l'assurance de qualité et au rapportage de problèmes éventuels conformément aux responsabilités et compétences qui lui ont été confiées et accordées.

En raison des principes de bonne gestion, il/elle doit fonctionner indépendamment des activités de production. Si cela est impossible, des mesures doivent être fixées et prises pour garantir l'indépendance de la gestion de la qualité par rapport aux activités de production.

Les responsabilités et compétences du coordinateur de qualité doivent être documentées et approuvées par le gestionnaire et le coordinateur de qualité concerné et doivent être en conformité avec l'organigramme de l'établissement.

Dans ce contexte, les responsabilités et compétences suivantes sont définies et leur portée spécifiée :

- responsabilités et compétences quant à l'implémentation du système qualité ;
- responsabilités et compétences quant aux mesures de contrôle ;

⁴ International Organization for Standardization

- responsabilités et compétences quant aux audits périodiques ;
- responsabilités et compétences quant à la gestion des documents ;
- responsabilités et compétences quant au rapportage vis-à-vis du gestionnaire et du médecin-chef de l'hôpital ;
- responsabilités et compétences en cas de procédure d'abandon ;
- responsabilités et compétences quant aux audits et inspections externes.

Les responsabilités et compétences doivent être précisées dans le système qualité documenté. Celles-ci peuvent par exemple être décrites dans un seul document ou être précisées dans chaque SOP.

4. Locaux

4.1. Sécurité et environnement

Il faut veiller à ce que l'environnement de travail soit sûr. Il doit être conforme à la législation sur le travail et l'environnement. Tant les cellules que l'opérateur doivent être protégés contre une contamination. Le recours à des postes de travail à flux laminaire vertical est indiqué. Le manuel de qualité peut faire mention de données à ce sujet.

4.2. Locaux pour le prélèvement

Étant donné qu'aucune stérilisation finale n'est possible dans le contexte de thérapies cellulaires, le prélèvement du MCH source (organes, tissus ou cellules) s'effectuera dans des locaux adaptés afin de réduire au maximum les risques de contamination. Le niveau de propreté de ces locaux peut être déterminé en fonction du degré d'exposition du MCH source à l'environnement, de la durée de la procédure de prélèvement et du caractère invasif de celle-ci.

Les résultats des contrôles effectués sur le matériel source sont utilisés comme indicateur pour déterminer comment sera abordée la gestion des risques lors du prélèvement et opérer des ajustements.

Lors de la procédure de prélèvement, l'accès à ces locaux sera limité au personnel autorisé et impliqué dans celle-ci.

4.3. Contrôle de la qualité de l'air et de l'environnement dans les zones de traitement

Les étapes de transformation des MCH au cours desquelles les cellules ou les tissus (à partir desquels les cellules sont isolées) sont exposés à leur environnement nécessitent un environnement contrôlé afin de limiter au maximum les risques de contamination.

Conformément à la loi relative à l'obtention et à l'utilisation de MCH destiné à des applications médicales humaines ou à des fins de recherche scientifique, ces opérations sont effectuées dans une zone de traitement de classe A telle que définie à l'annexe 1 du *Guide européen des bonnes pratiques de fabrication* (BPF), tandis que l'environnement d'arrière-fond doit, quant à lui, correspondre au minimum à la classe C des BPF en ce qui concerne les comptages particulaires et d'unités formant colonies.

Dans le cas de l'utilisation d'un système fermé fonctionnel, il suffit que l'environnement d'arrière-fond corresponde à la classe D en termes de comptages particulières et d'unités formant colonie. Un système fermé fonctionnel est un environnement dans lequel le produit n'est pas exposé à son environnement direct lors de la préparation (BPF annexe 2).

La banque de MCH détermine sur la base d'une analyse de risque si les mesures de sécurité sont suffisantes pour limiter au maximum les risques de contamination. L'analyse de risque réalisée dans le cadre du projet *Euro Good Tissue Practice* peut servir d'outil dans ce contexte (Euro GTP hot topics, 2007).

La classification et la surveillance de la qualité de l'air et de l'environnement des zones de traitement du MCH ont été détaillées dans l'avis du CSS 8699 « Recommandations en matière de validation et de contrôle de l'environnement au sein des banques et structures intermédiaires de matériel corporel humain ». Les zones de traitement des ATMP doivent satisfaire aux directives des BPF de l'UE.

V. TRACABILITE

1. Registre et spécification du registre

Si plusieurs préparations ou productions sont entamées avec un même MCH source, l'attribution d'un numéro de lot unique par préparation/production permettra d'établir un lien univoque avec le numéro d'identification unique du don.

Si les cellules provenant de donneurs différents sont réunies dans une seule préparation à administrer à un seul et même receveur, ou si plusieurs dons d'un même donneur sont combinés, l'attribution d'un numéro de lot unique au produit cellulaire composite permettra d'établir un lien univoque avec les donneurs ou les dons individuels.

VI. PRELEVEMENT DE MATERIEL CORPOREL HUMAIN

1. Critères d'exclusion pour les MCH

1.1. Limites d'âge

Les circonstances d'utilisation du MCH déterminent en partie la qualité attendue du MCH. Cette qualité varie avec l'âge. Il n'y a pas lieu de préciser des limites d'âge absolues. Le gestionnaire de MCH peut, sur la base de propriétés minimales exigées, fixer des limites étant donné qu'il est responsable de la qualité des tissus prélevés.

2. Prélèvement chez des donneurs décédés

2.1. Constatation du décès

La législation concernant le prélèvement du MCH chez les donneurs décédés se base actuellement sur la législation relative au prélèvement des organes chez les donneurs décédés. Cette législation impose le constat de décès par 3 médecins qui n'ont aucune implication dans le prélèvement des organes. Pour ce qui est des tissus, il s'agit parfois de donneurs " froids ". Dans ce cas-là, un seul médecin est suffisant pour constater le décès selon l'avis de l'Ordre national des médecins du 20 juin 1992.

2.2. Délai maximal entre l'arrêt circulatoire et le prélèvement de MCH

Le délai entre l'arrêt circulatoire et le prélèvement proprement dit de MCH doit toujours être le plus court possible.

Il est généralement admis qu'il existe une corrélation entre un temps d'ischémie des organes le plus bref possible et la viabilité de ces organes (Conseil européen, 2004) ou des cellules primaires qui sont isolées à partir de ceux-ci (Lee, 2014 ; Kühtreiber, 2010). Le temps maximal d'ischémie froide dépend de différents facteurs tels que la technique chirurgicale utilisée lors du prélèvement, le type de solution de préservation froide, la température de l'organe lors de son prélèvement et le transport vers les installations de préparation (Romenscu, 2013), les enzymes et les milieux de culture utilisés (Kühtreiber, 2014).

3. Prélèvement chez des donneurs vivants

Le prélèvement chez des donneurs vivants doit se faire dans des conditions qui garantissent la santé, la sécurité et la protection de la vie privée du donneur. Les procédures de prélèvement sont adaptées en fonction du type de donneur et du type de MCH source prélevé. Le prélèvement est réalisé en fonction de l'état actuel de la science, sans porter préjudice aux exigences des bonnes pratiques cliniques en matière de soins aux patients et/ou aux donneurs.

4. Prélèvement proprement dit

La qualité du MCH source prélevé relève d'une importance primordiale pour la qualité, quantité et pureté de la population cellulaire finale. Le gestionnaire de MCH est responsable de la qualité des MCH prélevés et détermine quelles sont les propriétés minimales exigées pour le MCH source et la technique de prélèvement en fonction de l'état actuel de la science. Des exigences spécifiques sont répertoriées par type de thérapie cellulaire dans le *Guide to the Quality and Safety of Tissues and Cells for Human Application* (2^e édition, EDQM 2015).

5. Conditionnement et transport du MCH après prélèvement

Le conditionnement du MCH immédiatement après le prélèvement a pour but de réduire au maximum les risques de contamination du MCH prélevé et des personnes chargées de son transport et de garantir les conditions nécessaires (température, niveau d'humidité, etc.) pour une conservation de qualité du MCH.

Chaque MCH est emballé, le plus rapidement possible après le prélèvement, dans un double emballage dont l'emballage primaire doit être stérile.

Le MCH dans ce double emballage est ensuite placé dans un conteneur adéquat qui garantit durant le transport les conditions de conservation du MCH et une protection physique de ce MCH, de l'environnement et du personnel de transport/manutention. Il est essentiel que le conteneur soit correctement fermé et ne soit plus ouvert jusqu'à ce que le greffon soit réceptionné dans l'établissement de MCH de destination.

VII. SCREENING DES DONNEURS ET DU MCH

1. Screening sérologique des donneurs

1.1. Tests optionnels

A côté des tests sérologiques obligatoires, d'autres tests de détection peuvent être effectués. Ces derniers sont discutés dans l'avis CSS 9314 (2016).

- **Facteur rhésus (Rh):** certains tissus de donneurs Rh (D) antigène positifs peuvent sensibiliser un receveur Rh (D) négatif. La transplantation de MCH Rh (D) antigène positif s'effectue par conséquent de préférence chez des receveuses non rhésus négatives dans une tranche d'âge où une grossesse peut encore survenir. La décision en la matière relève toutefois de la responsabilité du médecin transplantateur.

1.2. Typage HLA5

- **Typage HLA :** L'utilisation de certains greffons de MCH allogéniques (par ex. cellules souches hématopoïétiques, sang de cordon ombilical) comporte un risque de conflit immunologique majeur pouvant conduire au rejet du greffon et/ou à des complications sévères chez le receveur (*Graft Versus Host Disease*). De plus, la diversité du système d'histocompatibilité HLA impose l'utilisation d'outils internationaux d'appariement donneur-receveur permettant l'identification rapide de greffons ou de donneurs compatibles.

1.3. Backscreening

Une sérologie (anti-HIV⁶1 et anti-HIV2 ainsi que anti-HCV⁷, HBsAg⁸ et anti HBc⁹) différée chez les receveurs d'organes après la transplantation (backscreening) peut donner des informations complémentaires (CSS 8684, 2011).

1.4. Sérothèque

Il est souhaitable, dans le cadre du don allogénique, d'entreposer du sérum et/ou du plasma dans une sérothèque afin de pouvoir compléter les tests sérologiques et/ou le *nucleic acid amplification test* (NAT) si cela s'avère nécessaire ultérieurement.

⁵ HLA : *human leukocyte antigen* ou antigènes des leucocytes humains

⁶ Anti-HIV1 – 2: Antigène contre le *human immunodeficiency virus* 1 - 2

⁷ Anti-HCV: antigène contre *Hepatitis C virus*

⁸ HBsAg: *surface antigen of the hepatitis B virus*

⁹ Anti-HBc: Antigène contre *Hepatitis B core*

2. Screening des donneurs concernant les maladies à prionS

2.1. Généralités

Le screening du donneur potentiel de MCH sur la base d'une anamnèse approfondie constitue la principale mesure préventive (CSS 8143, 2008).

Dans ce contexte, des renseignements doivent être obtenus au sujet des contre-indications suivantes au don de MCH **pour un usage allogénique**, spécifiquement pour le screening d'une éventuelle *Creutzfeldt Jakob Disease* (CJD):

- encéphalopathie spongiforme transmissible (TSE) confirmée ou vraisemblable ;
- présence ou suspicion d'une maladie dégénérative du système nerveux central, y compris d'origine inconnue ;
- antécédents familiaux de CJD familiale, maladie de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, insomnie fatale familiale, et de maladies comparables comme la prionopathie variablement sensible aux protéases (Wen-Quan et al., 2010) ;
- traitement au moyen d'hormones extraites de l'hypophyse humaine ;
- antécédents de chirurgie intracrânienne;
- séjour cumulé de 6 mois au Royaume Uni de 1980 à 1996 ;
- transplantation d'un implant oculaire (p.ex. cornée, sclérotique) ;
- transplantation d'une allogreffe de dure-mère ;
- transplantation d'une greffe tympano-ossiculaire ;
- transplantation d'une xénogreffe.

2.2. Spécifique aux cellules

Le risque d'encéphalopathies spongiformes transmissibles se limite principalement aux tissus et aux cellules du système nerveux central et aux tissus qui y sont anatomiquement liés. La transmission de la vCJD¹⁰ par le sang et les tissus lymphoréticulaires a été démontrée. Les *WHO*¹¹ *guidelines on tissue infectivity distribution in transmissible spongiform encephalopathies* (mises à jour en 2010), ainsi que l'avis du CSS 8143, offrent une aide précieuse pour réaliser une analyse approfondie des risques du MCH source concerné, étant donné qu'aucune sécurisation n'est possible pour les cellules humaines.

3. Screening microbiologique des cellules

Le processus de préparation de cellules (à partir du MCH source jusqu'à la population cellulaire finale) peut consister en une séquence de processus tels que la dissociation, la purification, la mise en suspension, l'expansion, la différenciation, la congélation, le stockage, la décongélation, etc. ce qui complique sensiblement la détermination d'une ligne directrice générale en matière de contrôle microbiologique. A titre de recommandation générale, il convient de prélever des échantillons microbiologiques tant du MCH source que du produit final. En fonction du type de processus, de la durée d'exposition du produit à son environnement direct et de facteurs externes, il peut être indiqué d'effectuer plusieurs contrôles en cours de production. Ces échantillons peuvent fournir des informations importantes quant à la sécurité microbiologique du processus de préparation.

¹⁰ vCJD: Variant Creutzfeldt-Jakob disease

¹¹ WHO: World Health Organization

Lorsque le MCH source ne peut pas être maintenu en quarantaine jusqu'à ce que les résultats du contrôle microbiologique soient connus, les mesures de précaution qui s'imposent doivent être prises pour éviter une éventuelle contamination croisée. Une analyse de risque permet également de déterminer quels processus impliquent plus ou moins de risques quant à une contamination microbiologique (croisée).

L'absence de bactéries, de champignons, de moisissures et de mycoplasmes doit pouvoir être démontrée sur le produit final avant la libération des cellules. Étant donné que plusieurs jours sont nécessaires pour ce contrôle microbiologique, toutes les thérapies cellulaires ne permettent pas d'en attendre les résultats avant de procéder à la libération des cellules en vue d'une greffe. Dans ces cas spécifiques, il est nécessaire d'effectuer suffisamment de contrôles en cours de production afin de pouvoir garantir la qualité microbiologique du produit final. De même, les effets secondaires microbiologiques qui se manifestent après la greffe et qui pourraient être attribués à celle-ci, doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Les mycoplasmes sont réputés pour induire occasionnellement une contamination microbiologique des cultures cellulaires, où un effet négatif peut être observé sur la croissance et la qualité cellulaires, même en cas de contamination minimale. Pour démontrer l'absence de mycoplasmes, le problème qui se pose est analogue à celui rencontré pour mettre en évidence l'absence de bactéries et de champignons. Ici aussi, la procédure réglementée classique repose sur la mise en culture, ce qui signifie qu'elle est relativement longue (minimum 28 jours). A cela s'ajoute la nécessité d'assurer une interprétation fiable des résultats obtenus. Les techniques de laboratoire qui permettent d'obtenir des résultats plus rapidement, telles que les tests moléculaires, sont grevées des points noirs suivants:

- il est difficile d'obtenir une sensibilité analytique qui est comparable ou supérieure à celle de la technique classique,
- il est difficile de distinguer les micro-organismes potentiellement infectieux des micro-organismes non viables, étant donné que le dépistage cible le génome de *Mycoplasma* et que,
- les tests actuellement disponibles ne sont pas standardisés.

L'absence de consensus sur la comparabilité des méthodes de laboratoire qui évaluent différents éléments (par exemple le dépistage de micro-organismes infectieux par des techniques classiques par rapport au dépistage des mycoplasmes tant infectieux que non infectieux fondé sur la détection du génome par des techniques de biologie moléculaire) constitue une entrave majeure à l'application de techniques de détection des mycoplasmes (Deutschmann et al., 2010 ; Volokhov et al., 2011 ; Zhi et al., 2010).

Le contrôle microbiologique des cellules a été largement discuté dans l'avis 8698 du CSS "contrôle microbiologique du MCH destiné à une application chez l'homme en préservant au maximum la sécurité microbiologique: recommandations pratiques". Ces recommandations pratiques sont basées sur les avis 8763 et 8785 du CSS relatifs respectivement à l' "inactivation et sécurisation des tissus et cellules vis-à-vis des bactéries, des virus ou des prions –partie bactériologie" (publié en 2014) et à l' "inactivation et sécurisation des tissus et cellules vis-à-vis des bactéries, des virus ou des prions –partie virologie" (2012).

VIII. PREPARATION DU MCH

1. Formation de pool ou de lot

1.1. Généralités

Il est préférable qu'à aucun moment de la préparation ou de la conservation du MCH provenant d'un même donneur, celui-ci n'entre en contact avec du MCH d'un autre donneur afin d'éviter toute contamination croisée.

1.2. Formation de pool

La dissociation de MCH provenant d'un même donneur peut, dans certains cas, résulter en une quantité de cellules insuffisante pour le traitement du receveur. La cause en est généralement la moindre qualité du matériel source, notamment parce que les meilleurs organes sont systématiquement attribués au don d'organes. D'autres facteurs, tels que la technique de dissociation et la durée de la culture cellulaire jouent également un rôle. Les *pools* constitués de cellules isolées à partir de donneurs différents sont autorisés sous réserve que les cellules poolées soient greffées chez un seul receveur. L'attribution d'un numéro de lot unique au produit cellulaire composite permettra d'établir un lien univoque avec les donneurs ou les dons individuels.

1.3. Formation de lot

Par formation de lot, on entend la préparation d'une série de produits provenant d'un même donneur au cours de la même préparation.

Pour le contrôle des lots de faible volume, une prise d'échantillons dont la taille est conforme à la Pharmacopée européenne n'est pas toujours possible.

Une bonne description des activités au cours des différentes étapes de préparation ainsi qu'une identification la plus correcte possible de ces étapes sont donc préconisées.

L'approche pour les contrôles en cours de production est axée sur la possibilité de détecter des anomalies et à soutenir les contrôles du produit final.

Une maîtrise des risques rigoureuse pour les préparations en lot qui décrit tant les étapes de la préparation que celles du contrôle constitue un outil indispensable dans ce contexte.

2. Préparation de matériel corporel humain

2.1. Produits de consommation ou consommables

Différents matériaux et réactifs peuvent s'avérer nécessaires lors du processus de production des cellules, tels que les enzymes, le sérum, les antibiotiques etc. Le contact des cellules avec ces matériaux et réactifs peut compromettre la viabilité, 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 de la production 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, enzymes, antibiotiques, cytokines, sérum, etc.) doit être documentée. Une attention particulière doit être accordée aux points suivants lorsque cela s'avère pertinent:

- identité (provenance) ;
- 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, de viro-inactivation ou de lavage, des critères très stricts doivent être appliqués pour les matériaux et réactifs d'origine animale ou humaine.

Les points suivants doivent être documentés pour tous les matériaux et réactifs lorsque cela s'avère pertinent:

- concentration finale du composant ;
- vendeur/distributeur ;
- source ;
- pays d'origine (pour les composants d'origine animale) ;
- qualité ;
- certificats d'analyse/ de conformité ;
- analyse des risques ;
- taux d'endotoxines ;
- conformité avec les spécifications de l'établissement de MCH.

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. diméthylsulfoxyde (DMSO) provenant du milieu de cryoconservation), il y a lieu de déterminer la quantité maximale autorisée de cellules par unité de temps pouvant être administrée chez un patient.

Matériaux et réactifs d'origine humaine

Le matériel et les réactifs d'origine humaine garantissant une croissance optimale des cellules (albumine, sérum, immunoglobulines, etc.) 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.

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 milieux de culture et les additifs dérivés de matériel d'origine animale ou produits en présence de matériel d'origine animale doivent faire l'objet d'une évaluation dont le but est de détecter la présence de micro-organismes, de virus et de prions. Le producteur peut en apporter la preuve à l'aide des certificats d'analyse en ce qui concerne les micro-organismes et les virus, ainsi qu'un certificat TSE établi par la Direction Européenne de la *Qualité du Médicament et Soins de Santé* (EDQM) pour les prions.

Les cellules entrant néanmoins en contact avec des composants d'origine animale doivent être testées quant à la présence d'agents infectieux ou nocifs connus.

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 maximum.

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

2.2. Dissociation

Les cellules peuvent être dissociées à partir de pratiquement tous les organes et tissus du corps humain, y compris du système nerveux central et des vaisseaux sanguins. En fonction de la matrice extracellulaire (MEC), la dissociation peut être réalisée au moyen de méthodes physiques, chimiques ou enzymatiques ou d'une combinaison de différentes méthodes. Des méthodes couramment utilisées sont les suivantes:

Méthodes physiques: coupe, agitation mécanique et filtration

Méthodes chimiques: EDTA¹² et EGTA¹³, etc.

Méthodes enzymatiques: trypsine, collagénase et élastase, etc.

La composition de la MEC diffère d'un tissu à l'autre. Des propriétés spécifiques des donneurs, telles que l'âge et l'indice de masse corporelle (IMC), peuvent avoir un impact significatif sur la composition ou la structure de la MEC du MCH source. Il est dès lors difficile d'aboutir à une standardisation du processus de dissociation et les dommages cellulaires, voire la mort cellulaire, occasionnés par le processus de dissociation ne peuvent pas être exclus. Dans ce contexte, il est important que le processus de dissociation soit validé et que la stabilité génétique et les propriétés biologiques pertinentes de la population cellulaire finale soient surveillées au moyen d'un contrôle de la qualité, en mettant l'accent sur le maintien des propriétés qui sont importantes pour l'utilisation clinique désirée du produit final.

¹² EDTA: Ethylenediaminetetraacetic acid

¹³ EGTA: ethylene glycol tetraacetic acid

2.3. Purification et concentration

Le résultat d'une aphérèse ou une dissociation de MCH est généralement une suspension de différents types de cellules humaines qui doit être purifiée ou concentrée. En fonction du type de cellule, une ou plusieurs techniques de purification peuvent être utilisées sur la base de propriétés spécifiques des cellules, telles que la densité et la taille des cellules, la présence de protéines membranaires spécifiques ou de propriétés métaboliques des cellules.

Des techniques de purification couramment utilisées sont les suivantes :

- Lavage ;
- centrifugation avec utilisation de gradients ;
- élutriation en fonction de la taille des cellules ;
- trieurs de cellules en fonction de protéines membranaires spécifiques ;
- culture ou expansion de cellules dans des milieux sélectifs ;
- méthode d'adhérence, etc.

La perte de cellules à la suite de la purification doit être évaluée, et des critères doivent être établis en ce qui concerne le taux de récupération.

2.4. Master cells bank (MCB)

Certains types de cellules telles que les kératinocytes et les cellules souches sont multipliés afin de parvenir à des MCB. La particularité de ces MCB est qu'une lignée cellulaire spécifique est produite à partir d'un seul donneur. Du fait que ces lignées cellulaires servent à leur tour de MCH source pour la préparation de produits cellulaires, le risque de RIG augmente de manière exponentielle. Par conséquent, une attention particulière doit être accordée à la stabilité génétique, aux propriétés biologiques pertinentes et à l'absence de bactéries, champignons, levures, virus et mycoplasmes dans les MCB.

Une ou plusieurs fioles provenant d'une MCB peuvent être multipliées et poolées afin de constituer une *working cells bank* (WCB). La caractérisation et le contrôle de qualité de la WCB est identique à celle de la MCB.

2.5. Culture de cellules

La mise en culture de cellules peut servir à une ou plusieurs fins, et notamment à la purification, à la conservation temporaire, à la multiplication, la décontamination, la manipulation génétique ou au transfert de matériel génétique. Les conditions de culture au cours de ces processus, telles que la température, le pH, l'humidité de l'air, la composition en nutriments du milieu de culture et les récipients, sont essentielles. Pour chaque type de cellule, les conditions de culture spécifiques doivent être définies, validées et surveillées en permanence. De préférence, aucun antibiotique n'est utilisé dans le milieu de culture car ceux-ci peuvent masquer la présence de faibles concentrations de micro-organismes.

2.6. Conservation des cellules

Cryopréservation/vitrification

La cryopréservation (c.-à-d. la conservation à une température inférieure à la température de transition vitreuse de l'eau, à savoir $\leq -130^{\circ}\text{C}$) a pour objectif de conserver les cellules à long terme tout en assurant leur viabilité, stabilité génétique et propriétés biologiques pertinentes.

La cryoconservation à l'aide d'azote liquide est la méthode la plus courante. En fonction du type et du nombre de cellules, le choix se portera sur la vitrification ou la cryopréservation avec un cycle de congélation défini au préalable. Les différentes étapes de congélation ainsi que la vitesse de refroidissement sont définies, validées et, le cas échéant, surveillées lors du processus de congélation.

En fonction du type de cellule, les cellules peuvent être congelées pour un usage immédiat ou différé après décongélation.

Usage immédiat après décongélation

Le nombre de cellules par récipient doit être adapté au poids corporel du patient tout en tenant compte de la dose quotidienne maximale de DMSO de 1 g/kg de poids corporel (*Guide to the quality and safety of tissue and cells*). L'unité de transplantation doit disposer de l'équipement nécessaire et de personnel qualifié pour décongeler les cellules conformément aux exigences de la notice du produit cellulaire (cela se fait souvent dans la banque de MCH et/ou par le personnel de la banque de MCH).

Usage différé après décongélation

Si les cellules ne sont pas utilisées immédiatement après leur décongélation, celles-ci peuvent être lavées plusieurs fois à l'issue de celle-ci, ce qui permet de réduire la teneur en DMSO. Néanmoins, les étapes réalisées après le processus de décongélation augmentent à leur tour le risque de contamination microbiologique du produit final. Il est dès lors préférable de prélever de nouveaux échantillons destinés à des contrôles de qualité, y compris des contrôles de stérilité.

2.7. Contrôle de qualité

Le maintien en culture lors de la préparation expose les cellules à des facteurs de stress et de conditions de culture très variés, et un changement dans le phénotype ou une contamination croisée ne peuvent dès lors pas être exclus. Par conséquent, il est important que les cellules soient soumises à un large panel de tests de contrôle de qualité prédéfinis, et ce, même si l'intervalle entre la culture cellulaire et leur libération est très bref. En fonction de la nature des cellules et de leur application, les contrôles de qualité suivants sont réalisés et documentés:

- identité du type de cellule ;
- viabilité ;
- nombre de cellules ;
- pureté de la population cellulaire ;
- propriétés métaboliques, le cas échéant ;
- activité biologique, le cas échéant ;
- stabilité génomique (activité télomérase, capacité à proliférer), le cas échéant;
- contrôles microbiologiques ;
- taux d'endotoxines ;
- teneur en DMSO, le cas échéant.

3. Modalités pour la sécurisation microbienne

Ce point a été largement discuté dans l'avis 8698 du CSS : "Contrôle microbiologique du matériel corporel humain destiné à une application chez l'homme en préservant au maximum la sécurité microbiologique: recommandations pratiques" (2014).

4. Modalités de sécurisation à l'égard des prions

En raison des effets corrosifs potentiels et de la nécrose ischémique, il n'est pas possible d'utiliser des techniques de sécurisation à l'égard des prions pour les cellules. En effet, une telle démarche compromettrait la viabilité des cellules (CSS 8143, 2008).

5. Modalités de sécurisation vis-a-vis des virus

La viabilité des cellules ne permet pas d'appliquer des techniques de sécurisation vis-à-vis des virus, telles que l'irradiation (CSS 8785, 2012).

IX. CONSERVATION ET STOCKAGE DES CELLULES

1. Emballage

1.1. Propriétés physiques et chimiques

L'emballage et le système de fermeture doivent être de nature telle qu'ils soient appropriés aux techniques de préparation utilisées, aux conditions de conservation et à la durée de conservation dans le cadre de l'objectif poursuivi.

1.2. Stérilité

On utilise toujours des matériaux d'emballage stériles pour l'emballage primaire.

La stérilité doit être documentée par exemple par une attestation de conformité, une attestation de stérilité ou ces preuves doivent se trouver à disposition auprès du pharmacien responsable du service de stérilité.

Dans la mesure du possible, on utilise un double emballage afin de garantir l'intégrité et/ou la stérilité de la surface extérieure du conteneur interne.

Si, pour des raisons techniques spécifiques, tel n'est pas le cas, le chirurgien transplantateur devra en être informé.

2. Stockage et quarantaine

2.1. Stockage de MCH en quarantaine

Le MCH placé en quarantaine doit être conservé de telle manière que ce MCH puisse être identifié et ne puisse pas être distribué par mégarde. La séparation entre le MCH en quarantaine et le MCH pouvant être libéré peut être physique ou être obtenue par une autre procédure.

2.2. Stockage de MCH libéré

Stockage classique de MCH libéré

Le MCH libéré doit être conservé de telle manière qu'il puisse être identifié et qu'aucune confusion ne puisse intervenir avec du MCH en quarantaine. Cette séparation peut être physique ou être obtenue par une autre procédure.

Stockage exceptionnel de MCH exceptionnellement libéré et de séropositivité connue

Dans le cadre du MCH autologue, il est possible que des cellules ne satisfaisant pas aux standards de qualité soient néanmoins conservées pour le patient personnellement. Il s'agit d'ailleurs le plus souvent de MCH unique qui n'est pas immédiatement remplaçable.

Ce MCH non conforme doit être conservé de façon à éviter les contaminations croisées et les erreurs de délivrance. L'emballage du MCH individuel doit explicitement mentionner que le MCH est réservé à un usage autologue.

2.3. Stockage de MCH refusé

Le MCH qui, pour l'une ou l'autre raison, a été refusé pour un usage clinique doit être conservé séparément de tout autre MCH.

En général, ce MCH sera détruit le plus rapidement possible conformément à la procédure prévue pour l'élimination des déchets humains.

Néanmoins, le MCH précité peut, dans des circonstances exceptionnelles, encore être conservé, moyennant le respect de certaines conditions relatives au stockage, à l'autorisation accordée par le Comité d'éthique et à l'usage final.

Il convient notamment de veiller non seulement à une séparation physique claire du MCH refusé, mais également à un étiquetage précis de sorte qu'un usage pour une application chez l'être humain soit impossible.

La finalité de l'utilisation du MCH doit faire l'objet d'un avis favorable d'un Comité d'éthique.

Ce MCH peut être utilisé:

- comme MCH de contrôle lors de la préparation d'un certain type de MCH; il en est alors explicitement fait mention dans le manuel de procédure ;
- pour le contrôle interne de la qualité dudit MCH; il en est alors fait mention dans le dossier du MCH refusé ou périmé ;
- pour la recherche scientifique ;
- pour la formation du personnel.

2.4. Conditions de stockage spécifiques aux cellules

Le stockage des cellules qui sont conservées dans le but de restituer des cellules vivantes aux patients se fera de préférence à $<-130^{\circ}\text{C}$ et même en dessous de $<-150^{\circ}\text{C}$ pour certains types de cellules (FACT-JACIE). Si les cellules sont stockées dans un récipient en phase liquide (azote), le risque de contamination par ce liquide et de contamination croisée avec d'autres produits est pertinent. Parmi les mesures qui permettent de ramener ce risque à un niveau acceptable figure l'utilisation d'une protection supplémentaire (par exemple des récipients cryogéniques dits 'high security' ou un double emballage dont l'étanchéité a été validée). (Wolfenbarger & Hopkins, 1989 ; Pegg et al., 1997 ; Pegg, 2001 ; Pegg, 2007).

Pour chaque type de condition de stockage, un délai de conservation maximum doit être spécifié. Pour les applications existantes, des données rétrospectives ou la littérature scientifique peuvent être utilisées. Pour les nouvelles applications, celles-ci doivent être complétées par des validations. Dans ce contexte, il faut tenir compte notamment d'une éventuelle détérioration des propriétés pourtant exigées des cellules. Pour les applications autologues, ce délai de conservation maximum doit être documenté, validé et communiqué au médecin traitant.

X. DISTRIBUTION DU MCH

1. Modalités de transport

Le MCH doit être transporté en fonction du type de MCH, de la façon dont il a été traité et selon son application clinique dans des conditions permettant de garantir la qualité du MCH (température, chocs, etc.).

Les conteneurs doivent être conçus de manière à offrir une protection suffisante contre les chocs et à maintenir la température au niveau voulu.

Il est essentiel que le conteneur soit en outre correctement scellé et ne soit plus ouvert jusqu'à ce que le MCH puisse être réceptionné dans le service destinataire.

En cas de transport de plus longue durée, il peut être souhaitable d'ajouter, dans le conteneur, un contrôle de la température en fonction du type de MCH. Ce point est particulièrement important si les MCH cryopréservés sont retournés à la banque en vue d'une redistribution ultérieure.

Lors de la réception à la banque de MCH du conteneur dans lequel se trouve le MCH de donneur, on vérifiera si aucune fuite n'est intervenue durant le transport, si le conteneur n'est pas endommagé ou fissuré et si le sceau du couvercle n'est pas brisé. La chaîne du froid ne peut à aucun moment être interrompue. Si une des situations énumérées survient, une analyse de risque doit être réalisée. En cas d'incident une procédure de distribution exceptionnelle sera nécessaire ou constituera un motif de rejet du MCH. Il faut en outre vérifier si les étiquettes sont encore intactes et lisibles. Si tel n'est pas le cas, cela peut également constituer une raison de rejeter le MLM.

2. Administration au patient/décongélation/infusion du MCH

La décongélation de produits cellulaires destinés à des fins thérapeutiques est souvent déterminante pour la fonctionnalité, la sécurité et la dose du produit final qui sera administré pour les produits dont la fonctionnalité dépend des cellules viables. Ainsi, Yang et al (2003) ont démontré que tant la température que la durée de stockage constituent des facteurs importants pour la viabilité des produits cellulaires finalement administrés.

Par conséquent, la libération, le transport, la décongélation et la préparation en vue de l'administration constituent souvent des activités pour lesquelles des exigences particulières sont d'application (appréciation clinique, connaissances, manipulations ou appareils). Néanmoins, les problèmes ne peuvent souvent pas être détectés avant l'administration du produit au patient. Ces risques doivent être envisagés dans la gestion des risques de l'application chez les humains. Compte tenu de cette gestion des risques, les mesures de gestion doivent être prises en adéquation avec le risque. Outre la mise à disposition d'une notice ou d'un dossier d'accompagnement, ces mesures de gestion peuvent englober les activités suivantes:

- qualification et formation des personnes effectuant la décongélation et la préparation en vue de l'administration des produits.
- gestion des appareils utilisés pour la décongélation et préparation en vue de l'administration (par exemple seuils de tolérance pour la température) ;

- modalités de travail et procédure décisionnelle en cas d'emballage fissuré lors de la décongélation d'un produit cellulaire sur la base d'une évaluation des risques pour le patient (par exemple risques liés au fait de ne pas recevoir le produit cellulaire autologue par rapport aux risques découlant du fait que l'emballage est fissuré).

Lorsque les risques sont élevés, il convient d'envisager que l'établissement de MCH expérimenté dans la production et le traitement de produits cellulaires effectue également ces étapes de décongélation et de reconstitution si une telle démarche permet de réduire considérablement les risques pour le patient.

La notice doit en outre, mentionner explicitement les substances pertinentes utilisées durant la préparation et la conservation des MCH. Compte tenu de la pratique actuelle, les antibiotiques, cytokines et cryoprotecteurs constituent des exemples importants pour lesquels des manipulations et un examen spécifiques sont nécessaires en vue d'assurer l'intégrité des cellules et d'évaluer l'impact pour le receveur. Il convient en outre d'inclure le protocole de reconstitution et d'administration, y compris la liste du matériel nécessaire.

3. Retour de MCH (non utilisé)

Le retour de MCH doit être évité.

Lorsque des MCH non utilisés sont renvoyés, ils ne peuvent être à nouveau libérés en vue d'une implantation que s'il peut être prouvé que les conditions exigées (p. ex. température minimale) ont été garanties à tout moment. La décision en la matière relève de la compétence du gestionnaire du MCH. Des informations concernant le retour du MCH ainsi que les conditions sous lesquelles il peut à nouveau être mis à disposition pour libération sont mentionnées dans le dossier.

XI. APPLICATION ET SUIVI DU MCH

1. Données concernant le suivi de l'application

Des contrôles microbiologiques concernant notamment les germes aérobies et anaérobies ainsi que les champignons doivent être réalisés sur la solution de transport et les résultats doivent être communiqués à l'établissement de MCH.

Il est souhaitable que des données complémentaires soient rassemblées concernant le suivi clinique du receveur. Ces données peuvent être utiles dans le cadre d'une évaluation rétrospective des résultats cliniques du MCH libéré par l'établissement de MCH. Elles constituent, par conséquent, un des éléments indispensables pour l'évaluation des procédures en matière de traitement, conservation et stockage de l'établissement pour l'usage de ce type de MCH. Il faut attirer l'attention du chirurgien transplantateur sur le fait que tout IIG et toute RIG (e.a. défaillance primaire du greffon, endophtalmie post-opératoire ou transmission de maladie due à l'utilisation de MCH) doivent être signalés à l'établissement.

XII. ANNEXES

ANNEXE 1 : Standards de qualité pour les cellules provenant de moelle osseuse et de sang périphérique

1. Cellules souches hématopoïétiques provenant de moelle osseuse ou de sang périphérique

Comme mentionné ci-dessus, l'organisme européen internationalement reconnu JACIE a établi, en collaboration avec l'organisme nord-américain FACT, des standards de qualité spécifiques pour les cellules souches hématopoïétiques et les lymphocytes issus d'un don.

JACIE est un organisme sans but lucratif international dont l'objectif est de certifier, sur la base d'un système standardisé et détaillé d'inspection et d'accréditation, les centres de greffe de cellules souches hématopoïétiques qui, en Europe, organisent et effectuent leurs activités cliniques et de laboratoire selon des standards de qualité internationaux élevés. Les standards JACIE constituent des exigences minimales, alors que, bien entendu, chaque centre dispose de la possibilité de s'imposer des exigences plus strictes encore tandis que chaque pays européen peut opter pour une législation nationale plus contraignante. D'ailleurs, la législation nationale prévaut toujours par rapport aux standards JACIE. Dès lors, une accréditation JACIE ne sera octroyée que si le centre en question satisfait entièrement à la réglementation nationale. En Belgique, cela implique que la banque de cellules souches hématopoïétiques du centre concerné doit être agréée par l'AFMPS. Par ailleurs, l'obtention d'une accréditation internationale JACIE ne se traduira pas automatiquement par l'octroi ou la prolongation d'un agrément national en tant que banque de cellules souches (www.jacie.org).

Les standards JACIE font l'objet d'une révision régulière (tous les deux ans) et sont adaptés en fonction des nouvelles évolutions cliniques et techniques. JACIE veille à ce que, au niveau de leur fond, les standards demeurent en concordance avec les directives européennes en vigueur pour les banques de MCH. Ces standards englobent l'ensemble des étapes impliquées dans l'évaluation et la sélection des donneurs de cellules souches, l'obtention, le traitement et le stockage ainsi que la greffe clinique de cellules souches hématopoïétiques provenant de moelle osseuse et de sang périphérique. Les standards sont subdivisés selon les catégories suivantes:

- A. standards pour le programme clinique ;
- B. standards pour les centres de prélèvement de moelle osseuse ;
- C. standards pour les centres de collecte par aphérèse ;
- D. standards pour le laboratoire de traitement ;
- E. standards pour l'étiquetage.

Les activités qui, en vertu de la législation belge, relèvent d'une banque de MCH, sont reprises dans les standards des catégories B à E incluses.

Compte tenu de l'élaboration détaillée des standards JACIE, de leur révision périodique et de leur portée internationale, le groupe de travail "Cellules, tissus et organes d'origine humaine et animale" du CSS a décidé de reprendre ces standards (pour le prélèvement de moelle osseuse, l'aphérèse, le traitement et étiquetage) dans leur intégralité à titre de standards de qualité spécifiques.

Étant donné que les standards JACIE sont uniques et qu'aucune traduction officielle de la version originale (en langue anglaise) n'est disponible, nous référons au site internet du JACIE (www.jacie.org) pour la version la plus récente de ces standards.

2. Lymphocytes du sang périphérique d'un donneur

Voir le point 1

3. Cellules destinées à des manipulations non minimales et/ou un usage non homologue

En principe, les standards JACIE tels que décrits au point 1 s'appliquent à l'évaluation et la sélection des donneurs, à l'obtention, au traitement, ainsi qu'au stockage et à la libération de cellules souches hématopoïétiques et de lymphocytes d'un donneur destinés à subir des manipulations minimales *in vitro* (procédures de lavage, isolement cellulaire ou procédures de déplétion, cryoconservation). Néanmoins, des cellules peuvent également être obtenues à partir de moelle osseuse ou de sang périphérique dans le but de leur faire subir des manipulations (plus complexes) non minimales (expansion *in vitro*, différenciation, manipulation génétique), telles que la mise en culture de cellules souches mésenchymateuses (à partir de moelle osseuse) ou la préparation de vaccins cellulaires dendritiques (à partir de produits de leucaphérèse). En outre, des cellules (souches) destinées à un usage non homologue peuvent également être obtenues à partir de ces tissus, telles que, par exemple, des cellules mononucléées de la moelle osseuse dans le cadre de la thérapie cellulaire en cardiologie. Dans ce cas, les standards de qualité JACIE peuvent toujours s'appliquer à l'évaluation et à la sélection des donneurs ainsi qu'à l'obtention et au contrôle de ces cellules. Cependant, les standards JACIE ne s'appliquent **pas** aux étapes ultérieures (traitement, stockage, libération, etc.). Pour des standards de qualité spécifiques, nous référons au document principal.

ANNEXE 2 : Standards de qualité pour les cellules provenant de sang de cordon

Des standards de qualité spécifiques pour le sang de cordon ont été établis par l'organisme sans but lucratif internationalement reconnu NETCORD, en collaboration avec FACT (Foundation for the Accrediation of Cellular Therapy).

Ces standards de qualité concernent l'obtention de cellules de sang de cordon, le dépistage et le contrôle, la déclaration d'aptitude au don (donneur/mère), le traitement et le stockage, la libération, la mise à disposition de registres de recherche internationaux, la recherche et la réservation, ainsi que la distribution et le transport. Les standards de qualité relatifs à l'administration de sang de cordon dans le cadre d'une greffe de cellules souches autologues ou allogéniques sont repris dans les standards JACIE (www.netcord.org).

Les standards NETCORD-FACT font l'objet d'une révision régulière et sont adaptés en fonction des nouvelles évolutions cliniques et techniques.

En principe, ces standards s'appliquent aux cellules souches hématopoïétiques provenant du sang de cordon destinées à subir des manipulations minimales in vitro (procédures de lavage, isolement cellulaire ou procédures de déplétion, cryoconservation). Néanmoins, des cellules peuvent également être obtenues à partir du sang de cordon dans le but de leur faire subir des manipulations (plus complexes) non minimales (expansion in vitro, différenciation, manipulation génétique) ou un usage non homologue. Dans ce cas, les standards de qualité NETCORD-FACT peuvent toujours s'appliquer à l'évaluation et à la sélection des donneurs ainsi qu'à l'obtention et au contrôle de ces cellules. Cependant, les standards NETCORD-FACT ne s'appliquent pas aux étapes ultérieures (traitement, stockage, libération, etc.). Pour des standards de qualité spécifiques, nous référons au document principal.

XIII. REFERENCES

- AFMPS – Agence fédérale des médicaments et produits de santé. <http://www.fagg-afmps.be/> Section : matériel corporel humain. Bruxelles.
- CSS - Conseil supérieur de la Santé. Standards de qualité communs pour tous les tissus et cellules d'origine humaine destinés à une application chez l'homme Révision. Bruxelles: CSS; 2007 Avis n° -7691-1.
- CSS - Conseil supérieur de la Santé. Inactivation et sécurisation des tissus et cellules par rapport aux bactéries, virus ou prions. Bruxelles: CSS; 2008 Partie I: Prions. Avis n° 8143.
- CSS - Conseil supérieur de la Santé. Recommandations en matière de validation et de contrôle de l'environnement au sein des banques et structures intermédiaires de matériel corporel humain. Bruxelles: CSS; 2012. Avis n° 8699.
- CSS - Conseil supérieur de la Santé. Rapportage et interprétation des tests biologiques effectués sur des échantillons provenant de donneurs de matériel corporel humain. Bruxelles. CSS : 2016. Avis 9314.
- CSS - Conseil supérieur de la Santé. Contrôle microbiologique du matériel corporel humain destiné à une application chez l'homme pour garantir un maximum de sécurité microbiologique: Recommandations pratiques Bruxelles: CSS; 2013. Avis 8698.
- CSS – Conseil supérieur de la Santé. Pertinence des tests NAT dans l'évaluation des donneurs de matériel corporel humain. CSS : 2011. Avis 8684.
- CSS – Conseil supérieur de la Santé. Inactivation et sécurisation des tissus et cellules par rapport aux bactéries, virus ou prions : étude de la littérature. Partie II: Bactéries, champignons et moisissures. CSS : 2014. Avis 8763.
- CSS- Conseil supérieur de la Santé. Inactivation et sécurisation des tissus et cellules vis-à-vis des bactéries, virus et des prions. Partie III : Virologie. CSS : 2012. Avis 8785.
- Deutschmann SM, Kavermann H, Knack Y. Validation of a NAT-based Mycoplasma assay according European Pharmacopoeia. *Biologicals*. 2010 Mar;38(2):238-48.
- EDQM - European Direction Quality Management. Guide to the Quality and Safety of Tissues and Cells for Human Application; 2nd edition, 2015.
- Euro-GTP. Good Tissue Practises. Euro GTP hot topics. Barcelona, 2007.
- European Commission. EU guidelines for good manufacturing practice for medicinal products for human and veterinary use. Annex 2: Manufactere of biological active substances and medicinal products for human use. Brussels, 2012.
- Règlement (ce) no 1394/2007 du parlement européen et du conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/ce ainsi que le règlement (ce) no 726/2004 10.12.2007 fr journal officiel de l'union européenne L 324/121.
- JACIE- www.jacie.org
- Kuhlreiber WM, Ho LT, Kamireddy A, Yacoub JA, Scharp DW. Islet isolation from human pancreas with extended cold ischemia time. *Transplant Proc* 2010;42(6):2027-31.
- Lee SM, Schelcher C, Laubender RP, Frose N, Thasler RM, Schiergens TS, et al. An algorithm that predicts the viability and the yield of human hepatocytes isolated from remnant liver pieces obtained from liver resections. *PLoS One* 2014;9(10):e107567.
- NETCORD – www.netcord.org
- Pegg DE, Wusteman MC, Boylan S. Fractures in cryopreserved elastic arteries. *Cryobiology* 1997;34(2):183-92.
- Pegg DE. The current status of tissue cryopreservation. *Cryo Letters* 2001;22(2):105-14.
- Pegg DE. Principles of cryopreservation. *Methods Mol Biol* 2007;368:39-57.
- Romanescu D, Gangone E, Boeti MP, Zamfir R, Dima SO, Popescu I. Technical aspects involved in the harvesting and preservation of the pancreas used for pancreatic islet allotransplantation. *Chirurgia (Bucur)* 2013;108(3):372-80.
- Royaume de Belgique. Loi relative aux droits du patient. 22 août 2002. MB du jeudi 26 septembre 2002, n° 2002 - 3341, p. 43719.

- Royaume de Belgique. Loi du 19 décembre 2008 relative à l'obtention et à l'utilisation de matériel corporel humain destiné à des applications médicales humaines ou à des fins de recherche scientifique. MB du 30 décembre 2008, n° 2008 - 4682, p. 68774.
- Royaume de Belgique. Arrêté royal du 28 septembre 2009 fixant les normes de qualité et de sécurité pour le don, le prélèvement, l'obtention, le contrôle, le traitement, le stockage et la distribution de matériel corporel humain, auxquelles les banques de matériel corporel humain, les structures intermédiaires de matériel corporel humain et les établissements de production doivent répondre. MB du 23 octobre 2009, n° 2009018414, p. 69409.
- Volokhov DV, Graham LJ, Brorson KA, Chizhikov VE. Mycoplasma testing of cell substrates and biologics: Review of alternative non-microbiological techniques. *Mol Cell Probes*. 2011 Apr-Jun;25(2-3):69-77.
- Wen-Quan Zou, Gianfranco Puoti, Xiangzhu Xiao, Jue Yuan, Liuting Qing PhD, Ignazio Cali et al. Variably protease-sensitive prionopathy: A new sporadic disease of the prion protein. *Ann Neurol*. 2010 Aug;68(2):162-72.
- Wolfenbarger L; Hopkins RA. *Biology of Heart Valve Cryopreservation*. From "Cardiac Reconstructions with Allograft Valves", Edited by R.A.Hopkins, Springer-Verlag, 1989.
- Yang H, Acker JP, Cabuhat M, McGann LE. Effects of incubation temperature and time after thawing on viability assessment of peripheral hematopoietic progenitor cells cryopreserved for transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;32(10):1021-6.
- Zhi Y, Mayhew A, Seng N, Takle GB. Validation of a PCR method for the detection of mycoplasmas according to European Pharmacopoeia section 2.6.7. *Biologicals*. 2010 Mar;38(2):232-7.

XIV. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

La composition du Bureau et du Collège ainsi que la liste des experts nommés par arrêté royal se trouvent sur le site Internet du CSS (page : [Qui sommes-nous](#)).

Tous les experts ont participé à *titre personnel* au groupe de travail. Leurs déclarations générales d'intérêts ainsi que celles des membres du Bureau et du Collège sont consultables sur le site Internet du CSS (page : [conflits d'intérêts](#)).

Les experts suivants ont participé à l'élaboration et à l'approbation de l'avis. Le groupe de travail a été présidé par **Hilde BEELE** et le secrétariat scientifique a été assuré par Muriel BALTES.

BAUDOUX Etienne	Médecine, thérapie cellulaire	ULG
BEELE Hilde	Médecine, dermatologie	UZ Gent
DELFORGE Alain	Médecine, thérapie cellulaire	ULB
DUFRANE Denis	Thérapie cellulaire et tissulaire	Grand Hôpital de Charleroi
ECTORS Nadine	Médecine, anatomo-pathologie	KU Leuven
GARRAUX Gaëtan	Neurologie	CHU Liège
GUNS Johan	Sciences médico-sociales	UZ Brussel
JASHARI Ramadan	Chirurgie cardiaque, conservation de tissus cardiovasculaires	Cliniques St Jean
KLYKENS Johan	Ingénieur biochimie, QA/QC	UZ Leuven
MUYLLE Ludo	Sang, tissus, cellules	AFMPS; UA
PADALCO Elizaveta	Biologie clinique, virologie	UZ Gent
PIRNAY Jean-Paul	Sciences médicales	MHKA
SOKAL Etienne	Médecine, chirurgie viscérale	UCL
THONON Fabienne	Médecine reproductive, embryologie	CHR Citadelle de Liège
VAN RIET Ivan	Médecine, thérapie cellulaire	UZ Brussel
VANDERKELEN Alain	Médecine, chirurgie générale	HMRA
VANSTEENBRUGGE Anne	Médecine reproductive, embryologie	CHR Namur
VERBEKEN Gilbert	Biologie, QA/QC/RA	MHKA

Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le Conseil Supérieur de la Santé est un organe d'avis fédéral dont le secrétariat est assuré par le Service Fédéral Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la Santé publique et de l'Environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS s'efforce d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques, acteurs de terrain, etc.), parmi lesquels 300 sont nommés par arrêté royal au titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil Supérieur de la Santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles, et une Commission de Déontologie) et la validation finale des avis par le Collège (organe décisionnel du CSS, constitué de 40 membres issus du pool des experts nommés). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Après validation par le Collège, les avis sont transmis au requérant et au ministre de la Santé publique et sont rendus publics sur le site internet (www.css-hgr.be). Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles concernés (professionnels du secteur des soins de santé, universités, monde politique, associations de consommateurs, etc.).

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez envoyer un mail à l'adresse suivante : info.hgr-css@health.belgium.be.