

**PUBLICATION DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8317****Standards de qualité particuliers pour les allogreffes vasculaires  
d'origine humaine destinées à une application chez l'homme  
Révision 2007**

7 novembre 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 vasculaires.

Mots-clés: standards de qualité, tissu vasculaire, allogreffe artérielle, allogreffes veineuses, vaisseau sanguin, standards spécifiques, application humaine, allogénique.

## TABLE DES MATIERES

<b>1. INTRODUCTION .....</b>	<b>3</b>
<b>2. STANDARDS DE QUALITE SPECIFIQUES .....</b>	<b>4</b>
<b>SECTION B: ORGANISATION GENERALE ET LOGISTIQUE D'UNE BANQUE DE TISSUS ET CELLULES .....</b>	<b>4</b>
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
<b>SECTION C: GESTION DU DOSSIER .....</b>	<b>5</b>
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
<b>SECTION D: OBTENTION DES TISSUS: DON, SCREENING DU DONNEUR ET PRELEVEMENT .....</b>	<b>7</b>
D.3. CRITERES DE SELECTION DU DONNEUR.....	7
D.3.3.4. Critères d'exclusion spécifiques aux tissus vasculaires.....	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 vasculaire .....	7
D.5.1.4. Conditions de prélèvement du tissu vasculaire.....	7
D.6. CONDITIONNEMENT ET TRANSPORT VERS LA BANQUE DE TISSUS .....	8
D.6.1. Conditionnement .....	8
<b>SECTION E: TRANSFORMATION, CONSERVATION ET STOCKAGE DES TISSUS ET DES CELLULES: .....</b>	<b>9</b>
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 pour la transformation et la conservation.....	10
E.2. CONSERVATION, STOCKAGE DE TISSUS ET CELLULES.....	10
E.2.2. Procédés de conservation et stockage .....	10
E. 2.2.2. Conservation et stockage à +4°C .....	11
E.2.2.3. Cryoconservation de -60°C à -80°C .....	11
E.2.2.4. Cryoconservation en azote liquide.....	11
<b>SECTION H: DISTRIBUTION, IMPORTATION / EXPORTATION DE TISSUS ET CELLULES</b>	<b>12</b>
H.1. DISTRIBUTION DE TISSUS ET CELLULES.....	12
H.1.2. Transport des tissus vasculaires.....	12
H.1.2.1. Modalités de transport des tissus vasculaires .....	12
H.1.3. Dossier d'accompagnement des tissus .....	13
<b>3. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL.....</b>	<b>14</b>

## 1. INTRODUCTION

Ces standards de qualité spécifiques constituent une version révisée et remplacent les versions précédentes (1993, 2000, 2005).

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 chaque tissu et cellules spécifiques, dans le cas présent les allogreffes vasculaires.

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 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 termes 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
- 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 (donneur décédé).
- 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 (donneur décédé).
- 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.
- Identification du matériel prélevé (**e.a. artères, veines**).

##### 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 (**aorte ascendante, aorte descendante, bifurcation aortique, artère iliaque, artère fémorale, veine saphène**).
- **Description morphologique ainsi que les mesures (diamètres et longueurs)** 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*...).
- Identification des solutions de transport
- 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...**).
- Méthodes et enregistrements concernant la conservation des tissus:
  - date et heure du stockage;
  - méthode de stockage (**cryoconservation à -130°C, cryoconservation à -80°C, conservation à 4°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.
- Echantillon de sérum dans la sérothèque (souhaitable).
- Résultats bactériologiques (aérobie et anaérobie) et mycologiques du matériel entrant (avant décontamination), en cours de transformation (après décontamination) et du matériel final, résultats microbiologiques complémentaires (mycobactérie) le cas échéant.

## **SECTION D: OBTENTION 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 vasculaires

##### D.3.3.4.1. Limite d'âge

Age maximum: 60 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 vasculaire

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

Le délai maximum de prélèvement des tissus vasculaires pour un donneur à cœur non battant est de 24h 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 vasculaire

Les aspects essentiels spécifiques du prélèvement des vaisseaux artériels et/ou veineux en vue de la préparation d'allogreffes vasculaires sont les suivants:

- Préserver une longueur maximale des vaisseaux prélevés.
- Les collatérales sont sectionnées à 2 ou 3 mm. Les sutures ne peuvent être réalisées par clips métalliques.
- Éviter de causer des lésions par manipulations traumatiques des vaisseaux prélevés; des veines obtenues au cours d'un stripping peuvent être acceptées pour la préparation d'allogreffes veineuses sous réserve d'un examen minutieux.

## **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 ou antibiotique (Betzler, HANK's medium, albumine...) et est emballé séparément dans un conditionnement primaire stérile constitué d'un double emballage le plus rapidement possible après le prélèvement.

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 des vaisseaux prélevés, les tissus doivent être maintenus humides, à une température fraîche (si possible inférieure à 10°C).

#### Description morphologique

1. L'allogreffe doit être décrite de manière détaillée (aspect et consistance); cette description doit mentionner les anomalies du tissu ou les lésions iatrogènes.
2. Les critères de rejet sont les suivants:
  - a. pour les artères:
    - i. athéromes ulcérés, obstructifs et/ou calcifiés;
    - ii. rupture et/ou décollement de l'intima et de la couche sous-jacente de la média;
    - iii. lésions de traction survenues au cours du prélèvement.
  - b. pour les veines:
    - i. signes de phlébites (récente ou ancienne);
    - ii. anomalies pariétales manifestes;
    - iii. toute forme d'athéromatose;
    - iv. lésions de l'intima.

#### Mesures

Les vaisseaux sont calibrés sur base du diamètre, exprimé en millimètres (mm) et de la longueur en centimètres (cm).

#### Histologie

Pour les allogreffes vasculaires artérielles, un contrôle histologique de la média est exigé.

### E.1.2.3. Décontamination des tissus

Si le tissu a été décontaminé au moyen d'antibiotiques, le protocole et la composition du mélange antibiotique doivent être communiqués au chirurgien implanteur.

Les allogreffes vasculaires sont soumises à des contrôles microbiologiques devant notamment porter sur les germes aérobies et anaérobies ainsi que sur les champignons, moisissures et levures.

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.

Si un procédé de conservation à +4°C est appliqué, les tissus doivent être soumis aux mêmes contrôles bactériologiques après 6 semaines de conservation.

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

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 pour la transformation à 24h et pour la conservation à 72h (à partir du décès ou de l'arrêt circulatoire chez le donneur décédé – à partir du moment du prélèvement chez le donneur vivant). Le moment du décès (ou de l'arrêt circulatoire) ou celui du prélèvement (chez le donneur vivant), 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 les paramètres de refroidissement.

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

#### E. 2.2.2. Conservation et stockage à +4°C

Les allogreffes veineuses peuvent être conservées à une température de +4°C (4 jours) dans une solution de conservation appropriée. Des périodes plus longues doivent faire l'objet d'une validation d'un protocole spécifique.

Dans un protocole technique spécifique validé sont établies les solutions de conservation et les températures d'incubation ainsi que la période acceptable de conservation.

#### E.2.2.3. Cryoconservation de -80°C

Lors du procédé de cryoconservation, la vitesse de congélation avec les températures intermédiaires du processus de congélation (tant pour la chambre de congélation que pour le matériel de contrôle) doit faire l'objet d'un enregistrement. La conservation 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

Lors du procédé de cryoconservation, la vitesse de congélation avec les températures intermédiaires du processus de congélation (tant pour la chambre de congélation que pour le matériel de contrôle) doit faire l'objet d'un enregistrement.

La conservation en vapeur d'azote liquide ou tout autre procédé similaire 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 vasculaires**

##### H.1.2.1. Modalités de transport des tissus vasculaires

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.

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.

##### Tissus conservés à une température de +4°C

Durant toute la durée du transport, le tissu conservé à +4°C est placé dans un conteneur approprié permettant d'assurer une température située entre 0°C et 4°C (lit de glace fondante, etc.).

##### Tissus cryoconservés et conservés à -80°C

1. Les greffes transportées sans garantie d'utilisation dans les 24 heures:

Durant toute la durée du transport, le tissu cryoconservé à -80°C doit être maintenu dans la glace carbonique à une température **comprise** entre -60° C à -80°C.

2. Les greffes transportées avec la garantie qu'elles soient utilisées dans les 24h

Durant la durée du transport, le tissu doit être placé dans un container adéquat qui garantisse une température comprise entre 0°C et 4°C (glace fondue). Dans ce cas, le tissu doit être utilisé le plus vite possible et le tissu transporté ne pourra plus être ramené à une température initiale (moins de -4°C).

### Tissus cryoconservés et conservés à -130°C

Durant toute la durée du transport, le tissu cryoconservé à -130°C doit être maintenu dans des vapeurs d'azote liquide à une température inférieure à -130° C.

Le transport et le stockage temporaire d'une allogreffe vasculaire 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, elle ne pourra plus être ramenée à la température initiale (-130° C ou moins) et sa durée de conservation (à partir du moment où elle a été placée à -80°C) est ramenée à six mois (excepté en cas d'un protocole spécifique de validation d'une durée supérieure).

### **H.1.3. Dossier d'accompagnement des tissus**

#### Tissus conservés à +4°C

Dans le cas d'une allogreffe vasculaire conservée à +4°C, il n'y a pas de préparation spécifique de celle-ci avant l'implantation.

Des contrôles microbiologiques devant notamment porter sur les germes aérobies et anaérobies ainsi que sur les mycoses doivent être réalisés sur la solution de conditionnement dont les résultats sont transmis à la banque de tissus.

#### Tissus cryoconservés

La décongélation, le retrait de la substance cryogène et le rétablissement isotonique d'une allogreffe vasculaire cryoconservée 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 vasculaires comprendra un protocole détaillé de décongélation: reconstitution des tissus ainsi qu'une liste du matériel nécessaire.

Des contrôles microbiologiques devant notamment porter sur les germes aérobies et anaérobies ainsi que sur les mycoses doivent être réalisés sur la solution de conditionnement dont les résultats sont transmis à la banque de tissus.

### 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, orthopédie – UCL)
DELLOYE Christian*	(médecine, orthopédie – UCL)
GUNS Johan	(sciences médico-sociales – UZ Brussel)
LISMONT Daniel	(art infirmier – KUL)
MUYLLE Ludo*	(médecine, biologie clinique – AFMPS – Vigilance )
PIRNAY Jean-Paul	(sciences médicales – LabMCT – HCB-KA)
VAN GEYT Caroline	(sciences médico-sociales – UZ Gent)
VAN STEIRTEGHEM André	(médecine reproductive – UZ Brussel)
VANDERKELEN Alain*	(médecine, chirurgie – hôpital militaire BXL) (rapporteur)
VERBEKEN Gilbert	(biologie, QA/QC/RA – LabMCT – HCB-KA)

La personne suivante a été consultée:

Dr DE LEERSNYDER (Banque de vaisseaux, AZ St Augustinus)

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