

PUBLICATION * DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 7691-1**Standards de qualité communs pour tous les tissus et cellules
d'origine humaine destinés à une application chez l'homme
Révision 2007**

6 juin 2007

RESUME ET MOTS-CLES

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

Dans le cadre de la prochaine transposition de la réglementation européenne en matière de tissus et cellules (directives 2004/23/EC, 2006/17/EC et 2006/86/EC), le groupe de travail « Cellules, tissus et organes d'origine humaine et animale » s'est attelé activement à la révision des standards de qualité communs pour tous les tissus et cellules d'origine humaine destinés à une application chez l'homme.

Mots clefs: standards de qualité, cellules, tissu, standards communs, banque de cellules, banque de tissu, application humaine, allogénique, autologue.

*** Les présents standards de qualité communs constituent une version révisée et remplacent les versions précédentes. Ils servent de document de référence pour les directeurs de banques de tissus et cellules ainsi que pour les inspecteurs. Cette version sera revue et adaptée à la lumière de la rédaction des standards de qualité spécifiques pour chaque type de tissu et cellule.**

TABLE DES MATIERES

1. STANDARDS DE QUALITE COMMUNS	7
SECTION A: INFORMATIONS GENERALES	7
A.1. STANDARDS DE QUALITE	7
A.1.1. Standards de qualité	7
A.2. TERMINOLOGIE	7
A.2.1. Définitions	7
A.3. LEGISLATION DE REFERENCE	11
SECTION B: ORGANISATION GENERALE ET LOGISTIQUE D'UNE BANQUE DE TISSUS et CELLULES	13
B.1. ORGANISATION GENERALE	13
B.1.1. Généralités	13
B.1.2. Comité d'avis médical	13
B.1.3. Site Master File (SMF)	13
B.1.3.1. Objectif	13
B.1.3.2. Résumé	13
B.1.3.3. Champ d'application	14
B.2. PERSONNEL	14
B.2.1. Médecin responsable	14
B.2.2. Personnel	16
B.3. SYSTEME D'ASSURANCE QUALITE	16
B.3.1. Responsable de la qualité	16
B.3.2. Audit	17
B.3.3. Registre de procédures	17
B.3.4. Documentation générale, dossier et registre	17
B.3.4.1. Documentation générale	17
B.3.4.2. Dossier	18
B.3.4.3. Registre des implantations	18
B.3.5. Gestion des non-conformités	18
B.4. LOCAUX, EQUIPEMENTS ET LOGISTIQUE	19
B.4.1. Locaux	19
B.4.1.1. Généralités	19
B.4.1.2. Contrôle de la qualité de l'air et de l'environnement des zones de transformation	19
B.4.1.3. Autres spécifications	20
B.4.1.4. Accès aux locaux	20
B.4.2. Matériels et équipements	20
B.4.3. Sécurité et environnement	20
B.4.3.1. Mesures de sécurité	20
B.4.3.2. Elimination des déchets	20
SECTION C: GESTION DU DOSSIER	22
C.1. DIRECTIVES GENERALES	22
C.1.1. Exigences du dossier	22
C.1.2. Disponibilité en cas d'inspection	22
C.1.3. Durée de conservation des dossiers	22
C.1.4. Traçabilité	23
C.1.5. Corrections et/ou modifications	23
C.2. COMPOSITION DU DOSSIER	24
C.2.1. Exigences portant sur le contenu	24
C.2.1.1. Généralités	24

C.2.1.2. Informations concernant le donneur et l'obtention du matériel humain	24
C.2.1.3. Informations concernant la transformation, la conservation et le stockage des tissus et cellules	25
C.2.1.4. Informations concernant le contrôle des donneurs, des tissus et cellules	26
C.2.1.5. Informations concernant la destination finale des tissus et cellules	26
C.2.2. Présentation	26

SECTION D: OBTENTION DES TISSUS: DON, SCREENING DU DONNEUR ET PRELEVEMENT	27
D.1. GENERALITES	27
D.2. DISPOSITIONS ETHIQUES	27
D.2.1. Expression du consentement du donneur	27
D.2.1.1. Donneur décédé	27
D.2.1.2. Donneur vivant	27
D.2.1.3. Documentation concernant le consentement ou l'absence d'opposition	27
D.2.2. Anonymat	28
D.2.3. Gratuité du don	28
D.2.3.1. Interdiction de dédommager financièrement les donneurs	28
D.2.3.2. Frais supplémentaires engagés en vue du don de tissus et cellules	28
D.3. CRITERES DE SELECTION DU DONNEUR	28
D.3.1. Généralités	28
D.3.2. Anamnèse	29
D.3.3. Critères d'exclusion des dons	29
D.3.3.1. Donneurs décédés	29
Critères d'exclusion supplémentaires lorsque les donneurs sont des enfants décédés	31
D.3.3.2. Donneurs vivants	32
D.3.3.2.1. Don pour un usage allogénique	32
D.3.3.2.2. Don pour un usage autologue	32
D.3.4. Inspection clinique	33
D.3.5. Autopsie	33
D.4. CONTRÔLE SEROLOGIQUE DE SECURITE VIRALE ET DE LA SYPHYLIS	33
D.4.1. Généralités	33
D.4.2. Exigences minimales en matière de tests sérologiques:	33
D.4.2.1. Dons allogéniques	33
D.4.2.1.1. Donneurs décédés à cœur battant (MOD ou PMO)	33
D.4.2.1.2. Donneurs décédés à cœur non-battant (PPM)	34
D.4.2.1.3. Donneurs vivants (RO)	34
D.4.2.2. Dons autologues	35
D.4.2.3. Dons de cellules reproductives	35
D.4.3. Sérothèque	36
D.4.4. Limites d'âge	36
D.5. PRELEVEMENT	36
D.5.1. Prélèvement chez des donneurs décédés (à cœur-battant ou non-battant)	36
D.5.1.1. Constatation du décès chez le donneur décédé	36
D.5.1.2. Identification du donneur décédé	36
D.5.1.3. Délai maximum de prélèvement du tissu et des cellules	36
D.5.1.4. Procédure de prélèvement du tissu ou des cellules	37
D.5.1.5. Reconstitution du corps du donneur	37
D.5.2. Prélèvement chez des donneurs vivants	37
D.5.3. Dossier de prélèvement	38
D.6. CONDITIONNEMENT ET TRANSPORT VERS LA BANQUE DE TISSUS ET CELLULES	38
D.6.1. Conditionnement	38
D.6.2. Transport	39
D.6.2.1. Modalités de transport du matériel humain prélevé	39
D.6.2.2. Etiquetage du conditionnement primaire	39

D.6.2.3. Etiquetage du conteneur externe de transport	40
D.6.3. Réception du matériel obtenu à la banque de tissus et cellules	40
D.6.3.1. Vérification du matériel obtenu à sa réception	40
D.6.3.2. Identification des tissus et des cellules	40
SECTION E: TRANSFORMATION, CONSERVATION ET STOCKAGE DES TISSUS ET DES CELLULES	42
E.1. TRANSFORMATION DES TISSUS ET DES CELLULES	42
E.1.1. Généralités	42
E.1.2. Procédés de transformation	42
E.1.2.1. Transformation des tissus et cellules	43
E.1.2.2. Organoculture et culture cellulaire	43
E.1.2.3. Décontamination des tissus et des cellules	43
E.1.2.4. Stérilisation des tissus	43
E.1.2.5. Inactivation virale	43
E.1.2.6. Inactivation vis-à-vis des prions	43
E.1.2.7. Autres procédés	43
E.1.3. Milieux de transformation et produits thérapeutiques annexes	43
E.1.4. Formation d'un pool ou lot	44
E.1.5. Contrôle des tissus et cellules au cours de leur transformation	44
E.1.6. Délai maximum pour la transformation et la conservation	44
E.2. CONSERVATION, STOCKAGE DE TISSUS ET CELLULES	44
E.2.1. Généralités	44
E.2.2. Procédés de conservation et stockage	45
E.2.2.1. Conservation et stockage à + 37 °C	45
E. 2.2.2. Conservation et stockage à +4°C	45
E.2.2.3. Cryoconservation de - 40°C à - 80°C	45
E.2.2.4. Cryoconservation en azote liquide	45
E.2.2.5. Glycérolisation	46
E.2.2.6. Lyophilisation et déshydratation	46
E.2.2.7. Autres procédés de conservation et stockage	46
E.2.3. Milieux de conservation et produits thérapeutiques annexes	46
E.2.4. Contrôle des tissus et cellules au cours des procédés de conservation et stockage	46
E.2.5. Conditionnement ou emballage primaire final	46
E.2.5.1. Propriétés physiques	46
E.2.5.2. Intégrité, non-toxicité et stérilité	46
E.2.5.3. Etiquetage du conditionnement primaire final des tissus et cellules	47
E.2.6. Stockage et Quarantaine	47
E.2.6.1. Zones de quarantaine	47
E.2.6.2. Motifs de quarantaine	47
E.2.7. Tissus et cellules refusés	48
SECTION F: SECURISATION DES TISSUS ET CELLULES	49
F.1. SECURITE MICROBIOLOGIQUE DES TISSUS ET CELLULES	49
F.1.1. Principe général	49
F.1.2. Contrôles microbiologiques	49
F.1.3. Modalités de sécurisation microbiologique	49
F.2. SECURITE VIROLOGIQUE ET VIS-A-VIS DE LA SYPHILIS DES TISSUS ET CELLULES	50
F.2.1. Principe général	50
F.2.2. Contrôles sérologiques	50
F.2.3. Modalités d'inactivation virale	50
F.3. SECURITE VIS-A-VIS DES PRIONS DES TISSUS ET CELLULES	50
F.3.1. Principe général	50
F.3.2. Contrôles de dépistage du prion	50
F.3.3. Modalités de sécurisation vis-à-vis du prion	50

SECTION G: LIBERATION DES TISSUS ET CELLULES	52
G.1. Définition et éléments de libération des tissus et cellules	52
G.2. Procédure de libération des tissus et cellules	52
SECTION H: DISTRIBUTION, IMPORTATION / EXPORTATION DE TISSUS ET CELLULES	53
H.1. DISTRIBUTION DE TISSUS ET CELLULES	53
H.1.1. Principe général	53
H.1.2. Transport des tissus et cellules	53
H.1.2.1. Modalités de transport des tissus et cellules	53
H.1.2.2. Etiquetage du conditionnement primaire final	54
H.1.2.3. Etiquetage du conteneur externe de transport	54
H.1.3. Dossier d'accompagnement des tissus et cellules	54
H.2. IMPORTATION ET EXPORTATION DES TISSUS ET CELLULES	55
H.3. RAPPEL ET RETOUR DE TISSUS ET CELLULES	56
H.3.1. Rappel des tissus et cellules	56
H.3.2. Retour des tissus et cellules (non utilisés)	56
SECTION I: IMPLANTATION ET SUIVI DES TISSUS ET CELLULES	57
I.1. DONNEES EXIGEES CONCERNANT L'IMPLANTATION ET LE RECEVEUR	57
I.2. DONNEES CONCERNANT LE SUIVI DE L'IMPLANTATION	57
I.2.1. Suivi clinique du receveur	57
I.2.2. Effets secondaires, incidents et réactions graves indésirables	57
I.2.3. Notification des réactions graves indésirables	58
I.2.3.1. Définition	58
I.2.3.2. Notification des réactions graves indésirables	58
I.2.4. Notification des incidents graves indésirables	58
I.2.4.1. Définition	58
I.2.4.2. Notification des incidents graves indésirables	59
SECTION J: REFERENCES DOCUMENTAIRES INTERNATIONALES	60
J.1. WORLD HEALTH ORGANIZATION	60
J.2. CONSEIL DE L'EUROPE	60
J.3. UNION EUROPEENNE	60
J.4. STANDARDS DE REFERNECE	61
2. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL	62

ABREVIATIONS

Ac:	Anticorps
Ag:	Antigène
AM:	Arrêté Ministériel
AR:	Arrêté Royal
BTC:	Banque de tissus ou de cellules
CE:	Communauté Européenne
CMV:	Cytomégalovirus
EBV:	Epstein-Barr Virus
HBV:	Hepatitis B Virus
HCV:	Hepatitis C Virus
HIV:	Human immunodeficiency Virus
HTLV:	Human T–cell lymphotropic Virus
MB:	Moniteur belge
MOD:	Donneurs multi-organes
MON (SOP):	Mode opératoire normalisé
NAT:	Technique d’amplification nucléaire
RO:	Résidus opératoires
SOP:	Procédures opératoires standardisées
PMO:	Prélèvement multi-organes
PPM:	Prélèvement post-mortem
SMF:	Site Master File
TPHA:	Treponema Pallidum Haemagglutination Assay
VDRL:	Veneral Disease Research Laboratory

1. STANDARDS DE QUALITE COMMUNS

SECTION A: INFORMATIONS GENERALES

A.1. STANDARDS DE QUALITE

A.1.1. Standards de qualité

Ces standards de qualité constituent une version révisée et remplacent les versions précédentes. Ils respectent les dispositions de la législation nationale ainsi que les exigences et recommandations européennes applicables.

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

Afin de créer une plus grande uniformité dans les exigences de qualité pour les différents types de tissus et cellules, les critères communs sont regroupés dans une brochure introductive générale intitulée « **Standards de qualité communs pour tous les tissus et les cellules destinés à une application humaine** ».

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

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

Les écarts ne sont pas admis. Sur dérogation de l'autorité publique, il peut être admis des écarts à ces standards, pour autant qu'ils soient justifiés par des études, et validés (si applicable) au sein de la banque de tissus et cellules et/ou par une évaluation rétrospective des résultats cliniques pour les tissus ou cellules délivrés par la banque de tissus et cellules concernée.

A.2. TERMINOLOGIE

A.2.1. Définitions

« Application humaine »: l'utilisation de tissus ou cellules sur ou dans un receveur humain, y compris l'application extracorporelle.

« Banque de tissus ou cellules »: unité technique qui répond aux exigences de la législation et réglementation nationale où sont menées les activités d'obtention, de contrôle, de transformation, de stockage et de distribution de tissus ou cellules, y compris l'importation et exportation, et qui est agréé à cet effet par le Service public fédéral santé publique.

« Cellules »: des cellules d'origine humaine isolées ou un ensemble de cellules d'origine humaine non reliées entre elles par un tissu conjonctif.

« Cellules souches »: cellules d'origine humaine capables de se multiplier et de se différencier en un ou plusieurs types de cellules spécialisées.

« Cellules reproductrices »: tous les tissus et cellules destinés à être utilisés à des fins de procréation assistée.

« Consentement éclairé »: Permission écrite accordée pour le don de cellules ou de tissus et pour l'usage qu'il en sera fait. Le donneur, l'un de ses proches ou son représentant légal doit avoir compris la nature du don et de l'usage proposé et accepté les risques liés à cette démarche avant d'accorder son consentement légal.

« Conservation »: le fait d'utiliser des agents chimiques, de modifier le milieu ambiant ou d'utiliser d'autres procédés pendant la phase de transformation, afin d'empêcher ou de retarder la détérioration biologique ou physique des tissus ou des cellules.

« Délivrance »: la fourniture de tissus ou cellules par une banque de tissus ou cellules en vue de leur implantation à un receveur

« Distribution »: le transport et la fourniture de tissus ou cellules destinés à des applications humaines.

« Don »: le fait de donner des tissus ou des cellules humains destinés à des applications humaines.

« Don dirigé »: don destiné à un receveur déterminé.

« Don entre partenaires »: un don de cellules reproductrices entre un homme et une femme qui déclarent entretenir une relation physique intime.

« Donneur »: toute source humaine, vivante ou décédée, de cellules ou tissus humains.

« Dossier Maître Site »: document qui contient les informations nécessaires concernant les activités et les procédures de l'institution concernée, communément appelé Site Master File (SMF).

« Embryon »: la cellule ou l'ensemble organique de cellules susceptibles en se développant de donner un être humain.

« Etape critique »: étape déterminante du processus pour la qualité ou la sécurité des tissus et cellules

« Incident indésirable grave »: tout incident malencontreux lié à l'obtention, au contrôle, à la transformation, au stockage ou à la distribution de tissus et de cellules, susceptible de transmettre une maladie transmissible, d'entraîner la mort ou de mettre la vie en danger, ou d'entraîner une invalidité ou une incapacité chez le patient, ou de provoquer ou de prolonger une hospitalisation ou une morbidité.

« Obtention »: un processus permettant la mise à disposition de tissus ou cellules.

« Organe »: une partie différenciée et vitale du corps humain, constituée de différents tissus, qui maintient, de façon largement autonome, sa structure, sa vascularisation et sa capacité à exercer des fonctions physiologiques.

« Organoculture »: un procédé de conservation à moyen terme de tissus en milieu de culture cellulaire (notamment applicable pour les cornées)

« Prélèvement »: acte par lequel les tissus et cellules sont extraites du corps humain.

« Quarantaine »: la situation de tissus ou cellules prélevés, ou de tissus isolés par des procédés physiques ou par d'autres procédés efficaces, placés en attente d'une décision sur leur acceptation ou leur rejet.

« Réaction indésirable grave »: une réaction imprévue, incluant une maladie transmissible, chez le donneur ou le receveur, liée à l'obtention ou à l'application humaine de tissus et de cellules, qui est mortelle, met la vie en danger, entraîne une invalidité ou une incapacité, provoque ou prolonge une hospitalisation ou une morbidité.

« Receveur »: la personne humaine sur ou dans qui les tissus ou cellules humains sont utilisés.

« SOP ou modes opératoires normalisés »: instructions écrites décrivant les étapes d'un processus spécifique, y compris le matériel et les méthodes utilisés et le produit final attendu.

« Stockage »: le maintien du produit sous conditions contrôlées et appropriées jusqu'à la distribution.

« Système de qualité »: la structure organisationnelle, les responsabilités, procédures, processus et ressources définis pour la mise en oeuvre de la gestion de la qualité et incluant toutes les activités contribuant à la qualité, directement ou indirectement.

« Tissu »: toute partie constitutive du corps humain constitué de cellules.

« Traçabilité »: capacité de localiser et d'identifier le tissu et la cellule à toutes les étapes du processus, depuis l'obtention jusqu'à la distribution au receveur ou la destruction, en passant par la transformation, le contrôle et le stockage; cela implique la capacité d'identifier le donneur et l'établissement de tissus ou l'installation de production qui reçoivent, transforment ou stockent les tissus et cellules, et la capacité d'identifier le(s) receveur(s) dans le ou le(s) service(s) de soins transplantant les tissus et cellules à ce(s) dernier(s); la traçabilité couvre également la capacité de localiser et d'identifier toutes les données pertinentes concernant des produits et des matériaux entrant en contact avec ces tissus et cellules.

« Transformation »: toute activité liée à la préparation, la manipulation, la conservation et le conditionnement de tissus ou de cellules destinés à des applications humaines.

« Usage allogénique »: le prélèvement de tissus ou de cellules sur une personne et leur application sur une autre personne.

« Usage autologue »: le prélèvement de tissus ou de cellules sur une personne et leur application sur cette même personne.

« Usage direct »: toute procédure en vertu de laquelle les cellules sont données et utilisées sans passer par une banque.

« Validation »: établissement documenté de la preuve que la mise en oeuvre d'un processus, procédures, équipement, matériel ou environnement spécifique permet réellement d'atteindre les résultats escomptés et les spécifications préalablement fixées.

A.3. LEGISLATION DE REFERENCE

06/06/60	AR relatif à la fabrication, à la préparation et à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation.
07/02/61	Loi relative aux substances thérapeutiques d'origine humaine.
13/06/86	Loi sur le prélèvement et la transplantation d'organes.
30/10/86	AR portant désignation des médecins-fonctionnaires chargés du contrôle de l'application de la loi du 13/06/86 sur le prélèvement et la transplantation d'organes et des arrêtés pris en exécution de celle-ci.
30/10/86	AR organisant le mode d'expression du consentement au prélèvement d'organes et de tissus sur des personnes vivantes.
17/02/87	Loi modifiant la loi sur le prélèvement et la transplantation d'organes.
27/02/87	AR fixant un dédommagement à accorder au donneur vivant, visé à l'article 4, § 2 de la loi du 13/06/86 sur le prélèvement et la transplantation d'organes.
26/03/87	AR modifiant l'AR du 30/10/86 organisant le mode d'expression de la volonté du donneur ou des personnes visées à l'article 10, §2, de la loi du 13/6/86 sur le prélèvement et la transplantation d'organes.
14/12/87	AR relatif aux comptes annuels des hôpitaux.
14/12/87	AR fixant les modalités et le délai de communication par le gestionnaire de l'hôpital de la situation financière, des résultats d'exploitation, du rapport du réviseur d'entreprise et de tous renseignements statistiques se rapportant à son établissement.
15/04/88	AR relatif aux banques de tissus et du prélèvement, de la conservation, de la préparation, de l'importation, du transport, de la distribution et de la délivrance de tissus.
23/03/90	AR fixant les conditions dans lesquelles l'assurance obligatoire contre la maladie et l'invalidité intervient dans le coût de la délivrance de tissus d'origine humaine.
09/05/90	Circulaire relative à la dispense de service pour don de moelle osseuse.
10/03/99	AR modifiant l'AR du 25 mai 1990 fixant la liste des tissus d'origine humaine pour lesquels l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités intervient dans le coût de délivrance.
18/03/99	AR relatif aux dispositifs médicaux.
22/08/02	Loi relative aux droits du patient.
11/05/03	Loi relative à la recherche sur les embryons in vitro.
22/12/03	Loi Programme.

- 04/03/04 AR modifiant l'AR du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments et modifiant l'AR du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation.
- 04/03/04 AM déterminant les médicaments visés aux articles 22, alinéa 2, 1° de l'AR du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation.
- 30/05/05 Loi visant à supprimer l'alinéa 2 de l'article 9, § 2, de la loi du 11 mai 2003 relative à la recherche sur les embryons in vitro.
- 23/11/05 Proposition de loi relative à la procréation médicalement assistée et à la destination des embryons surnuméraires et des gamètes.
- 20 /07/06 Loi relative à la création et au fonctionnement de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé .

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

B.1. ORGANISATION GENERALE

B.1.1. Généralités

Une banque de tissus ou de cellules fait partie d'un hôpital (AR du 15/04/88). Elle est agréée pour un type de tissu ou de cellules. Cet agrément peut éventuellement être limité spécifiquement à certaines des activités mentionnées.

B.1.2. Comité d'avis médical

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

B.1.3. Site Master File (SMF)

B.1.3.1. Objectif

L'objectif de ce document est d'apporter une aide aux banques de tissus et de cellules dans la rédaction des informations nécessaires concernant leurs activités, informations qui peuvent être utiles pour elles-mêmes et pour les autorités compétentes en vue de préparer et d'effectuer des inspections. Un modèle peut être obtenu auprès de l'Autorité compétente.

B.1.3.2. Résumé

Le Site Master File contient les informations nécessaires concernant les activités et les procédures de l'institution concernée.

Ce SMF pour banques de tissus et de cellules (SMF - BTC) est basé sur le « PIC/S Site Master File for Source Plasma Establishments » (PI 019-1).

Le SMF – BTC doit être établi par la banque de tissus ou de cellules. Si plusieurs choix sont possibles, la case correcte doit être cochée et les données doivent, le cas échéant, être complétées aux endroits prévus à cet effet. Les données écrites à la main doivent être bien lisibles (en imprimé). Les données chiffrées doivent se rapporter à une année calendrier complète précédente, ou à une période de 12 mois.

Les documents suivants doivent être disponibles en annexe du SMF:

- a) Manuel d'assurance de qualité et SOPs
- b) Programme et documentation concernant les audits internes
- c) Programme et documentation concernant le contrôle de qualité « externe », si la BTC possède son propre laboratoire.
- d) Descriptions de fonction du personnel ayant une position clé (médecin responsable, personnel technique, responsable de la qualité)
- e) Programme de formation (et documentation)
- f) Prescriptions en matière d'hygiène (et documentation)
- g) Incidents, effets secondaires, erreurs, plaintes, retraits (documentation au sujet du suivi).
- h) Prescriptions concernant l'exclusion des donneurs (documentation)
- i) Libération et livraison des tissus ou cellules (SOP et documentation concernant la distribution)
- j) Conventions relatives aux activités effectuées par et pour des tiers
- k) Rapport annuel pour l'autorité compétente (médical et financier)
- l) Organigramme détaillé
- m) Composition du comité d'avis médical.

B.1.3.3. Champ d'application

Le SMF-BTC donne des informations de base aux différentes personnes intervenant dans le processus de transplantation de tissus et cellules. Ce document s'applique aux banques de tissus et de cellules et ne constitue pas un obstacle aux innovations techniques ou à la poursuite de l'excellence. Le SMF-BTC sera régulièrement actualisé.

B.2. PERSONNEL

B.2.1. Médecin responsable

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

Ce médecin doit consacrer un temps suffisant au fonctionnement de la banque.

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

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

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

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

Le médecin responsable de la banque de tissus ou cellules peut importer des tissus d'une banque de tissu ou cellules étrangère pour autant qu'il soit agréé pour ce type de tissu ou cellules, et que cette banque utilise des critères identiques ou équivalents aux standards belges.

L'approbation des tissus importés se fait sous sa propre responsabilité.

Le médecin responsable doit s'assurer que les règles de prélèvements, de conservation et de transport en vigueur dans le pays d'origine apportent les mêmes garanties que celles en vigueur en Belgique.

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

B.2.2. Personnel

D'une manière générale, la banque de tissu ou de cellules doit disposer d'un personnel suffisamment qualifié pour exécuter les tâches.

Les activités spécifiques et les responsabilités de chaque membre du personnel sont fixées par le Médecin responsable et sont consignées dans un document descriptif des postes de travail concernés.

Le Médecin responsable veille à ce que chaque membre du personnel possède la formation de base nécessaire et reçoive la formation complémentaire spécifique utile pour pouvoir remplir sa tâche comme il se doit.

Le programme de formation et le contrôle des compétences est individuellement tenu à jour et documenté.

B.3. SYSTEME D'ASSURANCE QUALITE

Les banques de tissus et cellules doivent opérer dans le cadre d'un système d'assurance qualité. La qualité relève de la responsabilité de toute personne impliquée dans les processus de la banque de tissus. La direction veille à une approche systématique de la qualité et à l'application et au maintien du système d'assurance qualité.

Le système d'assurance qualité comprend l'assurance qualité, le contrôle de la qualité et l'amélioration permanente de la qualité, le personnel, les bâtiments et l'appareillage, la documentation, la collecte, la sélection du donneur, les tests et le traitement, le stockage, la distribution, la maîtrise de la qualité, le rappel des tissus et cellules, les audits externes et internes, la gestion du contrat, la non conformité et l'auto inspection.

Le système d'assurance qualité garantit que tous les processus critiques sont décrits dans les SOP's et sont effectués conformément à celles-ci. L'efficacité du système est évaluée périodiquement par la direction.

Les banques de tissus et cellules feront appel à un responsable de la qualité.

Les procédés, l'appareillage et le matériel qui peuvent influencer la qualité et la sécurité des tissus et cellules sont validés avant toute utilisation.

Les tâches réalisées par des tiers sont fixées dans une convention écrite. La convention établit les conditions et les responsabilités.

B.3.1. Responsable de la qualité

Une personne, indépendante de la production doit être désignée responsable de la qualité. Lorsqu'une banque fonctionne dans le cadre d'une grande organisation avec son propre

département qualité, la responsabilité de la qualité peut être assumée par une personne de ce département.

B.3.2. Audit

Un contrôle interne a lieu à intervalle régulier et au moins 1 fois par an, au cours duquel on vérifie si le travail s'effectue toujours conformément aux procédures opératoires établies (rapportés dans un manuel de procédures).

Un audit externe conduit par une personne compétente indépendante de la banque serait souhaitable. Les constatations et les mesures correctives prises doivent être documentées.

B.3.3. Registre de procédures

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

Chacune de ces procédures sera revue et contrôlée régulièrement et adaptée si nécessaire. Toutes les révisions sont documentées, datées et signées pour approbation. Un historique des versions antérieures doit permettre de s'assurer que seulement la dernière version actualisée est bien d'usage.

Des exemplaires de la dernière version de ce manuel doivent se trouver à la disposition du personnel de la banque de tissus ou cellules.

B.3.4. Documentation générale, dossier et registre

B.3.4.1. Documentation générale

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

- les documents descriptifs de l'organisation de la banque;
- les fiches de poste du personnel;
- les dossiers techniques concernant chaque matériel et équipement lorsqu'ils ont une influence sur la qualité ou sécurité des tissus et cellules;
 - o avec la notice et les références du fabricant;
 - o le dossier de qualification;
 - o la fiche technique et de maintenance;
 - o les enregistrements des données de maintenance et d'entretien;

- les dossiers techniques et spécifications concernant tous les produits thérapeutiques annexes;
- le manuel de qualité
- le registre des modes opératoires normalisés (MON ou SOP);
- les enregistrements de l'assurance qualité et des contrôles qualité.

B.3.4.2. Dossier

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

Chaque étape du processus est immédiatement consignée dans le dossier.

Il doit permettre d'identifier les tissus et cellules, les produits annexes utilisés, la personne qui a réalisé chacune des étapes du processus et d'en déterminer le moment. Il comprend également tous les enregistrements qualité nécessaires.

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

B.3.4.3. Registre des implantations

La banque de tissus et de cellules doit disposer d'un registre des interventions avec greffes, tenu conformément à l'art.7 §.5 de l'AR du 15 avril 1988 organisant les banques de tissus.

Ce registre comprendra la référence et le type des greffes concernées, les références de l'établissement d'implantation, la date et le lieu d'implantation, ainsi que le follow-up.

B.3.5. Gestion des non-conformités

Toute déviation aux standards de qualité et de sécurité doit conduire à une investigation documentée, supervisée par le médecin responsable et qui inclut une décision de mesures correctives et/ou préventives le cas échéant.

Les mesures correctives et/ou préventives doivent être documentées et mises en œuvre dans des délais acceptables. L'efficacité de telles mesures doit faire l'objet d'une évaluation après leur implémentation.

B.4. LOCAUX, EQUIPEMENTS ET LOGISTIQUE

B.4.1. Locaux

B.4.1.1. Généralités

La banque de tissus doit disposer de locaux qui, quant à leur agencement et leur taille, soient adaptés aux opérations auxquelles ils sont destinés en conformité aux exigences du présent standard général de qualité et le cas échéant du standard spécifique du type de tissus ou cellules concernés.

Différentes zones avec leurs exigences spécifiques, les modalités d'entretien et de maintenance sont définies, notamment en ce qui concerne:

- la zone de réception;
- les zones de transformation des tissus ou cellules;
- la zone de conservation et de stockage (stockage définitif et quarantaine);
- la zone de distribution;
- le laboratoire de contrôle de qualité (le cas échéant);
- ainsi que les zones administratives et d'archivage.

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

Les étapes de transformation des tissus ou cellules obligeant à ouvrir le conditionnement primaire des tissus ou cellules et de les exposer à l'environnement nécessitent un environnement contrôlé afin de limiter les risques de contamination et imposent l'utilisation d'une zone spécifique.

Ces opérations sont effectuées à un poste de travail de grade A, tel que défini dans le « Good Manufacturing Practice » Annexe 1, situé dans un environnement de grade D minimum, en terme de comptages particuliers et microbiens. Des conditions plus sévères peuvent être exigées en fonction du type de tissus ou cellules.

Des normes moins strictes peuvent être retenues lorsqu'un procédé validé d'inactivation microbienne et/ou de stérilisation est appliqué en fin de procédure, ou que l'exposition à un grade A est inappropriée ou non-pertinente pour la qualité des tissus et cellules préparés ou encore qu'il ne est pas techniquement possible d'appliquer cette norme pour une étape de transformation.

Ces dérogations doivent alors être clairement spécifiées et documentées.

B.4.1.3. Autres spécifications

Les conditions de pression, de températures et d'humidité ainsi que celles concernant l'habillement du personnel lorsqu'elles ont une influence sur la qualité des tissus et cellules sont définies pour chacune des zones de travail.

Ces paramètres sont contrôlés et font l'objet d'un enregistrement.

B.4.1.4. Accès aux locaux

L'accès aux différentes zones de travail est strictement limité aux personnes autorisées.

B.4.2. Matériels et équipements

La banque de tissus et de cellules doit disposer des matériels et équipements qui soient adaptés aux opérations auxquelles ils sont destinés, en conformité aux exigences du présent standard général de qualité et le cas échéant en conformité avec celles du standard spécifique pour le type de tissu ou cellules concerné.

Tous les matériels et équipements lorsqu'ils ont une influence sur la qualité ou sécurité des tissus et cellules sont définis et validés.

Ils sont calibrés si nécessaire.

Ils sont régulièrement inspectés et leur entretien est réalisé conformément aux instructions du fabricant et/ou à celles du cahier des charges établi par la banque.

Les paramètres affectant la qualité ou sécurité des tissus et cellules (température, pression, comptage particulaire, stérilité, ...) sont définis, contrôlés et enregistrés.

Le cas échéant, l'équipement dispose d'un système d'alarme.

Après toute réparation majeure ou modification le matériel ou équipement critique doit faire l'objet d'un nouveau contrôle et validation avant sa remise en service.

B.4.3. Sécurité et environnement

B.4.3.1. Mesures de sécurité

Il faut veiller à ce que l'environnement de travail soit sûr. Il doit être conforme à la législation sur le travail. Des données à ce sujet peuvent être mentionnées dans le manuel de procédure.

B.4.3.2. Elimination des déchets

Les résidus de tissus et de cellules humains au cours de leur transformation doivent être détruits selon une procédure spécifique, garantissant la traçabilité, visant à limiter au maximum le risque pour le personnel concerné et pour l'environnement et ce, conformément à la législation et les

réglementations régionales ou nationales en vigueur concernant l'élimination des déchets cliniques.

L'élimination des tissus rejetés suit la même procédure.

SECTION C: GESTION DU DOSSIER

C.1. DIRECTIVES GENERALES

C.1.1. Exigences du dossier

Toute banque de tissus et cellules doit élaborer un système permettant de tenir à jour dans un dossier chaque étape des procédures de don, de sélection du donneur, du prélèvement, du contrôle, de la préparation, du stockage et de la distribution des tissus et des cellules pour lesquels elle est agréée.

La décision de libération (validation en vue d'une implantation humaine) se prend sur base des données contenues dans ce dossier.

Le dossier et les registres sur support papier doivent être complétés de manière lisible et indélébile.

Le dossier et les registres peuvent également être enregistrés sur un autre système fiable comme une version numérique ou microfilmée. Dans le cas d'une gestion informatique des données de personnes par la banque de tissus et de cellules, une déclaration doit être faite à la Commission de Protection de la Vie Privée conformément à la Loi du 30 juin 1994 relative à la protection de la vie privée.

L'enregistrement des données pertinentes dans le dossier doit permettre l'identification de l'auteur et la date de ces enregistrements.

Il faudra veiller à garantir la sécurité et la confidentialité nécessaire des données enregistrées.

C.1.2. Disponibilité en cas d'inspection

Les dossiers doivent être à tout moment accessibles pour les inspections organisées par l'autorité compétente. L'accès à l'identité du donneur et aux données y afférentes est limité aux personnes compétentes de la banque de tissus ou de cellules, mais il doit, en cas de nécessité, être autorisé aux inspecteurs.

C.1.3. Durée de conservation des dossiers

Les données concernant les donneurs et celles concernant les tissus et les cellules doivent être conservées durant au moins 30 ans après l'utilisation clinique des tissus ou, le cas échéant après la date ultime de conservation de tissus ou de cellules issus du même don.

C.1.4. Traçabilité

La banque de tissu ou de cellules s'assure que l'établissement, la société ou le médecin à qui les tissus ou les cellules sont délivrés est en mesure d'assurer la poursuite de la traçabilité; ceci est consigné dans un document, bordereau ou convention, écrit avec mention explicite des conditions de traçabilité.

Le dossier doit permettre d'assurer la traçabilité des tissus et cellules traités par la banque. La traçabilité doit être assurée du donneur jusqu'au receveur (ou jusqu'à l'élimination des tissus ou cellules concernés) et vice versa. La traçabilité du donneur jusque et y compris la distribution relève de la responsabilité de la banque de tissus et cellules tandis que la traçabilité à partir de la réception du matériel corporel humain jusque et y compris son utilisation peut relever de la responsabilité de l'établissement qui le reçoit.

L'établissement qui reçoit les tissus et cellules doit enregistrer notamment:

- l'identification du matériel;
- la banque de tissus et de cellules qui a fourni le matériel;
- la destination ultérieure (distribution, délivrance et implantation chez un receveur ou élimination)
- l'identification du receveur
- la date d'application.

L'exigence de traçabilité s'applique également à toutes les données pertinentes concernant les produits annexes et matériels entrant en contact avec ces tissus et cellules.

Un support adéquat doit permettre de conserver les données de traçabilité durant au moins 30 ans.

C.1.5. Corrections et/ou modifications

Il faut éviter que des corrections et/ou des modifications soient apportées à un dossier. Si cela s'avère nécessaire, il est préférable de le faire de manière standardisée. Il est conseillé de biffer le texte fautif au moyen d'un seul trait, d'apporter la correction, de la dater et de parapher au moyen d'initiales lisibles.

La tenue d'un dossier informatisé implique l'usage d'un historique des corrections et modifications.

C.2. COMPOSITION DU DOSSIER

C.2.1. Exigences portant sur le contenu

C.2.1.1. Généralités

Le dossier conservé à la banque de tissus comprend les informations et les données, pour autant qu'elles soient pertinentes, concernant le donneur et l'obtention du matériel humain source, la transformation, la conservation et le stockage des tissus et cellules, les contrôles de sécurité virologique et microbiologique et la distribution des tissus et cellules concernés.

Toutes les données pertinentes doivent être à la disposition du chirurgien implanteur, sans cependant déroger à la confidentialité concernant le donneur.

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

- Identification du donneur. Un code d'identification unique du don est attribué par la banque de tissu (cf. § D.6.3.2 « Identification des tissus et cellules»);
- Sexe et âge du donneur;
- Type de donneur: donneur vivant, donneur décédé à cœur battant, donneur décédé à cœur non battant;
- Type de don: allogénique, autologue;
- Preuve du consentement éclairé (donneur vivant); copie de l'original du consentement éclairé ou engagement signé du chirurgien qu'il le détient; absence d'opposition (donneur décédé); résultat de la consultation du registre national;
- Identification du centre de prélèvement et de la personne responsable du don et du prélèvement;
- Antécédents médicaux et personnels du donneur (absence de critères d'exclusion); (cf. § D.3.3. « Critères d'exclusion des dons allogéniques»)
- Cause du décès;
- Résultats de l'examen clinique et les résultats de l'autopsie, le cas échéant;
- Date et heure de l'arrêt circulatoire (pour les donneurs décédés);
- Date et heure du refroidissement du corps (pour les donneurs cœurs non-battants);
- Lieu, date et heure du prélèvement;
- Description et identification du matériel source prélevé;
- Identification des solutions de transport.

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

- Type de tissus et cellules transformés, conservés et/ou stockés;
- Description quantitative et qualitative des tissus et des cellules transformés, conservés et/ou stockés;
- Date et heure de chacune des étapes de la transformation et de la conservation avec identification des personnes responsables de ces étapes et identification des milieux et produits annexes utilisés (N° de lot et péremption);
- Statut des tissus et cellules à toutes les étapes de la transformation et du stockage (quarantaine, libéré pour usage thérapeutique, usage de recherche *in vitro*, ...);
- Utilisation des antibiotiques, composition des antibiotiques; durée d'incubation le cas échéant
- Type et volume du milieu de conditionnement final utilisé; le cas échéant
- Méthodes et enregistrements concernant la transformation des tissus et cellules; le cas échéant
 - données concernant la transformation (préparation, technique de culture, incubation, traitements chimiques, ...);
 - données concernant la conservation (cryopréservation, tracé de la courbe de refroidissement, glycérolisation, lyophilisation, ...);
 - données concernant les techniques de décontamination, de stérilisation et d'inactivation virale et/ou bactérienne;
- Résultats des examens spécifiques de qualité en fonction du type de tissus et cellules (typage HLA, résultats histologiques, résultats radiologiques, viabilité cellulaire ou tissulaire, ...);
- Méthodes et enregistrements concernant la conservation des tissus et cellules; le cas échéant
 - Date et heure du stockage;
 - Méthode de stockage;
 - Température de stockage;
 - Date de péremption;
- Identification des tissus et cellules préparées: code d'identification du don + code produit + code de splitsing (si applicable) (cf. § D.6.3.2 « Identification des tissus et cellules»).

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

- Groupe ABO, facteur Rhésus (si pertinent);
- Résultats sérologiques (HIV 1&2, HBV, HCV) et de la syphilis,
- Résultats sérologiques complémentaires, le cas échéant;
- Echantillon de sérum dans la sérothèque (souhaitable);
- Résultats bactériologiques (aérobie et anaérobie) et mycologiques.

C.2.1.5. Informations concernant la destination finale des tissus et cellules

- Date de la distribution ou délivrance ou destruction;
- Identification de l'établissement où sont distribués ou délivrés les tissus et cellules
- En cas de délivrance la banque de tissus met en place une procédure permettant de garantir l'enregistrement des informations suivantes afin d'assurer la traçabilité des tissus et des cellules et de notifier les incidents ou réactions indésirables graves:
 - Identification du receveur (nom et date de naissance);
 - Identification du chirurgien qui pratique l'implantation;
 - Lieu et date de l'implantation;
 - Indication de l'implantation et/ou type d'intervention; (rajouté dans registre)
 - Suivi clinique (résultats initiaux, complications et remarques).

C.2.2. Présentation

Chaque banque de tissus ou cellules est libre de choisir sa propre présentation du dossier. Lors de son élaboration, il faudra néanmoins veiller à ce que toutes les données mentionnées ci-dessus soient contenues dans ce dossier quelles que soient sa présentation et son organisation.

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

D.1. GENERALITES

La banque de tissus doit disposer d'un protocole écrit concernant l'organisation pratique du screening du donneur et du prélèvement.

Dans les cas où elle confie l'organisation du don, du screening et du prélèvement de tissus ou de cellules à des tiers, une convention écrite doit être établie entre la banque de tissus et ces tiers dans laquelle entre autre décrivant notamment le type de tissus et/ou de cellules devant être obtenus ainsi que les protocoles devant être suivis.

Ces tiers doivent être qualifiés à cet effet et disposer d'une organisation adéquate et des équipes cliniques compétentes pour effectuer l'obtention et le prélèvement de ces tissus et cellules.

D.2. DISPOSITIONS ETHIQUES

D.2.1. Expression du consentement du donneur

Avant de procéder au prélèvement, il y a lieu d'obtenir l'expression du consentement éclairé (donneur vivant) ou de la non-opposition du donneur (donneur décédé).

D.2.1.1. Donneur décédé

Pour un donneur décédé, il y a lieu de vérifier l'absence d'opposition au registre national.

Il y a également lieu, le cas échéant, de vérifier si le patient n'a pas formulé d'autre opposition.

Si le patient est décédé d'une mort violente ou suspecte, il y a lieu de demander l'autorisation du parquet (délivrance du corps).

D.2.1.2. Donneur vivant

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

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

D.2.1.3. Documentation concernant le consentement ou l'absence d'opposition

La preuve du consentement ou l'absence d'opposition doit être documentée dans le dossier du donneur.

Le cas échéant, il faut également indiquer pour quel type de tissus ou cellules le consentement a été obtenu.

D.2.2. Anonymat

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

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

D.2.3. Gratuité du don

D.2.3.1. Interdiction de dédommager financièrement les donneurs

Le don de tissus et cellules est gratuit.

Aucun dédommagement financier ou autre ne peut être accordé pour un acte de don à un donneur vivant ou à la famille de donneurs décédés. En cas de donneurs vivants non apparentés, une indemnité éventuelle couvrant les frais exposés peut être acceptée.

D.2.3.2. Frais supplémentaires engagés en vue du don de tissus et cellules

Les frais médicaux supplémentaires engagés par la prise en considération d'un décédé comme donneur de tissus (p.ex. les contrôles sérologiques/bactériologiques) ne peuvent en aucun cas être supportés par le donneur. Ces frais sont toujours à la charge de la banque de tissus et jamais à charge du donneur.

D.3. CRITERES DE SELECTION DU DONNEUR

D.3.1. Généralités

Les critères de sélection des donneurs reposent sur une analyse des risques liés à l'utilisation des tissus et cellules spécifiques. L'examen physique, les antécédents médicaux et comportementaux, les examens biologiques, l'examen post-mortem (pour les donneurs décédés) et tout examen jugé utile donneront des indications quant à l'existence de tels risques.

Le médecin responsable de la banque de tissus ou cellules se tiendra régulièrement informé des avis du Conseil Supérieur de la Santé, et des autres instances pertinentes, concernant les règles d'exclusion temporaires ou définitives.

Le médecin responsable de la banque de tissus ou de cellules prendra la décision finale concernant l'acceptation d'un donneur potentiel.

D.3.2. Anamnèse

Pour tout donneur potentiel, des données anamnestiques doivent être obtenues de différentes sources pertinentes, notamment le médecin traitant et/ou le dossier médical du donneur et incluses dans le dossier du donneur.

D.3.3. Critères d'exclusion des dons

D.3.3.1. Donneurs décédés

- La cause du décès est inconnue, sauf si l'autopsie révèle la cause du décès après l'obtention et si aucun des critères généraux d'exclusion exposés dans la présente section ne s'applique.

- Le donneur a souffert d'une maladie dont l'étiologie est inconnue.

- Présence ou antécédents de maladie maligne, à l'exception du carcinome basocellulaire primitif, du carcinome in situ du col utérin et de certaines tumeurs primitives du système nerveux central. Les donneurs porteurs de maladies malignes peuvent faire l'objet d'une évaluation et être retenus pour un don de cornée, à l'exception de ceux qui sont atteints d'un rétinoblastome, d'un néoplasme hématologique ou de tumeurs malignes susceptibles d'affecter le pôle antérieur de l'oeil.

- Risque de transmission de maladies à prions. Ce risque concerne par exemple les personnes suivantes:

a) personnes chez qui a été diagnostiquée la maladie de Creutzfeldt-Jakob ou des variantes de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ou ayant des antécédents familiaux de maladie de Creutzfeldt-Jakob non iatrogène;

b) personnes ayant des antécédents de démence progressive d'évolution rapide ou de maladies neurologiques dégénératives, y compris celles qui sont d'origine inconnue;

c) personnes ayant reçu des hormones issues de l'hypophyse humaine (hormones de croissance, par exemple), des greffes de cornée, de sclère et de dure-mère, et personnes ayant subi une intervention neurochirurgicale non documentée (pour laquelle on a peut-être utilisé de la dure-mère);

En ce qui concerne les variantes de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, d'autres mesures de précaution peuvent être recommandées.

Précautions spécifiques en ce qui concerne l'agent vCJD:

Le don de tissus de toute personne ayant séjourné en Grande-Bretagne durant 6 mois ou plus entre 1980 et 1996 (de manière cumulative), est exclu.

Précautions en ce qui concerne les maladies à prions:

Le prélèvement de tissus est exclu chez:

- des donneurs potentiels présentant une encéphalopathie spongiforme transmissible confirmée ou vraisemblable
- des donneurs potentiels avec présence ou suspicion d'une affection dégénérative neurologique centrale y compris celle d'origine inconnue
- des donneurs potentiels présentant des antécédents familiaux de CJD familiale, de Gerstmann-Scheinker disease, d'insomnie familiale fatale
- des donneurs potentiels présentant des antécédents de chirurgie intracrânienne (syn. craniotomie)
- des donneurs potentiels ayant été traités au moyen d'hormones extraites de l'hypophyse humaine
- des donneurs potentiels ayant subi une implantation de tissu oculaire
- des donneurs potentiels ayant subi une implantation d'une allogreffe de dure-mère
- des donneurs potentiels ayant subi une implantation d'une allogreffe tympano-ossiculaire

- Une infection systémique qui n'est pas contrôlée au moment du don, y compris les maladies bactériennes, les infections virales, fongiques ou parasitaires généralisées, ou une infection locale significative des tissus et des cellules à donner.

- Antécédents, preuves cliniques ou résultats positifs confirmés d'examens de laboratoire établissant un risque de transmission du VIH, de l'hépatite B chronique ou aiguë (sauf dans le cas des personnes dont l'état immunitaire est avéré), de l'hépatite C ou du HTLV I/II, ou la présence avérée de facteurs de risque pour ces infections.

- Antécédents de maladie auto-immunitaire chronique systémique qui pourrait nuire à la qualité du tissu à donner ou de maladies du tissu conjonctif avec atteintes spécifiques des tissus ou cellules concernées.

Des indications selon lesquelles les résultats des examens effectués sur les échantillons de sang du donneur seront invalidés, en raison de l'apparition d'une hémodilution, conformément aux

spécifications de l'annexe II, point 2, dans le cas où l'on ne dispose pas d'un échantillon prélevé avant transfusion.

Des mesures particulières doivent être prises en cas d'un traitement à base d'agents immunosuppresseurs afin d'assurer des résultats valides.

- Éléments attestant de la présence de tout autre facteur de risque pour les maladies transmissibles sur la base d'une évaluation des risques, en tenant compte des voyages effectués par le donneur, de son exposition aux risques et de la présence de maladies infectieuses locales.
- Présence sur le corps du donneur de signes physiques impliquant un risque de maladie transmissible tel qu'il est décrit à l'annexe IV, point 1.2.3.
- Ingestion d'une substance ou exposition à une substance (comme le cyanure, le plomb, le mercure, l'or) susceptible d'être transmise au receveur dans des doses qui risquent de nuire à sa santé.
- Antécédents de vaccination récente au moyen d'un virus atténué vivant lorsqu'un risque de transmission existe.
- Transplantation de xénogreffes.

Critères d'exclusion supplémentaires lorsque les donneurs sont des enfants décédés

- Aucun enfant né d'une mère infectée par le VIH ou qui remplit l'un des critères d'exclusion visés ci-dessous ne peut être considéré comme donneur tant que le risque de transmission de l'infection n'est pas définitivement écarté.
- Aucun enfant de moins de dix-huit mois né d'une mère infectée par le VIH, l'hépatite B, l'hépatite C ou le HTLV, chez qui le risque d'une telle infection existe, et qui a été allaité par sa mère au cours des douze derniers mois, ne peut être considéré comme donneur quels que soient les résultats des examens analytiques.
- Tout enfant né d'une mère infectée par le VIH, l'hépatite B, l'hépatite C ou une infection HTLV ou chez qui le risque d'une telle infection existe, qui n'a pas été allaité par sa mère au cours des douze derniers mois et dont les examens analytiques, les examens médicaux et l'étude des antécédents médicaux ne permettent pas de conclure à une infection par le VIH, l'hépatite B ou C ou le HTLV, peut être considéré comme donneur.

D.3.3.2. Donneurs vivants

D.3.3.2.1. Don pour un usage allogénique

Les critères d'exclusion à respecter sont les mêmes que pour les donneurs décédés, à l'exception du premier tiret du point 3.3.1.

D'autres critères d'exclusion spécifiques devront peut-être être ajoutés, en fonction du tissu ou de la cellule à donner, notamment:

- a) la grossesse (à l'exception des donneurs de cellules sanguines du cordon et de membrane amniotique et des donneurs collatéraux de progéniteurs hématopoïétiques);
- b) l'allaitement;
- c) dans le cas des progéniteurs hématopoïétiques, le risque de transmission de conditions héréditaires.

En cas d'usage allogénique, les donneurs vivants doivent être sélectionnés en fonction de leur état de santé et de leurs antécédents médicaux, sur la base d'un questionnaire et d'une entrevue du donneur avec un professionnel des soins de santé qualifié et formé, conformément aux critères repris ci-dessous. Cette évaluation doit porter sur tous les facteurs susceptibles de contribuer à identifier et à écarter les personnes chez qui un don pourrait comporter un risque pour la santé des autres, notamment la possibilité de transmission de maladies, ou pour leur propre santé.

Quel que soit le don, le processus d'obtention ne peut interférer ou compromettre la santé du donneur ou le traitement qui lui est administré. Dans le cas d'un don de sang de cordon ou de membrane amniotique, cette condition s'applique à la fois à la mère et au bébé.

Les critères de sélection des donneurs vivants en cas d'usage allogénique doivent être établis et consignés par écrit par l'établissement de tissus (et par le clinicien chargé de la transplantation en cas de distribution directe au receveur) en fonction des tissus ou des cellules spécifiques à donner, de l'état physique du donneur, de ses antécédents médicaux et personnels, des résultats des analyses cliniques et des examens de laboratoire destinés à déterminer son état de santé.

D.3.3.2.2. Don pour un usage autologue

Si les tissus ou cellules prélevés doivent être stockés ou cultivés, il y a lieu d'effectuer les mêmes examens biologiques que pour un donneur vivant en cas d'usage allogénique. Des résultats positifs n'empêcheront pas nécessairement de stocker, de transformer et de réimplanter les

tissus ou cellules ou tout produit dérivé de ces tissus ou cellules, pour autant que des installations de stockage isolé appropriées permettent d'exclure le risque de contamination croisée d'autres greffes et/ou le risque de contamination par des agents adventices et/ou le risque de confusion.

D.3.4. Inspection clinique

Avant d'entamer le prélèvement de tissus, il y a lieu de vérifier si le donneur ne présente pas d'anomalies susceptibles d'évoquer des critères d'exclusion, ni de traces d'infection ou de traumatisme à l'endroit du prélèvement, qui pourrait nuire à la qualité des greffons.

D.3.5. Autopsie

Si une autopsie du donneur a été demandée, le Médecin responsable en examinera les résultats avant de délivrer le tissu.

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

D.4.1. Généralités

1. Les tests sérologiques utilisés sont des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro portant le label CE ou validés à cet effet. Ces tests sont réalisés dans un laboratoire agréé à cet effet.
2. Les examens biologiques sont effectués sur un échantillon de sang du donneur.
3. L'échantillon de sang présentant une hémodilution supérieure à 50% est écarté (sauf technique d'examen validée à cet effet). Un algorithme est utilisé pour évaluer cette hémodilution.
4. Dans le cas de donneurs nouveau-nés (vivants ou décédés), les tests sérologiques peuvent être effectués au moment du don et lors de la seconde sérologie chez la mère de l'enfant.

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

D.4.2.1. Dons allogéniques

D.4.2.1.1. Donneurs décédés à cœur battant (MOD ou PMO)

1. **anti-HIV1 et 2**: un test positif constitue une raison d'exclusion.
2. **HBs Ag**: un test positif constitue une raison d'exclusion.
3. **anti-HBc**: si le test HBs Ag est négatif et l'anti-HBc est positif, il est procédé à une détermination anti-HBs. Si ce dernier test est également positif, on peut considérer que le donneur est rétabli d'une infection antérieure et que le tissu peut dès lors être utilisé. Si, par contre, l'anti-HBs est négatif ou douteux, il y a lieu alors de rejeter le donneur.
4. **anti-HCV**: un test positif constitue une raison d'exclusion.

5. **Test de dépistage de la syphilis:** un test sérologique validé positif constitue une raison d'exclusion.

6. Tests complémentaires:

- Une sécurisation complémentaire des tissus et des cellules à partir d'un donneur décédé à cœur non-battant est recommandée en effectuant un complément de test par NAT HIV1 et HCV.
- Anti-CMV: un test positif ne constitue pas une raison pour refuser le tissu. Il est cependant souhaitable de ne pas utiliser des tissus provenant de donneurs CMV positifs chez des receveurs immunodéprimés.
- Facteur Rhésus: certains tissus de donneurs Rh (D) antigène positif peuvent sensibiliser un receveur Rh (D) négatif. Il est donc préférable de l'éviter chez des receveuses faisant partie de la tranche d'âge où une grossesse peut encore survenir. La décision à ce sujet relève toutefois de la responsabilité du médecin implantateur.
- Dans certaines circonstances des examens complémentaires doivent être effectués en fonction d'une exposition particulière aux risques du donneur (malaria, *Trypanosoma cruzi*, rage, ...) ou des caractéristiques spécifiques des tissus (CMV, toxoplasmose, EBV, ...).
- Anticorps anti-HTLV1/ 2 est recommandé chez les donneurs supposés à risque.

Une seconde sérologie (anti-HIV1 et anti-HIV2 ainsi que anti-HCV)) chez les receveurs d'organes à partir de trois mois après la transplantation de l'organe (back-screening) peut ajouter un degré de sécurisation.

D.4.2.1.2. Donneurs décédés à cœur non-battant (PPM)

En cas de donneur décédé à cœur non-battant, les tests sérologiques sont effectués sur un échantillon de sang prélevé dans les 7 jours avant le décès (après identification fiable) ou à défaut sur un échantillon de sang prélevé le plus rapidement après le décès et qui n'excède pas 24 heures.

Les exigences minimales en matière sérologique sont les mêmes que pour les donneurs décédés à cœur battant

D.4.2.1.3. Donneurs vivants (RO)

En cas de donneurs vivants, les premiers tests sérologiques sont effectués au moment du don ou à défaut dans les 7 jours qui suivent le don.

Lorsque les tissus et les cellules provenant de donneurs vivants et à usage allogénique peuvent être stockés durant de longues périodes, il y a lieu de recommencer la prise d'échantillon et les examens après une période de cent quatre-vingts jours. En cas de répétitions des examens,

l'échantillon prélevé au moment du don peut être collecté dans les trente jours qui précèdent le don et dans les sept jours qui suivent le don.

Les exigences minimales en matière sérologiques sont les mêmes que pour les donneurs décédés.

Dans le cas des donneurs vivants, une sécurisation des tissus et des cellules doit être obtenue par:

- un test anti-HIV1/2 ainsi que anti-HVC, retestés au moins 180 jours (6 mois) après le prélèvement.

Ce n'est que lorsque les résultats de ce deuxième test seront connus et se seront avérés négatifs que le tissu pourra être distribué en vue d'une implantation.

OU,

- un test NAT HIV1, HBV et HCV effectué sur l'échantillon prélevé au moment du don. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire de procéder à un retesting après six mois.

OU,

- une étape validée d'inactivation des virus concernés. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire de procéder à un retesting après six mois.

Dans l'attente qu'au moins une des trois conditions mentionnées ci-dessus soit remplie, les tissus sont maintenus en quarantaine.

Toutefois, dans des circonstances exceptionnelles, le médecin responsable d'une banque de tissus peut déroger à la règle de la quarantaine (urgence médicale, ...) après réexamen du dossier et une évaluation du risque. Il doit alors motiver sa décision et en informe l'implantateur qui accepte ou refuse le risque.

D.4.2.2. Dons autologues

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

Des résultats positifs n'impliqueront cependant pas l'exclusion de ces tissus et cellules mais un système de stockage séparé doit être prévu.

D.4.2.3. Dons de cellules reproductives

Dans le cas des donneurs de cellules reproductives (excepté en ce qui concerne le don entre partenaire pour un usage direct) il y a lieu d'effectuer les mêmes contrôles sérologiques que pour un donneur allogénique.

Dans le cas de don entre partenaire (autre que pour un usage direct), des résultats positifs n'impliqueront cependant pas l'exclusion de ces tissus et cellules mais un système de stockage séparé doit être prévu.

Dans le cas de dons autres que les dons entre partenaires, l'algorithme décisionnel est identique à celui des dons allogéniques.

D.4.3. Sérothèque

Il est souhaitable d'entreposer le sérum restant dans une sérothèque afin de pouvoir compléter les tests sérologiques s'ils devaient s'avérer nécessaires en fonction de l'évolution de la science. L'absence de sérothèque pour un don de tissus et cellules ne constitue pas en soi un motif de rejet de ces tissus ou cellules.

D.4.4. Limites d'âge

Des limites maximales et minimales peuvent être spécifiques à des types de tissus et de cellules. Elles sont alors reprises dans les standards de qualité spécifiques de ces tissus et cellules.

D.5. PRELEVEMENT

D.5.1. Prélèvement chez des donneurs décédés (à cœur-battant ou non-battant)

D.5.1.1. Constatation du décès chez le donneur décédé

Le décès du donneur décédé à cœur non-battant (PPM) doit être constaté par un médecin indépendant de l'équipe de prélèvement ou de la banque de tissus et cellules.

En cas de donneurs décédés à cœur battant (PMO), il y a lieu de tenir compte de la législation en la matière pour la détermination de la mort cérébrale.

D.5.1.2. Identification du donneur décédé

Une identification fiable du donneur décédé doit toujours avoir lieu avant de commencer le prélèvement.

D.5.1.3. Délai maximum de prélèvement du tissu et des cellules

Le délai de prélèvement doit toujours être le plus court possible.

Des délais maximums pour les différents types de tissus et cellules sont repris dans les standards spécifiques de qualité.

De même pour les donneurs décédés à cœur non-battant, le temps d'ischémie chaude (délai entre la mort du donneur et le début du processus de son refroidissement) ne peut normalement excéder 6 heures pour tous les types de tissus et cellules.

D.5.1.4. Procédure de prélèvement du tissu ou des cellules

La personne ou les personnes qui prélèvent les tissus doivent posséder l'expérience et les connaissances requises en fonction du caractère spécifique des tissus qui sont prélevés.

Des modes opératoires normalisés (SOP's) pour le prélèvement des tissus et cellules doivent pouvoir préserver les caractéristiques de ces tissus et cellules pour leur usage final et minimiser les risques de contamination microbiologique et ceux liés aux maladies transmissibles.

A cet effet:

- Le prélèvement doit se dérouler selon des modes opératoires équivalents à ceux en vigueur pour une intervention chirurgicale;
- On utilisera toujours des instruments et du matériel à usage unique ou qui ont été stérilisés de manière adéquate;
- En cas de prélèvement à la morgue pour les donneurs décédés à cœur non-battant, il ne sera pas effectué conjointement à une autopsie et il devra être réalisé dans un environnement contrôlé. Il est recommandé d'effectuer les prélèvements de tissus et de cellules avant de procéder à l'autopsie.

Toute circonstance particulière (prélèvement après autopsie, ...) ou tout incident au cours du prélèvement pouvant avoir une incidence sur la qualité des tissus et des cellules prélevés est rapporté et analysé par le médecin responsable de la banque de tissus et de cellules concernés.

D.5.1.5. Reconstitution du corps du donneur

La reconstitution du corps doit être effectuée dans le respect de la dépouille mortelle, quelle que soit sa destination ultérieure.

D.5.2. Prélèvement chez des donneurs vivants

Pour les prélèvements chez des donneurs vivants, les procédures doivent être appropriées aux tissus et cellules prélevés et sont reprises dans les standards spécifiques de qualité.

Des dispositions doivent être mises en place pour garantir la sécurité du donneur vivant et pour minimiser les risques de contamination et d'infection par maladie transmissible.

D.5.3. Dossier de prélèvement

Un dossier de prélèvement doit être établi pour chaque donneur et transmis à la banque de tissus et cellules qui reçoit le matériel humain prélevé.

Ce dossier comprend:

- L'identification du donneur;
- Les données reprises au paragraphe « C.2.2.2. Informations concernant le donneur et l'obtention du matériel humain » du présent document;
- Les données reprises au paragraphe « D.2.1. Expression du consentement du donneur » du présent document;
- Les données reprises au paragraphe « D.3. Critères de sélection du donneur » du présent document;
- L'identification des solutions et milieux de transport utilisés;
- L'identification de la banque de tissus et cellules destinataire;
- L'identification de la personne qui a effectué le prélèvement,
- L'identification et la signature de la personne responsable de l'obtention du matériel humain.

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

D.6.1. Conditionnement

Le conditionnement des tissus et des cellules après l'obtention s'effectue de manière à minimiser les risques de contamination des tissus et cellules prélevés et des personnes chargées de leur transport et à assurer les conditions (température, ...) nécessaires à la préservation qualitative de ces tissus et cellules.

Chaque greffon est emballé séparément dans un conditionnement primaire stérile le plus rapidement possible après le prélèvement. On utilisera quand c'est possible un double emballage.

Ce conditionnement est ensuite placé dans un conteneur approprié permettant d'assurer les conditions de conservation des tissus et cellules et d'assurer une protection physique de ce matériel humain prélevé au cours du transport. Il est essentiel que le conteneur soit correctement fermé et ne soit plus ouvert jusqu'à ce que le greffon puisse être réceptionné dans la banque de tissus ou de cellules destinataire.

D.6.2. Transport

D.6.2.1. Modalités de transport du matériel humain prélevé

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

Le transport des tissus se fait selon une procédure validée respectant les critères de sécurité et de conservation propres à chaque type de tissus et cellules. Ces conditions sont reprises dans les standards de qualité spécifiques.

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

La durée maximale de transport peut être adaptée au type de tissus et de cellules.

Le lieu, la date et heure de départ et de l'arrivée, le responsable du transport, l'intégrité de l'emballage au départ et à l'arrivée, les références de la personne qui réceptionne les tissus doivent faire l'objet d'un enregistrement conservé à la banque de tissus et cellules.

Toute opération de transport réalisée en sous-traitance doit faire l'objet d'une convention écrite.

Tout transport doit être accompagné d'un document de transport qui sera joint au dossier.

Les échantillons de tissu et de sang joints à des fins de tests doivent être soigneusement identifiés.

D.6.2.2. Etiquetage du conditionnement primaire

Tous les conditionnements de tissus et cellules sont étiquetés au moment du prélèvement.

L'étiquetage du conditionnement primaire doit mentionner:

- l'identification ou l'encodage du don;
- le type de matériel prélevé.

Il mentionne aussi si la taille du conditionnement primaire le permet (dans le cas contraire ces informations complémentaires seront mentionnées sur une feuille distincte accompagnant ce conditionnement primaire)

- la date et heure du don;
- les mises en gardes éventuelles;
- la nature du milieu de transport, le cas échéant
- la mention « pour usage autologue uniquement », le cas échéant;
- identification du receveur désigné, le cas échéant.

D.6.2.3. Etiquetage du conteneur externe de transport

L'étiquetage du conteneur externe de transport doit mentionner:

- la mention « TISSUS ET CELLULES D'ORIGINE HUMAINE »;
- l'identification de l'établissement expéditeur (adresse, et numéro de téléphone);
- l'identification de la banque de tissus et cellules destinataire (adresse et numéro de téléphone);
- la personne de contact avec ses références téléphoniques en cas de problèmes en cours de transport;
- la date et l'heure de départ;
- les spécifications concernant les conditions de transport et de stockage temporaire, le cas échéant;
- la mention « NE PAS IRRADIER » pour les produits cellulaires;
- la mention « RISQUE BIOLOGIQUE » lors de risque connu d'infection par une maladie transmissible;
- la mention « POUR USAGE AUTOLOGUE UNIQUEMENT » , le cas échéant.
- la spécification des conditions de conservation (p. ex. ne pas congeler).

D.6.3. Réception du matériel obtenu à la banque de tissus et cellules

D.6.3.1. Vérification du matériel obtenu à sa réception

Lors de leur réception, le matériel obtenu ainsi que les échantillons humains, notamment sanguins, et la documentation qui l'accompagne doivent être identifiés et vérifiés.

Le conditionnement et le matériel obtenu ainsi que les échantillons humains qui l'accompagne doivent être examinés afin de s'assurer que la qualité de ce matériel n'a pas été altérée par le transport.

Les documents qui accompagnent ce matériel humain sont contrôlés afin de s'assurer qu'ils contiennent toutes les informations pertinentes relatives au don et au prélèvement (cf. § D.5.3 Dossier de prélèvement »).

Dans l'attente de ces contrôles, le matériel obtenu est conservé dans une zone de réception spécifique.

D.6.3.2. Identification des tissus et des cellules

Au plus tard à leur réception un code unique est attribué aux tissus et cellules obtenus, identifiant le don. Ce code est ensuite complété afin d'identifier les différents produits obtenus et les lots formés au cours des étapes de transformation et de stockage.

Ce code doit permettre d'assurer la traçabilité et l'identification formelle et univoque de tous ces tissus et cellules du donneur au receveur et au cours de toutes les étapes de transformation, stockage et distribution.

Ce code est rapporté sur l'étiquetage du conditionnement des tissus et cellules au cours de chacune des étapes de transformation et stockage ainsi que sur toute la documentation qui se rapporte à ces tissus et cellules.

L'étiquette comprend au minimum les informations suivantes:

- numéro d'identification unique du don (codification initiale);
- identification de la banque de tissus et de cellules;
- identification du produit;
- numéro de lot, le cas échéant.

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

E.1. TRANSFORMATION DES TISSUS ET DES CELLULES

E.1.1. Généralités

Toutes les étapes de transformation sont pratiquées dans des conditions définies garantissant la qualité des tissus et des cellules et la sécurité du personnel.

Les méthodes de préparation comprennent les procédés de transformation eux-mêmes, le matériel nécessaire, les milieux de préparation et les produits thérapeutiques annexes utilisés ainsi que les contrôles effectués.

Les exigences concernant le personnel, les locaux et le matériel ont été développées dans les sections précédentes, ainsi que celles concernant la maîtrise de qualité, les contrôles et la documentation.

Toute opération de transformation réalisée en sous-traitance doit faire l'objet d'une convention écrite (cf. point B.3.).

E.1.2. Procédés de transformation

Les procédés critiques de transformation sont identifiés et validés; ils ne peuvent rendre les tissus et cellules cliniquement inefficaces ou nocifs pour le receveur. La validation peut reposer sur des études effectuées par l'institution elle-même, sur des données d'études publiées ou, s'il s'agit de procédés de transformation usuels, sur une évaluation rétrospective des résultats cliniques obtenus avec les tissus et cellules fournis par la banque de tissus.

Pour chaque type de tissus et de cellules, les procédés validés de transformation doivent faire l'objet de procédures écrites standardisées (SOP ou MON) précisant la chronologie des étapes et respectant les critères de sécurité et de transformation propres à chaque type de tissus et cellules. Ces procédés et conditions sont détaillés dans les standards de qualité spécifiques.

Lorsqu'un procédé a une influence majeure sur le produit ou sur une phase critique du procédé et qu'il n'est pas repris dans ces standards ou diffère de ceux mentionnés, il peut néanmoins être appliqué par une banque de tissus et de cellules s'il fait l'objet d'une procédure validée respectant les critères de sécurité et de conservation propres aux tissus et aux cellules traités et basée sur une évaluation des données et études propres à la banque ou sur des données probantes de la littérature médicale. Dans ce cas, ces procédés doivent être préalablement notifiés à l'autorité compétente.

Toute modification des procédés de transformation des tissus et des cellules pouvant avoir une incidence sur la qualité ou la sécurité des tissus et des cellules concernés doit être documentée

et validée. Elle doit en outre être notifiée à l'autorité compétente préalablement à sa mise en œuvre.

Toute opération obligeant d'ouvrir le conditionnement des tissus et des cellules au cours d'une étape de leur transformation doit être réalisée dans une zone dont la qualité de l'air est spécifiquement appropriée au processus de transformation des tissus et des cellules concernés.

E.1.2.1. Transformation des tissus et cellules

(Cf. standards de qualité spécifiques)

E.1.2.2. Organoculture et culture cellulaire

(Cf. standards de qualité spécifiques)

E.1.2.3. Décontamination des tissus et des cellules

(Cf. standards de qualité spécifiques)

E.1.2.4. Stérilisation des tissus

(Cf. standards de qualité spécifiques)

E.1.2.5. Inactivation virale

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

(Cf. standards de qualité spécifiques)

E.1.2.7. Autres procédés

D'autres procédés peuvent concerner certains types de tissus et de cellules. Ces procédés sont repris dans les standards de qualité spécifiques.

E.1.3. Milieux de transformation et produits thérapeutiques annexes

Lors de l'utilisation de milieux spécifiques entrant en contact avec les tissus et les cellules au cours de leur transformation ou lors d'addition de produits thérapeutiques annexes aux tissus et cellules, le choix de ces milieux et produits, leurs caractéristiques, leur provenance et leur contrôle, les règles d'aseptie et d'étiquetage doivent être établies dans des procédures écrites standardisées (SOP ou MON).

Lors de l'utilisation de milieux de transformation et/ou de produits thérapeutiques annexes, leur provenance, leur numéro de lot et leur date de péremption sont mentionnés dans la documentation des étapes de transformation concernées.

E.1.4. Formation d'un pool ou lot

Les fragments de tissu provenant d'un même donneur n'entreront à aucun moment de la transformation ou durant la conservation en contact avec des fragments d'un autre donneur afin de ne pas occasionner de contamination croisée.

Par ailleurs, les greffons qui doivent faire l'objet d'un traitement ultérieur (p.ex. lyophilisation, stérilisation ...) seront traités par « lots ». Chaque fragment reçoit alors un numéro de lot associé qui est également mentionné dans le dossier.

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

Les procédés de transformation sont évalués de manière critique à intervalles réguliers afin de s'assurer qu'ils fournissent toujours les résultats visés.

Des produits non-conformes doivent être identifiés et séparés des produits conformes.

Le traitement des produits non conformes doit faire l'objet d'une procédure décisionnelle spécifique du médecin responsable de la banque.

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

Afin de préserver la qualité des tissus et des cellules, il est primordial que la transformation et la conservation se déroulent toujours le plus rapidement possible.

Pour certains tissus, des limites dans le temps entre le prélèvement, la transformation et la conservation sont fixées et reprises dans les standards de qualité spécifiques des tissus ou cellules concernés.

Le cas échéant, ces délais maximum pour la transformation et conservation (à partir du moment du prélèvement ou de l'arrêt circulatoire chez le donneur décédé) sont définis et les moments du prélèvement (ou de l'arrêt circulatoire), du début de la transformation et de la conservation sont indiqués dans le dossier des tissus et des cellules concernés.

E.2. CONSERVATION, STOCKAGE DE TISSUS ET CELLULES

E.2.1. Généralités

Toutes les étapes de conservation et de stockage sont pratiquées dans des conditions définies garantissant la qualité des tissus et des cellules et la sécurité du personnel.

Les méthodes de conservation et de stockage comprennent les procédés de transformation eux-mêmes, le matériel nécessaire, les milieux de préparation et les produits thérapeutiques annexes utilisés ainsi que les contrôles effectués.

Les exigences concernant le personnel, les locaux et le matériel ont été développées dans les sections précédentes, ainsi que celles concernant la maîtrise de qualité, les contrôles et la documentation.

Toute opération de conservation réalisée en sous-traitance doit faire l'objet d'une convention écrite. (réf point B.3).

Les appareils destinés au stockage seront, de préférence, situés dans un local séparé et dont l'accès est contrôlé et réservé aux personnes autorisées. Dans le cas où certains de ces appareils ne sont situés dans un local séparé, un système de contrôle d'accès individualisé par appareil sera prévu.

Les appareils de stockage devront être équipés d'un système de mesure, d'enregistrement et d'alarme pour tous les paramètres critiques notamment la température, le niveau d'azote liquide, et éventuellement couplé à une télé-alarme. Les enregistrements doivent être mis à disposition lors des inspections périodiques.

E.2.2. Procédés de conservation et stockage

Les procédures écrites standardisées (SOP ou MON) des procédés de conservation doivent notamment préciser dans quelles limites de température les tissus et les cellules spécifiques doivent être conservés. Il y a lieu également de mentionner les limites de temps durant lesquelles ils peuvent être conservés à une température déterminée (lorsqu'il peut exister différentes températures de conservation possibles).

Des règles spécifiques à certains tissus et cellules sont établis dans les standards de qualité spécifiques.

E.2.2.1. Conservation et stockage à + 37 °C
(voir standards de qualité spécifiques)

E. 2.2.2. Conservation et stockage à +4°C
(voir standards de qualité spécifiques)

E.2.2.3. Cryoconservation de - 40°C à - 80°C
(voir standards de qualité spécifiques)

E.2.2.4. Cryoconservation en azote liquide
(voir standards de qualité spécifiques)

E.2.2.5. Glycérolisation

(voir standards de qualité spécifiques)

E.2.2.6. Lyophilisation et déshydratation

(voir standards de qualité spécifiques)

E.2.2.7. Autres procédés de conservation et stockage

(voir standards de qualité spécifiques)

E.2.3. Milieux de conservation et produits thérapeutiques annexes

Lors de l'utilisation de milieux spécifiques entrant en contact avec les tissus et les cellules au cours des procédés de conservation ou lors d'addition de produits thérapeutiques annexes aux tissus et aux cellules, le choix de ces milieux et produits, leurs caractéristiques, leur provenance et leur contrôle, les règles d'aseptie et d'étiquetage doivent être établies dans des procédures écrites standardisées.

Lors de leur utilisation, la provenance, le numéro de lot et la péremption de ces milieux et produits thérapeutiques annexes sont reportés dans la documentation des étapes de transformation concernées.

E.2.4. Contrôle des tissus et cellules au cours des procédés de conservation et stockage

Les procédés de conservation sont évalués de manière critique à intervalles réguliers afin de s'assurer qu'ils fournissent toujours les résultats visés.

Les produits non-conformes doivent être identifiés et séparés des produits conformes.

Le traitement des produits non conformes doit faire l'objet d'une procédure décisionnelle spécifique du médecin responsable de la banque.

E.2.5. Conditionnement ou emballage primaire final

E.2.5.1. Propriétés physiques

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

E.2.5.2. Intégrité, non-toxicité et stérilité

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

En principe, on utilise un double emballage pour garantir l'intégrité et/ou la stérilité de la surface extérieure du conteneur interne.

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

E.2.5.3. Etiquetage du conditionnement primaire final des tissus et cellules

Sur le conditionnement primaire final des tissus et des cellules seront au MINIMUM mentionnés:

- l'identification de la banque de tissus ou de cellules;
- l'identification du tissu, N° identification du don, type de tissus ou de cellules, & le cas échéant le N° lot;
- la date d'expiration.

Le cas échéant, il doit aussi y être apposé:

- la mention « USAGE AUTOLOGUE » et l'identification du receveur en cas de don autologue;
- l'identification du receveur en cas de don dirigé.

E.2.6. Stockage et Quarantaine

E.2.6.1. Zones de quarantaine

Le matériel qui est en quarantaine doit être conservé séparément afin d'identifier le tissu en quarantaine et d'éviter toute contamination croisée. Cette séparation doit être physique ou peut être obtenue par un autre moyen validé précisé dans les standards de qualité spécifiques.

E.2.6.2. Motifs de quarantaine

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

- un tissu pour lequel on ne dispose pas encore des résultats nécessaires du contrôle de qualité (bactériologie/sérologie);
- un tissu dont la préparation n'est pas entièrement terminée parce que certaines étapes de la préparation ne se déroulent que de temps en temps (lyophilisation, stérilisation).

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

E.2.7. Tissus et cellules refusés

Les greffons qui, pour l'une ou l'autre raison, sont refusés doivent être conservés séparément des autres tissus et être détruits conformément à la procédure prévue pour l'élimination des déchets.

Ils peuvent cependant être conservés séparément et être clairement marqués de sorte que leur usage pour des applications chez l'homme ne soit pas possible si:

- Ils sont indispensables dans le cadre de techniques de préparation de certains tissus (p.ex tissu contrôle lors d'une cryopréservation); il en est alors explicitement fait mention dans le manuel de procédure;
- Ils sont nécessaires au contrôle de qualité des tissus concernés par la banque de tissus; il en est alors fait mention dans le dossier du tissu refusé;
- Ils sont nécessaires à des travaux de recherches médicales. Le consentement du donneur est requis pour cet usage spécifique et le protocole de recherche doit alors être approuvé par une commission d'éthique reconnue qui en fixera les limites d'utilisation.

SECTION F: SECURISATION DES TISSUS ET CELLULES

F.1. SECURITE MICROBIOLOGIQUE DES TISSUS ET CELLULES

F.1.1. Principe général

La sécurité microbiologique des tissus et des cellules repose notamment sur:

- la sélection des donneurs et l'absence de contamination initiale;
- la maîtrise et le contrôle des facteurs de contamination au cours de l'ensemble du processus;
- le cas échéant pour certain type de tissus, des modalités validées de décontamination, de stérilisation ou d'inactivation au cours de la transformation des tissus et des cellules;
- les contrôles bactériologiques réalisés à différentes étapes du processus.

F.1.2. Contrôles microbiologiques

Ces contrôles microbiologiques doivent porter sur les germes aérobies et anaérobies ainsi que sur les champignons et moisissures. Si des facteurs de risques sont présents, il est souhaitable de réaliser des tests complémentaires de détection des mycobactéries.

Ils doivent notamment être réalisés sur:

- le matériel source ou entrant,
- sur le matériel immédiatement avant son conditionnement final;
- et le cas échéant après une étape de décontamination ou de stérilisation (contrôle direct ou contrôle témoin).

Pour certains types de tissus et de cellules et/ou lors de l'application de certaines procédures d'inactivation bactérienne, il peut être dérogé à certains de ces contrôles par le médecin responsable de la banque. Ces dérogations devront faire l'objet d'une validation détaillée et motivée.

F.1.3. Modalités de sécurisation microbiologique

Différentes procédures de sécurisation microbiologique peuvent être envisagées, parmi lesquelles la décontamination par antibiotiques, la stérilisation, l'irradiation, ou encore d'autres procédés physico-chimiques. Ces procédures devront être adaptées spécifiquement au type de tissus ou de cellules et devront faire l'objet d'une procédure de qualification détaillée et motivée. Elles sont décrites spécifiquement pour chaque type de tissus et de cellules dans le paragraphe; « E.1.2.2. Procédés de transformation ».

F.2. SECURITE VIROLOGIQUE ET VIS-A-VIS DE LA SYPHILIS DES TISSUS ET CELLULES

F.2.1. Principe général

La sécurité virologique et vis-à-vis de la syphilis des tissus repose avant tout sur:

- la sélection des donneurs et l'absence de contamination initiale;
- les contrôles virologiques réalisés au moment du don;
- les modalités d'inactivation virale.

F.2.2. Contrôles sérologiques

Ces contrôles sérologiques sont décrits au paragraphe:

« D.4.2 Exigences minimales en matière de tests sérologiques »

F.2.3. Modalités d'inactivation virale

Les modalités d'inactivation virale sont décrites au paragraphe E.1.2.5.

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

F.3.1. Principe général

La sécurité des tissus repose essentiellement sur la sélection des donneurs.

F.3.2. Contrôles de dépistage du prion

Il n'existe pas à l'heure actuelle de tests biologiques fiables de routine pour le dépistage du prion.

Il peut être envisagé un examen anatomo-pathologique du cerveau du donneur lors de certains prélèvements (greffes tympano-ossiculaires prélevées par voie transcrânienne).

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

Des procédures de sécurisation ou d'inactivation par les quelles on tente de diminuer la charge en prions peuvent être envisagées pour certains tissus.

Ces techniques doivent être une de celles approuvées par l'Organisation Mondiale de la Santé à savoir:

- traitement à l'hydroxyde de sodium, 1M, pendant au moins 1 heure à 20°C;
- traitement à l'hypochlorite de sodium à 2% de chlore libre pendant au moins 1 heure à 20°C;
- l'autoclavage entre 134°C et 138°C pendant au moins 18 minutes.

Ces techniques doivent, si elles sont utilisées par une banque de tissus ou de cellules faire l'objet d'une procédure détaillée et validée.

Lorsqu'un autre procédé est appliqué par une banque de tissus ou de cellules, il doit être basé sur une évaluation d'études spécifiques probantes. Ces procédés doivent être préalablement notifiés à l'autorité compétente.

SECTION G: LIBERATION DES TISSUS ET CELLULES

G.1. DEFINITION ET ELEMENTS DE LIBERATION DES TISSUS ET CELLULES

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

- le consentement du donneur, la gratuité du don,
- les critères de confidentialité des données et le cas échéant, l'anonymat du donneur,
- les critères de sélection clinique et biologique du donneur,
- les contrôles sérologiques,
- l'inactivation virale des tissus et des cellules, le cas échéant,
- le contrôle microbiologique des tissus et des cellules,
- les critères de qualité des tissus et des cellules,
- la conformité de la documentation et des contrôles lors des différentes opérations.

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

G.2. PROCEDURE DE LIBERATION DES TISSUS ET CELLULES

La libération des tissus et des cellules relève de la responsabilité du médecin responsable de la banque.

La libération des tissus et des cellules est authentifiée par un document, signé par le médecin responsable de la banque. Ce document reprend tous les éléments de libération spécifiques des tissus et des cellules repris au paragraphe précédent.

Ce document de libération fera partie intégrante du dossier de délivrance des tissus et des cellules.

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

H.1. DISTRIBUTION DE TISSUS ET CELLULES

H.1.1. Principe général

Le médecin responsable de la banque de tissus et cellules prend toutes les mesures afin de pouvoir répondre notamment aux exigences d'anonymat du donneur, à celles liées à la traçabilité et aux obligations de notification aux autorités compétentes des incidents et réactions indésirables graves et des mesures éventuelles de rappel.

La distribution s'effectue sur prescription du médecin responsable de l'implantation ou à la demande d'un établissement agréé.

Le cas échéant, les modalités de distribution des tissus et des cellules doivent faire l'objet d'une convention écrite détaillant les responsabilités et engagements de chacune des parties. Cette convention est transmise à l'autorité compétente.

H.1.2. Transport des tissus et cellules

H.1.2.1. Modalités de transport des tissus et cellules

Le mode de transport des tissus et des cellules est choisi conformément aux réglementations générales régissant les transports.

Le transport des tissus et des cellules s'effectue en respectant des conditions qui garantissent la sécurité et la conservation propres à chaque type de tissus et de cellules. Ces conditions sont reprises dans les standards de qualité spécifiques.

Lorsque la température durant le transport doit être maintenue à une valeur constante supérieure ou inférieure à un seuil déterminé, son contrôle fait l'objet d'une qualification et validation préalables.

La durée maximale de transport peut être adaptée au type de tissus et de cellules.

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

Toute opération de transport réalisée en sous-traitance doit faire l'objet d'une convention écrite (voir point B.3.).

H.1.2.2. Etiquetage du conditionnement primaire final

Sur le conditionnement primaire final des tissus et des cellules seront au MINIMUM mentionnés:

- l'identification de la banque de tissus et de cellules;
- l'identification du tissu, N° identification du don, type de tissus ou de cellules, & le cas échéant le N° lot;
- la date d'expiration.

Le cas échéant, il doit aussi y être apposé:

- la mention « USAGE AUTOLOGUE » et l'identification du receveur en cas de don autologue
- l'identification du receveur en cas de don direct.

H.1.2.3. Etiquetage du conteneur externe de transport

L'étiquetage du conteneur externe de transport doit apposer:

- la mention « TISSUS / CELLULES D'ORIGINE HUMAINE »;
- l'identification de l'expéditeur (établissement, adresse, et numéro de téléphone);
- l'identification du destinataire (établissement, adresse, et numéro de téléphone);
- la date et l'heure de départ;
- les spécifications concernant les conditions de transport et de stockage temporaire , le cas échéant;
- la mention « NE PAS IRRADIER » pour les produits cellulaires;
- les recommandations de conditions de transport de ce conteneur.

H.1.3. Dossier d'accompagnement des tissus et cellules

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

Cette documentation comprend notamment les données concernant:

- la date de distribution des tissus et cellules
- la libération;
- le descriptif des tissus et cellules concernés (données quantitatives, données morphologiques, données fonctionnelles);
- les données relatives à la sécurité virale;
- les données relatives à la sécurité microbiologique;

- la composition du milieu de conservation et présence éventuelle d'un résidu potentiellement toxique (antibiotiques, oxyde d'éthylène, ...);
 - les recommandations de stockage provisoire éventuel;
 - les instructions d'utilisation (ouverture du conditionnement, décongélation et/ou reconstitution, manipulation des tissus et des cellules, ...);
- les conditions et le délai maximum de conservation après déconditionnement. Ce dossier comprend également un formulaire d'information à compléter et à renvoyer à la banque après implantation communiquant les informations utiles, notamment concernant les incidents et réactions indésirables graves observés lors de l'implantation.

La présentation de ce dossier est laissée à l'appréciation des banques de tissus et de cellules. Elle peut être constituée d'un ou plusieurs documents.

Cette documentation destinée au médecin implantateur doit être également conservée dans le dossier patient du receveur.

H.2. IMPORTATION ET EXPORTATION DES TISSUS ET CELLULES

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

Elles sont autorisées exclusivement avec des médecins préleveurs et/ou implantateurs, des banques de tissus et de cellules, des établissements autorisés pour le prélèvement, la transformation, le stockage, la distribution et/ou l'implantation de tissus et de cellules dans le pays tiers et qui répondent des normes éthiques et des exigences de qualité et de sécurité équivalentes à celles d'application en Belgique.

Les normes éthiques, les exigences de qualité et de sécurité et les dispositions réglementaires spécifiques applicables en Belgique et dans le pays tiers doivent être strictement respectées.

Dans la mesure où il est pertinent, un certain équilibre dans les échanges doit être recherché afin de ne pas nuire aux intérêts légitimes de santé publique en Belgique et dans les pays tiers.

Les modalités d'importation et/ou d'exportation des tissus et des cellules doivent être décrites dans un document détaillant les responsabilités et engagements de chacune des parties. Ce document est transmis à l'autorité compétente du Service Public Fédéral de la Santé.

H.3. RAPPEL ET RETOUR DE TISSUS ET CELLULES

H.3.1. Rappel des tissus et cellules

En cas de stockage temporaire en attente d'implantation ou de dépôt de tissus et des cellules en dehors de la banque de tissus, une procédure de rappel doit être mise en place afin de pouvoir rappeler les tissus et les cellules non encore implantés à la banque dans les plus brefs délais en cas de notification d'incidents pouvant avoir une incidence sur la qualité ou la sécurité de ces tissus et cellules.

H.3.2. Retour des tissus et cellules (non utilisés)

Lorsque des greffons non utilisés sont renvoyés, ils ne peuvent être à nouveau délivrés en vue d'une implantation que s'il peut être prouvé que les conditions exigées (p.ex. température minimale) ont été garanties à tout moment. La décision à ce sujet relève de la compétence du Médecin responsable. Les informations concernant le retour du greffon, ainsi que les conditions de remise à disposition pour la délivrance sont consignées au dossier.

SECTION I: IMPLANTATION ET SUIVI DES TISSUS ET CELLULES

I.1. DONNEES EXIGEES CONCERNANT L'IMPLANTATION ET LE RECEVEUR

Les données minimales suivantes doivent être conservées par l'établissement hospitalier et/ou par la banque de tissus:

- nom et date de naissance du receveur;
- lieu, date, type d'intervention et/ou indication de l'implantation;
- nom du médecin responsable de l'implantation;
- effets secondaires, incidents et réactions indésirables graves, et/ou problèmes survenus suite à l'implantation.

I.2. DONNEES CONCERNANT LE SUIVI DE L'IMPLANTATION

I.2.1. Suivi clinique du receveur

Il est souhaitable de rassembler des données complémentaires concernant le suivi clinique du receveur. Ces données peuvent intervenir dans le cadre d'une évaluation rétrospective des résultats cliniques pour les tissus et les cellules délivrés par la banque et en conséquence elles peuvent constituer un des éléments indispensables à la validation et l'évaluation des procédures de transformation, conservation et stockage de la banque, concernant ces tissus et ces cellules.

I.2.2. Effets secondaires, incidents et réactions graves indésirables

Les effets secondaires, incidents et réactions graves indésirables attribuables à la qualité ou à la sécurité des tissus et des cellules doivent être vérifiés et évalués par le Médecin responsable de la banque.

S'ils s'avèrent pertinents, notamment en cas de transmission de maladie ou infection par l'intermédiaire de ces tissus et de ces cellules, les mesures nécessaires doivent être prises, notamment:

- la notification immédiate des réactions graves à l'autorité compétente;
- les mesures inhérentes aux exigences de traçabilité (information des centres implantateurs et des centres de prélèvement le cas échéant);
- le rappel des tissus et cellules déjà distribués et non encore utilisés
- l'arrêt de la distribution de tous les tissus et les cellules impliqués restant et rappel de ceux en stock provisoire ou dépôt;
- les mesures immédiates d'isolement des tissus;
- l'évaluation des causes prévisibles au cours du procédé et mise en place de mesures correctrices et/ou préventives le cas échéant;
- le suivi et rapport des mesures prises à l'autorité compétente.

Ces mesures font l'objet d'une procédure écrite à la Banque de tissus et de cellules.

I.2.3. Notification des réactions graves indésirables

I.2.3.1. Définition

« réaction indésirable grave »: une réaction imprévue, incluant une maladie transmissible, chez le donneur ou le receveur, liée à l'obtention ou à l'application de tissus et de cellules, qui est mortelle, met la vie en danger, entraîne une invalidité ou une incapacité, provoque ou prolonge une hospitalisation ou une morbidité.

I.2.3.2. Notification des réactions graves indésirables

Les médecins et institutions responsables de l'application des tissus et/ou cellules doivent informer sans délai le médecin responsable de la banque de tissus des réactions graves indésirables qu'ils constatent lors de ou après leur application clinique ou chez le donneur vivant de tissus ou de cellules. La date et le lieu d'application, la date de la réaction grave présumée, le tissu concerné, le receveur concerné, la nature de la réaction doivent notamment être communiqués.

Le médecin responsable de la banque de tissus doit, sans délai, signaler aux autorités compétentes la réaction grave présumée. Le médecin responsable de la banque de tissus doit sans délai également communiquer les conclusions de l'examen de la cause et des conséquences de la réaction ainsi que les mesures correctrices prises. Il doit également communiquer les actions entreprises en ce qui concerne les tissus et/ou cellules déjà distribués pour une application chez l'homme.

Le médecin responsable de la banque de tissus utilisera pour ce faire les formulaires qui sont mis à disposition par l'autorité compétente.

I.2.4. Notification des incidents graves indésirables

I.2.4.1. Définition

« incident indésirable grave »: tout incident malencontreux lié à l'obtention, au contrôle, à la transformation, au stockage ou à la distribution de tissus et de cellules, susceptible de transmettre une maladie transmissible, d'entraîner la mort ou de mettre la vie en danger, ou d'entraîner une invalidité ou une incapacité chez le patient, ou de provoquer ou de prolonger une hospitalisation ou une morbidité.

I.2.4.2. Notification des incidents graves indésirables

Les médecins et institutions responsables de l'application des tissus et/ou cellules doivent informer sans délai le médecin responsable de la banque de tissus de tout incident grave indésirable susceptible d'influencer la qualité et/ou la sécurité des tissus ou cellules.

Le médecin responsable de la banque a l'obligation réglementaire de notifier le plus diligemment possible à l'autorité compétente, tout incident grave indésirable lors du prélèvement, dans la banque de tissus (obtention, test, transport, traitement, conservation, distribution, etc.) ou dans l'institution où sont appliqués le tissu/les cellules, susceptible d'influencer la qualité et/ou la sécurité des tissus ou cellules et qui serait porté à sa connaissance.

Le médecin responsable de la banque de tissus doit sans délai communiquer à l'autorité compétente les conclusions de l'examen de la cause et des conséquences de l'incident ainsi que les mesures correctrices prises.

Pour ce faire, le médecin responsable de la banque de tissus utilisera les formulaires qui sont mis à disposition par l'autorité compétente.

SECTION J: REFERENCES DOCUMENTAIRES INTERNATIONALES

J.1. WORLD HEALTH ORGANIZATION

Draft WHO core specification for human cells and tissues for transplantation, WHO, 2005

Report on medicinal and other products in relation to human and animal transmissible spongiform encephalopathies, WHO 1997.

J.2. CONSEIL DE L'EUROPE

Resolution (78)29 on harmonization of legislations of member states relating to removal, grafting and transplantation of human substances, 1978.

Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine, 1997.

Additional protocol to the Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine, on transplantation of organs and tissues of human origin, 2002.

Recommendation N° R (94) 1 on human tissue banks, 1994.

Standardisation of organ screening to prevent transmission of neoplastic diseases, 1997.

State of the art report on serological screening methods for the most relevant microbiological diseases of organ and tissue donors, 1997.

Recommendation N° R (98) 2 on provision of hematopoietic progenitor cells, 1998.

Recommendation Rec(2001)4 on the prevention of the possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD) by blood transfusion, 2001.

« Guide sur la sécurité et l'assurance de qualité des organes, tissus et cellules » Conseil de l'Europe Septembre 2004.

J.3. UNION EUROPEENNE

Directive 2004/23/CE du Parlement Européen et du Conseil du 31 Mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation et le stockage de tissus et de cellules humains.

Directive 2006/17/CE de la Commission du 8 février 2006 portant application de la Directive 2004/23/CE du Parlement Européen et du Conseil du 31 Mars 2004 concernant certaines exigences techniques relatives au don, à l'obtention et au contrôle de tissus et cellules d'origine humaine.

Directive 2006/86/CE de la Commission portant application de la Directive 2004/23/CE du Parlement Européen et du Conseil du 31 Mars 2004 concernant certaines exigences techniques relatives à la transformation, la conservation et le stockage de tissus et de cellules humains.

J.4. STANDARDS DE REFERENCE

General standards for tissue banking, European Association of Tissue Banks.

Common standards for musculo-skeletal tissue banking, European Association for Tissue Banks & Association of musculo-skeletal transplantation.

Standards for blood and marrow progenitor cell processing, ISHAGE & EBMT.

The medical standards of the European Eye Bank Association.

JACIE standards on the EBMT website: <http://www.embt.org/transplantGuidelines>.

The rules governing Medicinal products in the European Union on the website:
<http://pharmacos.eudra.org/f2/eudralex/index.htm>.

2. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

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

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

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

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