

**Arrêté du 16 décembre 1998 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement, au transport, à la transformation, y compris la conservation, des cellules souches hématopoïétiques issues du corps humain et des cellules mononucléées sanguines utilisées à des fins thérapeutiques**

NOR: MESP9824006A

Le secrétaire d'Etat à la santé et à l'action sociale,

Vu le code de la santé publique, et notamment ses articles L. 666-8 (4°), L. 673-8 et L. 676-2;

Vu les délibérations n° 96-23 et n° 96-24 du conseil d'administration de l'Établissement français des greffes en date du 25 juin 1996,

Arrête :

**Art. 1<sup>er</sup>.** – Sont homologuées les règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement, au transport, à la transformation, y compris la conservation, des cellules souches hématopoïétiques issues du corps humain et des cellules mononucléées sanguines utilisées à des fins thérapeutiques, figurant en annexe du présent arrêté.

**Art. 2.** – Les dispositions de la présente annexe entrent en vigueur dans un délai de trois mois à compter de la publication du présent arrêté.

**Art. 3.** – Le directeur général de la santé et le directeur des hôpitaux sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié, ainsi que son annexe, au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 16 décembre 1998.

BERNARD KOUCHNER

ANNEXE

**RÈGLES DE BONNES PRATIQUES RELATIVES AU PRÉLÈVEMENT, AU TRANSPORT, À LA TRANSFORMATION, Y COMPRIS LA CONSERVATION, DES CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES ISSUES DU CORPS HUMAIN ET DES CELLULES MONO-NUCLÉÉES SANGUINES UTILISÉES À DES FINS THÉRAPEUTIQUES**

Préambule

Les présentes règles de bonnes pratiques s'appliquent à toutes les cellules souches hématopoïétiques issues du corps humain quelle que soit leur origine et aux cellules mononucléées d'origine sanguine. Elles s'appliquent quel que soit le statut juridique du produit cellulaire final. Elles pourront être complétées par des dispositions spécifiques, applicables à des activités mises en œuvre en vue de l'obtention d'un produit cellulaire final déterminé.

Glossaire

**Allogénique :** Désigne un élément provenant d'une personne et destiné à une autre personne appartenant à la même espèce ; se distingue de l'autogreffe (provenant de la personne elle-même) et de la xéno greffe (provenant d'une espèce différente).

**Anomalie ou incident :** Événement ou effet indésirable qui peut affecter la sécurité du donneur ou du patient, la pureté, la sécurité, l'efficacité, la qualité, la traçabilité ou l'identification d'un produit cellulaire destiné à être greffé ou administré.

**Asepsie :** Méthode préventive, qui s'oppose à l'introduction d'agents microbiens dans un organisme ou un produit lors du prélèvement et des transformations de produits cellulaires ou lors de la greffe, de l'injection ou de l'administration de ce produit.

**Assurance de la qualité :** L'assurance de la qualité est un concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement influencer la qualité d'un produit cellulaire. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les produits cellulaires mis à disposition sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. Les bonnes pratiques de prélèvement, transport, transformation, conservation font partie de l'assurance de la qualité.

**Attribution :** Délivrance de produits cellulaires à un patient sur prescription médicale nominative.

**Audit interne :** Autoévaluation périodique destinée à identifier et corriger les déviations des exigences de qualité. Cette autoévaluation et toute mesure corrective subséquente doivent faire l'objet de comptes rendus. Il fait partie du système d'assurance de la qualité.

**Autologue :** Désigne un élément prélevé sur la personne à laquelle il est destiné (cf. allogénique).

**Bonnes pratiques :** Les bonnes pratiques font partie du système d'assurance de la qualité. Elles décrivent les principes concernant le personnel, les locaux, le matériel, les procédés, la documentation. Elles s'appliquent aux activités de prélèvement, transformation, contrôle, conservation et garantissent que le produit cellulaire est prélevé, transporté, transformé, conservé, contrôlé selon des normes de qualité adaptées à leur greffe ou leur administration.

**Congelé :** Réfrigéré et conservé à l'état solide.

**Contamination croisée :** Contamination d'un produit par un autre.

**Conservation :** Maintien de la qualité du produit cellulaire entre le prélèvement et la greffe, l'injection ou l'administration.

**Contrôles des produits cellulaires :** Ensemble des moyens et outils qui permettent la surveillance de la transformation des produits cellulaires aux différentes étapes. Les contrôles de l'environnement et du matériel en font partie.

**Contrôle de qualité :** Ensemble d'examen qui permettent de vérifier que les matériels, les produits et l'environnement sont conformes aux spécifications préétablies, et effectués selon un programme définissant les paramètres à contrôler, la périodicité des contrôles, la qualification du personnel et ses responsabilités.

**Cryopréservé :** Réfrigéré jusqu'à l'état solide, avec un cryoprotecteur pour prévenir la formation de lésions cellulaires.

**Désinfection :** Destruction par une méthode physique ou chimique d'un maximum de micro-organismes afin de parvenir à une qualité de propreté prédéfinie.

**Donneur :** Personne sur laquelle sont prélevées des cellules destinées à être greffées ou administrées à une autre personne.

**Echantillon :** Petite quantité de sang de la personne prélevée, d'un produit cellulaire, de matière première, qu'on examine à la recherche de sa composition, d'éventuels marqueurs infectieux ou d'une anomalie.

**Enregistrement :** Action de consigner par écrit ou par tout autre moyen un fait ou une mesure comme réel ou authentique, de telle manière que cette information soit conservée durant une période appropriée.

**Étalonnage :** Ensemble des opérations qui établissent, sous certaines conditions précisées, la relation entre les valeurs indiquées par un appareil ou un système de mesure ou encore les valeurs données par une mesure matérielle et les valeurs correspondantes d'un étalon.

**Étiquette :** Support écrit, imprimé ou graphique fixé de façon adéquate sur le conditionnement, permettant de faire le lien avec la personne prélevée et décrivant les caractéristiques du produit. C'est un élément indispensable de la traçabilité.

**Limites de tolérance :** Gamme de valeurs acceptables.

**Lot :** Quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un produit fabriqué en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène.

**Note.** – A certains stades des transformations des produits cellulaires, il peut être nécessaire de diviser un lot en un certain nombre de sous-lots qui sont ultérieurement rassemblés en vue de former un lot homogène.

Lors de la fabrication en continu, le lot doit correspondre à une fraction définie du produit cellulaire, caractérisé par son homogénéité escomptée.

Pour le contrôle des produits cellulaires finis, le lot est défini de la façon suivante : « pour le contrôle du produit fini, le lot d'un produit cellulaire est l'ensemble des unités de produit cellulaire provenant d'un même prélèvement et ayant été soumises aux mêmes étapes de transformations ».

**Matière première :** Toute substance utilisée dans la transformation d'un produit cellulaire *ex vivo*, y compris les produits thérapeutiques annexes et à l'exclusion des articles de conditionnement.

**Médecin anesthésiste-réanimateur :** Il peut s'agir soit d'un médecin qualifié spécialiste ou compétent en anesthésie-réanimation, soit d'un médecin qualifié spécialiste en anesthésie-réanimation chirurgicale.

**Médecin hématologue :** Il peut s'agir soit d'un médecin spécialiste en hématologie, soit d'un médecin compétent en maladies du sang.

**Médecin obstétricien :** Il peut s'agir soit d'un médecin spécialiste en gynécologie-obstétrique, soit d'un médecin compétent en obstétrique.

**Médecin oncologue :** Il peut s'agir soit d'un médecin spécialiste en oncologie médicale, soit d'un médecin spécialiste titulaire du diplôme d'études complémentaires de cancérologie, soit d'un médecin spécialiste compétent en cancérologie.

**Microbiologique :** Le contrôle microbiologique inclut le contrôle bactériologique, le contrôle virologique ainsi que le contrôle des mycoplasmes et des levures.

**Patient, receveur :** Personne qui, au cours de son traitement, reçoit un produit cellulaire prélevé sur lui-même ou sur un donneur.

**Péremption :** Date au-delà de laquelle les qualités du produit cellulaire sont considérées comme impropres à son utilisation.

**Personne habilitée :** Personne autorisée à accomplir une tâche requise ; elle doit disposer des compétences et des moyens nécessaires pour s'acquitter efficacement de sa tâche.

**Personne qualifiée :** Une personne est dite qualifiée lorsqu'elle possède la formation et les qualités lui apportant les connaissances indispensables et la maîtrise des techniques qu'elle doit mettre en œuvre.

**Poche de conditionnement :** Poche en matière plastique dans laquelle est placé un produit cellulaire. Cette poche résiste aux contraintes du prélèvement, des transformations, de la conservation et du transport.

**Procédure écrite :** Document décrivant, selon un plan logique, de façon cohérente et détaillée, les opérations à effectuer, les mesures à prendre, les étapes et les moyens techniques à mettre en œuvre et la documentation à utiliser, afin d'assurer de manière reproductible le prélèvement, les transformations et les contrôles des produits cellulaires.

**Produit thérapeutique annexe :** Tout produit, à l'exception des dispositifs médicaux (article L. 665-3 du code de la santé publique), entrant en contact avec des cellules au cours de leur conservation, de leur préparation, de leur transformation, de leur conditionnement ou de leur transport, avant leur utilisation thérapeutique chez l'homme.

**Produit cellulaire :** Ensemble de cellules qui résulte du prélèvement en vue de greffe ou d'administration ; les opérations qu'il peut subir sont le transport, la transformation et la conservation.

**Produit cellulaire final :** Ensemble de cellules, dont les proportions relatives, le milieu environnant et les caractéristiques thérapeutiques répondent aux spécifications, et qui constitue un produit validé destiné à être greffé ou administré.

**Produit cellulaire intermédiaire :** Ensemble de cellules en cours de transformation qui ne constitue pas un produit validé destiné à être greffé ou administré.

**Purge chimique :** Elle consiste à éliminer des cellules tumorales résiduelles contaminant le produit cellulaire par des agents pharmacologiques cytotoxiques d'origine chimique.

**Qualification d'un équipement :** Opération destinée à démontrer qu'un équipement fonctionne correctement et aboutit au résultat attendu. Le concept de validation est parfois élargi pour comprendre celui de qualification.

**Quarantaine :** Situation des matières premières, des articles de conditionnement, des produits cellulaires prélevés, en cours de transformation ou prêts à être greffés ou administrés, placés en attente d'une décision d'utilisation.

**Salle propre :** C'est une enceinte à empoussiérage contrôlé de dimensions telles qu'un ou plusieurs opérateurs puissent s'y tenir, et où la teneur en poussières ne dépasse pas la limite supérieure de la classe 4 000 000. L'air y circule en écoulement parfaitement turbulent.

**Sas :** Espace clos, muni de deux ou plusieurs portes, placé entre deux ou plusieurs pièces (par exemple de différentes classes d'environnement), afin de maîtriser le flux d'air entre ces pièces lors des entrées et des sorties. Un sas peut être prévu et utilisé soit pour le personnel, soit pour les produits.

**Spécification :** Description détaillée des impératifs auxquels un produit cellulaire et une matière première, un matériel doivent répondre. Elle sert de référence aux contrôles.

**Standards :** Spécifications, exigences et procédures applicables au patient ou au donneur, au prélèvement et aux transformations d'un produit cellulaire. Celles-ci sont conformes à des normes préétablies soit par la réglementation en vigueur, soit par des conférences de consensus organisées par les sociétés savantes concernées.

**Stérilité :** La stérilité est l'absence de tout organisme vivant. Les conditions de l'essai de stérilité sont décrites dans la pharmacopée.

**Stockage :** Maintien des cellules dans des conditions spécifiées pour leur conservation pendant une durée déterminée.

**Substance contaminante :** Toute substance d'origine biologique ou chimique présente dans le produit fini et ayant pour origine les matières premières ou les produits introduits lors du procédé, du prélèvement au produit fini ou dû à l'environnement.

**Système d'information :** Ensemble destiné à assurer le recueil, le stockage, le traitement, la transmission, l'archivage, la traçabilité des informations produites, utilisées ou transmises, pour répondre aux objectifs de l'unité d'activité et au cadre réglementaire.

**Traçabilité :** Ensemble des informations et des mesures prises pour suivre et retrouver rapidement chacune des étapes allant de l'examen clinique de la personne prélevée à l'utilisation thérapeutique du produit cellulaire, en passant par le prélèvement, la transformation, la conservation, le transport, la distribution et la dispensation à un patient. Elle permet d'établir un lien entre la personne prélevée et le ou les receveurs, y compris en situation autologue. Elle est établie à partir d'une codification préservant, en situation allogénique non apparentée, l'anonymat des personnes.

**Transformation du produit cellulaire :** Variation de la quantité respective des populations cellulaires composant le produit depuis le prélèvement jusqu'à la greffe ou l'administration. Il peut s'agir, notamment, d'enrichissement en cellules mononucléées, de sélection ou de tri de certains types de cellules, de mise en condition du produit cellulaire de manière à favoriser la multiplication de certaines cellules.

**Unité :** Ensemble de ressources en personnel et matériel localisé dans un établissement de santé ou un établissement de transfusion sanguine ou un organisme. Son activité peut concerner le prélèvement, les transformations ou le contrôle des produits cellulaires. Les locaux d'une unité peuvent comporter plusieurs zones.

**Validation :** Etablissement de la preuve que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout procédé, procédure, matériel ou matière première, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés et les spécifications fixées.

**Zone d'atmosphère contrôlée :** Zone dont le contrôle de la contamination particulaire et microbienne dans l'environnement est définie et qui est construite et utilisée de façon à réduire l'introduction, la multiplication ou la persistance de substances contaminantes.

## I. - DISPOSITIONS COMMUNES

Ces dispositions communes s'appliquent aux étapes de prélèvement de transport, de transformations et aux contrôles de la qualité du produit cellulaire.

Dans le silence des dispositions particulières, ce sont les dispositions communes qui s'appliquent ; en cas de contradiction entre les dispositions communes et une disposition du document particulier, les obligations du document particulier s'appliquent.

### 1. Gestion de la qualité

La réalisation de l'objectif de qualité requiert la participation et l'engagement du personnel dans les différentes unités et à tous les niveaux de l'établissement, y compris de sa direction qui en assure la responsabilité globale. Pour atteindre plus sûrement cet objectif, l'établissement doit posséder un système d'assurance de la qualité bien conçu, correctement mis en œuvre et effectivement contrôlé qui intègre le concept des bonnes pratiques. Ce système est placé sous la responsabilité d'une personne nommément désignée, qui établit un rapport annuel. Ce système doit bénéficier d'une documentation complète. Chaque poste du système d'assurance de la qualité est doté de personnel compétent et en nombre suffisant. Les locaux, le matériel et les installations doivent convenir à leur usage.

#### 1.1. Assurance de la qualité

Les concepts d'assurance de la qualité, de bonnes pratiques de prélèvement, de transformation des produits cellulaires et de contrôle de la qualité sont intriqués. Ils sont décrits ci-après en vue d'insister sur leurs relations réciproques et sur leur importance fondamentale dans le prélèvement, la transformation des produits cellulaires et le contrôle des produits et cellules greffés, injectés ou administrés.

L'assurance de la qualité représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les produits cellulaires sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. L'assurance de la qualité comprend donc ces bonnes pratiques mais également d'autres éléments qui ne relèvent pas de ce document.

Un système d'assurance de la qualité approprié au prélèvement et à la transformation du produit cellulaire, et dont la mise en œuvre est placée sous la responsabilité de la direction, doit pouvoir garantir que :

- les produits cellulaires sont prélevés et transformés en tenant compte des bonnes pratiques de prélèvement et de transformation et des bonnes pratiques de laboratoire ;
- les opérations de prélèvement, de transformation et de contrôle sont clairement décrites dans des procédures adaptées et dans le respect des bonnes pratiques ;

- les responsabilités de chacun des intervenants aux différents stades du processus sont définies ;
- des dispositions sont prises pour que le prélèvement des produits cellulaires et la fabrication, l'approvisionnement des matières premières et des articles de conditionnement soient corrects ;
- tous les contrôles nécessaires des produits intermédiaires ont bien été réalisés, de même que tous les contrôles en cours de prélèvement et de transformation du produit et toutes les validations ;
- le produit fini a bien été convenablement transformé et contrôlé selon les procédures définies ;
- des dispositions satisfaisantes sont prises pour garantir dans la mesure du possible que la conservation et le transport des produits cellulaires se font dans des conditions telles que leur qualité soit préservée pendant la période située avant le jour et l'heure de leur greffe ou de leur administration ;
- une procédure d'auto-inspection existe et des audits de la qualité évaluent régulièrement l'efficacité et l'application du système d'assurance de la qualité.

### 1.2. Les bonnes pratiques

Elles constituent un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits cellulaires destinés à être greffés ou administrés ont été prélevés, transformés et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par les protocoles thérapeutiques.

Les bonnes pratiques s'appliquent à la fois à toutes les étapes qui précèdent l'obtention du produit cellulaire final et au contrôle de la qualité. Les exigences de base de ces bonnes pratiques sont les suivantes :

- tout procédé de prélèvement et de transformation du produit cellulaire est clairement défini et revu systématiquement à la lumière de l'expérience ; il doit être démontré que le procédé est capable de produire de façon répétée des produits cellulaires répondant à leurs spécifications ;
- les étapes critiques de ces actes ainsi que toutes leurs modifications ultérieures sont validées ;
- tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des bonnes pratiques sont fournis, y compris :
  - a) Un personnel qualifié et formé de façon appropriée ;
  - b) Des locaux adaptés et suffisamment spacieux ;
  - c) Du matériel et des services adéquats ;
  - d) Des produits, récipients et étiquettes corrects ;
  - e) Des procédures et instructions approuvées ;
  - f) Un stockage et des moyens de transport appropriés ;
- les instructions et les procédures sont rédigées dans un style approprié et utilisant un vocabulaire clair et sans ambiguïté, particulièrement adapté aux moyens fournis ;
- les opérateurs reçoivent une formation afin de mettre en œuvre les procédures ;
- des relevés sont établis manuellement ou avec des appareils d'enregistrement, pendant tous les actes du prélèvement au produit cellulaire fini ; ils prouvent que toutes les étapes requises par les procédures ont effectivement été suivies et que qualitativement et quantitativement le produit cellulaire obtenu est conforme à des spécifications. Toute déviation significative est enregistrée de façon détaillée et examinée ;
- des dossiers relatifs au prélèvement, à la transformation du produit et à son attribution sont établis en vue de retracer l'historique complet de chaque produit ; ils sont rédigés de façon claire et archivés ;
- les conditions du transport des produits cellulaires doivent permettre de préserver leur qualité ;
- un système de vigilance est organisé pour le cas où un effet indésirable ou inattendu serait décrit après greffe, injection ou administration ou au cours de cet acte ;
- les effets indésirables ou inattendus décrits sont examinés, les causes recherchées et les mesures appropriées prises, non seulement en ce qui concerne le produit cellulaire lui-même mais également en vue de prévenir le renouvellement de ces incidents.

### 1.3. Contrôle de la qualité

Le contrôle de la qualité fait partie des bonnes pratiques. Il concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et d'attribution. Ces procédures garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées, que les matières premières et les articles de conditionnement ont subi des contrôles à réception et que les produits cellulaires ne peuvent pas être attribués, en vue de

greffe ou d'administration, sans que leur qualité ait été jugée satisfaisante. La fonction contrôle de qualité des produits cellulaires est identifiée et séparée des fonctions de transformation (cf. IV).

Les exigences fondamentales du contrôle de la qualité sont les suivantes :

- des installations adéquates, du personnel formé et des procédures agréées sont disponibles pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse des matières premières, des articles de conditionnement, des produits cellulaires prélevés, des produits intermédiaires, finis et, le cas échéant, pour la surveillance des paramètres de l'environnement en ce qui concerne les bonnes pratiques de transformation du produit ;
- des échantillons de matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, finis sont prélevés, selon des méthodes approuvées, par le personnel du contrôle de la qualité ;
- les méthodes de contrôle sont validées ;
- des relevés sont établis manuellement ou par des appareils d'enregistrement ; ils prouvent que les procédures requises pour l'échantillonnage, le contrôle et l'analyse sont effectivement appliquées. Toutes les déviations sont enregistrées de façon détaillée et examinées ;
- les produits cellulaires finis contiennent en nombre et en qualité les cellules prévues par leurs spécifications et sont contenus dans des emballages corrects et étiquetés ;
- des relevés sont établis à partir des résultats des contrôles des matières premières, des articles de conditionnement, des produits cellulaires intermédiaires et finis en vue d'être comparés aux spécifications.

L'évaluation du produit comporte un examen et une revue critique des documents de prélèvement et de transformation, ainsi qu'une estimation concernant les déviations par rapport aux procédures établies ;

- aucun produit cellulaire n'est attribué avant que le responsable des transformations n'ait certifié qu'il répond aux spécifications préétablies ;
- des échantillons de référence des matières premières et des produits cellulaires sont conservés en quantité suffisante pour permettre un contrôle ultérieur si nécessaire.

### 1.4. Gestion des anomalies

En cas d'anomalie lors du prélèvement et des transformations du produit cellulaire, la fréquence des contrôles doit être adaptée ; la persistance de l'anomalie impose une révision analytique des paramètres de ces actes. Cette révision peut aller jusqu'à une nouvelle validation complète du procédé.

Les résultats et leur analyse font l'objet d'une information commentée régulièrement auprès du personnel concerné, dans un délai d'autant plus court qu'une déviation importante a été observée.

Un bilan des résultats du suivi de la qualité est effectué et fait l'objet d'une diffusion large sous diverses formes, de telle sorte que ces informations soient aisément disponibles.

Le personnel de l'unité de prélèvement et de transformation du produit cellulaire se trouve ainsi impliqué dans l'ensemble du suivi de la qualité des actes et de leur amélioration.

La responsabilité de la mise en place des actions correctives incombe de façon conjointe aux responsables du prélèvement, des transformations du produit cellulaire et du contrôle de la qualité.

Les mesures correctives jugées nécessaires ne sont mises en œuvre qu'après une information des personnes responsables des activités concernées par ces mesures. Une analyse avec ces mêmes personnes des conséquences éventuelles des mesures envisagées est réalisée.

L'application d'éventuelles mesures correctives et l'évaluation de leurs résultats font l'objet d'un suivi précis.

## 2. Personnel

La mise en place et le maintien du système d'assurance de la qualité satisfaisant reposent sur l'ensemble du personnel. Le personnel doit être qualifié et en nombre adapté au fonctionnement de l'unité, au volume d'activité, au matériel et aux méthodes utilisés.

Le personnel remplaçant possède les qualifications et la formation adéquates.

Un organigramme de l'unité doit être établi et, pour chaque poste, une définition des fonctions et responsabilités doit être donnée.

Tous les membres du personnel doivent être conscients des principes de bonnes pratiques qui les concernent.

### 2.1. Fonctions

Le personnel de l'unité est placé sous la responsabilité d'un médecin ou d'un pharmacien ou, pour l'unité de transformation, du

titulaire d'une habilitation à diriger des recherches et d'un doctorat des sciences de la vie et de la santé ou d'un doctorat d'Etat, dans le domaine scientifique, admis en équivalence à l'habilitation à diriger des recherches. Le responsable de l'unité est investi de l'autorité nécessaire pour exercer ses fonctions précisées dans les chapitres spécifiques des bonnes pratiques. La responsabilité du système d'assurance de la qualité est assurée par une personne qualifiée distincte du ou des responsables d'unité.

L'organisation fonctionnelle doit être établie pour l'ensemble du personnel. Pour chaque activité, les membres du personnel doivent avoir leurs tâches spécifiques détaillées dans des fiches de définition de fonctions ; ils doivent être investis de l'autorité nécessaire pour les exercer.

Il ne doit pas y avoir de lacune ou de double emploi inexplicite dans les responsabilités du personnel concerné par l'application des bonnes pratiques.

Les activités sont coordonnées entre les différentes unités concernées.

Pour chaque unité, le responsable s'assure du respect des règles techniques, éthiques et administratives de l'activité ainsi que de la sécurité sanitaire liée à celle-ci. Il est responsable notamment :

- de l'organisation générale de l'unité et des validations techniques nécessaires ;
- de la mise en place et du respect des bonnes pratiques et des procédures, et notamment des règles d'hygiène et de sécurité ;
- de la rédaction du rapport d'activité annuel, avec description du personnel impliqué et des ressources matérielles ;
- des relations avec les autres partenaires de l'ensemble du processus thérapeutique ;
- des relations avec les sociétés savantes concernées.

Il participe à :

- l'information et la formation du personnel ;
- l'établissement des fiches de fonction ;
- relations avec les autorités sanitaires ;
- relations avec les fournisseurs ;
- la gestion et l'évaluation des besoins en personnel et en matériel.

Il doit se tenir informé et participer régulièrement aux développements technologiques afin d'améliorer les performances de son activité.

L'ensemble du personnel doit garder un regard critique sur le travail et les conditions dans lesquelles il l'effectue. Il propose toute modification susceptible d'améliorer les performances, la qualité et les conditions d'exécution. Il participe au suivi des évolutions technologiques liées aux activités de l'unité.

Le secret professionnel s'applique à l'ensemble du personnel et concerne toute donnée individuelle, notamment les résultats des examens inclus dans les dossiers et les données d'identification. En situation allogénique non apparentée, le respect de l'anonymat doit être une priorité et être observé à toutes les étapes.

Les différents responsables des unités de prélèvement, de transformation et de contrôle de qualité des produits cellulaires peuvent partager ou exercer en commun certaines tâches en rapport avec la qualité.

Les fonctions du responsable, outre ces fonctions générales, sont définies plus en détail dans chaque chapitre développé à propos du prélèvement, de la transformation du produit cellulaire ou du contrôle de qualité.

## 2.2. Qualifications. - Formation

### 2.2.1. Qualifications

Il convient de définir le niveau de qualification en fonction des postes et des tâches à effectuer. Il y a lieu également de prendre en considération les compétences acquises.

### 2.2.2. Formation

La formation a pour objectif de répondre aux besoins de qualification et d'actualisation des connaissances du personnel.

Le personnel doit recevoir, initialement puis de façon régulière, une formation comprenant les aspects théoriques et pratiques correspondant aux bonnes pratiques.

Les aspects théoriques doivent comporter des notions générales sur les produits cellulaires concernés et les cellules qui les composent, des règles de base de qualité et de sécurité des prélèvements tout au long de la chaîne thérapeutique et des règles d'utilisation des produits, y compris dans ses aspects éthiques, juridiques et administratifs.

La formation comporte un enseignement, adapté aux connaissances globales requises pour la compréhension et la maîtrise des techniques utilisées, notamment pour le personnel nouvellement recruté.

En particulier, la formation doit comporter l'acquisition des données :

- sur l'hygiène et la sécurité, établies et adaptées aux différents besoins, notamment sur les règles à appliquer dans les zones à atmosphère contrôlée et sur les risques de contamination inhérents à ce genre de manipulations ;
- sur les démarches d'assurance qualité ;
- sur les produits cellulaires pris en charge du prélèvement à la greffe ou l'administration ;
- sur l'informatique, en fonction de la place de cet outil dans l'unité.

Le programme détaillé des connaissances minimales à acquérir doit faire l'objet d'un document écrit, permettant de définir les compléments de formation théorique et pratique nécessaires avant toute prise de fonction ainsi que l'établissement d'un plan de formation continue pour l'ensemble du personnel.

L'efficacité pratique de cette formation doit être périodiquement évaluée. Les procès-verbaux des séances de formation doivent être archivés.

## 2.3. Hygiène et sécurité

Tout membre du personnel doit subir une visite médicale lors de l'embauche. Après cette première visite, d'autres doivent être pratiquées en fonction du type de travail et de l'état de santé du personnel. Il est de la responsabilité du directeur de l'établissement ou de l'organisme de prévoir des instructions qui garantissent que toute affection pouvant avoir de l'importance lui soit signalée au regard de la sécurité du personnel et des produits manipulés. Notamment, il convient de prendre les dispositions nécessaires en vue d'éviter qu'une personne souffrant d'une maladie contagieuse ou présentant des plaies non recouvertes soit employée au prélèvement et aux transformations des produits.

Des documents définissent les procédures retenues pour assurer l'hygiène et la sécurité ; les procédures sont adaptées aux activités pratiquées et tiennent compte des recommandations relatives au respect des précautions générales d'hygiène ou précautions « standard » décrites dans l'annexe II de la circulaire DGS/DH du 20 avril 1998 relative à la prévention de la transmission d'agents infectieux véhiculés par le sang ou les liquides biologiques lors des soins dans les établissements de santé. Ces procédures concernent notamment la santé, l'hygiène et l'habillement du personnel ou de toute personne pénétrant dans les zones où sont réalisées les activités.

Le port de la blouse est obligatoire et celui des bijoux proscrit lors des manipulations de produits cellulaires.

Le contact direct entre les mains de l'opérateur et les produits non protégés doit être évité, de même qu'avec les éléments du matériel qui entrent en contact avec les produits.

Les gants à usage unique doivent être mis à disposition du personnel prélevant et manipulant les contenants primaires de produits cellulaires et les échantillons. L'obligation du port des gants est définie dans des procédures.

Pour le personnel, il est interdit de boire, de manger et de fumer dans les zones de prélèvement, de transformations, et dans les laboratoires de contrôle de la qualité ainsi que de déposer des denrées alimentaires dans les réfrigérateurs des unités.

Les procédures sont transmises au comité d'hygiène et de sécurité et des conditions de travail de l'établissement concerné et au comité de lutte contre les infections nosocomiales dans l'établissement de santé public.

## 3. Locaux

Les locaux doivent répondre à des exigences élémentaires pour la santé et la sécurité des personnes et des produits cellulaires.

Les locaux doivent être adaptés aux opérations à effectuer. Leur conception, leur plan, leur agencement et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques de confusions ou d'erreurs liées aux activités. Ils doivent être clairement identifiés et signalés.

Les locaux sont disposés de préférence selon l'ordre logique des opérations effectuées et selon les niveaux de propreté requise. Ils sont conçus de manière à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations, les dépôts de poussière et de salissure, et, de façon plus générale, toute atteinte à la qualité du prélèvement et du produit cellulaire manipulé. Ces actes sont pratiqués selon des procédures détaillées. Les réparations et l'entretien ne doivent présenter aucun risque pour la qualité des actes techniques à réaliser. L'éclairage, la température, l'humidité et la ventilation doivent être adaptés aux activités. La présence de végétaux d'ornement est proscrite dans les unités de prélèvement, les laboratoires de transformations et de contrôle de la qualité.

Ces locaux font l'objet d'une qualification. Pour cela, chaque lieu d'activité doit faire l'objet de la rédaction d'une fiche descriptive de l'installation établie sous la direction du responsable de l'unité qui

doit la réactualiser en cas de modification et selon un rythme prévu de révision des procédures. Les locaux des unités de prélèvement, de transformations des produits cellulaires et de contrôle de qualité sont séparés les uns des autres.

#### 4. Matériel

##### 4.1. Généralités

Le matériel doit répondre aux normes de sécurité et de protection du personnel. Le matériel doit être installé de façon à éviter tout risque d'erreur ou de contamination.

Chaque appareil doit faire l'objet d'une maintenance. Une personne de l'unité est chargée du suivi de cette maintenance. Toute opération de maintenance réalisée en sous-traitance doit faire l'objet d'un contrat écrit.

Le matériel doit être conçu de façon à permettre un nettoyage fiable et minutieux. Il doit être nettoyé selon des procédures détaillées. Le matériel de lavage et de nettoyage doit être choisi et utilisé de façon à ne pas être une source de contamination.

Les surfaces en contact avec les produits ne doivent pas réagir avec ceux-ci, ni les absorber, ni libérer d'impuretés, dans la mesure où la sécurité des personnes et la qualité des produits pourraient en être affectées.

Les canalisations d'eau distillée ou désionisée et, lorsque cela s'avère nécessaire, les autres conduites d'eau doivent être décontaminées conformément à des procédures écrites ; celles-ci doivent préciser le seuil d'action en matière de contamination microbienne ainsi que les mesures à prendre.

Les opérations de réparation et d'entretien du matériel ne doivent présenter aucun risque pour le déroulement et la qualité des opérations à effectuer.

Le matériel défectueux doit être retiré de la zone d'activité ou étiqueté en tant que tel en attente de réparation ou d'évacuation.

##### 4.2. Qualification

Le matériel fait l'objet d'un cahier des charges préalable établi par l'utilisateur précisant :

- la destination du matériel et sa justification ;
- les exigences de l'utilisateur ;
- la durée et les conditions de garantie du constructeur ;
- les conditions d'installation telles que l'alimentation en eau, l'électricité, l'environnement et la température ;
- la fréquence et les différents contrôles à réaliser pour la maintenance ;
- la formation nécessaire lors de la mise en service.

Le matériel doit faire l'objet d'une qualification selon un protocole écrit.

La qualification du matériel consiste à démontrer qu'il fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus. Ainsi, elle consiste à vérifier que le matériel répond au cahier des charges de l'établissement et aux spécifications du fournisseur. Elle est obligatoire dans deux circonstances :

- lors de l'installation d'un nouvel équipement ;
- après toute réparation ou adaptation pouvant modifier le fonctionnement ou la destination du matériel.

##### 4.3. Utilisation

Pour chaque matériel, une fiche technique doit être établie précisant notamment :

- le nom, le type et le numéro de série ou de référence de l'appareil ;
- la date d'achat, la date de qualification et la date de mise en service ;
- le nom et la référence du fabricant ;
- la référence du service de maintenance ;
- le mode et les précautions d'emploi ;
- les conditions de sécurité ;
- la procédure ou la référence à une procédure en cas de panne.

##### 4.4. Maintenance

La personne responsable du suivi de la maintenance des matériels s'assure que les contrôles de qualité sont effectués périodiquement en fonction des obligations du constructeur et de l'utilisateur du matériel. Elle alerte le responsable de la qualité en cas d'anomalies relatives à la qualité ou à la périodicité des contrôles.

Elle assure la gestion des documents de maintenance qui comportent notamment : le cahier des charges, le compte rendu de qualification, la définition des validations pour chaque matériel, les

résultats des analyses de validation, la conclusion précisant les conditions d'utilisation du matériel et montrant que celui-ci correspond à l'usage pour lequel il est prévu.

En dehors des opérations régulières de maintenance, toutes les interventions doivent faire l'objet d'un compte rendu technique daté et signé. Il justifie l'intervention et décrit le type d'anomalies de fonctionnement constatées, ainsi que les actions correctives mises en œuvre.

Lorsque les opérations de maintenance révèlent une anomalie, il convient d'en apprécier les conséquences éventuelles sur la validité des résultats antérieurs afin de prendre les mesures qui s'imposent notamment vis-à-vis des donneurs, des patients et des produits cellulaires prélevés, transformés et conservés.

Ce document, daté, signé par le responsable de l'activité, doit être classé dans l'unité.

##### 4.5. Contrôles

###### 4.5.1. Contrôles réalisés par le personnel de l'unité nommément désigné et responsable

Le matériel doit être entretenu, étalonné et calibré à intervalles de temps réguliers, en fonction du type d'appareil. Ce contrôle est périodique.

Les vérifications à effectuer et leur périodicité sont détaillées sur une fiche de maintenance, placée près de chaque appareil et donnant en particulier les renseignements suivants :

- le nom, le type, la marque et le numéro de référence ou le numéro de série de l'appareil ;
- les conditions d'entretien et de nettoyage ou leurs références à une procédure ;
- les procédures de calibrage et d'étalonnage à effectuer et leurs fréquences.

Les fiches techniques peuvent prendre la forme de tableaux d'opérations réalisées ou à réaliser.

###### 4.5.2. Contrôles réalisés par des agents extérieurs à l'unité

Certains contrôles de qualité demandent une plus grande technicité et doivent être pris en charge par un personnel qualifié et spécialisé pour ce type de matériel.

Un programme de maintenance doit être établi, il doit mentionner :

- le nom du responsable de la maintenance ou de la société assurant la maintenance ;
- le type de vérification ou d'étalonnage à effectuer ;
- la périodicité des interventions et des vérifications ;
- la procédure pour appeler cet agent extérieur ;
- la procédure pour réceptionner les opérations réalisées.

L'ensemble de ces items sont précisés sur la fiche technique.

##### 5. Devenir des produits présentant une anomalie et élimination des déchets

En cas de non-conformité du produit cellulaire notamment pour quantité prélevée insuffisante, présence de caillots, choc ou manipulation risquant de mettre en jeu l'étanchéité du conditionnement primaire, la décision de non-attribution du produit est une décision prise en concertation entre le médecin responsable du prélèvement, le médecin responsable du patient receveur et le responsable de l'unité de transformation.

Les déchets générés par les activités doivent être séparés et suivre des circuits différents :

Les déchets potentiellement contaminés sont placés dans des récipients scellés et étanches destinés à l'incinération. Pour les liquides, le récipient doit au préalable renfermer un antiseptique. Le ramassage et l'élimination de ces déchets doivent suivre un circuit permettant à l'établissement dans lequel se trouve l'unité qui a généré ces déchets de justifier de la quantité, de la date et du lieu de l'incinération par un procédé agréé.

Des procédures écrites précisent la fréquence de départ des déchets à l'incinérateur, le lieu et la description du lieu de stockage de ces déchets en attente de leur acheminement ainsi que les conditions d'acheminement en fonction, notamment, du degré de contamination et de la nature du produit à éliminer.

Les déchets ménagers sont placés dans des récipients qui sont acheminés selon les circuits d'élimination des ordures ménagères.

La classification en déchets ménagers et déchets potentiellement contaminés liquides/solides est définie dans une procédure établie par le responsable de l'unité et révisée périodiquement.

## 6. Transport

Le transport des produits cellulaires à usage thérapeutique obéit à des règles générales et s'établit selon des circuits clairement définis correspondant aux caractéristiques de chaque produit.

Il nécessite que des précautions soient prises pour garantir la sécurité et la qualité des produits ainsi que la protection des personnels qui transportent ces produits.

Il est détaillé dans un document écrit. Lorsqu'il est fait appel à des organismes de transport, un contrat écrit est établi.

### 6.1. Règles générales

#### 6.1.1. Conditions de transport

Le choix du mode de transport se fait selon des critères de sécurité et de respect des conditions de conservation.

Les conditions de transport assurent les conditions de sécurité et de traçabilité du produit cellulaire.

La sécurité des personnes intervenantes est assurée ; celles-ci sont informées des caractéristiques du produit cellulaire transporté.

#### 6.1.2. Durée de transport

La durée de transport est adaptée au produit cellulaire et à ses caractéristiques afin d'en garantir la qualité.

#### 6.1.3. Récipients

Les récipients de transport sont adaptés et qualifiés. Le contenant du produit cellulaire est hermétique, quels que soient le mode de transport, sa durée et sa distance.

Lorsque les contenants sont des poches, les tubulures sont scellées afin de garantir l'absence de perte de produit et de contamination microbiologique.

Le produit cellulaire n'est pas soumis aux détecteurs utilisant les rayons X.

Le contrôle de la température de transport fait l'objet, au préalable, d'une validation et tient compte des possibles variations climatiques. Lorsqu'il est techniquement possible, un enregistrement de température est recommandé.

#### 6.1.4. Circuits

Le transport des produits cellulaires s'établit selon des circuits validés qui assurent la sécurité du produit cellulaire. L'information des différents intervenants concerne, notamment, la conduite à tenir en cas de rupture du conditionnement et de contact avec un produit d'origine biologique.

#### 6.1.5. Etiquetage

L'étiquetage apposé sur le conditionnement extérieur du produit cellulaire doit comporter les informations nécessaires au suivi et à la traçabilité, conformément à la réglementation en vigueur, et notamment :

- la mention « produit cellulaire d'origine humaine à usage thérapeutique » ;
- la nature, la description et les caractéristiques précises du produit, notamment le nombre d'unités transportées ;
- un numéro d'identification de la personne prélevée ;
- le lieu et la date du prélèvement et des transformations ;
- la date de péremption ;
- le nom et les coordonnées précises de l'expéditeur et du destinataire ;
- la température de transport ;
- une signalisation adéquate pour les colis contenant des récipients fragiles ou des matières liquides.

### 6.2. Transport des produits cellulaires entre deux unités

#### 6.2.1. Organisation du circuit

L'ensemble du circuit est validé. Cette validation inclut le choix du transporteur, l'information des personnes intervenantes, l'étiquetage du produit et de son emballage.

#### 6.2.2. Mode de transport

Les équipements de transport choisis sont qualifiés.

Les conditions de transport sont définies par un cahier des charges auquel le transporteur est soumis par contrat ou par une procédure s'il appartient à l'organisme de conservation ou à l'établissement destinataire du produit à greffer ou administrer.

Dans le cahier des charges du transporteur doivent être décrites les conditions dans lesquelles les produits cellulaires doivent être transportés, les modalités de réception par le destinataire ainsi que la procédure prévue au cas où les produits cellulaires ne seraient pas distribués (cf. fiche technique de l'EFG relative aux conditions de transport).

#### 6.2.3. Emballage

L'emballage des produits cellulaires et des échantillons est obligatoire. Il comprend un emballage intérieur (conditionnement primaire) et un emballage extérieur (conditionnement extérieur).

Le conditionnement primaire garantit les conditions de conservation du produit cellulaire et des échantillons biologiques conformément aux contraintes imposées par les chaînes de température. Il peut s'agir du tube lui-même, dès lors qu'il est bouché de façon étanche, pour les échantillons de qualification biologique, ou de la poche elle-même, pour les produits cellulaires avant ou après qualification.

Le conditionnement extérieur est le récipient de transport. Il est thermo-isolant, composé de matériau adéquat pour protéger le produit cellulaire des chocs, des risques d'écrasement, des changements de température, et autres incidents qui peuvent se produire pendant le transport. La taille du récipient de transport doit être adaptée au volume du produit à transporter et conforme aux spécifications du transporteur éventuel. Une protection intermédiaire propre, imperméable, éventuellement multiple peut assurer la séparation entre le récipient de transport et le conditionnement primaire mettant ainsi le produit cellulaire ou l'échantillon biologique à l'abri des chocs.

Le récipient de transport est étiqueté conformément au point 6.1.5.

#### 6.2.4. Documents accompagnant le transport

##### 6.2.4.1. Fiche de transport

Elle a pour but d'assurer le suivi entre les deux unités et de garantir la traçabilité du produit.

Elle doit mentionner la dénomination biologique courante du produit cellulaire ou la mention « produit biologique » ainsi que les conditions de conservation en température adaptées à la nature du produit.

Elle identifie les personnes intervenant au départ et à l'arrivée. Elle comporte l'identité du transporteur.

Elle mentionne les horaires de prise en charge et de décharge du produit cellulaire, les différentes étapes du transport, ainsi que tout retard ou incident intervenus pendant le transport.

A l'arrivée au site receveur, l'intégrité du matériel de transport est vérifiée, ainsi que son contenu en matériel réfrigérant et le respect des conditions de transport.

Les personnes intervenant dans le transport remettent en main propre le produit emballé à une personne désignée sur la fiche de transport. Elle est chargée d'assurer la fin de l'acheminement dans de bonnes conditions ou de réceptionner le produit cellulaire pour l'étape ultérieure de transformation, stockage, greffe ou administration.

##### 6.2.4.2. Consignes en cas d'incident

En prévision de tout accident ou incident pouvant survenir au cours du transport, il doit être remis au conducteur des consignes concises et claires.

Ces consignes doivent comporter les coordonnées, nom, adresse et téléphone de l'expéditeur ou du service de sécurité à alerter si nécessaire.

Ces consignes sont remises au transporteur au plus tard au moment où l'ordre de départ est donné, de manière à lui permettre de prendre toutes les dispositions afin que le personnel intéressé prenne connaissance de ces consignes et soit à même de les appliquer convenablement (cf. fiche technique de l'EFG).

#### 6.2.5. Maintien de la température

##### 6.2.5.1. Produits cellulaires non congelés

La température durant le transport est maintenue à la température indiquée par l'unité destinataire.

Si l'on utilise des éléments réfrigérants, ils sont impérativement isolés d'un contact direct avec le conditionnement primaire du produit cellulaire.

##### 6.2.5.2. Produits cellulaires congelés

Ils sont transportés dans un récipient spécifique permettant une autonomie suffisante, égale à la durée estimée du transport augmentée d'un délai de sécurité de quarante-huit heures au moins, quelle que soit la température de transport.

Si des produits cellulaires congelés à des températures inférieures à  $-80^{\circ}\text{C}$  sont transportés dans de la glace carbonique, celle-ci est séparée du conditionnement primaire du produit cellulaire par une enveloppe protectrice. La glace carbonique est en quantité suffisante pour assurer un transport de durée deux fois supérieure à celle estimée au départ.

### 6.3. Transport de produits cellulaires à l'intérieur d'un même établissement

Les conditions de transport des produits cellulaires congelés ou non congelés assurent l'intégrité, la sécurité et la non-contamination microbiologique ainsi que la traçabilité de ces produits. Elles doivent faire l'objet de procédures écrites.

## 7. Documentation et système d'information

### 7.1. Présentation des documents

Une procédure générale décrit la gestion de l'ensemble des documents. Elle précise notamment que :

Les documents doivent être signés et datés par les personnes compétentes et autorisées. Les documents sont clairs et lisibles. Les caractéristiques minima associées à tout document sont :

- titre, nature et objet ;
- date de réalisation et de révision ;
- identité du ou des auteurs qualifiés qui valident et signent les documents ;
- destinataires ;
- lieu(x) de consultation ;
- règles de mise à jour.

Lorsqu'un document a été révisé, l'utilisation par inadvertance de documents périmés ne doit pas être possible. Toute correction apportée à un document doit être signée et datée, la correction permettant la lecture de la mention originale. Le cas échéant, le motif de la correction doit être noté.

Les documents ne doivent pas être manuscrits ; cependant, lorsqu'un document nécessite l'inscription de données, elles peuvent être écrites à la main, mais de façon claire, lisible et indélébile. L'espace réservé à ces données doit être suffisant.

Les documents reproduits doivent être clairs et lisibles et le système de reproduction des documents de travail à partir des originaux doit garantir qu'aucune erreur n'est introduite.

Les relevés doivent être effectués au moment où chaque action est réalisée de telle sorte que toutes les opérations concernant le prélèvement, la transformation, y compris la conservation des produits cellulaires et le contrôle de leur qualité, puissent être reconstituées.

### 7.2. Liste des documents

La liste des documents comprend notamment :

- le rapport annuel d'activité des unités ;
- les documents liés aux matériels, à leur maintenance et leur qualification ;
- les documents liés aux locaux, leur situation, leur nettoyage et leur entretien ;
- les documents liés au personnel, leurs responsabilités, leurs fonctions, leurs qualifications et leur formation ;
- les documents liés aux différentes étapes techniques réalisées pour prélever et transformer les produits cellulaires ;
- les documents liés aux contrôles de qualité et à l'assurance qualité ;
- les documents liés à l'évaluation de l'activité ;
- les documents liés à la traçabilité des produits cellulaires.

Toutes ces données peuvent être enregistrées par des systèmes de traitement électronique. Dans ce cas, les procédures détaillées du fonctionnement du système doivent être disponibles et l'exactitude des enregistrements doit être vérifiée. Le système adopté doit permettre l'accès aux données pendant la période d'archivage.

### 7.3. Traçabilité

Elle repose sur la fiabilité du lien entre le prélèvement d'un produit cellulaire et sa greffe ou son administration au patient dans le respect de l'anonymat s'il s'agit d'un produit provenant d'un donneur non apparenté.

### 7.4. Archivage

Les unités au sein desquelles s'effectuent le prélèvement, les transformations et le contrôle de la qualité archivent tout document retraçant l'historique de toutes les actions effectuées ou programmées concourant à obtenir et garantir la qualité des produits conservés.

Une procédure définit le lieu d'archivage, la durée, la fréquence, la méthode, le support de classement et les personnes autorisées à consulter les archives, conformément à la réglementation en vigueur. Les documents concernant la traçabilité et la sécurité des produits cellulaires sont archivés pendant une durée de quarante ans.

### 7.5. Les données

Elles peuvent être enregistrées par des systèmes de traitement électronique, par photographie ou par d'autres moyens fiables ; dans ces cas, les procédures détaillées du fonctionnement du système doivent être disponibles et l'exactitude des enregistrements doit être vérifiée : le fabricant doit avoir validé le système adopté en prouvant que les données pourront être correctement conservées pendant la période envisagée.

Si les documents sont traités par des systèmes informatisés, seules les personnes autorisées peuvent entrer ou modifier des données dans l'ordinateur et les changements ou suppressions doivent être relevés ; l'accès doit être protégé par des mots de passe ou tout autre moyen et la saisie des données critiques doit être vérifiée indépendamment. Il appartient au directeur de l'établissement de veiller au respect des dispositions législatives et réglementaires en vigueur. Le responsable de l'unité s'assure que la personne prélevée reçoit toute information nécessaire quant aux droits qui lui sont garantis par la loi.

Les dossiers des produits conservés par un système informatique doivent être protégés contre toute perte ou altération de données par un transfert sur bande magnétique, microfilm, papier ou tout autre système.

Il est particulièrement important, pendant toute la durée d'archivage, de pouvoir restituer les données dans un délai convenable et de façon lisible notamment dans le cadre des enquêtes ascendantes de traçabilité. Des procédures d'archivage sont écrites.

## II. - BONNES PRATIQUES DE PRÉLÈVEMENT

Elles s'appliquent aux cellules humaines dont les caractéristiques sont spécifiées ci-après, qu'elles soient destinées à être greffées ou administrées.

Le prélèvement de cellules mononucléées sanguines, le prélèvement de cellules souches hématopoïétiques sanguines et le prélèvement de cellules souches hématopoïétiques issues de sang placentaire peut être réalisé, après autorisation, soit dans des établissements de santé, soit dans des établissements de transfusion sanguine. Le prélèvement de cellules souches hématopoïétiques d'origine médullaire (moelle osseuse) ne peut être réalisé que dans un établissement de santé autorisé à cet effet.

Toutes les conditions de qualité et de sécurité lors du prélèvement doivent être clairement définies dans le cadre de bonnes pratiques de prélèvement, auxquelles devront répondre les établissements de santé et les établissements de transfusion sanguine autorisés à cet effet, afin d'assurer la sécurité de la personne prélevée et la qualité du produit prélevé.

Ces prélèvements sont réalisés après décision prise conjointement par les médecins responsables du patient concerné et de la personne prélevée. Ils s'intègrent dans un processus thérapeutique complexe.

### 1. Prélèvement de cellules mononucléées et de cellules souches hématopoïétiques du sang périphérique

#### 1.1. Personnel

Lorsque le personnel de l'établissement de transfusion sanguine réalise les prélèvements dans l'établissement de santé, une convention entre l'établissement de transfusion sanguine et l'établissement de santé doit en fixer les conditions.

##### 1.1.1. Fonctions

L'équipe de prélèvement comporte au minimum :

- un médecin ;
- un(e) infirmier(ère) diplômé(e) d'Etat ;
- éventuellement, une secrétaire et une personne assurant la collation.

Le prélèvement est fait par un médecin ou sous sa responsabilité. Un médecin doit être présent sur le site de prélèvement.

##### 1.1.1.1. Fonctions et responsabilités du médecin responsable du prélèvement

Entretien, examen médical et prise en compte du bilan biologique en vue de la validation de l'aptitude d'un donneur ou d'un patient à l'aphérèse en concertation avec le médecin responsable de la greffe ou de l'administration.

Prise en compte de la prescription du médecin responsable de la greffe ou de l'administration concernant le nombre et le type de cellules à collecter.

Information, création ou mise à jour du dossier des donneurs ou des patients.

Surveillance technique du déroulement du prélèvement.

Prise en charge des incidents.

Suivi médical du donneur ou du patient à long terme en collaboration avec l'équipe médicale en charge du receveur et rédaction d'un compte rendu médical du prélèvement.

#### 1.1.1.2. Fonctions de l'infirmier(ère) DE

L'infirmier(ère) assure ses fonctions sous la responsabilité du médecin responsable du prélèvement.

Elles consistent à :

- s'assurer de la validation de l'aptitude au prélèvement de la personne qui se présente avant la mise en route du prélèvement grâce à la fiche de données administratives et biologiques la concernant ;
- mettre en place ou brancher des voies de prélèvement et de retour dans les conditions d'asepsie conformes aux procédures s'y rapportant ;
- respecter les procédures de prélèvement ;
- surveiller en permanence le prélèvement et appeler le médecin en cas de difficulté technique ou d'incident médical ;
- enregistrer sur la fiche technique de prélèvement les principaux paramètres techniques et cliniques de l'acte réalisé ;
- administrer des médicaments sur prescription médicale ;
- suivre l'acheminement des échantillons et des produits cellulaires issus de l'acte de prélèvement, de la zone de prélèvement vers les laboratoires de contrôles pour les échantillons et l'unité de transformation pour les produits cellulaires ;
- rassembler les résultats des prélèvements.

La fiche des données administratives et biologiques concernant la personne prélevée et la fiche technique de prélèvement sont des fiches remplies pour chaque acte et dont les données sont nécessaires à l'évaluation et à la maîtrise de la qualité des actes de prélèvement.

### 1.1.2. Qualifications/expérience

#### 1.1.2.1. Médecins

Les médecins de prélèvement doivent exercer la médecine dans l'établissement, soit qu'ils y soient affectés, soit qu'ils soient mis à disposition par convention. L'expérience requise est de 25 cytophères sous la direction d'un médecin qualifié.

#### 1.1.2.2. Infirmiers(ères) diplômés(ées) d'Etat

Seuls les infirmiers(ères) diplômés(ées) d'Etat sont habilités à réaliser les prélèvements de cellules souches hématopoïétiques et de cellules mononucléées sanguines. L'expérience requise est de 25 cytophères sous la direction d'un(e) infirmier(ère) qualifié(e).

#### 1.1.3. Effectif du personnel en fonction du volume et de la nature des activités

Un(e) infirmier(ère) DE peut réaliser au maximum deux prélèvements à la fois, à condition que les lits ou les fauteuils de prélèvement soient dans la même zone et proches l'un de l'autre.

### 1.2. Locaux et matériel

#### 1.2.1. Locaux

Dans un établissement de transfusion sanguine, les locaux réservés aux activités de prélèvement de cellules souches hématopoïétiques et de cellules mononucléées doivent être séparés de ceux réservés aux autres prélèvements d'aphérèse, ou, au moins, les deux types de prélèvement doivent être pratiqués isolément dans le temps. Il convient de pouvoir séparer physiquement ou dans le temps les locaux réservés au prélèvement des patients de ceux réservés au prélèvement des donneurs. Les installations sanitaires pour les patients et les donneurs doivent être distinctes.

Dans un établissement de santé, l'unité de prélèvement doit être individualisée physiquement. Dans le cas où les prélèvements sont réalisés au lit du malade, celui-ci doit être hospitalisé dans une chambre individuelle. L'environnement de ce patient doit respecter les mêmes conditions de sécurité et de qualité lors de la réalisation du prélèvement que lorsque celui-ci est réalisé dans une unité affectée au prélèvement.

Quel que soit le lieu de prélèvement, les installations sanitaires réservées aux patients doivent être conformes à la législation et à la réglementation en vigueur relative notamment à l'agrément des centres de santé. Les locaux doivent être en conformité avec les normes générales des locaux destinés à accueillir le public y compris les patients selon la législation en vigueur. En particulier, il convient de s'assurer de l'accessibilité des locaux à la mobilité des lits de patients et de brancards.

Les locaux doivent comprendre :

- une zone d'accueil ;
- un ou plusieurs bureaux de médecin assurant la confidentialité des entretiens ;
- une zone de prélèvement comportant lits ou fauteuils et des plans de travail ergonomiques ;
- éventuellement, une zone de repos et de collation séparée de la salle de prélèvement ;
- éventuellement, une zone, isolée et ventilée, comportant un lit de repos.

#### 1.2.2. Matériel

Il est indispensable de disposer d'un matériel affecté permettant l'oxygénation, l'aspiration et la ventilation de la personne prélevée en cas d'incident et de pouvoir faire appel à un réanimateur. Pour parer à tout incident susceptible de survenir lors de la pratique de la cytophère, il convient d'informer le réanimateur le plus proche du déroulement de ces actes et de rédiger une procédure validée par le réanimateur, ses collègues et le médecin responsable du prélèvement afin que des moyens de secours appropriés à la nature de ce prélèvement soient prévus et disponibles à tout moment.

Les principes généraux de qualification, d'utilisation et de maintenance du matériel utilisé pour l'aphérèse cellulaire s'appliquent plus particulièrement au « séparateur » de cellules et tout matériel de mesure, d'enregistrement et de contrôle. Ce matériel de séparation des cellules est composé d'un séparateur ou moniteur et d'un dispositif de prélèvement à usage unique.

Le matériel de cytophère doit être marqué CE ou homologué selon la législation en vigueur pour le programme de prélèvement utilisé. Lorsque le matériel utilisé n'est pas marqué CE ou homologué ou est en cours de marquage CE ou d'homologation, les utilisateurs doivent respecter les dispositions du livre II *bis* du code de la santé publique (loi Huriet) relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.

### 1.3. Accueil et sélection des donneurs et des patients

La décision de réaliser des prélèvements de cellules souches hématopoïétiques ou de cellules mononucléées chez un donneur ou un patient est prise par le médecin responsable de la greffe ou de l'administration, au cours d'une consultation médicale.

C'est au cours de cette consultation que le donneur ou le patient est informé, en colloque singulier, des contraintes du prélèvement en particulier celles liées au conditionnement médicamenteux nécessaire à la mobilisation de cellules souches hématopoïétiques. Le donneur doit donner obligatoirement son consentement écrit, y compris pour un prélèvement réalisé dans le cadre des dispositions du livre II *bis* du code de la santé publique (loi Huriet). Il est rappelé que l'administration d'un médicament dans des indications non prévues dans l'autorisation de mise sur le marché ne peut se faire que dans le cadre de cette même loi.

Un document d'information pré-prélèvement (cf. *infra* II-1.6.1) précisant les risques encourus et les conséquences éventuelles du prélèvement est remis au donneur ou au patient par le médecin responsable de la greffe ou de l'administration. Le donneur ou le patient est ensuite adressé au médecin responsable du prélèvement.

#### 1.3.1. Accueil des donneurs ou des patients

L'accueil permet d'établir entre le donneur ou le patient et l'équipe de prélèvement un climat de confiance réciproque.

L'identification du donneur ou du patient passe par le recueil des informations administratives décrites dans une procédure.

Un numéro d'identification lui est attribué respectant le principe d'anonymat le cas échéant.

#### 1.3.2. Aptitude au prélèvement

Pour les donneurs, elle repose sur les principes établis dans les bonnes pratiques de prélèvement transfusionnelles relatives à la sélection des donneurs de sang.

Si les conditions requises ne sont pas remplies, la décision de pratiquer le prélèvement relève d'une discussion entre le médecin responsable du prélèvement, le médecin responsable de la greffe ou de l'administration et le médecin responsable du patient.



### 1.3.2.1. Règles du prélèvement

Le prélèvement doit être réalisé dans le respect des principes éthiques applicables en vertu du code de la santé publique. En outre, la modification des caractéristiques du sang avant le prélèvement en vue d'une utilisation thérapeutique pour autrui n'est pas autorisée chez les personnes mineures (art. L. 666-6 du code de la santé publique).

Dans le cas où le donneur et le receveur ne sont pas apparentés :

Les limites d'âge des donneurs : les donneurs sont âgés de dix-huit à cinquante ans ;

Les limites de volume des prélèvements : le volume maximal prélevé unitairement est de 10 ml/kg, sans dépasser un volume maximal recueilli de 600 ml par jour ;

Les limites de fréquence des prélèvements : le rythme de prélèvement est adapté à la nécessité thérapeutique et à la tolérance du donneur. Il doit faire l'objet d'une décision conjointe du médecin responsable du receveur, du médecin responsable de la greffe ou de l'administration et du médecin responsable du prélèvement.

Dans le cas où le donneur et le receveur sont apparentés :

Les prélèvements peuvent être effectués en dehors des limites d'âge, de volume et de fréquence des prélèvements définies ci-dessus dans le respect des conditions définies dans l'article L. 666-5 du code de la santé publique relatif au prélèvement de sang sur mineur. Ce prélèvement ne peut être qu'exceptionnel, pour des raisons d'urgence thérapeutique ou de compatibilité tissulaire, à condition que les titulaires de l'autorité parentale y consentent par écrit, le refus du mineur faisant obstacle au prélèvement. Dans ce cas, la décision de prélever est prise conjointement par le médecin responsable du receveur, le médecin responsable de la greffe ou de l'injection et le médecin responsable du prélèvement.

Règles du prélèvement autologue :

Par aphérèse cellulaire, le volume maximal prélevé est de 10 ml/kg, sans dépasser un volume maximal recueilli de 600 ml par jour ;

Le nombre et la fréquence des prélèvements sont adaptés à la thérapeutique et à la tolérance du patient. Ils résultent d'une décision conjointe du médecin responsable du patient, du médecin responsable de la greffe ou de l'injection et du médecin responsable du prélèvement.

### 1.3.2.2. Entretien médical pré-prélèvement

Dans le cas d'un prélèvement allogénique :

L'entretien médical est une étape essentielle en terme de sécurité ;

Outre la détection des personnes à prélever pour lesquelles le don présente un risque personnel, il doit permettre de mettre en évidence les personnes exposées ou ayant des comportements à risque vis à vis des maladies transmissibles ;

Au cours de cet entretien approfondi, le médecin rappelle la responsabilité du donneur face à la nature des enjeux en terme de sécurité et l'informe sur les risques potentiels du prélèvement.

Dans le cas d'un prélèvement allogénique ou autologue :

Le médecin établit une fiche médicale relative à la personne prélevée comportant les informations administratives mentionnées ci-dessus ainsi que le numéro de prélèvement et le type de prélèvement à effectuer (cf. *infra* II-1.6.3).

### 1.3.3. Examen clinique

L'examen clinique de la personne à prélever comporte notamment l'appréciation de l'état général, de l'état veineux, la mesure de la tension artérielle, de son poids et de sa température.

Les modalités de transmission des informations nécessaires au médecin responsable du prélèvement sont précisées par une procédure.

### 1.3.4. Contrôles biologiques pré-prélèvements

Les donneurs ou les patients jugés aptes au prélèvement à l'issue de l'examen médical sont soumis à des contrôles biologiques pré-prélèvements destinés à assurer leur protection ainsi que la qualité des produits cellulaires préparés à partir de leur prélèvement.

Les contrôles pré-prélèvements sont précisés par une procédure écrite en conformité avec la réglementation en vigueur.

En plus des contrôles biologiques pré-prélèvements énoncés, des contrôles complémentaires et spécifiques du type de cellules à collecter peuvent être prescrits qu'ils soient de nature à permettre la qualification du produit ou à compléter le bilan biologique, notamment le comptage des cellules CD 34 positives pour les prélèvements de cellules souches hématopoïétiques sanguines et le comptage de cellules mononucléées ou tout type de sous-populations cellulaires à prélever.

### 1.3.5. Enregistrement et prise en charge des donneurs ou des patients

Que la personne prélevée soit jugée apte ou non, elle fait l'objet d'une prise en charge rigoureuse et bienveillante par le personnel. Lorsqu'elle est jugée apte au prélèvement, un numéro de prélèvement lui est attribué (cf. *infra* II-1.6.3).

Lorsqu'elle est jugée inapte à l'aphérèse cellulaire, elle doit être informée des motifs de son exclusion.

Pour le donneur, des solutions alternatives, selon le caractère provisoire ou définitif de cette inaptitude, peuvent lui être proposées.

Pour le patient, son médecin responsable et le médecin responsable de la greffe ou de l'administration doivent en être informés immédiatement et une consultation prévue très rapidement.

### 1.4. Prélèvement

Des procédures écrites doivent préciser les différentes étapes chronologiques du prélèvement pour obtenir toutes garanties de qualité et de sécurité.

Le respect des procédures a pour but d'éviter toute erreur susceptible de causer des incidents ou accidents chez la personne prélevée, le receveur et le personnel.

#### 1.4.1. Installation de la personne prélevée

Elle a pour but de concilier son confort et la facilité de prélèvement. Les modalités de cette installation sont précisées dans une procédure.

#### 1.4.2. Choix du matériel et des tubes échantillons

Ces choix sont décrits dans une procédure générale.

#### 1.4.3. Phlébotomie et préparation du site

La phlébotomie permet d'assurer une mise en place correcte de l'aiguille par une ponction franche et directe et de limiter la douleur.

Une procédure définit cette étape et notamment la pose du garrot, le choix de la veine et la désinfection du site.

#### 1.4.4. Prélèvements

##### 1.4.4.1. Aphérèse cellulaire

La procédure précise les paramètres de prélèvement notamment le débit de celui-ci, le rapport sang/anticoagulant, la durée du prélèvement et la masse sanguine prélevée.

Au-delà des valeurs fixées par la procédure, le protocole de prélèvement doit faire l'objet d'une évaluation.

##### 1.4.4.2. Produit cellulaire prélevé

Les caractéristiques du produit sont établies dans une fiche et pour chaque prélèvement.

La quantité de plaquettes présentes dans le produit cellulaire doit être évaluée et peut éventuellement justifier, chez un patient thrombocytopénique la retransfusion des plaquettes prélevées après séparation des cellules mononucléées et des plaquettes.

Le contrôle de la qualité du produit est obligatoire.

##### 1.4.4.3. Tubes échantillons prélevés

Les tubes échantillons proviennent du bras du donneur ou du patient. Ils ne doivent pas être étiquetés avant l'aphérèse cellulaire mais pendant le déroulement de celle-ci.

##### 1.4.4.4. Arrêt du prélèvement et détachement de la poche contenant le produit cellulaire

L'arrêt du prélèvement intervient lorsque la procédure écrite de prélèvement est réalisée ou lorsque la survenue d'un malaise ou d'un incident technique justifie l'arrêt.

Ses modalités sont précisées dans une procédure écrite.

##### 1.4.5. Surveillance de la personne prélevée

La surveillance de la personne prélevée, depuis sa prise en charge par le personnel affecté au prélèvement jusqu'à son départ du local de prélèvement, est essentielle. Ses modalités sont précisées dans une procédure écrite.

##### 1.4.6. Fiche technique de prélèvement

Elle comporte les éléments d'information prévus dans le chapitre Documentation (cf. *infra* II-1.6.4). Une fiche doit être remplie pour chaque prélèvement.

#### 1.4.7. Incidents

Des incidents peuvent survenir lors d'un prélèvement. Ils peuvent être liés :

- à la personne prélevée ;
- à la personne qualifiée responsable du prélèvement ;
- au matériel de prélèvement.

Leur survenue impose l'arrêt du prélèvement, le maintien de la perfusion aux points de ponction et l'appel du médecin responsable qui prendra la décision de reprendre ou non l'aphérèse cellulaire.

Ces incidents sont décrits sur la fiche technique de prélèvement.

#### 1.4.8. Information post-prélèvement

Se reporter au chapitre Documentation (II-1.6.2).

#### 1.4.9. Circuit des prélèvements et des tubes échantillons

Les unités prélevées sont placées dans des récipients isothermes réservés à cet usage selon des instructions précises permettant de les conserver à une température appropriée. Elles doivent être dirigées le plus rapidement possible vers le lieu qui assure les transformations.

Les tubes échantillons doivent être bouchés et transportés dans un récipient hermétique approprié et dans des conditions de conservation établies avec les laboratoires destinataires.

#### 1.5. Conditions de conservation des produits cellulaires

Des procédures précisent les conditions de conservation des produits cellulaires prélevés sur le lieu de prélèvement et lors du transport du lieu de prélèvement au lieu de transformation.

Quelles que soient les conditions de prélèvement, la durée maximale de conservation à compter de la fin du prélèvement des produits cellulaires est de vingt-quatre heures à une température comprise entre +2 °C et +8 °C.

### 1.6. Documentation

#### 1.6.1. Document d'information pré-prélèvement

Il s'agit d'un document d'information remis au donneur ou au patient lors de la consultation pré-prélèvement ou lors de l'entretien médical si elle n'a pas été fournie auparavant.

Ce document a pour objectif d'informer, de sensibiliser et de responsabiliser la personne à prélever sur les risques de transmission des maladies infectieuses, sur les contraintes de la stimulation par facteurs de croissance et du prélèvement par aphérèse cellulaire et de l'informer sur les risques potentiels du prélèvement. Il comporte les informations relatives aux règles principales du prélèvement allogénique et autologue et à l'importance de la validité de ses réponses aux questions du médecin lors de l'entretien médical.

Il permet d'introduire l'entretien médical pré-prélèvement et de susciter d'éventuelles questions au médecin.

#### 1.6.2. Document d'information post-prélèvement

Il est remis à la personne prélevée par la personne qualifiée en charge du prélèvement.

Il indique notamment le numéro de téléphone du médecin à joindre en cas d'incident imputable au prélèvement.

#### 1.6.3. Fiche médicale relative à la personne prélevée

Elle est remise lors de l'entretien médical par le médecin au donneur ou au patient apte au prélèvement. Elle joue le rôle de fiche de liaison entre le médecin qui pose l'indication et la personne en charge du prélèvement.

Elle est constituée par des informations relatives à l'identification du donneur ou du patient complétées du numéro de prélèvement ainsi que du type de prélèvement à effectuer. Le numéro de prélèvement est attribué lors de l'entretien de la personne qui va être prélevée avec le médecin responsable de ce prélèvement.

#### 1.6.4. Fiche technique de prélèvement

Un compte rendu de l'aphérèse cellulaire est réalisé faisant apparaître les points suivants :

- l'identité du médecin responsable du prélèvement et celle du médecin prescripteur ;
- l'établissement de rattachement ;
- l'identité de la personne ayant réalisé le prélèvement ;
- le lieu de prélèvement ;

- l'identité de la personne prélevée et son numéro d'identification ;
- le numéro de prélèvement ;
- le matériel utilisé : séparateur identifié par la marque et son type, numéro de lot des solutions injectées et du dispositif à usage unique ;
- le déroulement de l'aphérèse cellulaire : vitesse de centrifugation, vitesse de prélèvement, durée de l'aphérèse cellulaire, volume de sang traité, volume d'anticoagulant utilisé, incidents éventuels ;
- l'arrêt éventuel de l'aphérèse cellulaire, son motif, le suivi de l'incident.

Ce compte-rendu peut faire l'objet soit d'un document individualisé, soit d'un complément d'informations de la fiche de prescription de cytophèreses.

#### 1.6.5. Rapport d'activité annuel

Les renseignements suivants sont notamment à consigner :

- nombre de donneurs et de patients accueillis ;
- nombre de prélèvements allogéniques et autologues réalisés ;
- nombre de prélèvements interrompus et motifs de l'arrêt ;
- tous renseignements concernant les donneurs ou les patients exclus avec les motifs de leur exclusion en respectant le principe d'anonymat ;
- tous renseignements concernant les réactions indésirables associées à chaque type de don ;
- personnel impliqué dans l'activité ;
- ressources en locaux et matériel pour effectuer l'activité citée.

Ces documents permettent d'établir régulièrement des statistiques que le médecin responsable du prélèvement analyse et exploite afin d'améliorer la qualité et l'organisation de l'activité.

### 2. Prélèvement de cellules souches hématopoïétiques issues de sang placentaire

#### 2.1. Personnel

##### 2.1.1. Fonctions

Au moment du prélèvement, l'équipe comporte au minimum :

- un médecin obstétricien (cf. *supra* glossaire) ;
- une sage-femme.

Le prélèvement est fait par un médecin ou sous sa responsabilité.

##### 2.1.1.1. Fonctions et responsabilités du médecin obstétricien responsable du prélèvement

Il doit s'assurer :

- de l'aptitude de la mère au prélèvement ;
- de la réalisation de l'information pré-prélèvement sur l'acte de prélèvement ;
- du respect des bonnes pratiques de prélèvement ;
- de la mise en œuvre des procédures décrivant la traçabilité du prélèvement.

La parturiente doit être informée que ce prélèvement ne sera utilisable que si elle se soumet à une surveillance au regard de ce prélèvement. Son consentement doit être recueilli et il convient de s'assurer de sa bonne compréhension sur les conséquences du prélèvement (cf. *infra* II-2.3.1).

##### 2.1.1.2. Fonctions de la sage-femme

Elles sont assurées sous la responsabilité du médecin obstétricien. Elles consistent :

Avant le prélèvement à :

- s'assurer de l'accord médical au prélèvement ;
- vérifier que la candidate au prélèvement ne présente pas de contre-indications obstétricales et infectieuses au prélèvement en salle de travail : terme inférieur à trente-sept semaines, rupture de la poche des eaux supérieure à vingt-quatre heures, fièvre maternelle supérieure à 38 °C, liquide amniotique méconial, poids du nouveau-né inférieur à 2 600 g et tout événement susceptible de mettre en jeu la vie de l'enfant et celle de la mère ;
- vérifier que l'accouchement se déroule de façon compatible avec la réalisation du prélèvement.

Pendant le prélèvement à :

- respecter des procédures de prélèvement ;
- surveiller le prélèvement en permanence.

Après le prélèvement à :

- étiqueter la poche de prélèvement ;

- remplir la fiche technique de prélèvement rassemblant les principaux paramètres de l'acte de prélèvement et le comportement clinique de la femme prélevée (cf. *infra* II-2.7.4);
- suivre les produits prélevés dirigés vers un autre laboratoire.

La sage-femme s'assure de la réalisation des prélèvements associés au don :

- prélèvement maternel veineux avant toute hémodilution pour la réalisation des examens de laboratoire de qualification de la suspension cellulaire prélevée.

Après la délivrance, elle pratique éventuellement des prélèvements tissulaires de villosités choriales qui doivent être conservés dans des conditions stériles.

### 2.1.2. Qualifications-Expérience

#### 2.1.2.1. Médecins

Les médecins de prélèvement doivent exercer dans l'établissement, soit qu'ils y soient affectés, soit qu'ils soient mis à disposition par convention.

#### 2.1.2.2. Sage-femme

Les personnes habilitées à prélever sont des sages-femmes diplômé(e)s d'Etat.

Avant que la sage-femme nouvellement recruté(e) puisse réaliser seule le prélèvement de cellules hématopoïétiques issues de sang placentaire, elle doit avoir réalisé au minimum cinq prélèvements sous encadrement.

#### 2.1.3. Effectif du personnel en fonction du volume et de la nature des activités

Une sage-femme ne peut réaliser qu'un prélèvement à la fois. Dans ce cas, elle reste juge de l'opportunité du prélèvement au regard de la sécurité de la candidate au prélèvement, du nouveau-né et des autres parturientes présentes dans la salle d'accouchement.

## 2.2. Locaux et matériel

### 2.2.1. Locaux

Le prélèvement doit être réalisé exclusivement dans un service d'obstétrique dans le respect de la réglementation en vigueur.

### 2.2.2. Matériel

Le matériel nécessaire au prélèvement se compose notamment de :

- un dispositif de prélèvement approprié ;
- un plan de travail stérile comportant les éléments nécessaires aux prélèvements tels que des gants à usage unique, des pinces à clamper, des compresses sèches et compresses imbibées d'un antiseptique ;
- un plan propre comportant les éléments nécessaires aux prélèvements tels qu'une fiche de prélèvement, des tubes échantillons pour les prélèvements maternels, des flacons échantillons pour le prélèvement tissulaire, un agitateur, des portoirs pour tubes échantillons ;
- une soudeuse ;
- des récipients étanches verrouillables destinés à recevoir les aiguilles et les déchets ayant trait aux prélèvements ;
- une enceinte thermostatée éventuellement.

## 2.3. Sélection des parturientes

### 2.3.1. Information

Elle repose sur un document d'information pré-prélèvement qui souligne l'utilité de ce don et son innocuité vis-à-vis d'elle-même et de son enfant (cf. *infra* II-2.7.1).

L'information est initiée, pour les grossesses non pathologiques au cours de l'une des consultations systématiques prénatales par le médecin obstétricien ou la sage-femme en charge de la parturiente. A cette occasion, le document d'information lui est remis.

La parturiente est prévenue de la nécessité d'une consultation médicale.

Le dossier des femmes ayant reçu l'information est enregistré afin de permettre leur recensement.

### 2.3.2. Consultation médicale

Elle comporte :

- un complément d'information orale sur le don de sang placentaire ;

- un interrogatoire sur les antécédents de la parturiente et la recherche de contre-indications à l'utilisation thérapeutique du sang placentaire ;

- un recueil d'informations utiles à la sécurisation du don ;

- la réalisation d'un dossier relatif au don de sang placentaire (cf. *infra* II-2.7.3).

Le médecin obstétricien chargé de l'entretien s'assure que les analyses biologiques et tests de dépistage des maladies transmissibles pratiqués sont conformes à la réglementation en vigueur, relative aux prélèvements de sang et de ses composants destinés à la réalisation de préparations cellulaires.

Lorsque la parturiente est jugée inapte, elle doit être informée des motifs de son exclusion.

### 2.3.3. Dossier médical de la parturiente et sous-dossier relatif au don de sang placentaire

Le dossier médical de la parturiente doit comporter un sous-dossier relatif au don de sang placentaire qui permet d'identifier, lors de l'accouchement, les candidates au prélèvement (cf. II-2.7.3).

Le sous-dossier doit permettre la liaison entre les informations générées dans le cadre de l'activité de prélèvement avant et après le don et les informations relatives à la qualification biologique et à la validation sérologique du don obtenues par les laboratoires concernés.

En situation non apparentée, afin de respecter l'anonymat de la parturiente, un numéro d'identification lui est attribué et est enregistré dans ce sous-dossier.

De la même façon, afin de respecter l'anonymat du nouveau-né, un numéro d'identification lui est attribué et enregistré dans ce sous-dossier.

### 2.3.4. Fiche technique de prélèvement

Une fiche de prélèvement doit être obligatoirement mise en place pour permettre le transfert des informations entre le service responsable du prélèvement et le service responsable de la conservation du prélèvement.

Le contenu de cette fiche est défini dans la partie Documentation (cf. *infra* II-2.7.4).

## 2.4. Prélèvements

Des procédures écrites précisent les différentes étapes chronologiques du prélèvement pour obtenir toutes les garanties de qualité et de sécurité.

Le respect des procédures a pour but d'éviter :

- les fautes d'asepsie ;
- les fautes techniques impliquant la défaillance du matériel de prélèvement ;
- les fautes susceptibles de causer des incidents ou accidents chez la patiente prélevée, le nouveau-né, le receveur et le personnel.

### 2.4.1. Hygiène du personnel

Le personnel du service d'obstétrique doit respecter les normes d'hygiène et de sécurité réglementaires.

### 2.4.2. Installation de la parturiente

Il est impératif de s'assurer de l'accord médical au prélèvement.

Il est également impératif de vérifier que les poches de prélèvement sont identifiées avec les étiquettes normalisées de l'établissement de santé mentionnant l'identité de la parturiente.

### 2.4.3. Choix du matériel et des tubes et flacons échantillons

Des poches de prélèvement adaptées sont utilisées compte tenu de la nature du prélèvement.

Il convient de vérifier que la date de péremption du dispositif de prélèvement n'est pas dépassée, que l'emballage de protection est intact et que les embouts garants de la stérilité sont en place. Chaque poche de prélèvement doit être examinée avant utilisation.

Le choix et le nombre des tubes et flacons échantillons sont fonction des examens à effectuer systématiques ou complémentaires.

### 2.4.4. Prélèvement

Après la naissance, le sang placentaire est collecté par ponction de la veine du cordon ombilical, côté placenta et après clampage et section du cordon.

Le prélèvement des échantillons de sang veineux de la mère est effectué immédiatement après le prélèvement de sang placentaire et placé dans les tubes sélectionnés.

Un prélèvement de villosités choriales peut être effectué après la délivrance et placé dans un flacon stérile.

Le numéro d'identification du prélèvement est collé sur la poche, sur les tubes échantillons et sur d'éventuels prélèvements supplémentaires.

#### 2.4.5. Surveillance de la parturiente

La surveillance de la parturiente, depuis sa prise en charge par le personnel affecté au prélèvement jusqu'à son départ de la salle de travail, est essentielle.

L'obstétricien et la sage femme restent juges de l'opportunité du prélèvement au regard de la sécurité de la mère et de l'enfant.

#### 2.4.6. Circuit des prélèvements et des tubes échantillons

Les poches contenant les produits cellulaires prélevés sont placées dans des récipients isothermes réservés à cet usage selon des instructions précises.

Les poches sur lesquelles a été constatée une anomalie sont isolées.

Les tubes échantillons doivent être bouchés et transportés dans un récipient hermétique approprié et dans des conditions de conservation établies avec les laboratoires destinataires.

### 2.5. Surveillance de la mère et de l'enfant après l'accouchement

#### 2.5.1. Qualification clinique néonatale

L'enfant est examiné par un pédiatre dans le cadre de l'examen systématique du nouveau-né dans les quarante-huit premières heures de la vie.

Le pédiatre transmet au service responsable de la conservation toutes informations médicales susceptibles d'invalider l'utilisation thérapeutique du sang placentaire recueilli. Ces informations sont transmises par l'intermédiaire de la fiche technique de prélèvement (cf. *infra* II-2.7.4).

#### 2.5.2. Qualification clinique post-néonatale

En application de la réglementation en vigueur, la mère et l'enfant sont convoqués au moins six semaines après l'accouchement dans le cadre de la visite post-partum.

Lors de cette visite, un prélèvement sanguin est pratiqué sur la mère en vue d'examen sérologiques.

Un examen médical est réalisé chez l'enfant et un interrogatoire chez la mère portant sur les événements survenus depuis l'accouchement par un médecin.

Celui-ci transmet au service responsable de la conservation toutes informations médicales susceptibles d'invalider l'utilisation thérapeutique du sang placentaire recueilli. Ces informations sont transmises par l'intermédiaire de la fiche technique de prélèvement (cf. *infra* II-2.7.4).

### 2.6. Conditions de conservation des produits cellulaires

Des procédures précisent les conditions de conservation des produits cellulaires prélevés sur le lieu de prélèvement et lors du transport du lieu de prélèvement au lieu de transformation.

Ces conditions de conservation sont compatibles avec la préparation ultérieure des produits cellulaires, d'une part, et les analyses pratiquées sur les tubes et flacons échantillons, d'autre part.

Les récipients de stockage et de transport utilisés doivent être propres, adaptés et leur température contrôlée.

La température de conservation doit être comprise entre +4 °C et +20 °C. La durée de conservation entre la fin du prélèvement et la congélation ou la transformation du produit cellulaire issu de sang placentaire ne doit pas excéder vingt-quatre heures.

## 2.7. Documentation

#### 2.7.1. Document d'information pré-prélèvement

Il s'agit d'un document d'information remis à la candidate au don lors d'une des consultations systématiques pré-natales. Ce document a pour objectif d'informer, de sensibiliser et de responsabiliser la personne à prélever sur les risques de transmission des maladies infectieuses et sur son innocuité vis-à-vis d'elle-même et de son enfant. Il comporte les informations relatives aux règles principales du prélèvement et à l'importance de la validité de ses réponses aux questions du médecin lors de l'entretien médical.

Il permet de susciter d'éventuelles questions au médecin.

#### 2.7.2. Dossier médical de la parturiente

Il doit être conforme à la réglementation en vigueur le concernant.

#### 2.7.3. Sous-dossier relatif au don de sang placentaire

Il contient toutes les informations générées dans le cadre de l'activité de prélèvement avant et après le don et les informations relatives à la qualification biologique et à la validation sérologique du don fournies par les laboratoires concernés, et notamment les informations administratives suivantes :

- nom de naissance suivi du nom marital s'il y a lieu ;
- prénom ;
- date et lieu de naissance ;
- adresse personnelle complète ;
- numéros de téléphone : personnel et professionnel s'il y a lieu.

Il doit mentionner le terme prévu de la grossesse, les informations obtenues lors de l'examen médical et les résultats d'examen biologiques de la parturiente.

Il peut être informatisé. Dans ce cas, seules les personnes autorisées peuvent entrer ou modifier des données dans l'ordinateur et les changements ou suppression doivent être relevés ; l'accès doit être protégé par des mots de passe ou tout autre moyen. Ils doivent être accessibles au médecin qui réalise l'examen médical en vue de la sélection de la patiente. Ce dossier informatisé pourra être complété dans les différentes étapes qui suivent l'inclusion, y compris le prélèvement lui-même. Il appartient au directeur de l'établissement de veiller au respect des dispositions législatives et réglementaires en vigueur. Le responsable de l'activité s'assure que la candidate au prélèvement reçoit toute information nécessaire quant aux droits qui lui sont garantis par la loi (cf. *supra* I-7.5).

#### 2.7.4. Fiche technique de prélèvement

Les renseignements suivants sont notamment à consigner :

- numéro d'identification de la parturiente ;
- informations relatives au déroulement du prélèvement en particulier s'il existait des contre-indications obstétricales ou infectieuses empêchant le prélèvement ou lors d'un problème technique ou toute anomalie survenant au cours du prélèvement ;
- identité de la sage-femme ayant assuré le prélèvement ;
- identité du médecin responsable du prélèvement ;
- numéro d'identification de l'enfant ;
- date, heure et poids de naissance ;
- toutes informations médicales susceptibles d'invalider l'utilisation thérapeutique du sang placentaire recueillies lors de la qualification clinique néonatale et post-néonatale.

L'ensemble des informations recueillies et mentionnées ci-dessus doivent être conservées dans le sous-dossier relatif au don, et éventuellement dans un fichier informatisé.

#### 2.7.5. Traçabilité

L'enregistrement des numéros d'identification de la parturiente, du nouveau-né et du prélèvement sont les garants de la traçabilité du prélèvement jusqu'à l'injection du produit cellulaire à un patient préparé à la greffe ou à l'administration. Ils permettent d'établir le lien entre le produit cellulaire administré et le receveur, tout en conservant l'anonymat de la parturiente et de son enfant, en situation de receveur non apparenté.

#### 2.7.6. Rapport d'activité annuel

Les renseignements suivants sont notamment à consigner :

- nombre de parturientes accueillies ;
- nombre de prélèvements réalisés ;
- nombre de prélèvements interrompus et motifs de l'arrêt ;
- tous renseignements concernant les parturientes exclues lors de l'entretien médical avec les motifs de leur exclusion, sans mentionner leur identité ;
- tous renseignements concernant les réactions indésirables associées au prélèvement ;
- tous renseignements concernant les nouveau-nés et les mères ayant généré le rejet du prélèvement lors de la qualification clinique néonatale et postnéonatale sans précision de leur identité ;
- nombre de travaux et publications et congrès.

Ces documents permettent au personnel d'identifier chaque phase importante du prélèvement et d'établir régulièrement des statistiques que le médecin responsable du prélèvement analyse et exploite afin d'améliorer la qualité et l'organisation de l'activité.

### 3. Prélèvement de cellules souches hématopoïétiques de moelle osseuse

Le prélèvement de cellules souches hématopoïétiques de moelle osseuse allogénique en vue de don est soumis à autorisation en tant que prélèvement de moelle osseuse, assimilé par la loi à un prélèvement d'organes. Il ne peut être réalisé que dans un établissement de santé autorisé.

#### 3.1. Personnel

##### 3.1.1. Fonctions et responsabilités

L'équipe pour un prélèvement de cellules souches hématopoïétiques de la moelle comprend au minimum :

- un médecin préleveur, de préférence hématologue ou oncologue (cf. *supra* glossaire) associé à un autre médecin nommé désigné ;
- un médecin anesthésiste-réanimateur (cf. *supra* glossaire) ;
- deux infirmiers(ères) diplômés(ées) d'Etat de l'équipe du bloc opératoire, du service d'hématologie ou d'oncologie, du centre de transfusion, dont au moins une est habillée stérilement pour participer directement au prélèvement.

Le prélèvement est réalisé sous la responsabilité du médecin préleveur.

##### 3.1.1.1. Attributions du directeur de l'établissement de santé

Son rôle dans l'organisation de cette activité est de :

- faire la demande à l'autorité administrative de l'autorisation de prélèvement pour son établissement en application de la réglementation en vigueur ;
- identifier un ou plusieurs locaux de prélèvement dans son établissement et les personnes qui en ont la responsabilité ;
- s'assurer que les moyens en matériel, locaux et personnels nécessaires à cette activité sont conformes aux dispositions réglementaires relatives aux conditions d'autorisation des établissements de santé effectuant des prélèvements et aux règles de bonnes pratiques de prélèvement.

Dans le cas d'un prélèvement envisagé sur un donneur mineur, il est responsable de la saisine du comité d'experts compétent pour autoriser le prélèvement, en application des dispositions légales et réglementaires en vigueur.

##### 3.1.1.2. Fonctions et responsabilités des médecins responsables du prélèvement

L'anesthésiste est responsable de l'indication de l'acte d'anesthésie. Le médecin préleveur est responsable du prélèvement mis en œuvre, et notamment de sa qualité. Ils doivent conjointement assurer la surveillance technique du déroulement du prélèvement, la prise en charge des incidents éventuels et la rédaction d'un compte rendu du prélèvement. En cas d'incident, une concertation entre le médecin préleveur et l'anesthésiste-réanimateur est absolument indispensable pour les éventuelles décisions à prendre concernant la personne prélevée et le produit cellulaire prélevé.

##### 3.1.1.3. Fonctions et responsabilités du médecin préleveur

Il assure la consultation au cours de laquelle un entretien permet, d'une part, l'information à propos du prélèvement et, d'autre part, la recherche d'une éventuelle appartenance du donneur à un groupe à risques s'il s'agit d'un prélèvement allogénique (cf. *infra* II-3.4.1). Le médecin crée ou met à jour le dossier médical de la personne prélevée et le sous-dossier relatif au don de moelle (cf. *infra* II-3.4.3).

Il est responsable du déroulement technique du prélèvement, ce qui implique de :

- s'assurer du respect des procédures de prélèvement ;
- désigner et former la personne qui prépare, pèse et filtre les poches de recueil de la moelle osseuse ;
- désigner le matériel de prélèvement ;
- assurer la surveillance du prélèvement en vue de contrôler la quantité et de la qualité du produit ;
- rédiger une fiche technique de prélèvement qui rassemble les principaux paramètres de l'acte de prélèvement (cf. *infra* II-3.4.4) ; cette fiche est jointe à un registre de prélèvements et au sous-dossier relatif au don de moelle osseuse ;
- s'assurer que le produit prélevé est acheminé par une personne dûment désignée vers l'organisme de transformation des produits cellulaires autorisé.

Il prend en charge d'éventuels incidents relatifs au prélèvement et assure le suivi médical du donneur à moyen et long terme.

Le médecin préleveur s'assure que le donneur a donné son consentement dans le respect des dispositions légales et réglementaires applicables.

##### 3.1.1.4. Fonctions et responsabilités du médecin anesthésiste-réanimateur

Il assure la consultation et la visite pré-anesthésie en application de la réglementation en vigueur. Il pratique un examen médical et prend en compte le bilan biologique permettant d'évaluer la tolérance du donneur ou du patient au prélèvement. Tous les éléments de son examen et de son interrogatoire sont consignés par écrit dans le dossier médical de la personne qui va être prélevée.

Il informe le donneur ou le patient des risques encourus lors de cet acte. Cette information peut être l'objet d'un document fourni lors de la consultation (cf. *infra* II-3.4.1).

En cas de besoin transfusionnel, la transfusion autologue programmée doit être envisagée pour le donneur de cellules souches hématopoïétiques médullaires.

Le médecin anesthésiste-réanimateur assure la surveillance de la personne anesthésiée pendant le prélèvement et la surveillance post-interventionnelle.

##### 3.1.1.5. Fonctions et responsabilités du responsable du bloc opératoire

Il s'assure que le prélèvement est inscrit au programme opératoire et qu'il s'effectue dans un bloc opératoire où le respect des procédures, et notamment des règles de sécurité et d'hygiène, est assuré.

Il informe et forme le personnel du bloc opératoire à l'activité de prélèvement.

Il gère le matériel et sa maintenance, les stocks des produits consommables et les relations avec les fournisseurs. Il tient à jour le registre du bloc opératoire en y inscrivant le nom de l'opérateur, le nom de la personne prélevée, l'acte réalisé.

##### 3.1.2. Qualifications/expérience

Les personnes habilitées à prélever des cellules souches hématopoïétiques médullaires sont des médecins, de préférence hématologues ou oncologues (cf. *supra* glossaire) ou des médecins en formation désignés par le médecin responsable du prélèvement.

L'expérience requise pour les médecins et les infirmiers(ères) est de 25 prélèvements effectués sous la direction de médecins et infirmiers(ères), respectivement, déjà qualifiés.

#### 3.2. Locaux et matériel

##### 3.2.1. Locaux

Outre les recommandations développées dans les dispositions communes, les locaux nécessaires aux prélèvements de cellules souches hématopoïétiques médullaires sont une salle d'intervention de bloc opératoire pour l'acte de prélèvement et une salle de surveillance post-interventionnelle pour la prise en charge postopératoire immédiate du donneur ou du patient.

Le bloc opératoire et la salle de surveillance post-interventionnelle sont conformes aux normes générales de ces types de locaux en application de la législation en vigueur.

Les prélèvements de cellules souches hématopoïétiques médullaires sont inscrits au programme opératoire avant toute chirurgie potentiellement septique.

##### 3.2.2. Matériel

Toutes les recommandations développées dans les dispositions communes concernant le matériel s'appliquent à ce chapitre.

Le matériel nécessaire au prélèvement se compose du :

Matériel nécessaire à l'anesthésie de la personne à prélever. Il est tenu compte de la réglementation en vigueur et des recommandations les plus récentes de la communauté scientifique, notamment afin d'assurer la sécurité de la personne prélevée ;

Matériel nécessaire au prélèvement des cellules souches hématopoïétiques médullaires soit :

- des poches de recueil contenant un milieu de conservation ;
- des trocars de prélèvement ;
- des tubes échantillons ;
- des seringues ;
- des produits anticoagulants ;
- une balance ;
- des tubulures ;
- une soudeuse ;

- un filtre ;
- des portoirs pour tubes échantillons ;
- des enveloppes de protection pour le produit cellulaire transporté et des récipients de transport ;

Matériel nécessaire à la réalisation des procédures aseptiques concernant l'habillement et la préparation du site opératoire.

### 3.3. Accueil et sélection des personnes en vue de prélèvement

La décision de proposer un prélèvement de cellules souches hématopoïétiques médullaires sous anesthésie chez un donneur ou un patient est prise par le médecin anesthésiste-réanimateur responsable de l'anesthésie et le médecin responsable du prélèvement. La décision concertée doit avoir lieu après la consultation d'anesthésie et la consultation avec le médecin préleveur.

#### 3.3.1. Accueil des donneurs et des patients

L'accueil permet d'établir entre le donneur ou le patient et l'équipe de prélèvement un climat de confiance réciproque. Les sites et les personnels d'accueil doivent être définis par les responsables du prélèvement, pour optimiser la qualité de l'accueil.

Le dossier médical de la personne prélevée est créé ou mis à jour. Il comporte un sous-dossier relatif au don de moelle osseuse dans lequel sont reportées les informations administratives obligatoires décrites dans une procédure (cf. *infra* II-3.4.3).

Lors de l'accueil, un numéro d'identification est attribué à la personne à prélever de façon à respecter, notamment, l'anonymat dans le cas de don de moelle osseuse en situation non apparentée.

Outre l'identification, les renseignements recueillis permettent d'informer le donneur en cas d'anomalie biologique détectée lors des analyses et tests de dépistage effectués.

#### 3.3.1.2. Sélection des donneurs

En cas de prélèvement en vue de greffe de moelle osseuse allogénique, la sélection des donneurs repose sur l'appariement immunologique donneur/receveur, sur le respect de la réglementation en vigueur et sur les principes établis dans les bonnes pratiques de prélèvement homologuées.

#### 3.3.1.3. Règles du don

Les règles essentielles qui régissent le prélèvement allogénique sont :

- des circonstances particulières pour les donneurs apparentés, notamment en ce qui concerne la femme enceinte ; la décision est prise conjointement par les médecins responsables du prélèvement et un comité d'experts ;
- des limites de volume et de fréquence des prélèvements. Le volume maximal prélevé unitairement est de 20 ml par kilogramme du poids de la personne prélevée et le nombre de prélèvements est adapté à la nécessité thérapeutique et fait l'objet d'une décision conjointe du donneur, du médecin préleveur et de l'anesthésiste-réanimateur.

#### 3.3.1.4. Entretien médical préalable

L'entretien médical en colloque singulier est une étape essentielle en terme d'information, de sécurité et de confiance. Le choix définitif du donneur a lieu obligatoirement avant le début du conditionnement.

Un document d'information est remis pendant cet entretien au cours duquel le médecin préleveur informe la personne à prélever et, le cas échéant, son représentant en cas de prélèvement allogénique sur un donneur mineur, de l'objectif du prélèvement, de ses conséquences prévisibles d'ordre physique et psychologique, des contraintes associées, des résultats qui peuvent être attendus de la greffe pour le receveur, ainsi que du respect de l'anonymat en cas de don en situation non apparentée (cf. *infra* II-3.4.1).

Outre la détection des personnes pour lesquelles le don de cellules souches hématopoïétiques de moelle osseuse présente un risque personnel, cet entretien doit permettre de mettre en évidence les personnes exposées ou ayant des comportements à risque pour le receveur.

Au cours de cet entretien approfondi, le médecin rappelle la responsabilité du donneur face à la nature des enjeux en terme de sécurité et l'informe sur les risques potentiels du prélèvement. Cet entretien est couvert par le secret médical et devant toute anomalie détectée lors de l'entretien médical, en particulier concernant les comportements à risque, la décision de prélever ou non est prise, en dehors de la présence du receveur, par le médecin responsable de la greffe des cellules chez le receveur.

Cet entretien approfondi permet également d'informer le donneur majeur de l'obligation légale d'expression de son consentement devant le président du tribunal de grande instance du ressort géographique de son domicile s'il demeure sur le territoire métropolitain ou du ressort géographique de l'établissement de santé dans les autres cas.

Dans le cas d'un prélèvement envisagé chez un donneur mineur, l'entretien médical permet l'information de chacun des parents ou du représentant légal, ainsi que celle du mineur lui-même en tenant compte de son âge et de son degré de maturité. Il permet également d'informer chacun des parents ou le représentant légal du mineur de l'obligation légale d'exprimer leur consentement devant le président du tribunal de grande instance du ressort géographique du domicile du mineur, si celui-ci demeure sur le territoire métropolitain ou du ressort géographique de l'établissement de santé dans les autres cas.

Lors de cette consultation, le donneur est informé de sa sélection s'il ne présente pas de contre-indications réglementaires et si les règles de compatibilité tissulaire entre donneur et receveur sont respectées.

#### 3.3.1.5. Consultation et visite d'anesthésie

Elles sont effectuées en application de la réglementation en vigueur et, pour la consultation, le plus tôt possible avant le début du conditionnement du receveur en cas de prélèvement en vue de greffe allogénique.

#### 3.3.1.6. Contrôles biologiques immédiats avant prélèvement

Les personnes jugées aptes au prélèvement à l'issue de l'examen médical sont soumises à des contrôles biologiques, avant prélèvement, destinés à assurer leur protection ainsi que la qualité des produits cellulaires médullaires préparés à partir de leur prélèvement.

Les contrôles avant prélèvement comprennent au minimum :

- un hémogramme ;
- un bilan d'hémostase ;
- un ionogramme ;
- un dosage des transaminases ;
- la détermination des groupes sanguins avec phénotypage et recherche d'anticorps irréguliers anti-érythrocytaires ;
- le bilan microbiologique selon la réglementation en vigueur.

Le bilan doit être effectué dans le mois qui précède le prélèvement.

#### 3.3.1.7. Transfusion autologue programmée

En cas de besoin transfusionnel et en l'absence de contre-indication à la transfusion autologue programmée, la transfusion autologue programmée doit être proposée au donneur. Le délai maximum entre le prélèvement en vue de l'autotransfusion et le prélèvement de moelle osseuse doit être conforme au délai de péremption des poches de sang.

#### 3.3.1.8. Modalités du prélèvement

Les cellules souches hématopoïétiques médullaires sont prélevées par aspiration de la moelle osseuse au moyen de trocards.

Le produit cellulaire prélevé contient, au minimum,  $2,10^8$  cellules nucléées totales/kg de poids du receveur.

Si le produit cellulaire prélevé est inférieur à  $2,10^8$  cellules nucléées totales/kg de poids du receveur, une décision conjointe entre le médecin préleveur et le médecin anesthésiste-réanimateur doit être prise pour la poursuite du prélèvement.

Les poches sont étiquetées dès le prélèvement et la personne désignée pour cette tâche doit vérifier que le numéro de prélèvement figurant sur la fiche de prélèvement est le même que celui figurant sur les poches de prélèvement et les tubes échantillons.

#### 3.3.1.9. Prise en charge des personnes exclues du prélèvement

Lorsqu'une personne est déclarée inapte, elle doit être informée des motifs de son exclusion. Des solutions constructives, selon le caractère provisoire ou définitif de son rejet du don, lui sont alors proposées.

L'attitude rigoureuse et bienveillante du médecin doit donner conscience au donneur de l'importance de son rôle dans la chaîne de solidarité entre son geste et le receveur malade.

## 3.4. Documents

#### 3.4.1. Document d'information pré-prélèvement

Un document d'information sur le prélèvement est remis au donneur ou au patient lors de l'entretien médical préalable. Il a pour

objectif d'informer, de sensibiliser et de responsabiliser le donneur sur les risques de transmission de maladies infectieuses et de l'informer du déroulement du prélèvement et des risques qu'il encourt.

#### 3.4.2. Dossier médical de la personne prélevée

Il doit être conforme à la législation en vigueur le concernant.

#### 3.4.3. Sous-dossier relatif au don de moelle osseuse

Il contient toutes les informations générées dans le cadre de l'activité de prélèvement avant et après le don et les informations relatives à la qualification biologique et à la validation sérologique du don fournies par les laboratoires concernés, et notamment les informations administratives suivantes :

- nom, nom de naissance suivi du nom marital s'il y a lieu ;
- prénom ;
- sexe ;
- date et lieu de naissance ;
- adresse personnelle complète ;
- numéros de téléphone : personnel et professionnel s'il y a lieu ;
- numéro d'identification de la personne à prélever.

Il contient également les informations obtenues lors de l'examen médical et les sérologies virales du donneur. Il doit respecter l'anonymat du donneur en situation non apparentée. Il peut être informatisé. Dans ce cas, seules les personnes autorisées peuvent entrer ou modifier des données dans l'ordinateur et les changements ou suppression doivent être relevés ; l'accès doit être protégé par des mots de passe ou tout autre moyen. Ils doivent être accessibles au médecin qui réalise l'examen médical. Il appartient au directeur de l'établissement de veiller au respect des dispositions législatives et réglementaires en vigueur. Le responsable de l'activité s'assure que la personne à prélever reçoit toute information nécessaire quant aux droits qui lui sont garantis par la loi (cf. *supra* I-7.5).

#### 3.4.4. Fiche technique de prélèvement

Une fiche technique de prélèvement est rédigée par le médecin préleveur pour la partie qualité du prélèvement et par l'anesthésiste-réanimateur pour la partie tolérance du prélèvement ; ce document doit être joint au sous-dossier relatif au don de moelle osseuse et au dossier d'anesthésie.

#### 3.4.5. Rapport annuel d'activité

Ce rapport indique notamment, dans le respect des prescriptions réglementaires applicables :

- le nombre de donneurs et de patients accueillis ;
- le nombre de prélèvements autologues et allogéniques effectués ;
- le nombre de prélèvements non effectués et leurs motifs ;
- les renseignements concernant les réactions indésirables voire les accidents ;
- la liste du personnel impliqué dans l'activité ;
- les formations suivies par ce personnel ;
- les perspectives du secteur d'activité.

### III. - BONNES PRATIQUES DE TRANSFORMATION

Les bonnes pratiques de transformation ont pour objectif de fournir un cadre à l'organisation générale des transformations, y inclus la conservation des produits cellulaires hématopoïétiques issus de prélèvements de moelle osseuse, de cellules souches hématopoïétiques de sang périphérique ou de sang placentaire et de cellules mononucléées d'aphérèse du sang périphérique.

L'application de cette réglementation doit aboutir à la mise en place d'un système de maîtrise et de surveillance de la qualité ayant pour but d'apporter le plus possible de garanties au niveau de la sécurité.

Trois niveaux de complexité des transformations peuvent être identifiés :

- niveau 1 : le produit cellulaire est conservé par congélation sans transformation préalable autre que par des moyens physiques et en circuit clos ;
- niveau 2 : le produit cellulaire est transformé, selon un ou des procédés validés, notamment utilisant des dispositifs médicaux marqués CE ou homologués, et permettant de réaliser les différentes étapes de transformation grâce à un système clos ;
- niveau 3 : le produit cellulaire est transformé selon différentes méthodes ou procédés en cours de validation ou nécessitant des étapes de transformation en système ouvert.

## 1. Personnel

### 1.1. Fonctions/responsabilités

Outre les fonctions et responsabilités décrites dans les dispositions générales, le responsable de l'unité dans laquelle se déroulent la ou les transformations s'assure de la connaissance et de la mise en application des bonnes pratiques de transformations et des procédures s'y rapportant.

Il assure également :

- la vérification de la qualité des prélèvements qui lui sont confiés par rapport à un cahier des charges pré-défini ;
- la transformation des produits cellulaires en accord avec la prescription du médecin responsable de la greffe ou de l'administration ;
- les relations avec les sociétés savantes de la spécialité.

Par ailleurs, il doit se tenir informé régulièrement des développements techniques afin d'améliorer les performances de son activité.

Les fonctions de responsable de la transformation et de responsable du contrôle de la qualité des produits cellulaires ne peuvent pas être exercées par la même personne.

Le technicien de laboratoire qui a réalisé la transformation ne peut pas effectuer le contrôle de la qualité du produit cellulaire final.

### 1.2. Qualifications

Le responsable de l'unité dans laquelle se déroulent la ou les transformations est un médecin ou un pharmacien ou est titulaire d'une habilitation à diriger des recherches et d'un doctorat des sciences de la vie et de la santé ou est titulaire d'un doctorat d'Etat, dans le domaine scientifique, admis en équivalence de l'habilitation à diriger des recherches. En outre, il doit justifier d'une expérience d'au moins deux ans dans une unité de transformation assurant des transformations de même niveau ou de niveau supérieur à celui assuré par l'unité dont il est responsable.

Pour pouvoir réaliser les transformations de niveau 3, au moins un membre de l'unité est titulaire d'une habilitation à diriger des recherches et d'un doctorat des sciences de la santé et de la vie ou d'un doctorat d'Etat dans le domaine scientifique ou équivalent, sauf dérogation prévue par voie réglementaire.

Le personnel technique est technicien de laboratoire.

### 1.3. Formation

Le personnel doit recevoir initialement puis de façon répétée, une formation comprenant des aspects théoriques et pratiques des bonnes pratiques de transformations des produits cellulaires. Cette formation comporte l'acquisition des connaissances sur la cryobiologie ainsi que sur le produit cellulaire transformé.

Le responsable de l'unité chargé de l'application des bonnes pratiques de transformations s'assure de la formation de ses collaborateurs.

Toute personne travaillant dans un local où existe un risque de sous-oxygénation est formée à l'utilisation du fluide cryogénique et bénéficie d'une information sur le risque que représente la raréfaction de l'oxygène dans l'atmosphère, les moyens de prévention et leur mise en œuvre et la conduite à tenir en cas d'accident.

Elle est formée à l'utilisation des installations, des dispositifs de sécurité et des matériels de secours. Cette information et cette formation sont périodiquement testées par des exercices donnant lieu à analyse critique et éventuellement à des compléments de formation.

### 1.4. Effectif du personnel

L'effectif doit être adapté au fonctionnement de l'établissement, au volume d'activité, au matériel et méthodes utilisées, notamment, il est de deux personnes qualifiées au moins pour exercer la transformation d'un produit cellulaire chaque fois que l'on met en œuvre une transformation de niveau de complexité 2 ou 3.

## 2. Locaux

### 2.1. Généralités

Les locaux sont situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations de transformations, stockage et contrôles à effectuer. Ils sont situés dans un environnement qui tient compte des mesures prises pour protéger les produits cellulaires et éviter tout risque d'altération. Dans cet environnement, les zones et postes de travail sont définis pour chaque type de transformation.

Les zones de transformations et de stockage ne sont pas utilisées comme lieu de passage pour le personnel qui n'y travaille pas. Les visiteurs autorisés à pénétrer dans les zones d'accès réservé sont toujours accompagnés.

Ces zones sont ventilées par des installations de traitement d'air dont la température, l'humidité et éventuellement l'empoussièrement sont adaptés au produit manipulé (système clos ou non), aux opérations effectuées et à l'équipement complémentaire utilisé (hotte à flux d'air laminaire).

Le matériel libérant des gaz, notamment un congélateur avec programmateur de descente en température doit être situé dans une zone différente de la zone de transformation. La zone des transformations est séparée des circulations communes par un sas.

Une zone est également affectée au stockage des fournitures contribuant aux transformations des produits. Une procédure d'habillage décrit les conditions d'entrée dans cette zone.

La zone consacrée au stockage des produits cellulaires est distincte de celle affectée au stockage des matériels et différents produits.

Outre les recommandations décrites dans les dispositions générales, les revêtements couvrant les plafonds, les murs, les sols et les paillasse permettent un entretien facile et une désinfection efficace. Les surfaces sont exemptes de fissures et de joints ouverts, et ne libèrent pas de particules.

Toute transformation d'un produit cellulaire prélevé chez un patient présentant un marqueur sérologique positif est effectuée dans une zone séparée sous une hotte de sécurité microbiologique ou selon des dispositions de confinement physique.

Des procédures strictes d'hygiène, de désinfection, de nettoyage et de décontamination sont appliquées entre chaque transformation.

Les échantillons prélevés sur le produit cellulaire pour contrôle en cours et en fin de transformations peuvent se faire dans la zone de transformations s'ils ne présentent pas de risques pour les produits manipulés.

Une attention particulière est apportée à la protection, au nettoyage des flacons et accessoires introduits dans la zone de classe D. Dans les zones de transformations ne sont pas entreposés cartons et dossiers. Les emballages de ces derniers peuvent être nettoyés ou éventuellement désinfectés à leur entrée dans le service.

Les différentes zones sont :

- les zones de transformations ;
- les zones de stockage des produits cellulaires ;
- les zones de stockage des fournitures ;
- les zones annexes.

## 2.2. Zones de transformation

### Classification des différentes qualités d'air requises pour les transformations des produits cellulaires

CLASSE (1)	DEGRÉ	EFFICACITÉ DU FILTRE terminal (3) (en %)	NOMBRE DE PARTICULES/M <sup>3</sup> DE TAILLE		NOMBRE MAXIMUM de micro-organismes par m <sup>3</sup>
			0,5 µ	5 µ	
100	A2	99, 997	3 500	0	< 1
1 000	B		35 000	200	
10 000	C		350 000	2 000	
100 000	D	95	3 500 000	20 000	< 500

1 : US Federal Standard 209C.  
2 : Poste de travail à écoulement d'air unidirectionnel.  
3 : British Standards Institution 3928, Londres 1969.

### 2.2.1. Transformations de niveaux 1 et 2

Les transformations de niveaux 1 et 2 sont effectuées dans une salle propre disposant d'un poste de travail de classe A et sont en règle générale effectuées en système clos.

Lorsque les transformations comportent des étapes avec risque d'ouverture des récipients et/ou rupture du système clos, celles-ci sont réalisées au poste de travail de classe A sous hotte à flux d'air laminaire permettant de réduire les risques de contaminations microbiologiques, particulaires et pyrogènes. Une procédure décrit les conditions d'installation et de travail devant le poste de classe A ainsi que les conditions de nettoyage entre deux sessions de travail.

Les produits cellulaires conservés en attente de résultats biologiques le sont dans des conditions garantissant le maintien de leur qualité fonctionnelle et empêchant toute contamination ou dégradation secondaire.

### 2.2.2. Transformations de niveau 3

Les transformations de niveau 3 sont réalisées à un poste de travail de classe A et dans une salle de classe D au minimum permettant de réduire les risques de contaminations microbiologiques, particulaires et pyrogènes.

L'entrée de la zone de transformations se fait par un sas réservé au personnel et aux fournitures. Les différentes portes du sas ne peuvent pas être ouvertes en même temps.

Cette zone est alimentée en air entièrement filtré, sur des filtres d'efficacité correspondant au niveau de propreté requis.

Les caractéristiques de l'atmosphère du poste de travail, ou des salles classées hors activité, correspondent aux normes. Pour atteindre ces classes dans les salles, le nombre de renouvellements d'air est égal ou supérieur à vingt par heure, dans des pièces caractérisées par de bons schémas aérauliques et munies de filtres à haute efficacité vis-à-vis des particules de l'air (HEPA).

L'alimentation en air filtré maintient en toute circonstance une pression positive par rapport aux zones voisines, imposant une circulation d'air des zones de plus haute sécurité vers des zones de moindre sécurité. Cette alimentation en air doit être munie d'un système d'alarme détectant toute déficience.

Les contrôles de la qualité de l'air et des surfaces du matériel sont réalisés selon une périodicité et des méthodes décrites dans une procédure écrite.

### 2.3. Zones de stockage des produits cellulaires

L'organisation générale de cette zone se fait de façon à ne pas gêner la libre circulation du personnel, à favoriser l'accès aux dispositifs de sécurité (vannes manuelles par exemple) et à faciliter les manipulations autour et dans les récipients cryogéniques selon des procédures de dépôts ou de retrait des produits à stocker ou à attribuer.

Le local est à une température comprise entre + 20 °C et + 25 °C et à un taux d'humidité tel qu'il n'y ait pas de condensation importante avec dépôt de givre sur le col et à l'intérieur des récipients.

Une extraction d'air avec entrée d'air frais fonctionnant en continu est obligatoire. Elle assure au minimum un renouvellement de l'air à raison de six fois le volume du local par heure.

Une extraction d'air en partie basse et plus puissante, soit vingt à vingt-cinq fois le volume du local par heure, se met en service lors de toute opération provoquant une évaporation importante d'azote liquide ou lors d'une teneur en oxygène inférieure à 19 %.

Les lignes de distribution d'azote liquide sont isolées sous vide ou avec un isolant spécifique. Dans ce cas, l'enveloppe de l'isolation doit être étanche et la matière isolante doit être compatible avec l'oxygène. Ces lignes doivent être pourvues des dispositifs de sécurité. Elles doivent être qualifiées par le fournisseur.

Le sol est recouvert d'un matériau résistant aux basses températures et aux fortes charges au sol et d'un entretien facile.

La porte d'accès est équipée d'un panneau transparent qui permet la surveillance par des personnes extérieures au laboratoire et porte un pictogramme « Risque d'asphyxie ». L'ouverture de cette porte se fait vers la sortie. La porte est équipée d'une barre anti-panique afin de permettre l'évacuation rapide du personnel.

A l'entrée du local :

- un signal lumineux prévient de l'état de fonctionnement du ventilateur ;
- l'alarme d'arrêt de fonctionnement du ventilateur est reportée au poste de surveillance central de l'établissement ;
- le contrôle en continu de la teneur en oxygène est obligatoire et des alarmes locales sonores et visuelles, placées à l'extérieur de la zone de stockage, alertent le personnel en cas de teneur insuffisante en oxygène. Ces alarmes sont également reportées à un poste de surveillance permanent ;



- un appareil de respiration autonome de secours pour le sauveur et un appareil de réanimation alimenté en oxygène pour la victime éventuelle sont disponibles à tout moment.

Des procédures écrites fixent les conditions d'accès et les mesures à prendre en cas d'anomalies. Les exercices d'alerte et de secours doivent être effectués périodiquement.

#### 2.4. Zones annexes

Les zones de repos et de restauration sont séparées des zones de travail. Les vestiaires et sanitaires sont facilement accessibles et adaptés au nombre d'utilisateurs, et ne communiquent pas directement avec les zones de transformation et de stockage, sinon par l'intermédiaire d'un sas.

### 3. Matériel

#### 3.1. Matériel commun

Le matériel commun à l'ensemble des transformations, quel que soit leur niveau de complexité, se compose notamment de :

- bain-marie thermostaté ;
- centrifugeuse ;
- séparateur de cellules ;
- balance de précision ;
- appareil à connexion stérile ;
- extracteur à plasma ;
- enceinte réfrigérée comprise entre + 2 °C et + 8 °C avec alarmes et enregistreur de température ;
- hotte à flux d'air laminaire ;
- congélateur avec programmeur de descente en température.

#### 3.2. Matériel pour transformations de niveau 1

Outre les matériels cités ci-dessus, les matériels de stockage sont adaptés aux produits conservés, à leur conditionnement et à leur durée de conservation. Ils sont équipés de systèmes de rangement évitant tout risque de perte ou de confusion entre les différents produits.

Des systèmes autonomes de contrôle d'enregistrement de température ou de niveau sont obligatoires pour tous les matériels cryogéniques :

- les alarmes de température ou de niveau à une valeur seuil déterminée, adaptées à chaque récipient, sont locales et reportées à un poste de surveillance en continu ;
- les armoires frigorifiques à - 80 °C et - 130 °C sont sécurisées en cas de panne mécanique ou de défaut d'alimentation électrique. Les systèmes de secours sont conçus pour éviter toute remontée de température au-dessus d'une valeur et pendant un temps qui pourrait compromettre la qualité des produits cellulaires conservés.

Les produits cellulaires présentant des marqueurs biologiques d'infection positifs sont conservés dans un récipient différent et étiqueté de façon spécifique pour signaler la présence de marqueurs.

Les produits cellulaires conservés en attente de résultats biologiques le sont dans des conditions garantissant le maintien de leur qualité fonctionnelle et empêchant toute contamination ou dégradation secondaire.

#### 3.3. Matériel pour transformations de niveau 2

Le matériel nécessaire aux opérations de transformation de niveau 2 se compose notamment de :

- dispositif médical d'immunosélection ;
- éluuteur éventuellement.

#### 3.4. Matériel pour transformations de niveau 3

Le matériel nécessaire aux opérations de transformation de niveau 3 se compose notamment de :

- hotte à flux d'air laminaire de classe A ;
- incubateur à CO<sub>2</sub> ;
- irradiateur éventuellement ;
- autres dispositifs médicaux n'ayant reçu ni le marquage CE ni, avant le 14 juin 1998, l'homologation.

### 4. Techniques ou procédés de transformations

#### 4.1. Règles communes

Chaque établissement assurant la transformation dispose de la liste exhaustive des produits cellulaires qui y sont manipulés, stockés et distribués.

Les méthodes de transformation des produits cellulaires comprennent le procédé de transformation, le matériel spécifique utilisé et sa qualification ainsi que les examens effectués.

Des procédures écrites doivent préciser la chronologie et décrire les étapes de transformation des produits cellulaires.

Toute opération de transformation réalisée en sous-traitance doit faire l'objet d'un contrat écrit.

Certaines étapes de transformations des produits cellulaires sont communes aux trois niveaux de complexité ; ce sont notamment :

La réception du produit : l'emballage et le produit sont contrôlés afin de vérifier que le transport n'a pas altéré la qualité du produit cellulaire.

L'étiquetage du produit : il est adapté de façon à assurer l'identification du produit et de ses différentes étapes de transformation. Cet étiquetage est décrit dans une procédure.

L'étiquetage du produit fini comporte les mentions suivantes sur l'emballage :

- dénomination du produit ;
- nature du milieu de suspension éventuellement sous forme abrégée ;
- numéro de don en clair et en code à barres ;
- code du produit en clair et en code à barres ;
- poche strictement réservée à : nom de naissance suivi du nom marital s'il y a lieu, prénom, date de naissance, lieu d'hospitalisation du patient ;
- nom, ville et numéro de téléphone de l'établissement agréé responsable de la transformation ;
- code de l'établissement de transformation en clair et en code à barres ;
- pour les dons allogéniques : les groupes sanguins ABO et RhD ou RH1, en clair et en code à barres ;
- la mention : « ne pas irradier ».

L'ensemble de ces mentions sont reportées sur la fiche de transport qui accompagne systématiquement la distribution d'un produit cellulaire. Les mentions supplémentaires suivantes complètent les précédentes :

- volume de l'unité en millilitres ;
- contenu en cellules totales ;
- la mention : « utiliser immédiatement et au plus tard avant le... » (date et heure) ;
- produit décongelé ou manipulé : « conserver entre + 18 °C et + 24 °C ».

La pesée du produit : elle intervient à différentes étapes de la préparation des produits cellulaires. Elle inclut les opérations suivantes : calibrage, chargement, lecture et enregistrement. Les balances sont de portée et de précision appropriées. Le calibrage est effectué quotidiennement et noté sur un document spécifique. Les tares et les densités utilisées pour le calcul des volumes sont précisées.

La soudure : elle intervient dès lors qu'une opération de transfert est réalisée. Elle met en œuvre un appareil individuel ou intégré dans un ensemble. Son utilisation doit respecter une procédure d'utilisation qui précise notamment les modalités de vérification initiale de l'appareil et le positionnement des matériaux à souder.

La connexion stérile : elle met en œuvre un dispositif spécial permettant de connecter stérilement une tubulure à une autre. Une procédure d'utilisation précise les modalités d'utilisation, notamment la vérification initiale de l'appareil, la sélection des tubulures, leur positionnement et les contrôles de la connexion. La connexion stérile est notée dans la procédure de transformation du produit comme tout procédé.

La centrifugation : elle met en œuvre des centrifugeuses de capacité adaptée. En fonction des différents types de centrifugeuses utilisables, le déroulement de cette phase de centrifugation est décrit dans une procédure d'utilisation de l'appareil qui précise notamment les modalités d'équilibrage des pots, le chargement de la centrifugeuse, la centrifugation programmée avec respect des conditions adaptées au produit et au déchargement de la centrifugeuse.

La séparation : elle met en œuvre des presses manuelles ou automatiques. Le déroulement de cette étape est décrit dans une procédure qui précise notamment les modalités de transfert du contenant, la vérification visuelle de la sédimentation, de la séparation des composants et du déchargement des presses.

La séparation sur gradient de densité : elle nécessite l'utilisation de produits thérapeutiques annexes et suit une procédure technique détaillée et validée.

Un séparateur de cellules peut être utilisé. Les différents paramètres, tels que la vitesse de rotation, le débit d'introduction du produit cellulaire sur le gradient, le temps de centrifugation, la vitesse de sortie du surnageant sont définis et maîtrisés. L'identification des produits biologiques et leurs caractéristiques sont notées dans la fiche de transformation du produit cellulaire.

#### 4.2. Règles de transformations de niveau 1

Le produit cellulaire est conservé par congélation sans transformation préalable autre que physique et en système clos: réduction de volume, déplétion en globules rouges, préparation d'une suspension enrichie en cellules mononucléées.

Ces étapes spécifiques sont pratiquées dans des conditions garantissant une asepsie rigoureuse, la qualité des produits et la sécurité du personnel.

Elles comportent notamment :

La préparation d'une solution de conservation : sa nature tient compte du produit cellulaire considéré, de la méthode de conservation, de la vitesse de descente en température et de la température de stockage, dans le cas de la congélation.

La solution est préparée aseptiquement à un poste de travail de classe A. Tous les produits entrant dans la composition de la solution sont identifiés et notés pour assurer la traçabilité. Le délai entre la préparation de la solution de conservation et son addition au produit cellulaire ainsi que sa température de stockage sont déterminés dans la procédure.

La conservation en phase liquide : elle est précisée dans une procédure qui fixe les conditions de conservation en phase liquide de certains produits cellulaires et en particulier le lieu, le contenant, la température, la durée. Le contenant est adapté et validé pour la conservation des produits cellulaires en rapport avec leurs caractéristiques, la température et les conditions de conservation. L'identification des contenants en vue de la traçabilité est validée. Le nombre de contenants utilisés pour les produits d'un même patient est décrit dans une procédure.

Le mélange par addition de la solution cryoprotectrice : il est précisé dans une procédure qui fixe les modalités d'addition, d'homogénéisation et les conditions de température à respecter pour le produit obtenu après cette étape.

La congélation : elle met en œuvre des équipements électriques, des fluides cryogéniques et des moyens de surveillance du bon fonctionnement. C'est une opération au cours de laquelle des paramètres, tels que la vitesse de refroidissement et la température finale, sont définis, contrôlés et recueillis. Elle est adaptée à la nature, au nombre et au volume des produits à traiter ainsi qu'au type de cryoprotecteurs utilisés.

Lorsque la descente en température est enregistrée, la courbe est conservée dans le dossier de congélation.

Le transfert vers la zone de stockage respecte la chaîne du froid afin de garantir la qualité des produits cellulaires congelés. Si le lieu de stockage n'est pas contigu au lieu où s'effectue la congélation, il est nécessaire d'utiliser un récipient adapté pour le transport des produits cellulaires congelés jusqu'au lieu de stockage.

Le stockage : une procédure décrit le dépôt du produit cellulaire congelé dans la partie du récipient de stockage destinée à le recevoir et le repérage de celle-ci.

La décongélation : elle intervient avant la greffe ou l'administration.

Différentes étapes sont à respecter, notamment les contrôles du ou des produits cellulaires à décongeler en conformité avec la prescription du médecin responsable de la greffe ou de l'administration pour un patient. La procédure précise les modalités et le matériel à utiliser, le contrôle visuel du contenant et du produit cellulaire avant l'injection intraveineuse.

La traçabilité est assurée par l'enregistrement du produit cellulaire à cette ultime étape et consignée sur la fiche des données relatives à la greffe ou l'administration du produit cellulaire selon une procédure.

#### 4.3. Règles de transformations de niveau 2

Le produit cellulaire est transformé selon différentes méthodes utilisant un système clos.

Si un dispositif médical est utilisé, l'utilisateur doit se conformer au mode d'emploi du constructeur.

Le contrôle de qualité à mettre en œuvre doit garantir la reproductibilité des caractéristiques du produit cellulaire par rapport à des spécifications préalablement établies.

Les méthodes concernées sont notamment :

- la sélection immunologique positive ;
- la sélection immunologique négative ;
- l'élutriation.

Si les produits cellulaires sont destinés à être utilisés dans une indication dans laquelle leur efficacité thérapeutique n'est pas évaluée, les utilisateurs doivent respecter les dispositions du livre II bis du code de la santé publique (loi Huriet).

#### 4.4. Règles de transformations de niveau 3

Le produit cellulaire est transformé grâce à différents procédés en cours de validation.

Les méthodes concernées sont notamment :

- la multiplication de cellules par culture,
- le tri cellulaire par purge chimique,
- la sélection de certaines cellules par culture cellulaire.

Toutes ces transformations nécessitent la mise en œuvre de nouveaux types de contrôle de qualité pour évaluer les aptitudes fonctionnelles des produits cellulaires ainsi transformés dans le contexte clinique envisagé.

#### 5. Documentation

Outre la documentation décrite dans les dispositions générales, l'unité de transformations doit se doter de procédures définissant l'organisation et les conditions de réalisation des transformations dans leurs différentes étapes, notamment celles citées dans le présent règlement. Elles incluent les mesures éventuelles de sécurité biologique pour les personnels et les produits cellulaires, les procédures de décontamination des laboratoires en cas de transformation de produits cellulaires ayant des marqueurs positifs. Ces procédures doivent être écrites, validées, approuvées et disponibles sur chaque poste de travail.

#### IV. - CONTRÔLE DE LA QUALITÉ DE PRODUITS CELLULAIRES

Le contrôle de la qualité concerne la prise d'échantillon, les caractéristiques, le contrôle ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et d'attribution qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont réellement été effectuées et que les produits thérapeutiques annexes, les poches de conditionnement et les produits cellulaires ne sont pas utilisés ou attribués sans que leur qualité n'ait été évaluée.

L'indépendance du contrôle de qualité par rapport aux transformations reste un élément fondamental de bon fonctionnement.

#### 1. Personnel

##### 1.1. Fonctions et responsabilités

Le responsable de cette unité assure la diffusion des bonnes pratiques de contrôle de la qualité des produits cellulaires, s'assure de leur mise en application ainsi que, le cas échéant, de celles du « Guide de bonne exécution des analyses ». Il approuve les procédures et vérifie qu'elles sont appliquées.

Il assure :

- la vérification de la qualité des prélèvements qui lui sont confiés ;
- un contact avec le clinicien, le médecin responsable du prélèvement, le responsable des transformations ;
- le rendu des résultats et leur interprétation en collaboration avec le responsable des transformations ;
- l'organisation des activités de contrôle de la qualité ;
- l'organisation de l'autocontrôle de qualité dans le laboratoire en tenant compte de la réglementation applicable ;
- l'organisation du système d'information ;
- les relations avec les sociétés savantes.

Par ailleurs, il doit se tenir informé régulièrement des développements technologiques pour améliorer les performances de son activité.

Les fonctions de responsable du contrôle de la qualité des produits cellulaires et de responsable des transformations ne peuvent pas être exercées par la même personne.

Le technicien de laboratoire qui a réalisé la transformation ne peut pas effectuer le contrôle de la qualité du produit cellulaire final.

##### 1.2. Qualifications

Le responsable du contrôle de la qualité des produits cellulaires est un médecin ou un pharmacien.

Le responsable doit avoir une expérience d'au moins deux ans dans une unité de contrôle de la qualité des produits cellulaires.

Le personnel est technicien de laboratoire ou doit avoir travaillé au moins cinq ans dans un service de contrôle de la qualité des produits cellulaires.

##### 1.3. Formation

Le personnel doit recevoir initialement, puis de façon répétée, une formation d'adaptation au poste comprenant des aspects théoriques et pratiques de la réalisation des examens de contrôle de la qualité des produits cellulaires.

Le responsable s'assure de la formation de ses collaborateurs.

#### 1.4. Effectif du personnel

L'équipe minimale est composée en permanence d'un responsable et d'un technicien de laboratoire.

L'effectif doit être adapté au fonctionnement de l'établissement, au volume d'activité, au matériel et aux méthodes utilisés.

#### 2. Locaux

Outre les exigences du « Guide de bonne exécution des analyses » et les principes énoncés dans les dispositions générales, le(s) laboratoire(s) du contrôle de la qualité des produits cellulaires doit(vent) être séparé(s) des zones de prélèvement, transformation et stockage et conçus en tenant compte de l'ordre logique des examens réalisés.

Une zone de réception et de stockage est prévue pour l'enregistrement des échantillons avant la réalisation des examens ou pour une conservation à long terme. Elle est distincte de la zone de stockage des matières premières, réactifs et consommables.

Le personnel de l'unité de contrôle de qualité peut avoir accès à la zone de transformation des produits cellulaires pour récupérer les échantillons prélevés sur les produits cellulaires ou sur les produits thérapeutiques annexes.

Une procédure décrit les conditions de prélèvement, de traitement et de stockage des échantillons.

#### 3. Matériel

Outre les exigences du « Guide de bonne exécution des analyses » et les principes énoncés dans les dispositions générales, le matériel utilisé pour les examens ne doit présenter aucun risque pour les échantillons. Les surfaces en contact avec les échantillons ne doivent pas en altérer l'intégrité.

Les solutions ou le matériel de nettoyage ne doivent entraîner aucune altération de la qualité des produits cellulaires, conformément au manuel d'entretien fourni par le constructeur.

L'ensemble du matériel de mesure est de portée et de précision appropriées aux opérations du contrôle de la qualité des produits cellulaires.

Le matériel de mesure, d'enregistrement et de contrôle doit être étalonné et vérifié à intervalles réguliers.

Le matériel nécessaire aux examens se compose notamment de :

- cytomètre de flux ;
- hotte à flux d'air laminaire ;
- incubateur à CO<sub>2</sub> à température et hygrométrie contrôlées et muni d'une alarme ;
- microscope inversé et microscope direct.

Le cytomètre de flux permet d'analyser simultanément au moins trois paramètres, dont deux de fluorescence. Il est associé à un système informatique permettant l'analyse des paramètres deux à deux.

Le compte des cellules est pratiqué par une technique automatisée ou manuelle. Dans les deux cas, l'étude de reproductibilité porte sur des produits cellulaires analogues à ceux testés et pas uniquement sur des hémogrammes. Cet examen est régulièrement réalisé et répertorié pour permettre une validation des résultats.

#### 4. Contrôle de la qualité

Les produits cellulaires ne peuvent être distribués sans qu'aient été effectués les analyses biologiques et les tests de dépistage des maladies transmissibles garantissant que leur qualité est satisfaisante.

Chaque produit cellulaire est unique et, par suite, la notion de lot ne peut être appliquée telle que définie habituellement.

Un même procédé de transformation, aussi standardisé soit-il, peut conduire à des produits présentant une variabilité individuelle de certains paramètres. Ces particularités nécessitent une organisation des contrôles adaptée à la transformation des produits cellulaires.

Des procédures spécifiques à chaque étape de transformation des produits cellulaires doivent définir les modalités des contrôles selon qu'il s'agit de produits issus du prélèvement, de produits intermédiaires, de produits finis.

Ces procédures sont complétées par les procédures de contrôle des produits thérapeutiques annexes ou le contrôle de tout dispositif entrant en contact avec le produit cellulaire.

Toute opération de contrôle réalisée en sous-traitance doit faire l'objet d'un contrat écrit, notamment en ce qui concerne tous les contrôles de qualité autres que ceux effectués sur les produits cellulaires.

Le prélèvement des échantillons de contrôle doit respecter les règles édictées par le « Guide de bonne exécution des analyses ».

Les résultats des examens doivent être disponibles, aussi rapidement que possible, pour permettre l'application de mesures correctives adaptées. Les résultats des examens effectués sont enregistrés et archivés.

#### 4.1. Contrôles des produits thérapeutiques annexes

Tout produit thérapeutique annexe répond à des spécifications qui sont fixées dans un cahier des charges, entre le fournisseur et l'établissement qui commande ce produit, dans le respect de la réglementation en vigueur.

L'établissement fixe par des procédures et pour chaque produit thérapeutique annexe les modalités de contrôle à réception, de stockage et leur mise à disposition pour les utilisateurs.

#### 4.2. Contrôles des produits cellulaires issus du prélèvement

A réception au laboratoire de transformations, un contrôle des produits cellulaires issus du prélèvement doit être effectué par une personne qualifiée. Il porte sur les spécifications essentielles de ces produits, notamment l'identification, l'étiquetage, la date de prélèvement, l'aspect, le poids, l'intégrité du système clos ainsi que sur la qualité du conditionnement et la température de conservation au cours du transport. Ces spécifications doivent être enregistrées.

Dans le cas de prélèvement de cellules souches hématopoïétiques issues de sang placentaire, des typages HLA de classes I et II sont pratiqués sur le produit cellulaire au moment du prélèvement.

Les examens sérologiques en vue de la prévention des maladies transmissibles sont pratiqués chez la donneuse de sang placentaire lors de visite post-partum et chez le donneur un mois au maximum avant le don. Ils contribuent à la qualification du produit cellulaire.

Des tests clonogéniques et de viabilité cellulaire permettent d'évaluer la qualité fonctionnelle du produit cellulaire.

Des échantillons de cellules et de plasma du produit cellulaire sont prélevés en vue de la constitution d'une bibliothèque.

#### 4.3. Contrôle de la qualité des produits cellulaires intermédiaires

Des contrôles sont mis en place à des étapes appropriées de chaque transformation afin de vérifier la conformité des produits cellulaires intermédiaires, chaque fois qu'ils constituent un indicateur représentatif de la qualité susceptible de modifier l'étape suivante de ces transformations.

Ces contrôles *in process* doivent être systématiquement réalisés à deux étapes :

- étape 1 : produit cellulaire initial avant transformation ;
- étape 2 : produit cellulaire soumis à transformation, en particulier lors d'un contact notamment avec un dispositif médical ou un produit thérapeutique annexe.

Les contrôles comprennent :

- une numération et viabilité des cellules du produit cellulaire ;
- une identification phénotypique des cellules adaptée à la transformation des cellules du produit cellulaire ;
- un contrôle de la qualité fonctionnelle du produit cellulaire.

#### 4.4. Contrôle de la qualité des produits cellulaires finis après transformations et destinés à être ou non cryopréservés

Le laboratoire doit pouvoir réaliser au moins deux types d'analyses parmi la liste ci-dessous, la troisième pouvant être sous-traitée par convention à un autre laboratoire :

- numération et viabilité des cellules du produit cellulaire ;
- identification phénotypique adaptée aux transformations du produit cellulaire ;
- contrôle des caractéristiques fonctionnelles du produit cellulaire.

Seul un laboratoire réalisant les trois types d'analyses est habilité à évaluer la qualité des produits cellulaires transformés de niveau 3.

Pour les cellules souches hématopoïétiques sanguines :

- l'identification phénotypique implique au minimum la numération des cellules CD34 positives ;
- le contrôle des caractéristiques fonctionnelles implique au minimum la culture des progéniteurs CFU-GM.

Un contrôle microbiologique est obligatoire pour tous les produits ayant subi des transformations.

La détection de la maladie résiduelle peut compléter le contrôle de la qualité des produits cellulaires.

#### 5. Stockage et transport des échantillons

Une procédure fixe les conditions de prélèvement, d'échantillonnage, de stockage des échantillons avant contrôle de la qualité des produits cellulaires.

Le délai entre la prise d'échantillon et la réalisation de l'examen doit être le plus court possible et ne doit pas être supérieur à vingt-quatre heures, à l'exception des échantillons congelés.

Pour le laboratoire de contrôle de la qualité, les échantillons sont accompagnés d'une fiche de suivi qui doit mentionner en clair l'identification du prélèvement, la date et l'heure de prélèvement, le diagnostic du patient sous forme codée, les conditions de stockage et de transport ainsi que les incidents éventuels en cours de préparation. La date et l'heure de réception au laboratoire sont notées.

Avant exécution des analyses, si celles-ci sont différées, les échantillons doivent être conservés à 4°C ou congelés.

#### 6. Documentation

Outre les principes énoncés dans les dispositions générales, le laboratoire de contrôle de la qualité doit se doter de procédures définissant l'organisation et les conditions de réalisation des analyses. Le référentiel des procédures contient notamment :

- les modalités d'échantillonnage et la prise en charge de l'échantillon : réception, enregistrement, stockage avant réalisation de l'examen ;
- les modalités de contrôle qui sont disponibles sur chaque poste de travail et incluent les mesures éventuelles de sécurité biologique concernant le personnel et les produits. Elles sont établies, notamment, pour le comptage et la viabilité des cellules, l'identification phénotypique et le contrôle des caractéristiques fonctionnelles ;
- les modalités de rendu de résultats, de leur interprétation et des mesures correctives apportées.

L'archivage de la documentation doit être défini dans sa durée, ses modalités et les possibilités de restitution en terme d'accessibilité des contrôles, conformément à la réglementation en vigueur.

#### Arrêtés du 17 décembre 1998 portant agrément d'appartements de coordination thérapeutique pour les personnes malades du sida

NOR : MESP9823976A

La ministre de l'emploi et de la solidarité et le secrétaire d'Etat à la santé et à l'action sociale,

Vu les articles L. 162-31, R. 162-46 à R. 162-50 et D. 162-18 à D. 162-21 du code de la sécurité sociale relatifs à l'organisation des actions expérimentales de caractère médical et social ;

Vu l'avis du conseil d'administration de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés en date du 8 juillet 1998,

Arrêtent :

**Art. 1<sup>er</sup>.** - Le projet de création de six places d'appartements de coordination thérapeutique, sises au Mée-sur-Seine et à Melun, déposé par l'association Accueil et hébergement, sise 3, avenue de Corbeil, 77000 Melun, est agréé dans le cadre de la procédure prévue aux articles susvisés relatifs aux actions expérimentales de caractère médical et social et aux conditions fixées aux articles suivants.

L'agrément est donné pour une durée de trois ans renouvelable.

**Art. 2.** - Les appartements de coordination thérapeutique accueillent des personnes malades, atteintes par le VIH et en situation de précarité ou d'isolement.

**Art. 3.** - Outre l'hébergement, une coordination médico-sociale est assurée par un médecin, du personnel paramédical et socio-éducatif.

La coordination médicale organise notamment les relations avec les médecins prescripteurs et les personnels soignants intervenant à domicile et veille aux bonnes conditions d'observance des traitements.

La coordination socio-éducative facilite l'accès aux droits sociaux et les démarches administratives concernant notamment l'accès au logement ; en outre, elle permet l'accompagnement et le soutien des patients en vue de leur réinsertion sociale et professionnelle.

**Art. 4.** - Cette structure fonctionne 365 jours par an en internat.

**Art. 5.** - L'association recrute l'équipe pluridisciplinaire décrite dans le dossier déposé à l'appui de la demande d'agrément.

La composition de cette équipe pourra toutefois varier en fonction de l'évolution des besoins et sous réserve de l'accord du préfet de département et des organismes d'assurance maladie avec lesquels seront conclues les conventions et dans les limites du coût de revient journalier maximum tel que fixé à l'article 6 du présent arrêté.

**Art. 6.** - Le budget de fonctionnement annuel ne peut excéder un coût de revient journalier maximum de 472 F par malade pour l'année 1998.

Pour ce même exercice, le forfait annuel versé par les organismes d'assurance maladie au titre des dépenses liées aux soins ne peut

faire ressortir, en année pleine, un forfait journalier supérieur à 125 F. La participation de l'Etat s'élève, en année pleine, à 514 600 F.

Les montants des participations de l'assurance maladie et de l'Etat seront ensuite actualisés chaque année dans la limite du taux de reconduction des moyens alloué par l'assurance maladie aux établissements et services médico-sociaux pour handicapés.

Toutefois, s'il est constaté que le taux moyen d'occupation sur deux ans est inférieur à 80 %, le budget prévisionnel et les participations de l'assurance maladie et de l'Etat seront réduits en proportion.

**Art. 7.** - La qualité et les résultats du fonctionnement des appareils de coordination thérapeutique sont évalués chaque année par les différents financeurs dans le cadre d'un comité de pilotage départemental.

A cet effet, l'association transmet au préfet de département un rapport annuel d'activité faisant apparaître les résultats de ses actions, leurs coûts ainsi que les modalités de réalisation, avant le 15 octobre de chaque année.

Les pouvoirs publics et les organismes payeurs se prononcent sur la poursuite éventuelle de l'expérimentation et le maintien de leur participation financière au vu des résultats de l'évaluation annuelle démontrant l'utilité sociale et médicale de l'opération ainsi que la qualité de la gestion au regard de la maîtrise des dépenses de santé.

**Art. 8.** - Il appartient à l'association de conclure des conventions avec l'Etat, la caisse primaire d'assurance maladie du département d'implantation et les autres financeurs.

Ces conventions définiront les obligations respectives des parties, les modalités de règlement du forfait annuel et la répartition des charges entre les parties signataires.

**Art. 9.** - Le directeur de la sécurité sociale et le directeur général de la santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 17 décembre 1998.

*La ministre de l'emploi et de la solidarité,*

*Pour la ministre et par délégation :*

*Le directeur du cabinet,*

D. MARCEL

*Le secrétaire d'Etat à la santé  
et à l'action sociale,*

*Pour le secrétaire d'Etat et par délégation :*

*Le directeur du cabinet,*

M. HIRSCH

NOR : MESP9823977A

La ministre de l'emploi et de la solidarité et le secrétaire d'Etat à la santé et à l'action sociale,

Vu les articles L. 162-31, R. 162-46 à R. 162-50 et D. 162-18 à D. 162-21 du code de la sécurité sociale relatifs à l'organisation des actions expérimentales de caractère médical et social ;

Vu l'avis du conseil d'administration de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés en date du 8 juillet 1998,

Arrêtent :

**Art. 1<sup>er</sup>.** - Le projet de création de cinq appartements de coordination thérapeutique, comportant sept places destinées à des malades et cinq places pour des accompagnants, sis à Marseille, déposé par l'association Habitat social alternatif (HAS), sise 3, rue d'Arcole, 13006 Marseille, est agréé dans le cadre de la procédure prévue aux articles susvisés relatifs aux actions expérimentales de caractère médical et social et aux conditions fixées aux articles suivants.

L'agrément est donné pour une durée de trois ans renouvelable.

**Art. 2.** - Les appartements de coordination thérapeutique accueillent des personnes malades, atteintes par le VIH et en situation de précarité ou d'isolement.

**Art. 3.** - Outre l'hébergement, une coordination médico-sociale est assurée par un médecin, du personnel paramédical et socio-éducatif.

La coordination médicale organise notamment les relations avec les médecins prescripteurs et les personnels soignants intervenant à domicile et veille aux bonnes conditions d'observance des traitements.

La coordination socio-éducative facilite l'accès aux droits sociaux et les démarches administratives concernant notamment l'accès au logement ; en outre, elle permet l'accompagnement et le soutien des patients en vue de leur réinsertion sociale et professionnelle.