

PUBLICATION DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8295**Standards de qualité particuliers pour les allogreffes valvulaires
d'origine humaine destinées 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 particuliers pour les allogreffes valvulaires.

Mots clefs : standards de qualité, tissu cardiaque, allogreffe valvulaire, standards spécifiques, application humaine, allogénique.

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	3
2. STANDARDS DE QUALITE SPECIFIQUES	4
SECTION B: ORGANISATION GENERALE ET LOGISTIQUE D'UNE BANQUE DE TISSUS ET CELLULES	4
B.4. LOCAUX, EQUIPEMENTS ET LOGISTIQUE	4
B.4.1. Locaux	4
B.4.1.2 Contrôle de la qualité de l'air et de l'environnement des zones de transformation	4
SECTION C: GESTION DU DOSSIER	5
C.2. COMPOSITION DU DOSSIER	5
C.2.1. Exigences portant sur le contenu	5
C.2.1.2. Informations concernant le donneur et l'obtention du matériel humain	5
C.2.1.3. Informations concernant la transformation, la conservation et le stockage des tissus et cellules	5
C.2.1.4. Informations concernant le contrôle du donneur, des tissus et cellules	6
SECTION D: OBTENTION DES TISSUS: DON, SCREENING DU DONNEUR ET PRELEVEMENT	7
D.3. CRITERES DE SELECTION DU DONNEUR	7
D.3.3.4. Critères d'exclusion spécifiques aux tissus cardiaques	7
D.3.3.4.1. Limite d'âge	7
D.5. PRELEVEMENT	7
D.5.1. Prélèvement chez des donneurs décédés (à cœur battant ou non-battant)	7
D.5.1.3. Délai maximum de prélèvement du tissu cardiaque	7
D.5.1.4. Conditions de prélèvement du tissu cardiaque	7
D.6. CONDITIONNEMENT ET TRANSPORT VERS LA BANQUE DE TISSUS	8
D.6.1. Conditionnement	8
SECTION E: TRANSFORMATION, CONSERVATION ET STOCKAGE DES TISSUS ET DES CELLULES:	9
E.1. TRANSFORMATION DES TISSUS ET DES CELLULES	9
E.1.2. Procédés de transformation	9
E.1.2.1. Transformation des tissus	9
E.1.2.3. Décontamination des tissus	10
E.1.6. Délai maximum avant la transformation et la cryoconservation	10
E.2. CONSERVATION, STOCKAGE DE TISSUS ET CELLULES	11
E.2.2. Procédés de conservation et stockage	11
E.2.2.3. Cryoconservation de - 60°C à - 80°C	11
E.2.2.4. Cryoconservation en azote liquide	11
SECTION H: DISTRIBUTION, IMPORTATION / EXPORTATION DE TISSUS ET CELLULES	12
H.1. DISTRIBUTION DE TISSUS ET CELLULES	12
H.1.2. Transport des tissus et cellules	12
H.1.2.1. Modalités de transport des tissus et cellules	12
H.1.3. Dossier d'accompagnement des tissus	12
3. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL	13

1. INTRODUCTION

Ces standards de qualité spécifiques constituent une version révisée et remplacent les versions précédentes (1993, 2000).

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.

Des critères communs à tous les différents types de tissus et cellules sont regroupés dans une partie 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 partie intitulée «**Standards de qualité spécifiques**» pour chacun des types de tissus et cellules visés, dans ce cas-ci les allogreffes valvulaires.

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

2. STANDARDS DE QUALITE SPECIFIQUES

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

B.4. LOCAUX, EQUIPEMENTS ET LOGISTIQUE

B.4.1. Locaux

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 cardio-vasculaires 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 classée. 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 C minimum, en terme de comptages particulaires et microbiens.

SECTION C: GESTION DU DOSSIER

C.2. COMPOSITION DU DOSSIER

C.2.1. Exigences portant sur le contenu

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 et cellules.
- Sexe et âge du donneur.
- Type de donneur: donneur vivant, donneur décédé à cœur battant, donneur décédé à cœur non battant (**+ raison de la non utilisation du cœur pour la transplantation cardiaque**).
- Type de don : allogénique.
- 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).
- Cause du décès.
- Résultats de l'examen clinique et 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 prélevé (**cœur, bloc aorto-pulmonaire, racines artérielles**).
- 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 transformés, conservés et/ou stockés (**valve aortique, valve pulmonaire, valve mitrale, aorte ascendante, artère pulmonaire**).
- **Description morphologique et fonctionnelle ainsi que les mesures (diamètre et longueur)** des tissus 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).
- Statuts des tissus 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.
- Méthodes et enregistrements concernant la transformation des tissus.
 - données concernant la transformation (préparation, incubation, traitements chimiques...).
 - données concernant la conservation (cryoconservation, tracé de la courbe de refroidissement, ...).
 - données concernant les techniques de décontamination bactérienne.
- Résultats des examens spécifiques de qualité en fonction du type de tissus et cellules (**résultats histologiques, viabilité tissulaire le cas échéant,...**).
- Méthodes et enregistrements concernant la conservation des tissus.
 - Date et heure du stockage.
 - Méthode de stockage (**cryoconservation à -130°C, cryoconservation à - 80°C**).
 - Température de stockage.
 - Date de péremption.
- Identification des tissus préparés: code d'identification du don + code produit.

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

- Résultats sérologiques (HIV 1 & 2, HBV, HCV) et de la syphilis.
- Résultats sérologiques complémentaires (**Coxsackies, Q-Fever**), le cas échéant.
- Echantillon de sérum dans la sérothèque (souhaitable).
- Résultats bactériologiques (aérobie et anaérobie) et mycologiques du matériel entrant, en cours de transformation et du matériel final, résultats microbiologiques complémentaires (mycobactérie) le cas échéant.

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

D.3. CRITERES DE SELECTION DU DONNEUR

D.3.3.4. Critères d'exclusion spécifiques aux tissus cardiaques

D.3.3.4.1. Limite d'âge

Age maximum : 65 ans

D.5. PRELEVEMENT

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

D.5.1.3. Délai maximum de prélèvement du tissu cardiaque

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

Le délai maximum de prélèvement des tissus cardiaques pour un donneur à cœur non-battant est de 24 Hrs pour autant que le temps d'ischémie chaude (délai entre la mort du donneur et le début du processus de son refroidissement) n'excède pas 6 heures.

D.5.1.4. Conditions de prélèvement du tissu cardiaque

Les aspects essentiels spécifiques du prélèvement du cœur en vue de la préparation d'allogreffes valvulaires ou de racines artérielles sont les suivants :

- Conserver une longueur maximale pour le conduit aortique ou pulmonaire. La section distale de la paroi artérielle doit se trouver au moins 2mm au-dessus du niveau commissural.
- Eviter de causer des lésions au niveau des feuillets valvulaires.
- Ecarter les cœurs présentant des dilations des racines.

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

D.6.1. Conditionnement

Chaque greffon est mis dans une solution cristalloïde stérile de transport (NaCl 0.9%, Ringer, ...), additionnée ou non d'éléments nutritifs ou osmotiques (Betzler, HANK's medium, albumine,...) et est emballé séparément dans un conditionnement constitué d'un double emballage le plus rapidement possible après le prélèvement. Ce double emballage est considéré comme le conditionnement primaire stérile.

Ce conditionnement est ensuite placé dans un conteneur approprié permettant d'assurer une température située entre 0°C et 4°C (lit de glace fondante, ...) ainsi qu'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.

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

E.1. TRANSFORMATION DES TISSUS ET DES CELLULES

E.1.2. Procédés de transformation

E.1.2.1. Transformation des tissus

Afin d'éviter toute ischémie chaude supplémentaire durant la dissection du cœur, les tissus doivent être maintenus humides, à une température fraîche (si possible inférieure à 10°C).

Dissection

Au cours d'une dissection du cœur, la racine aortique et/ou la racine pulmonaire et/ou la valve mitrale sont isolées. La description morphologique des allogreffes disséquées, leur description fonctionnelle et leur mesures sont réalisées.

Description morphologique et fonctionnelle

1. L'allogreffe doit être décrite de manière détaillée; cette description doit mentionner les anomalies du tissu ou les lésions iatrogènes. Dans le cas des greffes de valve aortique avec longs segments artériels, il est utile d'effectuer une évaluation endoscopique afin de dépister des anomalies locales.
2. Le bon fonctionnement (c.-à-d. la coaptation des feuillets valvulaires) doit être testé. Les résultats de cet essai doivent être consignés dans le dossier.
3. Les critères de rejet sont les suivants :
 - a. Calcification des feuillets valvulaires, de la commissure ou de l'anneau.
 - b. Athérome au centre des feuillets.
 - c. Large fenestration des feuillets.
 - d. Aucune incision iatrogène dans les feuillets et l'anneau valvulaire n'est tolérée, sauf si l'allogreffe est destinée à une technique chirurgicale particulière (p.ex. la méthode dite « bicuspidie » ou « monocuspidie »).
 - e. Epaissement fibreux focal important des feuillets.
4. La calcification et l'athérome au niveau des parois aortiques ou pulmonaires sont acceptés mais doivent être mentionnés dans la description de l'allogreffe.

Mesures

1. Les valvules cardiaques sont calibrées sur la base du diamètre interne, exprimé en millimètres (mm). L'anneau valvulaire ne peut être ni distendu, ni distordu.
2. La méthode de mesure de la valve doit être clairement communiquée au chirurgien transplanteur, de même que les mesures avant et après décontamination.
3. La longueur et le diamètre interne de tous les vaisseaux - aorte, tronc pulmonaire avec segments des branches gauche et droite - doivent également être mentionnés.

Histologie

Des échantillons de différents tissus cardiaques doivent être soumis à un examen histologique dont notamment la média du conduit aortique.

E.1.2.3. Décontamination des tissus

Si le tissu a été décontaminé au moyen d'antibiotiques, la durée d'incubation et la composition du mélange antibiotique doivent être communiqués au chirurgien implanteur. Les allogreffes valvulaires sont soumises à des contrôles microbiologiques devant notamment porter sur les germes aérobies et anaérobies ainsi que sur les champignons et moisissures.

Ces contrôles microbiologiques doivent notamment être réalisés sur :

- le matériel source ou entrant.
- le matériel intermédiaire après l'étape de décontamination, le cas échéant.
- le matériel immédiatement avant son conditionnement final.

E.1.6. Délai maximum avant la transformation et la cryoconservation

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

Les délais maximum sont en principe définis à 24 Hrs avant la transformation et à 72 Hrs avant la cryoconservation (à partir du moment du prélèvement ou de l'arrêt circulatoire chez le donneur décédé). 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 concernés.

Un dépassement de ces délais peut éventuellement être admis mais doit alors faire l'objet d'une validation spécifique.

E.2. CONSERVATION, STOCKAGE DE TISSUS ET CELLULES

E.2.2. Procédés de conservation et stockage

Des procédures écrites standardisées (SOP) établissent le milieu, la durée et la température d'incubation, ainsi que la vitesse de congélation avec les températures intermédiaires du processus de congélation en cas de cryoconservation (tant pour la chambre de congélation que pour le matériel de contrôle).

Ces informations sont communiquées au chirurgien transplantateur lors de la délivrance du greffon ou par le biais d'un protocole distribué périodiquement.

E.2.2.3. Cryoconservation de - 60°C à - 80°C

La conservation à - 60°C à - 80°C est acceptable pour une courte période (6 mois). Des périodes plus longues doivent faire l'objet d'une validation d'un protocole spécifique.

E.2.2.4. Cryoconservation en azote liquide

La conservation en vapeur d'azote liquide de - 130°C à - 160°C est acceptable pour une période de 5 ans.

Des périodes plus longues doivent faire l'objet d'une validation d'un protocole spécifique.

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

H.1. DISTRIBUTION DE TISSUS ET CELLULES

H.1.2. Transport des tissus et cellules

H.1.2.1. Modalités de transport des tissus et cellules

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

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

Durant toute la durée du transport, le tissu cryoconservé doit être maintenu à une température inférieure à -120° C.

Le transport et le stockage temporaire d'une valve cardiaque dans la glace carbonique de -60°C à -80°C sont acceptables pour autant que le greffon soit maintenu en permanence à cette température. Dans ce cas, il ne pourra plus être ramené à la température plus basse (de -120°C à -160°C).

Si la durée du transport est supérieure à 24 heures, un contrôle de la température doit être ajouté dans le conteneur. Ce point est particulièrement important si les tissus conservés par cryoconservation sont retournés à la banque en vue d'une redistribution ultérieure éventuelle.

H.1.3. Dossier d'accompagnement des tissus

La décongélation, le retrait de la substance cryogène et le rétablissement isotonique sont d'une importance capitale pour garantir l'intégrité du tissu cryoconservé. Aussi, outre la documentation prévue pour tous les tissus et cellules, le dossier d'accompagnement des tissus cardiovasculaires comprendra un protocole détaillé de décongélation : reconstitution des tissus ainsi qu'une liste du matériel nécessaire.

3. 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 l'élaboration de ces standards de qualité spécifiques :

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.