

Le transport des cellules souches hématopoïétiques et des cellules mononucléées

Du site de prélèvement à l'unité de thérapie cellulaire

Octobre 2012

Le transport des cellules souches hématopoïétiques et des cellules mononuclées est une étape importante pouvant influencer sur les propriétés thérapeutiques des préparations de thérapie cellulaire.

L'hétérogénéité des pratiques et la diversité des intervenants nécessitent une meilleure harmonisation destinée à renforcer la qualité des produits et la sécurité des personnes.

A cet effet, l'ANSM préconise une température de consigne à +22°C pour les transports inférieurs à 6 heures et une température de consigne à +6°C pour les transports d'une durée supérieure.

Des mesures de conservation sur site, de colisage, d'acheminement et de règles contractuelles font également l'objet du présent document.

I. Contexte

Les greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH) issues de donneurs non apparentés augmentent plus rapidement que les greffes issues de donneurs apparentés et par voie de conséquence, les transports nationaux et internationaux des CSH et de cellules mononuclées (CMN) faisant appel à des prestataires extérieurs aux unités de thérapie cellulaire (UTC) sont de plus en plus fréquents.

Ce transport est une étape sensible puisqu'il peut, lorsqu'il est mal maîtrisé, aboutir à la perte ou à l'altération de la qualité de produits le plus souvent irremplaçables.

C'est dans ce contexte que la commission nationale de biovigilance a chargé un groupe de travail d'élaborer un support destiné à sensibiliser les professionnels impliqués dans le transport des cellules et à harmoniser leurs pratiques.

II. Définition

Dans le corps du texte, on entend par cellules, les produits cellulaires prélevés en vue de l'obtention de préparations de thérapie cellulaire telles que définies à l'article L.1243-1 du code de la santé publique.

On entend par sites de prélèvement, les établissements de santé autorisés à prélever des cellules conformément à l'article L.1242-1

On entend par unités de thérapie cellulaire (UTC), les établissements autorisés à préparer, conserver, distribuer ou céder des préparations de thérapie cellulaire conformément à l'article L.1243-2 du code de la santé publique.

III. Le point sur le transport

Le transport des cellules à destination des UTC situées sur le territoire national est régi par l'arrêté de bonnes pratiques de prélèvement publié le 16 décembre 1998 et par la décision définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des cellules et des préparations de thérapie cellulaire publiée le 27 octobre 2010. Ces textes réglementaires, qui imposent certaines conditions de transport, sont destinés à renforcer l'harmonisation des pratiques, participant à la qualité des produits et à la sécurité des personnes intervenant dans le transport.

Les préconisations suivantes sont émises sans préjudice de la réglementation relative au transport des marchandises dangereuses et des référentiels applicables dans le cadre de démarches préparatoires à l'obtention d'une accréditation ou d'une certification. Elles s'appuient sur les données de la littérature [1-9], une analyse des pratiques et les études de la direction des contrôles et de la cellule biovigilance de l'ANSM.

Elles concernent les opérations suivantes : le colisage et la conservation temporaire sur le site de prélèvement (unité de cytophérèse ou bloc opératoire) et au sein de l'unité de thérapie cellulaire liée au site de prélèvement le cas échéant (UTC relais), l'acheminement (ou transport proprement dit) et la réception des produits à l'unité de thérapie cellulaire du site de greffe en charge de la préparation puis de la distribution. Elles ne s'appliquent pas aux transports internes (intra-site) des cellules qui doivent respecter les procédures rédigées entre les services concernés.

A. Colisage et conservation temporaire avant l'acheminement

Le conditionnement primaire doit être clos et rendu étanche dès la fin du prélèvement, en privilégiant les thermosoudures aux clips.

Si la durée de conservation totale avant transformation est estimée devoir être inférieure à 6 heures :

- Le conditionnement primaire (la poche contenant les cellules), placé dans un conditionnement extérieur (sac propre, étanche, avec un dispositif absorbant pour les poches), est soit positionné dans le récipient de transport (mallette, poolbox, conservé à l'abri des sources de chaleur ou de refroidissement) et maintenu stable à l'aide de matériel de calage et de protection minimisant ainsi les chocs internes, soit entreposé dans une enceinte dédiée à cet effet et assurant le respect de la température de consigne dans l'attente de son enlèvement.

Si la durée de conservation totale avant transformation est estimée devoir être supérieure à 6 heures :

- Il est recommandé, afin d'éviter tout changement de température, de stocker le conditionnement primaire (la poche contenant les cellules), dans un conditionnement extérieur (sac propre, étanche, avec un dispositif absorbant pour les poches), positionné dans le récipient de transport (dispositif isolant thermique) et maintenu stable à l'aide de matériel de calage et de protection minimisant ainsi les chocs internes. Ce mode de conservation temporaire dans le colis de transport doit être préféré au stockage temporaire dans une enceinte réfrigérante, frigorifique ou calorifique sauf si le délai avant la prise en charge par le transporteur l'exige (cas par exemple des prélèvements par cytophérèse effectués sur 2 jours consécutifs).
- Le récipient de transport doit contenir des dispositifs eutectiques, non directement au contact avec les conditionnements primaire et extérieur, permettant d'assurer le maintien de l'intervalle de température recommandé pendant une durée de temps supérieure ou égale à 2 fois la durée maximale prévisible du stockage temporaire et de l'acheminement.

Dans tous les cas, le récipient de transport doit être scellé dès la finalisation du colis de façon à garantir l'intégrité des produits. Dans l'attente de sa prise en charge par le transporteur, l'accès au greffon est sécurisé.

Les produits frais issus du prélèvement doivent bénéficier d'un suivi continu de leur température de conservation, par le biais d'un indicateur étalonné. Ce suivi débute, dans l'heure suivant la fin du prélèvement jusqu'à réception dans l'unité de thérapie cellulaire du site de greffe en charge de leur distribution. Ces indicateurs doivent pouvoir mettre en évidence des variations de température en dehors des limites recommandées. Les transports de courtes durées (inférieures à 1 heure entre la fin du prélèvement et le début de la préparation du produit), peuvent s'effectuer sans indicateur de température dès lors qu'ils ont fait l'objet d'une validation.

La température de conservation des produits depuis la fin de leur prélèvement jusqu'à leur réception par le destinataire doit être comprise dans les intervalles ci-dessous.

Consignes de température :

	Durée totale de conservation avant transformation	Température de consigne (°C)	Température minimale (°C)	Température maximale (°C)
CSH périphériques CSH médullaires	Si < à 6h	+22	+4	+24
CSH placentaires CMN	Si ≥ à 6h	+6	+4	+10

B. Acheminement des cellules vers l'unité de thérapie cellulaire du site de greffe

Les opérations d'acheminements peuvent être soit de la responsabilité de l'établissement expéditeur, de l'établissement de greffe ou de l'unité de thérapie cellulaire destinataire. Néanmoins, il est recommandé que l'unité de thérapie cellulaire en charge de la préparation et de la distribution valide le circuit de transport et approuve l'organisation et les conditions de transport quand bien même elle ne serait pas donneur d'ordre, c'est-à-dire, ne serait pas l'organisme finançant le transport.

Les colis doivent être surveillés contre tout acte de négligence ou de malveillance durant toute la durée du transport. A cet effet, les étapes ou relais de transport doivent être sécurisées.

Quelle que soit la personne en charge du transport, celle-ci doit être nommément désignée, missionnée et formée. Les transports sans surveillance ou effectués par des personnes non formées (prestataire ne détenant pas de capacité de transport marchandise, famille du donneur, etc.) et les transports en deux-roues sont à proscrire.

La durée de transport maximale préconisée, porte à porte, est de 18 heures pour un transport national et de 36 heures pour un transport international longue distance. Dans tous les cas, et notamment lorsque deux prélèvements d'un donneur, réalisés deux jours consécutifs, sont transportés en même temps, ce délai ne doit pas dépasser 72 heures au total entre la fin du prélèvement du premier produit et la réception par l'unité de thérapie cellulaire.

Les dérogations liées à des causes imprévisibles doivent être dûment enregistrées et une attention particulière doit être apportée à la vérification de la qualité des cellules à l'issue de ce transport.

Pour les transports à +4°C/+10°C, le colis isolant thermique doit permettre un acheminement sans conditions particulières de température extérieure, il est néanmoins recommandé de l'entreposer loin des sources de chaleur et de froid.

En cas de transport aérien, les cellules ne doivent ni être irradiées lors du passage en zone de sécurité de l'aéroport ni être transportées dans la soute. Les documents d'information permettant d'obtenir les autorisations nécessaires doivent accompagner les produits cellulaires et être rédigés de façon explicite et dans un langage compréhensible par les autorités douanières.

Si le récipient de transport doit être descellé (passage en douane ou avant embarquement dans les aéroports par exemple), cette étape doit être tracée et des scellés de rechange doivent être disponibles.

Dans l'éventualité d'un examen du contenu du colis, des gants et des champs doivent être à disposition du coursier.

Lorsque ce transport est sous-traité, un contrat liant le prestataire de service à un établissement de santé ou à un établissement de transfusion sanguine, approuvé par l'unité de thérapie cellulaire destinataire, doit être établi. L'ensemble des points listés ci-dessous doit apparaître dans les clauses obligatoires du contrat écrit :

- la nature et l'objet du transport ;
- les modalités d'exécution du service en ce qui concerne le transport proprement dit ;
- les conditions d'enlèvement, d'acheminement et de livraison des colis transportés ;
- les obligations respectives de l'établissement responsable de l'acheminement, du prestataire et du destinataire, notamment en ce qui concerne les délais de livraison, les transports les jours non ouvrables (dimanche et jours de fêtes légales) et les transports en situation d'urgence ;
- l'engagement du prestataire à employer du personnel sensibilisé aux produits transportés et formé aux aspects techniques, biologiques, médicaux et réglementaires propres à cette activité ;
- l'engagement du prestataire à remettre à son personnel les consignes écrites des mesures à prendre en cas d'accident ;
- l'engagement du prestataire à ne pas ouvrir les colis et à respecter les règles de transport définies dans le cahier des charges notamment vis-à-vis de l'étiquetage du récipient de transport ;
- la possibilité d'un audit par l'établissement responsable de l'acheminement de la conformité des conditions de transport définies préalablement ;
- l'entière traçabilité du circuit de transport et des étapes ou relais ;
- les modalités de gestion des incidents et leur déclaration ;
- le prix du transport ainsi que celui des prestations accessoires prévues.

C. Contrôle à réception

Les cellules doivent être réceptionnées par du personnel sensibilisé sur la valeur thérapeutique du produit et l'importance du strict respect des procédures de conservation sur site : il peut s'agir du personnel de l'unité de thérapie cellulaire ou du personnel assurant une conservation temporaire selon les recommandations de la personne responsable de l'UTC. Ce personnel vérifie l'intégrité du colis, le respect des conditions d'hygiène, de température de transport et la durée du transport. Les conditions de réception doivent être décrites lorsque la réception a lieu pendant les heures de fonctionnement de l'unité de thérapie cellulaire, et en dehors des heures ouvrables (réceptions tardives pour des transports sur de grandes distances par exemple).

IV. Références

- [1] ANSM : Agence nationale des produits de santé (2012). "Rapport d'activité biovigilance 2011": 31-32
- [2] Jansen, J., P. L. Nolan, et al. (2009). "Transportation of peripheral blood progenitor cell products: effects of time, temperature and cell concentration." *Cytotherapy* 11(1): 79-85.
- [3] Jestice, H. K., M. A. Scott, et al. (1994). "Liquid storage of peripheral blood progenitor cells for transplantation." *Bone Marrow Transplant* 14(6): 991-994.
- [4] Moroff, G., S. Seetharaman, et al. (2004). "Retention of cellular properties of PBPCs following liquid storage and cryopreservation." *Transfusion* 44(2): 245-252.
- [5] Pettengell, R., P. J. Woll, et al. (1994). "Viability of haemopoietic progenitors from whole blood, bone marrow and leukapheresis product: effects of storage media, temperature and time." *Bone Marrow Transplant* 14(5): 703-709.
- [6] Antonenas, V., F. Garvin, et al. (2006). "Fresh PBSC harvests, but not BM, show temperature-related loss of CD34 viability during storage and transport." *Cytotherapy* 8(2): 158-165.
- [7] Pamphilon, D., E. Curnow, et al. (2011). "Storage characteristics of cord blood progenitor cells: report of a multicenter study by the cellular therapies team of the Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Collaborative." *Transfusion* 51(6): 1284-1290.
- [8] Jansen, J., S. G. Hanks, et al. (2009). "Slow platelet recovery after PBPC transplantation from unrelated donors." *Bone Marrow Transplant* 43(6): 499-505.
- [9] Collins, N. H., A. P. Gee, et al. (2010). "The effect of the composition of unrelated donor bone marrow and peripheral blood progenitor cell grafts on transplantation outcomes." *Biol Blood Marrow Transplant* 16(2): 253-262.

Ce document, élaboré avec un groupe de travail multidisciplinaire, a été réalisé avec la collaboration de :

Experts

CHABANNON Christian	Institut Paoli Calmettes, Marseille
GARNIER Federico	Agence de la biomédecine, Saint-Denis
GIRAUD Christine	Centre hospitalier-universitaire (CHU), Poitiers
LARGHERO Jérôme	Hôpital Saint Louis (AP-HP), Paris
MATHIEU-NAFISSI Suzanne	EFS Lorraine-Champagne, Vandœuvre-lès-Nancy
RICHARD Marie-Jeanne	CHU de Grenoble
TRAINEAU Richard	Hôpital Saint Louis (AP-HP), Paris

ANSM

GALDBART Jacques-Olivier	Cellule biovigilance
GUIOL Chantal	Unité inspection produits issus du corps humain
LUCAS-SAMUEL Sophie	Unité des produits biologiques à usage thérapeutique
PANTERNE Béatrice	Pôle thérapie cellulaire