

PUBLICATION DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8293**Standards de qualité particuliers pour les allogreffes de cornées et de sclérotiques
d'origine humaine destinés à une application chez l'homme
Révision 2007**

5 décembre 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 de cornées et de sclérotiques.

Mots clefs: standards de qualité, tissus ophtalmiques, allogreffe de cornée, greffe sclérale, standards spécifiques, application humaine, allogénique, cellules, tissus.

TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION	4
2	STANDARDS DE QUALITE SPECIFIQUES	5
	SECTION B: ORGANISATION GENERALE ET LOGISTIQUE D'UNE BANQUE DE TISSUS ET CELLULES	5
	B.4. LOCAUX, EQUIPEMENTS ET LOGISTIQUE	5
	B.4.1. Locaux	5
	SECTION C: GESTION DU DOSSIER	6
	C.2. COMPOSITION DU DOSSIER	6
	C.2.1. Exigences portant sur le contenu	6
	C.2.1.2. Informations concernant le donneur et l'obtention du matériel humain	6
	C.2.1.3. Informations concernant la transformation, la conservation et le stockage des tissus et cellules	6
	C.2.1.4. Informations concernant le contrôle des donneurs, des tissus et cellules	8
	SECTION D: OBTENTION DES TISSUS: DON, SCREENING DU DONNEUR ET PRELEVEMENT	9
	D.3. CRITERES DE SELECTION DU DONNEUR	9
	D.3.3.4. Critères d'exclusion spécifiques des donneurs	9
	D.3.3.4.1. Limite d'âge	9
	D.3.3.4.2. Conditions divergentes qui excluent la transplantation de certains types de tissus	9
	D.4. CONTROLE SEROLOGIQUE DE SECURITE VIRALE ET DE LA SYPHYLIS	10
	D.4.2.4. Typage HLA lors de la transplantation de cornée	10
	SECTION E: TRANSFORMATION, CONSERVATION ET STOCKAGE DES TISSUS ET CELLULES	11
	E.1. TRANSFORMATION DES TISSUS ET DES CELLULES	11
	E.1.2. Procédés de transformation	11
	E.1.2.1. Transformation des tissus et cellules	11
	E.1.2.1.1. Evaluation de la cornée	11
	E.1.2.1.2. Préparation et conservation de la sclérotique	11
	E.1.2.2. Organoculture et culture cellulaire	12
	E.1.2.2.1. Conservation « à chaud » de la cornée entre 30 et 37°	12
	E.1.2.7. Autres procédés	12
	E.1.2.7.1. Conservation « à froid » de la cornée à +4° C	12
	E.1.2.7.2. Préservation des sclérotiques	13
	E.2. CONSERVATION, STOCKAGE DES TISSUS ET CELLULES	13
	E.2.2. Procédés de conservation et stockage	13
	E.2.2.1. Conservation des cornées	13
	E.2.2.2. Conservation des sclérotiques	13
	E.2.8. Date limite d'utilisation	13
	E.2.8.1. Conservation des cornées	13
	E.2.8.2. Conservation des sclérotiques	13
	SECTION H: DISTRIBUTION, IMPORTATION ET EXPORTATION DES TISSUS ET CELLULES	14
	H.1. DISTRIBUTION DES TISSUS ET CELLULES	14
	H.1.2.1. Modalités de transport des tissus et cellules	14
	H.1.3. Dossier d'accompagnement des tissus et cellules	14

3 COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

15

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 le cas présent les allogreffes de cornées et de sclérotiques.

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

Les différentes étapes de la préparation et de l'évaluation se déroulent dans un poste de travail de grade A dans un environnement de grade D pour autant que ce soit techniquement possible (par exemple pour l'évaluation au moyen de microscopes, il peut être justifié pour la qualité de l'évaluation de ne pas travailler sous flux laminaire).

Dans ce cas les activités se déroulent dans un environnement équivalent à un environnement minimum de grade D.

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 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: allogène;**
- preuve du consentement éclairé (donneur vivant); copie de l'original du consentement éclairé ou engagement signé du chirurgien qui 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) (cf. § D.3.3. « Critères d'exclusion des dons allogéniques»)
- cause du décès (donneur décédé);
- résultats de l'examen clinique et 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 cœur non-battants)
- lieu, date et heure du prélèvement;
- 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

- matériaux critiques utilisés (avec la possibilité de tracer le n° de lot et la date péremption);
- statut des tissus et cellules à toutes les étapes de la transformation et du stockage (quarantaine, libéré pour usage thérapeutique, usage de recherche...);
 - utilisation d'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 (**conservation à chaud, conservation à froid, fixation, 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:
 - o **obligatoires pour les cornées**
 - **comptage des cellules endothéliales: > 2.000 cellules/mm² (sauf pour les premières couches lamellaires de la cornée)**
 - **viabilité cellulaire et tissulaire: < 5% de cellules mortes en dehors des plis**
 - o **facultatifs pour les cornées**
 - **typage HLA**
 - **résultats histologiques.**
 - 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 + codification du splitsing (peut être d'application pour les sclérotiques et les greffes lamellaires) (cf. § D.6.3.2 « Identification des tissus et cellules»).

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

- résultats sérologiques (HIV 1&2, HBV, HCV) et de la syphilis,
- échantillon de sérum dans la sérothèque (souhaitable);
- résultats bactériologiques (aérobie et anaérobie) et mycologiques.

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 des donneurs

D.3.3.4.1. Limite d'âge

Pas de limite d'âge.

D.3.3.4.2. Conditions divergentes qui excluent la transplantation de certains types de tissus

Affections spécifiques du tissu concerné:

a. Cornée

- néoplasies de la chambre antérieure;
- pathologies oculaires préexistantes de la chambre oculaire antérieure ou toutes autres pathologies oculaires qui endommagerait la cornée.

b. Sclérotique

- pathologies oculaires préexistantes et antécédents chirurgicaux ophtalmiques.

c. Exceptions:

Les donneurs suivants sont autorisés pour les allogreffes oculaires:

- donneurs présentant des affections malignes, à l'exception du rétinoblastome, de malignité hématologique et de tumeur maligne de la partie antérieure du globe oculaire sont acceptables pour les cornées;
- les donneurs présentant une septicémie bactérienne peuvent être pris en considération et entrer en ligne de compte pour le don de tissu ophtalmique pour autant que les cornées soient conservées au moyen d'une organoculture afin de détecter une éventuelle contamination bactérienne du tissu.

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

D.4.2.4. Typage HLA lors de la transplantation de cornée

Le typage HLA n'est pas nécessaire dans les cas à faible risque de rejet. Dans les cas à haut risque de rejet, l'ophtalmologue requérant peut demander une cornée dont le typage est connu et le plus proche possible de celui du receveur.

Dans ce contexte, une collaboration s'installera généralement avec un organisme d'allocation international.

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

E.1. TRANSFORMATION DES TISSUS ET DES CELLULES

E.1.2. Procédés de transformation

E.1.2.1. Transformation des tissus et cellules

E.1.2.1.1. Evaluation de la cornée

Examen biomicroscopique du segment antérieur (avant décontamination et dissection)

1. Absence de dystrophies congénitales ou acquises;
2. Qualité de l'épithélium, du stroma et de la membrane de Descemet.

Pachymétrie cornéenne (avant décontamination et détection)

Pas obligatoire.

Evaluation de l'endothélium

Différentes méthodes peuvent être utilisées:

1. Avant dissection de la cornée: par microscopie spéculaire.
2. Après dissection de la cornée:
 - par coloration vitale de l'endothélium cornéen;
 - par microscopie à contraste de phase;
 - par comptage de la densité cellulaire durant le choc osmotique.
3. La densité endothéliale minimum requise est de 2.000 cellules par mm² exceptée pour la cornée lamellaire antérieure. Dans ce dernier cas, il n'existe aucune exigence spécifique en matière de densité endothéliale.

E.1.2.1.2. Préparation et conservation de la sclérotique

Préparation de la sclérotique

Après dissection de la cornée, qui entre ou non en ligne de compte comme greffe de cornée, le reste du globe oculaire est entièrement débarrassé des tissus excédentaires jusqu'à l'obtention d'une sclérotique isolée. La préservation (de la sclère entière ou des patches individuels) peut ensuite se dérouler de différentes manières.

E.1.2.2. Organoculture et culture cellulaire

E.1.2.2.1. Conservation « à chaud » de la cornée entre 30 et 37°

- a. Décontamination du globe oculaire par des solutions d'antiseptiques et/ou d'antibiotiques.
- b. Dissection de la cornée avec un anneau scléral réalisée aseptiquement sous flux laminaire.
- c. Suspension de la cornée dans un flacon contenant le milieu de culture cellulaire. Le flacon est conservé à une température comprise entre +30 et 37°C.
- d. Le délai de conservation par cette technique ne dépasse en règle générale pas 4 à 5 semaines.
- e. Afin de retrouver son épaisseur physiologique, la cornée subira une déturgescence dans un milieu de culture contenant des macromolécules à haut pouvoir osmotique. A cet effet, la cornée sera transférée pour un temps de maximum de 7 jours avant la véritable transplantation, dans un milieu de transport contenant des macromolécules à haut pouvoir osmotique.
- f. Avant la délivrance de la cornée, il faut s'assurer que les contrôles microbiologiques les plus récents soient toujours négatifs. Le résultat provisoire doit être communiqué au chirurgien transplantateur avant l'implantation. La durée de la culture est d'au moins 7 jours. Si un résultat positif devait apparaître, il doit être immédiatement transmis au chirurgien transplantateur.

E.1.2.7. Autres procédés

E.1.2.7.1. Conservation « à froid » de la cornée à +4° C

- a. Décontamination du globe oculaire par des solutions d'antiseptiques et/ou d'antibiotiques.
- b. Dissection de la cornée avec un anneau scléral réalisée aseptiquement sous flux laminaire;
- c. Conservation de la cornée dans un flacon contenant au moins 20 ml de liquide de conservation. Le flacon est entreposé à une température de +4° C dans un réfrigérateur équipé d'un contrôle de la température.
- d. Le délai de conservation par cette méthode peut varier en fonction du milieu utilisé mais ne dépasse en règle générale pas 7 jours.
- e. Avant la délivrance de la cornée, il faut s'assurer que les contrôles microbiologiques les plus récents soient toujours négatifs. Le résultat provisoire doit être communiqué au chirurgien transplantateur avant l'implantation. La durée de la culture est d'au moins 7 jours. Si un résultat positif devait apparaître, il doit être immédiatement transmis au chirurgien transplantateur.

E.1.2.7.2. Préservation des sclérotiques

Les sclérotiques peuvent être conservées de différentes manières: dans l'alcool (70% ou plus) ou par lyophilisation. La technique utilisée sera amplement décrite dans les procédés standard de la banque concernée.

E.2. CONSERVATION, STOCKAGE DES TISSUS ET CELLULES

E.2.2. Procédés de conservation et stockage

E.2.2.1. Conservation des cornées

- a. Conservation « à chaud »: la conservation s'effectue entre 30 et 37° C.
- b Conservation « à froid »: la conservation s'effectue à 4°C.

E.2.2.2. Conservation des sclérotiques

- a. Conservation dans l'alcool: la conservation s'effectue à 4°C.
- b. Conservation sous forme lyophilisée: la conservation s'effectue à température ambiante.

E.2.8. Date limite d'utilisation

E.2.8.1. Conservation des cornées

- a. Conservation « à froid »: Le délai de conservation ne dépasse en règle générale pas 7 jours.
- b. Conservation « à chaud »: Le délai de conservation ne dépasse en règle générale pas 4 à 5 semaines.

E.2.8.2. Conservation des sclérotiques

Indépendamment de la technique de conservation utilisée, toute sclérotique ne peut être conservée que 5 ans maximum.

SECTION H: DISTRIBUTION, IMPORTATION ET EXPORTATION DES TISSUS ET CELLULES

H.1. DISTRIBUTION DES TISSUS ET CELLULES

H.1.2.1. Modalités de transport des tissus et cellules

Le flacon contenant la cornée doit être conditionné dans une boîte isolante. La durée du transport sera la plus courte possible.

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

Les greffes sclérales doivent toujours être accompagnées d'instructions spécifiques relatives à la reconstruction du tissu, compte tenu de la technique de conservation utilisée.

Référence complémentaire:

- Technical guidelines for ocular tissue , version 2006, by the European Eye Bank Association (EEAB) Technical Special Interest Group.
<http://www.europeaneyebanks.org/public/ tpl/visual lib.cfm?attachId=68>
- Standards de qualité pour les allogreffes de cornées et de sclérotiques (mai 2000) (CSH 7964).
- Standards de qualité pour les allogreffes de cornées et de sclérotiques (1993) (CSH 7691).

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 CSS sont annotés d'un astérisque *.

Les experts suivants ont participé à l'élaboration des standards de qualité spécifiques:

ANGENON Elyane	(art infirmier – coordination de transplantation – ULB)
BAUDOUX Etienne	(médecine, thérapie cellulaire – ULg)
BEELE Hilde*	(médecine, dermatologie – UZ Gent) (rapporteur)
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)
GUNS Johan	(sciences médico-sociales – UZ Brussel)
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)

Les personnes suivantes ont été consultées:

Roggeman Sylvie	(banque de tissus ophtalmiques – AZ Brugge)
Foets Beatrijs	(banque de tissus ophtalmiques – KUL)
Verhuizen Rien	(banque de tissus ophtalmiques – KUL)
Mahy Gerd	(banque de tissus ophtalmiques – KUL)
Duchesne Bernard	(banque de tissus ophtalmiques – Ulg)
Koppen Carina	(banque de tissus ophtalmiques – UZA)
Mathysen Danny	(banque de tissus ophtalmiques – UZA)

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