



AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 9162

Avis concernant des standards de qualité communs pour les dispositifs médicaux fabriqués au moyen de tissus d'origine animale destinés à une application chez l'homme.

The Superior Health Council has issued guidelines to ensure the quality and safety of implants of animal origin from the production unit to their implantation in humans.

Décembre 2014

1. INTRODUCTION

La protection de la santé publique et de la sécurité de la chaîne alimentaire et/ou la protection de la santé animale et du bien-être animal sont légalement réglementées en fonction de l'utilisation du matériel d'origine animale: par exemple en agriculture (produits primaires d'origine animale entrant dans la chaîne alimentaire et produits animaux secondaires qui ne sont pas destinés à la consommation humaine) et en recherche scientifique (animaux de laboratoire). Les produits animaux secondaires peuvent par exemple être transformés en aliments pour animaux ou être utilisés pour la fabrication de médicaments, de produits cosmétiques, de cuir et d'engrais, entre autres.

Au niveau européen, il y a une réglementation qui est applicable pour tous les dispositifs médicaux destinés à une application humaine. En Belgique, un nombre limité de réglementations fédérales et régionales explicitent de façon fragmentaire certains aspects réglementaires. Elles sont reprises en détail sous le point 3.3. (cadre réglementaire). Cet état de fait a motivé le groupe à rédiger un ensemble de règles de bonnes pratiques relatives à la sécurité microbiologique du matériel d'origine animale dans le développement, la fabrication et la mise à disposition d'implants et de dispositifs invasifs d'origine animale (voir annexe 1. Définitions) destinés à l'application humaine.

Cette démarche est d'autant plus importante que des produits sont déjà disponibles sur le marché et contribuent à améliorer la santé publique. Par exemple, on retrouve les hémostatiques chirurgicaux à base de matériel d'origine animale sont composés de collagène, de gélatine et/ou de thrombine bovine et/ou porcine. Lors d'une intervention neurochirurgicale, une partie de la dure-mère peut être remplacée par un produit synthétique ou un tissu d'origine animale. Sont commercialisés actuellement des tendons d'origine équine, du collagène provenant de tissu cutané fœtal de bovins et des sous-muqueuses intestinales de porc. En principe, ces produits

sont relativement coûteux en comparaison avec les alternatives synthétiques., leur application peut être considérée toutefois comme plus adaptée dans certaines situations comme, par exemple, la réparation d'une hernie quand le champ opératoire est contaminé/infecté (Breuing et al., 2010).

En identifiant les risques potentiels et en présentant les bonnes pratiques de la production des implants d'origine animale depuis l'unité de production jusqu'à l'application du produit final, cet avis pourra servir notamment comme document de base pour les chercheurs, pour l'industrie (biotechnologique et autres) ainsi que pour d'autres partenaires actifs dans les soins de santé. En particulier, la Commission de remboursement des implants et des dispositifs médicaux invasifs, est demandeur pour compléter le dossier de demande de remboursement

2. AVIS

La responsabilité de la qualité du produit incombe au producteur. Pour assurer cette qualité, le Conseil Supérieur de la santé (CSS) recommande que quatre points soient mis en exergue :

- Le statut sanitaire des animaux « sources » ;
- La traçabilité des informations sur l'entièreté de la chaîne de production, de transformation et de distribution des dispositifs invasifs et implants d'origine animale destinés à une application chez l'homme ;
- L'évaluation du risque en regard des agents pathogènes ;
- La minimisation du risque par l'application de protocoles adéquats ;

De plus, tous les acteurs doivent contribuer à une bonne vigilance.

Enfin, le CSS recommande de créer un système informatisé et centralisé permettant la traçabilité des produits. La mise en place de ce système permettra d'anticiper toute option de gestion à la suite de la découverte d'une réaction/incident lié à une contamination d'implant d'origine animale.

Mots clés :

Keywords	Mesh terms*	Sleutelwoorden	Mots clés	Stichworte
Medical device	Equipment and supplies	Medische hulpmiddel	Dispositif médical	Medizinprodukt
Invasive medical device	Equipment and Supplies / Surgical Procedures, Operative	Invasief medische hulpmiddel	Dispositif médical invasif	Invasives Medizinprodukt
Implant of animal origin	Prostheses and Implants / Animals	Implantaat van dierlijke oorsprong	Implant d'origine animale	Implantat tierischen Ursprungs
Porcine species	Porcine	Varkens	Espèce porcine	Schweine
Equine species	Equidae	Paarden	Espèce équine	Pferde
Bovine species	Cattle	Runderen	Espèce bovine	Rinder
Risk assessment	Risk assessment	Risicobeoordeling	Evaluation du risque	Risikobewertung
Human application	Cell- and Tissue-Based Therapy / Humans	Menselijk toepassing	Application humaine	Anwendung beim Menschen
Pathogenic agent	Host-Pathogen Interactions	Pathogeen agens	Agent pathogène	Krankheitserreger

* MeSH (Medical Subject Headings) is the NLM controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed.

3. ELABORATION ET ARGUMENTATION

Liste des abréviations utilisées

AFMPS	Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
CMM	Comité pour le Matériel Médical
CSS	Conseil Supérieur de la Santé
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESB	Encéphalopathie spongiforme bovine
EST	Encéphalopathies spongiformes transmissibles
EUnetHTA	European network for health technology assessment (<i>the scientific and technical cooperation of the HTA Network</i>)
IIG	Incident indésirable grave
MCH	Matériel corporel humain
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline
OIE	<i>World Organisation for Animal Health</i>
OECD	<i>Organisation for Economic Co-operation and Development</i>
RIG	Réaction indésirable grave
SOP	<i>Standard operating procedures</i> (modes opératoires normalisés)
SPF	<i>Specific pathogen free</i> (organisme pathogène spécifique)
vCJD	Forme variante de la maladie de Creutzfeldt – Jakob
UE	Union Européenne
WHO	<i>World Health Organisation</i>

3.1 Méthodologie

Après analyse de la demande, le Collège et le président du groupe de travail ont identifié les expertises nécessaires. Les experts du groupe ont rempli une déclaration générale et *ad hoc* d'intérêts et la Commission de Déontologie a évalué le risque potentiel de conflits d'intérêts.

L'avis est basé sur une revue de la littérature scientifique (journaux internationaux avec comités de lecture) et sur des rapports et des normes émanant des autorités internationales ainsi que sur l'opinion des experts et tout autre élément jugé pertinent.

Après approbation du projet d'avis par le groupe de travail *ad hoc* composé de représentants du groupe permanent « Cellules, tissus et organes d'origine humaine et animale » et d'experts en maladies infectieuses animales, l'avis a été discuté en présence d'un représentant de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) et présenté ensuite à tous les membres du groupe permanent. Le Collège a validé l'avis en dernier ressort.

3.2 Limitations/cadre/scope de l'avis

Par le terme « xénotransplantation » on entend la transplantation de cellules, de tissus et d'organes provenant d'animaux. Au sens large, la xénotransplantation comprend toute procédure ou transformation au cours de laquelle des cellules, tissus ou organes d'origine animale sont transplantés, implantés ou introduits au moyen d'une perfusion chez un receveur humain. Cette définition comprend la transplantation de biomatériau non vivant ou de matériel acellulaire (voir annexe 1. Définitions) (p. ex. valves cardiaques, vaisseaux sanguins, tendons, collagène) ainsi

que du biomatériau vivant (par exemple les cellules hépatiques ou les cellules pancréatiques) provenant d'espèces animales. Ce biomatériau non vivant ou matériel acellulaire comporte un risque manifestement plus limité de transmission de maladies (infectieuses). La transplantation de cellules et/ou d'organes d'origine animale, qui en ce moment est encore essentiellement à un stade expérimental, est en principe généralement destinée à sauver des vies humaines (p.ex. transplantation du foie). Alors que c'est rarement le cas lors de l'utilisation de dispositifs médicaux et d'implants d'origine animale, à quelques exceptions près, comme, par exemple, les valves cardiaques.

En ce qui concerne la xénotransplantation de biomatériau vivant, la plus grande expérience se rapporte aux primates non humains (babouins et autres) et au porc, la xénotransplantation d'organes, de tissus et de cellules provenant de primates ne sera pas abordée dans le présent document car celle-ci n'est pas d'application en Belgique, à l'heure actuelle. Dans cet avis, il sera parfois fait allusion à la littérature spécifique pour la transplantation de biomatériau vivant pour compenser le manque d'information sur le biomatériau non vivant.

Cet avis se limitera donc aux matériaux non vivants d'origine animale. Les médicaments constitués de ou contenant du matériel d'origine animale ne sont pas visés. Tous deux font l'objet d'un cadre spécifique (EUNETHTA, 2013). Toute la réglementation relative aux ATMP n'entre pas en considération dans cet avis.

Actuellement, la fabrication des dispositifs médicaux invasifs et implants utilise les espèces animales suivantes : les espèces porcine, bovine et équine. Principalement pour cette raison et par manque de littérature sur le sujet (excepté sur le paragraphe relatif aux encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST)), l'avis se limitera aux implants provenant de ces trois espèces.

L'avis traite spécifiquement des risques de transmission d'infections virales, bactériennes, parasitaires, fongiques ou ainsi que d'EST. Aujourd'hui l'information mise à disposition de l'implantateur au sujet de certains de ces produits commercialisés peut – éventuellement mais pas nécessairement - comprendre des données concernant une stérilisation ou indiquer « *ce produit ne présente aucun risque de maladie à prion* ». Toutefois, tous ces matériaux d'origine animale destinés à l'application humaine doivent être stériles.

L'avis concerne l'obtention, le prélèvement, le contrôle, la transformation, le stockage et la distribution du dispositif médical invasif et d'implants d'origine animale destinés à l'application humaine. Il respecte les dispositions de la législation nationale ainsi que les exigences et recommandations européennes et internationales applicables (EMA, 2011). Il ne vise cependant pas les tests de biocompatibilité (cytotoxicité, immunotoxicité, toxicité systémique, génotoxicité, etc.).

Les questions connexes liées à la fois au respect du bien-être animal lors de leur utilisation dans le secteur biomédical ainsi que les questions éthiques liées à la xénotransplantation sortent du scope de cet avis mais devraient être évaluées dans un second temps par les autorités compétentes.

Par analogie, les implants d'origine animale autre que celles décrites (porcine, bovine, équine) ainsi que les produits thérapeutiques annexes présentent des problèmes similaires aux implants discutés dans le présent avis. Le raisonnement tenu dans ce document peut également être une source d'inspiration pour de tels produits.

3.3 Cadre législatif

La base légale est constituée par le règlement (CE) n° 1069/2009 du 21 octobre 2009¹ et son règlement d'implémentation (Union Européenne, UE) n° 142/2011. Il mentionne notamment

- une classification des sous-produits d'origine animale fondée sur les risques (catégories de matériels de 1 à 3), qui détermine s'ils peuvent être utilisés comme aliments pour animaux, dans la fabrication de produits techniques ou à d'autres fins, ou s'ils doivent être détruits ;
- l'obligation pour les États membres et les exploitants de faire en sorte que les sous-produits animaux soient collectés et éliminés dans les meilleurs délais ;
- l'exclusion des produits impropres à la consommation humaine de la chaîne alimentaire des animaux d'élevage et enfin
- l'interdiction de nourrir les animaux d'une espèce avec des matières provenant de la même espèce (« interdiction de réutilisation au sein de l'espèce »).

Les produits animaux secondaires dans chacune des catégories de matériel peuvent être utilisés pour la fabrication de produits dérivés tels que les dispositifs médicaux actifs implantables, les dispositifs médicaux, les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* et les médicaments (voir annexe 1. Définitions).

Des listes d'établissements enregistrés et agréés en Belgique et dans l'UE conformément au règlement (CE) n° 1069/2009 sont disponibles.

La norme internationale - EN-ISO 13485:2012 *Quality Management System* - spécifie les exigences pour un système de gestion de la qualité pouvant être utilisées au sein d'une organisation dans le cadre de la conception et du développement, de la production, de l'installation et de l'entretien de dispositifs médicaux et la conception, le développement et la réalisation des services y afférents. La norme ISO 13485 n'est pas visée par cet avis.

Cet avis doit être lu en parallèle avec le règlement (EU) No 722/2012 concernant les exigences particulières pour les dispositifs médicaux manufacturés à partir de tissus d'origine animale.

¹ Union européenne. Règlement (CE) n° 1069/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 21 octobre 2009 établissant des règles sanitaires applicables aux sous-produits animaux et produits dérivés non destinés à la consommation humaine et abrogeant le règlement (CE) n° 1774/2002 (règlement relatif aux sous-produits animaux); 2009.

3.4 Elaboration de l'avis

Dans l'avis, il sera fait référence, en l'absence de littérature spécifique, à la littérature disponible dans les domaines apparentés comme celle relative à la xénotransplantation, plus stricte, et à celle relative au matériel corporel humain (MCH), touchant d'autres risques.

L'avis est structuré selon le schéma suivant :

1. Eléments d'identification des dangers ;
2. Eléments de caractérisation des dangers ;
3. Mesures générales de réduction du risque ;
4. Mesures spécifiques de réduction du risque.

3.4.1. Eléments d'identification des dangers

Les éléments d'identification des dangers ont été déterminés, évalués et rassemblés sur base de la littérature existante. Toute l'information nécessaire n'est cependant pas accessible dans la littérature. C'est ainsi que les informations sur le porc sont plus facilement accessibles, car ce matériel source est régulièrement utilisé dans la xénotransplantation et en recherche. Ce n'est malheureusement pas le cas pour l'espèce bovine et encore moins pour l'espèce équine. Ces différences d'information expliquent la disparité entre les paragraphes y afférents.

On peut distinguer deux types de dangers auxquels se limitent cet avis :

- les infections et infestations non spécifiques qui proviennent des microbiotes commensaux non ou peu pathogènes pour l'espèce d'origine ;
- les infections spécifiques qui concernent des (micro-)organismes pathogènes bien identifiés et à potentiel zoonotique éventuel.

3.4.1.1. Agents infectieux

Dans ce chapitre « agents infectieux », il est primordial :

- de tenir compte de la situation épidémiologique du pays, éventuellement très lointain, dont le prélèvement est originaire et/ou de la région d'origine des implants ;
- de tenir compte du statut du receveur, qui est inconnu, et qui pourrait être issu d'une sous-population à risque (par exemple, patient immunodéprimé).

Plus de 1.415 agents pathogènes induisent des maladies infectieuses chez les humains, 616 sont présents chez le bétail et 374 chez les carnivores domestiques (Cleaveland et al., 2001).

A. Virus

En général, les virus représentent les dangers principaux d'introduction et de dissémination par transplantation. Etant donné qu'il ne s'agit pas d'un groupe homogène, les dangers doivent être considérés de manière individuelle. Certains virus posent de fait des problèmes alors que

d'autres sont plutôt considérés comme présentant un risque négligeable. La transmission de virus persistants de manière chronique ou latente et capables d'infecter un grand nombre de personnes peut s'avérer importante sur le plan de la santé publique.

Des virus zoonotiques connus ne posent peut-être pas de problème différent des autres virus en ce qui concerne les formes classiques de transmission. Cependant, ils peuvent présenter un risque élevé pour des receveurs individuels issus de sous-populations à risque.

Les virus animaux, qui ne sont pas reconnus zoonotiques, peuvent potentiellement comporter un risque car une évolution génétique pourrait leur faire acquérir un tropisme pour l'homme. Dans ce contexte, les virus possédant un taux élevé de mutations peuvent entraîner un risque majeur (p. ex., virus influenza, rotavirus, coronavirus).

Des agents inconnus posent un problème inhérent en soi (WHO, 1998). Pour donner une garantie supplémentaire d'inactivation des virus non connus à ce jour, les procédures doivent être telles qu'elles peuvent inactiver les virus les plus résistants.

B. Bactéries

Dans le document «*Xenotransplantation: Guidance on infectious disease prevention and management*» (WHO, 1998), il est stipulé que le risque à l'égard de la population générale en ce qui concerne les bactéries n'est vraisemblablement pas plus grand que lors de l'utilisation d'allogreffes (humaines). Les conséquences liées à l'exposition aux bactéries seraient plus à mettre en rapport avec le statut immunitaire du receveur qu'avec le pouvoir pathogène de ces bactéries. Il est dès lors ici fait spécifiquement référence à la législation y afférente et aux avis concernant les allogreffes d'origine humaine (Loi, 2008 ; AR, 2009 ; CSS 8716, 2013 ; CSS 8143, 2008 ; CSS 8785, 2012 ; CSS 8763, 2014).

C. Parasites

Les helminthes, protozoaires et rickettsies ayant un caractère zoonotique peuvent représenter un risque infectieux potentiel. Les agents parasitaires animaux, qui ne sont pas connus comme étant zoonotiques, pourraient également comporter un risque. Le niveau exact de risque dépendra tout d'abord de la nature du tissu ou du matériel prélevé. En effet, la plupart des parasites ont un tropisme spécifique à certains tissus et des exigences concernant leur cycle de vie. La présence de certains parasites dépendra des conditions climatiques et environnementales du pays ou de la région dont l'animal est originaire ou par lequel l'animal aurait transité. L'origine du prélèvement influencera donc également le niveau de risque.

La contamination parasitaire potentielle du matériel d'origine animale durant le prélèvement et le processus de transformation devra faire l'objet d'une attention particulière.

Néanmoins, les conséquences sont également à mettre en rapport avec le statut immunitaire du receveur, tel qu'il a été rapporté pour certains hémoparasites du genre *Babesia* (Lempereur et al., 2014 in press).

D. Champignons et levures

Dans le document «*Xenotransplantation: Guidance on infectious disease prevention and management*» (WHO, 1998), il est stipulé que le risque à l'égard de la population générale en ce qui concerne les levures et les champignons n'est vraisemblablement pas plus grand que lors de l'utilisation d'allogreffes (humaines). Les conséquences seraient plus à mettre en rapport avec le statut immunitaire du receveur qu'avec ces agents en soi. Il est dès lors ici fait spécifiquement référence à la législation y afférente et aux avis concernant les allogreffes d'origine humaine (Loi, 2008 ; AR, 2009 ; CSS 8716, 2013 ; CSS 8143, 2008 ; CSS 8785, 2012 ; CSS 8763, 2014).

E. Prions – agents d'EST

Les agents d'EST à prendre en considération sont les agents d'EST de ruminants, soit l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) chez les bovins et la tremblante (scrapie) chez les moutons et les chèvres. La transmission iatrogène d'agents d'EST a été prouvée. Une forme variante de la maladie de Creutzfeldt – Jakob (vCJD), due à la transmission de l'agent de l'ESB à l'homme a été documentée.

3.4.1.2. Espèce animale : espèce bovine

Un article de revue récente donne un exemple de liste non exhaustive (McDaniel et al., 2014).

Les bactéries constituent le principal groupe taxonomique de (micro-)organismes pathogènes transmissibles à l'homme à partir des bovins, soit par contagion (in)directe (respiratoire, digestive, cutanée, etc.), soit via les denrées alimentaires, soit via des vecteurs biologiques (McDaniel et al., 2014). Elles sont suivies par les parasites, les virus, les champignons et les prions. Sur le plan épidémiologique, les zoonoses bactériennes sont, pour la plupart, dispersées à travers le monde entier, en dehors de celles transmises par des vecteurs biologiques. Bien que plusieurs de ces pathogènes aient été éradiqués de nombreux pays européens, ils persistent toujours dans d'autres régions du monde² et représentent, donc, une menace réelle dans le cadre des implants d'origine animale. Une liste exhaustive des pathogènes bovins à potentiel zoonotique est présente dans la même publication (McDaniel et al., 2014)., qui en précise en plus le statut d'émergence/ré-émergence dont les principaux sont repris ci-dessous par ordre alphabétique :

- **Virus** : Cowpox virus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, ecthyma contagiosa virus, Kyasanur Forest disease virus, pseudocowpox virus, rabies virus, Rift Valley fever virus, tick-borne encephalitis virus.

² la situation des maladies animales peut être consultée sur l'interface de la base de données mondiale d'informations sanitaires, WAHID, disponible à l'adresse URL suivante : http://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Wahidhome/Home/indexcontent/newlang/fr

- **Bactéries** : *Bacillus anthracis* (anthrax), *Brucella* spp., *Burkholderia pseudomallei*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, *Coxiella burnetii* (Q fever), *Escherichia coli*, *Leptospira* spp., *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium* spp., *Salmonella* spp., *Staphylococcus aureus*.
- **Parasites** : *Anaplasma phagocytophilum*, *Ascaris suum*, *Babesia* spp., *Cryptosporidium* spp., *Dracunculus medinensis*, *Dricocoelium dentriticum*, *Dicrocoelium hospes*, *Echinococcus granulosus*, *Entamoeba histolytica*, *Fasciola* spp., *Giardia intestinalis*, *Gongylonema pulchrum*, *Mammomonogamus* spp., *Rickettsia conorii*, *Rickettsia africae*, *Sarcocystis bovihominis*, *Schistosoma* spp., *Taenia saginata*, *Toxoplasma gondii*, *Trichinella spiralis*, *Trichostrongylus* spp., *Trypanosoma brucei gambiense*, *Trypanosoma brucei rhodesiense*.
- **Champignons et levures** : *Aspergillus* spp., *Coccidioides immiti*, *Histoplasma capsulatum*, *Microsporium* spp., *Sporothrix schenckii*, *Trichophyton* spp.
- **Agent transmissible non conventionnel/EST** : agent de l'ESB.

Tant les possibilités de traitement que le risque de mortalité (p. ex. mortalité élevée : *Rift Valley fever*, *Crimean-Congo hemorrhagic fever*, *Q fever* et *anthrax*) sont dans ce cas très disparates (McDaniel et al., 2014).

3.4.1.3. Espèce animale : espèce équine

Les virus constituent le principal groupe taxonomique des (micro-)organismes pathogènes transmissibles à l'homme à partir des équins, soit par contagion (in)directe (respiratoire, digestive, cutanée, etc.), soit via des vecteurs biologiques (Chomel et al., 2003). Ils sont suivis par les bactéries, les parasites et les champignons. Comme pour les bovins, plusieurs de ces pathogènes ont été éradiqués dans de nombreux pays européens, mais persistent toujours dans d'autres régions du monde³ et représentent, donc, une menace réelle dans le cadre des implants d'origine animale.

Ci-dessous est reprise une liste abrégée, par ordre alphabétique, des principaux pathogènes équins à potentiel zoonotique (Chomel et al., 2003) :

- **Virus** : Borna virus, eastern equine encephalitis virus, Hendra virus, Japanese encephalitis virus, rabies virus, Venezuelan equine encephalitis virus, vesicular stomatitis virus, western equine encephalitis virus, West-Nile fever virus.
- **Bactéries** : *Bacillus anthracis*, *Burkholderai mallei*, *Burkholderia pseudomallei*, *Dermatophilus congolensis*, *Leptospira* spp., *Rhodococcus equi*, *Salmonella* spp., *Streptococcus equi subsp. zooepidemicus*.

³ la situation des maladies animales peut être consultée sur l'interface de la base de données mondiale d'informations sanitaires, WAHID, disponible à l'adresse URL suivante : http://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Wahidhome/Home/indexcontent/newlang/fr

- **Parasites** : *Anaplasma phagocytophilum*, *Cryptosporidium* spp., *Dracunculus medinensis*, *Dicrocoelium dentriticum*, *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis*, *Fasciola* spp., *Giardia intestinalis*, *Gongylopharynx pulchrum*, *Rhinosporidium seeberi*, *Schistosoma* spp., *Toxoplasma gondii*, *Trichinella spiralis*.
- **Champignons et levures** : *Aspergillus* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Trichophyton* spp.
- **Agent transmissible non conventionnel/EST** : Non applicable.

3.4.1.4. Espèce animale - espèce porcine

Les virus constituent le principal groupe taxonomique des (micro-)organismes pathogènes transmissibles à l'homme à partir des porcins, soit par contagion (in)directe (respiratoire, digestive, cutanée, etc.), soit via les denrées alimentaires, soit via des vecteurs biologiques (Smith et al., 2011). Ils sont suivis par les bactéries, les parasites et les champignons. Comme pour les bovins et les équins, plusieurs de ces pathogènes ont été éradiqués dans de nombreux pays européens, mais persistent toujours dans d'autres régions du monde⁴ et représentent, donc, une menace réelle dans le cadre des implants d'origine animale.

Ci-dessous est reprise une liste abrégée, par ordre alphabétique, des principaux pathogènes porcins à potentiel zoonotique (Smith et al., 2011) :

- **Virus** : Hepatitis E virus, influenza virus, Japanese encephalitis virus, vesicular stomatitis virus.
- **Bactéries** : *Bordetella bronchiseptica*, *Clostridium difficile*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Leptospira* spp., *Mycobacterium* spp., *Rhodococcus equi*, *Salmonella* spp., *Staphylococcus aureus* (dont des souches résistantes à la méticilline, MRSA), *Streptococcus suis* (Levett, 2001 ; Reboli & Farrar, 1898 ; Woolfrey & Moody, 1991).
- **Parasites** : *Ascaris suum*, *Balantidium coli*, *Clonorchis sinensis*, *Cryptosporidium* spp., *Dicrocoelium dentriticum*, *Dicrocoelium hospes*, *Diphyllobothrium latum*, *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis*, *Entamoeba histolytica*, *Fasciola* spp., *Fasciolopsis buski*, *Gastrodiscoides hominis*, *Giardia intestinalis*, *Gongylopharynx pulchrum*, *Opisthorchis felinus*, *Paragonimus westermani*, *Sarcocystis suihominis*, *Schistosoma* spp., *Taenia solium*, *Toxoplasma gondii*, *Trichinella spiralis*, *Trichuris suis*.
- **Champignons et levures** : Non applicable.
- **Agent transmissible non conventionnel/EST** : Il n'y a aucun cas naturel identifié ni d'agent d'EST spécifique chez les suidés. Cependant, le porc est expérimentalement réceptif à l'agent de l'ESB.

⁴ la situation des maladies animales peut être consultée sur l'interface de la base de données mondiale d'informations sanitaires, WAHID, disponible à l'adresse URL suivante : http://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Wahidhome/Home/indexcontent/newlang/fr

3.4.2. Éléments de caractérisation des dangers

Il existe des informations sur les caractéristiques d'agents pathogènes potentiellement infectieux, mais il manque fréquemment des publications scientifiques apportant des preuves de transmission pour documenter le risque potentiel dans le cadre de cet avis.

Les agents zoonotiques infectieux reconnus chez les animaux sont susceptibles de provoquer des maladies chez l'être humain, ainsi que les (micro-)organismes peu ou non pathogènes présents dans les différents microbiotes chez les patients immunodéprimés. Les agents pathogènes susceptibles d'infecter à la fois l'être humain et l'animal sont de plus en plus souvent reconnus comme source importante d'affections humaines émergentes (Jones et al., 2008).

L'avis doit également prendre en compte le fait que le receveur n'est pas spécifié, comme dans le cas des dispositifs médicaux invasifs et que la situation pourrait être différente si le receveur était, par exemple, immunodéprimé. Les produits doivent être d'application et sans risque pour toutes les populations de receveurs.

3.4.3. Mesures générales de réduction du risque infectieux

Etant donné qu'il est impossible d'éviter tout emploi de matériel d'origine animale dans la production de certains matériaux et d'éliminer complètement le risque de transmission de maladies infectieuses, il faut minimiser le risque au maximum. L'implémentation d'un programme adéquat de suivi et de sécurité s'inscrit dans le cadre du principe de prévention en développant des procédures adéquates de dépistage et des tests pour les animaux sources. Ce principe de prévention implique que, bien que le risque de transmission d'infections par des dispositifs invasifs et implants d'origine animale soit communément reconnu comme faible, il ne faut pas attendre que le risque soit confirmé pour prendre les mesures de prévention nécessaires (OECD/WHO, 2011).

3.4.3.1. Organisation générale et qualité

Il y a lieu de désigner un gestionnaire du matériel corporel animal (fabricant) doté d'une expérience pratique d'au moins deux ans en matière de gestion de matériel corporel animal, y compris de la qualité, de la sécurité et de la traçabilité. Les responsabilités et compétences du gestionnaire de matériel corporel animal pourraient être assimilées à celles du gestionnaire de MCH. Ces dernières sont reprises dans l'Annexe 2 du présent avis.

Comme défini dans l'AR du 1/09/2011, le fabricant est « la personne physique ou morale responsable de la conception, de la fabrication, du conditionnement et de l'étiquetage d'un dispositif en vue de sa mise sur le marché en son propre nom, que ces opérations soient effectuées par cette même personne ou pour son compte par une tierce personne » et la personne la plus adaptée pour remplir le rôle de gestionnaire.

3.4.3.2. Obtention et prélèvement

Au point 8.2. de l'annexe 1 de l'AR du 18/03/199 (modifié au 01/09/2011), il est fait référence au deuxième paragraphe à l'obtention et au prélèvement : « les tissus d'origine animale doivent provenir d'animaux qui ont été soumis à des contrôles vétérinaires et à des mesures de surveillance adaptées à l'utilisation à laquelle les tissus sont destinés. Les organismes notifiés conservent les informations relatives à l'origine géographique des animaux. La transformation, la conservation, la manipulation des tissus, des cellules et des substances d'origine animale et les essais auxquels ils sont soumis doivent se faire dans des conditions optimales de sécurité. En particulier, la sécurité en ce qui concerne les virus et autres agents transmissibles doit être assurée par la mise en œuvre de méthodes validées d'élimination ou d'inactivation des virus au cours du processus de fabrication ».

La structure responsable pour la transformation du matériel de base et la distribution du produit final doit disposer d'un protocole concernant l'organisation pratique du *screening* et du prélèvement. Dans les cas où elle confie l'organisation du *screening* et du prélèvement du matériel source à des tiers, une convention écrite doit être établie entre la structure et ces tiers dans laquelle sont décrits entre autre le type de matériel source devant être obtenu ainsi que les protocoles devant être suivis. Ces tiers doivent être qualifiés à cet effet et disposer d'une organisation adéquate et des équipes compétentes pour effectuer l'obtention et le prélèvement de ce matériel source.

Les critères de sélection des animaux sources reposent sur une analyse des risques liés à l'utilisation du matériel source spécifique. Ces critères doivent être documentés.

Il est souhaitable d'éviter les facteurs de risques afin de diminuer le risque de transmission de maladies infectieuses. La nécessité de réduire le risque de transmission d'infections affecte le choix de l'espèce animale. La disponibilité et le bien-être animal sont d'autres facteurs importants. L'origine animale dans les implants et les dispositifs invasifs médicaux destinés à l'application humaine se limite actuellement principalement aux espèces bovine, équine et porcine.

Avant de sélectionner une espèce déterminée comme source de matériel de base, les aspects de santé publique y afférents doivent être examinés.

Le matériel de base ne peut être obtenu que d'animaux domestiques provenant d'exploitations enregistrées et pour lesquels on dispose d'une documentation structurée de l'origine des animaux (certification, pays, espèce, etc.) et de l'historique sanitaire. Les animaux sont sacrifiés dans un environnement adéquat avant le prélèvement du matériel. Les règles d'hygiène et d'asepsie devront être rigoureusement respectées afin de limiter au maximum les risques de contamination notamment via les matières fécales. Des mesures de base nécessaires doivent être prises à l'égard des animaux sources afin de prévenir l'infection ou la dispersion d'agents infectieux. En particulier, des mesures de biosécurité doivent être mises en place dans l'exploitation d'origine (Saegerman et al., 2012). Un programme de surveillance doit être organisé. Les animaux sources doivent être hébergés dans des unités adaptées. Les étapes critiques dans l'élevage et la croissance des animaux sources doivent être décrites dans des modes opératoires normalisés (*Standard operating procedures*, SOP, FDA, 2001).

Les précautions destinées à diminuer le risque infectieux doivent être prises à toutes les étapes de la production conformément à des protocoles déterminés au préalable.

Pour réduire le risque de zoonoses, il est souhaitable d'utiliser comme donneurs, par ordre décroissant de préférence :

- Un animal exempt de germe, c'est-à-dire exempt de tout microorganisme ;
- Un animal gnotobiotique est, par définition (voir annexe 1), exempt de germes à la naissance, et sera, dans un contexte expérimental, infecté par des micro-organismes connus ;
- Un animal exempt de pathogène spécifique (SPF - voir annexe 1) est un animal exempt de micro-organismes déterminés. La liste des pathogènes spécifiques doit être comparée (analyse du risque) avec la liste des micro-organismes mentionnés dans le présent avis. Pour les organismes n'appartenant pas aux SPF, des informations complémentaires doivent être fournies concernant le risque potentiel. Lorsque le producteur peut prouver que les animaux donneurs sont exempts de tout micro-organisme zoonotique potentiel, ces animaux ne doivent plus être considérés comme source d'infection.
- Des animaux « conventionnels », dont le statut microbien spécifique est inconnu ou insuffisamment connu, ne peuvent être pris en compte pour la production de produits à base de matériel d'origine animale destinés à l'application humaine. Un animal source potentiel qui a été infecté, même dans le passé, doit être écarté.

La transmission iatrogène d'agents d'EST a été prouvée. Une vCJD due à la transmission de l'agent de l'ESB à l'homme a été documentée. Pour cette raison, il est déconseillé d'employer des matériaux d'espèces animales affectées naturellement par des agents d'EST (Exemple : *Bioglue cattle exclusively from BSE free countries*).

Le délai de prélèvement doit toujours être le plus court possible. La personne ou les personnes qui prélèvent le matériel de base doivent posséder l'expérience et les connaissances requises en fonction du caractère spécifique du matériel qui est prélevé. Des SOP appliqués pour le prélèvement du matériel de base doivent pouvoir préserver les caractéristiques du matériel de base pour son usage final et minimiser les risques de contamination microbiologique et ceux liés aux maladies transmissibles. A cet effet, le prélèvement doit se dérouler dans des locaux appropriés conformément aux procédures qui minimisent le risque de contamination microbienne ou autre du matériel corporel animal prélevé et 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. Toute circonstance particulière ou tout incident au cours du prélèvement pouvant avoir une incidence sur la qualité du matériel de base prélevé est rapporté et analysé par le responsable de la structure en charge de la transformation et distribution. Un dossier de prélèvement (identification de l'animal source, identification et signature de la personne responsable de l'obtention du matériel, date, lieu) doit être établi pour chaque animal source et transmis au destinataire du matériel source. Ces informations sont consignées dans un registre. Le conditionnement du matériel de base après l'obtention s'effectue de manière à minimiser les risques de contamination du matériel prélevé et des personnes chargées de leur transport et à assurer les conditions (température, etc.) nécessaires à la préservation qualitative du matériel de base. Le choix du mode de transport s'effectue selon les réglementations générales régissant les transports et se fait selon une procédure validée respectant les critères de sécurité et de conservation propres à chaque type

de matériel de base. Lors de leur réception, le matériel obtenu et la documentation qui l'accompagne doivent être identifiés et vérifiés.

Durant le dépistage final et la qualification des animaux sources ainsi qu'au cours du prélèvement du matériel source, les mesures de prévention nécessaires doivent être prises afin de réduire au minimum le risque de transmission d'agents infectieux. En principe, les animaux sources sont tenus en quarantaine durant trois semaines avant de procéder au prélèvement du matériel source. Durant ces périodes, les animaux sont examinés par un médecin vétérinaire et un dépistage est réalisé quant à la présence d'agents infectieux au moyen d'examens adéquats, incluant des analyses sérologiques et microbiologiques à partir de prélèvements biologiques pertinents en fonction du pathogène recherché, de l'espèce et de la situation épidémiologique de la région d'origine. 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.

3.4.3.3. Traitement, stockage et conservation

Toutes les étapes de transformation (incluant l'organoculture et la culture cellulaire, la décontamination, etc.) 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. Les procédés critiques de transformation sont identifiés et validés ; ils ne peuvent rendre le produit cliniquement inefficace ou nocif pour le receveur. Pour chaque type de produit, les procédés validés de transformation doivent faire l'objet de SOP 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.

Exemples :

- extraction aux solvants pour extraire les dépôts de graisses et de lipides ;
- trypsinisation pour éliminer toute cellule vivante et tout débris non collagène ;
- traitement au glycérol ;
- lyophilisation, etc.

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

Le matériel provenant d'un même animal source ne peut à aucun moment du prélèvement, de la préparation ou durant la conservation entrer en contact avec du matériel d'un autre animal afin d'éviter toute contamination croisée.

Toutes les étapes de conservation et de stockage sont pratiquées dans des conditions définies garantissant la qualité du produit final et la sécurité du personnel. Les SOP des procédés de conservation doivent notamment préciser dans quelles limites de température spécifiques le produit final doit être conservé. 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).

3.4.4. Mesures spécifiques de réduction du risque infectieux

Les mesures suivantes s'inspirent de la pratique médicale avec le MCH (Loi 19/12/2008, AR 2008). Etant acceptées pour le MCH, elles sont « transposables » au matériel animal.

3.4.4.1. Exigences minimales en matière de tests – contrôles – inactivations microbiologiques

Un dépistage adéquat des agents infectieux connus doit être réalisé sur le troupeau, l'animal source individuellement et le matériel source. La sélection des tests pour le dépistage sérologique et immunologique est déterminée sur la base des agents infectieux spécifiques liés au type d'animal source, leur caractère zoonotique, l'origine des animaux et l'application envisagée chez l'être humain. Les tests (y compris des tests de biologie moléculaire) doivent être définis sur la base de leurs caractéristiques (sensibilité, spécificité, répétabilité et reproductibilité). Les tests sur l'animal source pris individuellement sont réalisés dans une période de moins de 3 mois avant le prélèvement du matériel source. Tous les produits destinés à la transplantation doivent subir des tests microbiologiques au moyen de cultures pour les bactéries, levures et champignons et le cas échéant les mycoplasmes (21 CFR Part 600-680). Un résumé du dossier de chaque animal source doit être mis à disposition de l'institution responsable du traitement/de la mise à disposition du produit final. Pour les tests microbiologiques de diagnostic, il y a lieu de référer au Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres de l'OIE (disponible à l'adresse URL suivant : <http://www.oie.int/fr/normes-internationales/manuel-terrestre/acces-en-ligne/>).

La **sécurité virologique** du produit 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 des virus.

La réduction du risque infectieux durant la phase de traitement s'effectue à différents moments par (une combinaison de) différentes méthodes, à savoir le nettoyage mécanique, la décontamination chimique, la stérilisation au gaz et/ou des procédures de stérilisation physique (CSS 8785, 2012).

La **sécurité microbiologique** du produit final repose notamment sur :

- la sélection des animaux sources 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 certains types de produits, des modalités validées de décontamination, de stérilisation ou d'inactivation au cours de la transformation des matériaux de base ;
- les contrôles microbiologiques réalisés à différentes étapes du processus. Ils doivent porter sur les germes aérobies et anaérobies ainsi que sur les champignons et moisissures. Si des facteurs de risque sont présents au point de départ, il est souhaitable de réaliser des tests complémentaires de détection des mycobactéries sur le produit final.

Les contrôles microbiologiques doivent notamment être réalisés sur :

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

Tout comme pour le MCH, différentes procédures de sécurisation microbiologique validées peuvent être envisagées, parmi lesquelles la décontamination par antibiotiques, l'irradiation ou encore d'autres procédés physico-chimiques. Ces procédures devront être adaptées spécifiquement au type de produit final et devront faire l'objet d'une procédure de validation détaillée et motivée (CSS 8716, 2013).

La **sécurité parasitaire** du produit repose avant tout sur :

- la sélection des donneurs et du pays d'origine ainsi qu'à l'absence de contamination initiale ;
- les contrôles parasitaires et sérologiques réalisés au moment du don ;
- le contrôle des contaminations durant le prélèvement du matériel ;
- les modalités d'inactivation des parasites.

La réduction du risque infectieux durant la phase de traitement s'effectue à différents moments par (une combinaison de) différentes méthodes, à savoir le nettoyage mécanique, la décontamination chimique, la stérilisation au gaz et/ou des procédures de stérilisation physique (CSS 8785, 2012).

En ce qui concerne les **prions**, la sécurité du produit final repose essentiellement sur la sélection des donneurs appartenant à un pays d'origine dont le statut en matière d'ESB est à risque négligeable ou à risque maîtrisé. La liste des statuts des pays ou territoires peut être consultée à l'adresse URL suivante : <http://www.oie.int/fr/sante-animale-dans-le-monde/statuts-officiels-des-maladies/esb/statuts-sanitaires-officiels/>.

Des procédures de sécurisation ou d'inactivation par lesquelles on tente de diminuer la charge en prions peuvent être envisagées pour certains produits. Ces techniques doivent être une de celles approuvées par l'Organisation Mondiale de la Santé à savoir :

- traitement à l'hydroxyde de sodium, 1 M, 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 ;
- autoclavage entre 134 °C et 138 °C pendant au moins 18 minutes.

Ces techniques doivent faire l'objet d'une procédure détaillée et validée.

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

Actuellement, différents procédés peuvent être utilisés pour réduire le risque de transmission d'agents pathogènes, comme par exemple l'oxyde d'éthylène, l'éthanol et l'oxyde de propylène, l'irradiation gamma, l'*E-beam*.

Il appartient au fabricant d'établir la liste des agents pathogènes pertinents à rechercher et à en prouver l'absence.

3.4.4.2. Traçabilité

La traçabilité implique la capacité de localiser et d'identifier toutes les données pertinentes concernant le matériel corporel animal ainsi que les produits et les matériaux entrant en contact avec ce matériel corporel animal ou avec ces dispositifs invasifs et implants d'origine animale au cours du processus. Les responsabilités et compétences du gestionnaire de matériel corporel animal pourraient être assimilées à celles du gestionnaire de MCH responsable. Ces dernières sont reprises dans l'Annexe 2 du présent avis

A. Codification

Un système univoque d'identification du donneur doit être mis en œuvre, attribuant un code unique à chaque don et à chaque matériel corporel animal. Si plusieurs préparations ou productions sont réalisées avec un même animal source, l'attribution d'un numéro de lot unique par préparation/production permettra d'établir un lien univoque avec le numéro d'identification unique du don.

Les données codifiées sont inscrites dans un registre tenu à cet effet.

Les établissements conservent, par écrit ou sous forme électronique, les données nécessaires pour garantir l'identification complète à tous les stades, pendant au moins 30 ans (mais pas au-delà de 50 ans) à partir :

- a) soit de l'utilisation clinique des dispositifs invasifs et implants d'origine animale sur la personne humaine ;
- b) soit de la distribution en vue d'une autre utilisation possible que celle visée au a) ;

c) soit de la destruction du matériel corporel animal ou des dispositifs invasifs et implants d'origine animale.

La conservation de ces données a lieu dans l'établissement qui effectue l'obtention directement après le prélèvement.

B. Distribution des dispositifs invasifs médicaux et implants d'origine animale

Outre les informations reprises sur l'étiquetage de l'envoi, lors de leur distribution, les produits sont toujours accompagnés d'une notice reprenant les données pertinentes concernant les dispositifs invasifs et implants, le matériel corporel animal qui a été traité ou indispensables pour leur usage.

Cette documentation comprend notamment les données concernant :

- la date de distribution des dispositifs médicaux invasifs et implants d'origine animale ;
- la libération du produit ;
- le descriptif des produits concernés (données quantitatives, données morphologiques, données fonctionnelles) ;
- les données relatives à la sécurité virologique, bactériologique, mycologique, EST ;
- la composition du milieu de conservation et la présence éventuelle d'un résidu potentiellement toxique (antibiotiques, oxyde d'éthylène, etc.) ;
- les recommandations de stockage provisoire éventuel ;
- les instructions d'utilisation (ouverture du conditionnement, décongélation et/ou reconstitution, manipulation, etc.) ;
- les conditions et le délai maximum de conservation après déconditionnement.

Ce dossier comprend également un formulaire d'information (notice). Cette documentation destinée au médecin implantateur doit être conservée dans le dossier patient du receveur.

C. Suivi après distribution/ biovigilance des dispositifs médicaux invasifs et implants d'origine animale

Le suivi après distribution, la matériovigilance et la vigilance des dispositifs médicaux invasifs et implants d'origine animale sont de la responsabilité des fabricants. Ils doivent en référer à la législation propre et aux institutions mandatées pour le contrôle c'est-à-dire l'AFMPS.

La « matériovigilance »⁵ est l'étude et le suivi des incidents susceptibles de provenir de l'utilisation de dispositifs médicaux. Des dispositifs dangereux peuvent, de ce fait, être retirés du commerce et les défauts des dispositifs médicaux sont dépistés et une solution peut y être trouvée en vue d'une amélioration de leur niveau de qualité et de la sécurité des patients et des utilisateurs.

⁵ http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/produits_de_sante/dispositifs_medicaux/

Les législations et réglementations en question concernant les dispositifs médicaux et concernant les dispositifs médicaux actifs implantables décrivent les mesures à prendre en cas d'incidents survenant sur le territoire belge. Dans chaque hôpital, un comité pour le matériel médical (CMM) doit être créé dont la composition et les missions sont fixées par la loi (AR, 2007). Parmi les missions de ce comité figurent notamment l'enregistrement obligatoire des implants et la vigilance et l'élaboration de directives en matière de traçabilité.

Afin de garantir la "vigilance"⁶, certaines données exigées concernant l'implantation et le receveur doivent être conservées, à savoir :

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

Les données exigées peuvent être fournies dans le contexte du système de traçabilité élaboré par le CMM de l'hôpital.

Les effets secondaires, les incidents ou réactions indésirables graves pouvant être attribués à la qualité ou la sécurité des tissus et cellules d'origine animale doivent être vérifiés et évalués. S'ils semblent pertinents, notamment en cas de transmission d'une maladie ou d'une infection par ces tissus et cellules d'origine animale, les mesures nécessaires doivent être prises, notamment :

- la notification immédiate des incidents graves à l'autorité compétente - en l'occurrence l'AFMPS ;
- les mesures inhérentes aux exigences en matière de traçabilité (information des centres d'implantation et des centres de prélèvement le cas échéant) ;
- le rappel des tissus et cellules d'origine animale déjà distribués mais non encore appliqués ;
- l'arrêt de la distribution de tous les tissus et cellules d'origine animale concernés restants et le rappel de ceux qui sont provisoirement stockés ou mis en dépôt ;
- les mesures immédiates d'isolement des tissus d'origine animale ;
- l'évaluation des causes prévisibles durant la procédure et l'introduction de mesures correctrices et/ou préventives le cas échéant ;
- le suivi et le rapport des mesures prises destinés à l'autorité compétente en remplissant les formulaires mis à disposition par celle-ci (AFMPS).

Il est souhaitable de rassembler des données complémentaires concernant le suivi clinique du receveur. Ces données peuvent être utiles dans le cadre d'une évaluation rétrospective des résultats cliniques. Elles peuvent, par conséquent, constituer un des éléments indispensables

⁶ http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/produits_de_sante/materiel_corporel_humain/

pour la validation et l'évaluation des procédures en matière de traitement, conservation et stockage mises en place par le producteur d'implants concerné.

4. REFERENCES

- Breuing K, Butler CE, Ferzoco S, Franz M, Hultman CS, Kilbridge JF, Rosen M et al. Incisional ventral hernias: Review on the literature and recommendations regarding the grading and technique of repair. *Surgery* 2010;148(3):544-558.
- Chomel B, Harris J, Papageorgiou S, Smith W, Srivastav A, Torres de la Riva G et al. VDM 412: Fundamentals in zoonoses – Equine Zoonoses. University of California, Department of Population Health/Reproduction School of Veterinary Medicine. Davis, CA, USA; 2003.
- Cleaveland S, Laurenson MK, Taylor LH. Diseases of humans and their domestic mammals: pathogen characteristics, host range and the risk of emergence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001;356(1411):991-9.
- CSS – Conseil Supérieur de la Santé. Inactivation et sécurisation des tissus et des cellules vis-à-vis des prions, des bactéries et des virus. Partie I: Maladie de Creutzfeldt-Jakob et transplantation de tissus: risques et prévention. Bruxelles: CSS; 2008. Avis n° 8143.
- CSS – Conseil Supérieur de la Santé. Inactivation et sécurisation des tissus et cellules vis-à-vis des bactéries, virus et des prions. Partie III : Virologie. Bruxelles: CSS; 2012. Avis n° 8785.
- CSS – Conseil Supérieur de la Santé. Standards de qualité pour les différents types de matériels corporels humains destinés à une application humaine ; les tissus. Bruxelles : CSS ; 2013. Avis n°8716.
- CSS – Conseil Supérieur de la Santé. Inactivation et sécurisation des tissus et cellules par rapport aux bactéries, virus ou prions. Partie II: microbiologie. Bruxelles: CSS; 2014. Avis n° 8763.
- EMA – European Agency for the Evaluation of Medicinal products. CPMP – Committee for proprietary Medicinal products. Note for guidance on virus validation studies : the design, contribution and interpretation of studies validating. London; 1996.
- EU – European Union. Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products (EMA/410/01 rev.3); 2011. Internet:
https://www.google.fr/url?q=http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003700.pdf&sa=U&ei=ihpFU4LOLMfNygOt9ICwCQ&ved=0CCEQFjAA&usq=AFQjCNHKhjDH-pEQgvu5QD0ZfSVmXxS-ig
- EUNETHTA – European network for health Technology assessment. Guideline. Endpoints used in relative effectiveness assessment of pharmaceuticals safety; 2013.
- FDA – Food and Drug Administration. PHS guideline on infectious issues in xenotransplantation 2001. Internet:
<http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/xenotransplantation/ucm074727.htm>
- Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, et al. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature* 2008;451(7181):990-3.
- Lempereur L, Heyman P, Saegerman C, Moreau E, Losson B, Malandrin L. A retrospective serological survey on human babesiosis in Belgium. *Clin microbiol Inf*, 2014 ; in press, Doi 10.1016/j.cmi.2014.07.004.
- Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev* 2001;14(2):296-326.
- McDaniel CJ, Cardwell DM, Moeller RB, Jr., Gray GC. Humans and cattle: a review of bovine zoonoses. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2014;14(1):1-19.
- OIE – World Organisation for Animal Health. Bulletin n° 2008-3; 2008.
- OIE – World Organisation for Animal Health. Manuel des tests de diagnostic et de vaccins pour les animaux terrestres 2014; 2014. Internet:
<http://www.oie.int/fr/normes-internationales/manuel-terrestre/acces-en-ligne/>

- OIE - World Organisation for Animal Health. Encéphalopathie spongiforme bovine (ESB). Internet:
<http://www.oie.int/fr/sante-animale-dans-le-monde/statuts-officiels-des-maladies/esb/statuts-sanitaires-officiels>
- Reboli AC, Farrar WE. *Erysipelothrix rhusiopathiae*: an occupational pathogen. Clin Microbiol Rev 1989;2(4):354-9.
- Royaume de Belgique. Arrêté royal du 15 juillet 1997 relatif aux dispositifs médicaux implantables actifs. MB du 01 août 1997. p. 19851.
- Royaume de Belgique. Arrêté royal du 18 mars 1999 relatif aux dispositifs médicaux. MB du 14 avril 1999. p. 12105.
- Royaume de Belgique. Arrêté royal modifiant l'arrêté royal du 4 mars 1991 fixant les normes auxquelles une officine hospitalière doit satisfaire pour être agréée. MB du 7 juin 2007, p. 35926.
- Royaume de Belgique. Arrêté royal du 12 février 2008 modifiant l'arrêté royal du 4 mars 1991 fixant les normes auxquelles une officine hospitalière doit satisfaire pour être agréée. MB du 28 mars 2008, p. 17240.
- Royaume de Belgique. Loi du 19 décembre 2008 relative à l'obtention de matériel corporel humain destiné à des applications médicales humaines ou à des fins de recherche scientifique. MB du 30 décembre 2008, p. 68774.
- Royaume de Belgique. Arrêté Royal du 28 septembre 2009 fixant les normes de qualité et de sécurité pour le don, le prélèvement, l'obtention, le contrôle, le traitement, le stockage et la distribution de matériel corporel humain, auxquelles les banques de matériel corporel humain, les structures intermédiaires de matériel corporel humain et les établissements de production doivent répondre. MB du 23 octobre 2009, n° 2009-3602/18414, p. 69409.
- Saegerman C., Dal Pozzo F., Humblet M-F. Reducing hazards for humans from animals: emerging and re-emerging zoonoses. IJPH 2012;9(2).
- Smart NJ, Marshall M, Daniels IR. Biological meshes: a review of their use in abdominal wall hernia repairs. Surgeon 2012;10(3):159-71.
- Smith TC, Harper AL, Nair R, Wardyn SE, Hanson BM, Ferguson DD, et al. Emerging swine zoonoses. Vector Borne Zoonotic Dis 2011;11(9):1225-34.
- UE – Union européenne. Règlement (CE) n° 1069/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 21 octobre 2009 établissant des règles sanitaires applicables aux sous-produits animaux et produits dérivés non destinés à la consommation humaine et abrogeant le règlement (CE) n° 1774/2002 (règlement relatif aux sous-produits animaux); 2009.
- WHO – World Health Organisation. Xenotransplantation: Guidance on Infectious Disease Prevention and Management. Geneva; 1998. Internet:
<http://www.healthinternet.com/zoonoses/resources/xenotransplantation/en/>
- Woolfrey BF, Moody JA. Human infections associated with *Bordetella bronchiseptica*. Clin Microbiol Rev 1991;4(3):243-55.

Références consultées

- Denner J, Schuurman HJ, Patience C. The International Xenotransplantation Association consensus statement on conditions for undertaking clinical trials of porcine islet products in type 1 diabetes--chapter 5: Strategies to prevent transmission of porcine endogenous retroviruses. Xenotransplantation 2009;16(4):239-48.
- ICH – International Conference on Harmonization working group. Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin Q5A(R1); 1999. Internet:
<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/quality-single/article/viral-safety-evaluation-of-biotechnology-products-derived-from-cell-lines-of-human-or-animal-origin.html>
- Krauss H, Weber A, Appel B, Enders B, Graevenitz AV, Isenberg HD et al. Zoonoses-Infectious Diseases Transmissible from Animals to Humans. ISBN 1-55581-236-8. 3rd. ed.:

ASM Press; 2003. Lewis R, Lunniss PJ, Hammond TM. Novel biological strategies in the management of anal fistula. *Colorectal Dis* 2012;14(12):1445-55.

- Macleod TM, Williams G, Sanders R, Green CJ. Histological evaluation of Permacole as a subcutaneous implant over a 20-week period in the rat model. *BJPS* 2005; 58, 518–32.
- Oldmixon BA, Wood JC, Ericsson TA, Wilson CA, White-Scharf ME, Andersson G, et al. Porcine endogenous retrovirus transmission characteristics of an inbred herd of miniature swine. *J Virol* 2002;76(6):3045-8.
- Wood JC, Quinn G, Suling KM, Oldmixon BA, Van Tine BA, Cina R, et al. Identification of exogenous forms of human-tropic porcine endogenous retrovirus in miniature Swine. *J Virol* 2004;78(5):2494-501.

5. ANNEXE(S)

5.1 Annexe 1 : Définitions

Application médicale animale : l'utilisation de matériel corporel animal sur ou dans un receveur humain, y compris l'application extracorporelle.

Biomatériau acellulaire : en biologie, la cellule constitue la plus petite partie d'un organisme ou d'un être vivant contenant toutes les informations génétiques relative à cet organisme. La « décellularisation » est l'élimination des cellules, par exemple par la création de "*matrices of scaffolds*". Elle a notamment pour objectif d'en éliminer le matériel cellulaire et ses débris résiduels tout en gardant intacts les composants structurels essentiels et en maintenant l'intégrité mécanique de la matrice extracellulaire subsistante.

Biomatériau non vivant: résultat d'un procédé appliqué au biomatériau neutralisant toutes les fonctions biologiques par l'élimination ou non des cellules (y compris le matériel génétique situé au cœur des cellules). Une fixation chimique par exemple rend le matériel cellulaire présent non vivant.

Conservation : le fait d'utiliser des agents chimiques ou biologiques, de modifier le milieu ambiant ou d'utiliser d'autres procédés pendant la phase de traitement, afin de préserver la qualité ou d'empêcher ou de retarder la détérioration biologique ou physique du matériel corporel animal.

Dispositif médical : tout instrument, appareil, équipement, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel nécessaire pour le bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins :

- de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie,
- de diagnostic, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap;
- d'étude ou de remplacement ou modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique;
- de maîtrise de la conception,

et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.

Dispositif médical actif : tout dispositif médical dépendant pour son fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute autre source d'énergie que celle générée directement par le corps humain ou la pesanteur.

Dispositif médical implantable : tout dispositif destiné à :

- être implanté en totalité dans le corps humain ou ;
- remplacer une surface épithéliale ou la surface de l'œil, grâce à une intervention chirurgicale et à demeurer en place après l'intervention.

Est également considéré comme dispositif implantable tout dispositif destiné à être introduit partiellement dans le corps humain par une intervention chirurgicale et qui est destiné à demeurer en place après l'intervention pendant une période d'au moins trente jours (AR, 1999).

Dispositif médical implantable actif : tout dispositif médical actif qui est conçu pour être implanté en totalité ou en partie, par une intervention chirurgicale ou médicale, dans le corps humain ou, par une intervention médicale, dans un orifice naturel et qui est destiné à y rester après intervention (AR, 1997).

Dispositif médical invasif : dispositif médical qui pénètre partiellement ou entièrement à l'intérieur du corps, soit par un orifice du corps, soit à travers la surface du corps (nomenclature INAMI – article 35bis de la nomenclature).

Dispositif médical invasif pour usage à long terme : dispositif médical qui pénètre partiellement ou entièrement à l'intérieur du corps, soit par un orifice du corps, soit à travers la surface du corps, et normalement destiné à être utilisé en continu pendant plus de 30 jours.

Gnotobiot : un animal gnotobiot est un animal dont la flore microbiologique est « théoriquement » connue. En pratique, cet animal est élevé dans un environnement confiné et stérile. Il est habituellement obtenu par césarienne et transféré immédiatement en isolateur. Il ne possède donc que les micro-organismes qui lui sont inoculés par les expérimentateurs. Ce terme est souvent utilisé pour dénommer les animaux *germ free*, c'est-à-dire exempts de tout micro-organisme. Ces animaux sont obtenus et élevés comme les animaux gnotobiotiques.

Implant : tout instrument, appareil, équipement, toute matière ou tout autre article, utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans le bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé exclusivement chez l'homme et principalement à des fins :

- de diagnostic, prévention, contrôle, traitement ou atténuation d'une maladie, d'une blessure, ou d'un handicap ;
- d'étude, de remplacement ou modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique ; et dont l'action principale voulue sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques, chimiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.

L'implant est implanté en tout ou en partie par voie chirurgicale ou médicale dans le corps humain ou dans un orifice naturel, ou il remplace une partie du tissu épithélial ; il est destiné à y rester après l'intervention pendant 30 jours au moins ; l'implant ne peut être enlevé que par une intervention chirurgicale ou médicale (nomenclature INAMI – article 35 de la nomenclature).

Incident indésirable grave : tout incident indésirable :

- a) soit lié au prélèvement, 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 de travail chez le donneur ou de provoquer ou de prolonger une hospitalisation ou une morbidité ;
- b) soit lié à l'obtention, au contrôle, au traitement, au stockage ou à la distribution de matériel corporel humain, 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 de travail chez le patient, ou de provoquer ou de prolonger une hospitalisation ou une morbidité.

Matériel acellulaire et matériel non vivant : résultats d'un procédé appliqué sur le matériel et qui implique soit le caractère non vivant, soit acellulaire.

Prélèvement : acte par lequel le matériel corporel animal est extrait du corps animal.

Réaction indésirable grave : une réaction imprévue, incluant une maladie transmissible, chez l'animal source ou le receveur, liée à l'obtention ou à l'application humaine de matériel corporel animal, qui est mortelle, met la vie en danger, entraîne une invalidité ou une incapacité, provoque ou prolonge une hospitalisation ou une morbidité.

Specific pathogen free (SPF) : un animal de laboratoire est exempt d'organisme pathogène spécifique (*specific pathogen free*, SPF) lorsqu'il est garanti indemne d'infection par des micro-organismes/virus spécifiquement recherchés. Ce terme ne peut être utilisé qu'avec la liste des agents pathogènes recherchés et pour lesquels l'animal est déclaré « SPF ».

Traçabilité : la capacité de localiser et d'identifier le matériel biologique, depuis l'obtention jusqu'à la distribution des dispositifs invasifs et implants d'origine animale en vue de son utilisation ou sa destruction, en passant par le traitement, le contrôle et le stockage. Ceci implique la capacité d'identifier l'animal source et les structures ou l'installation de production impliquées qui reçoivent, transforment ou stockent le matériel corporel animal et la capacité d'identifier les receveurs dans les hôpitaux qui appliquent les dispositifs invasifs et implants d'origine animale. Ceci implique également la capacité de localiser et d'identifier toutes les données pertinentes concernant les produits et les matériaux entrant en contact avec ce matériel corporel animal ou avec ces dispositifs invasifs et implants d'origine animale au cours du processus.

Transformation : toute activité liée à la préparation, la manipulation, la conservation et le conditionnement de matériel corporel animal destinés à des applications humaines.

5.2 Annexe 2: Gestionnaire du matériel corporel humain (CSS 8716, 2013)

Il/elle se tient informé(e) des développements les plus récents des sciences médicales dans les domaines qui concernent les activités de l'établissement de MCH et transmet ces informations notamment aux personnes qui réalisent les prélèvements et/ou utilisent les allogreffes.

Le gestionnaire du MCH est responsable de l'établissement de MCH et donc de tous les processus qui s'y déroulent. Il/elle peut déléguer certaines tâches mais reste responsable. La délégation ne peut être accordée qu'à des personnes possédant une formation médicale ou paramédicale et ayant bénéficié d'une formation liée à la tâche déléguée. Les modalités de délégation doivent être décrites dans une procédure.

En cas d'absence temporaire du gestionnaire, un remplaçant nommément désigné, possédant des qualifications similaires et préférentiellement une expérience pratique en gestion de MCH, reçoit délégation des fonctions et responsabilités du gestionnaire du MCH de l'établissement.

Sur la base de la loi et des arrêtés d'exécution en matière de MCH (Loi du 19/12/2008 ; AR, 2009), le gestionnaire de MCH de l'établissement de MCH est responsable de toute une série de tâches. Ci-dessous figure une énumération des tâches mentionnées à différents endroits dans la législation. Elles sont, dans la mesure du possible, classées par groupe d'activités.

Organisation et gestion

- Exécuter les activités pour lesquelles l'établissement est autorisé comme par exemple la sélection des donneurs, l'évaluation des données cliniques relatives au MCH, les interactions avec les utilisateurs cliniques, etc. ;
- Assurer le suivi de la qualité du MCH et de la qualité et de la sécurité des opérations effectuées dans l'établissement ou par un tiers sur le MCH ;
- Octroyer une autorisation⁷ à une structure intermédiaire pour :
 - la mise à disposition de MCH en vue de l'utilisation sur l'homme, de la fabrication industrielle de produits ou de l'utilisation scientifique ;
 - l'exportation de MCH.
- Etablir une procédure de cessation d'activités.

Encodage et traçabilité

- Attribuer un code d'identification au donneur et au MCH faisant l'objet du don lors du prélèvement ou au plus tard lors de la réception dans l'établissement ;
- Conserver la clé du système d'encodage ;
- Permettre la traçabilité du MCH depuis la réception jusqu'à la distribution, du donneur jusqu'au receveur et inversement. En cas de transfert entre banques ou structures intermédiaires, il relève de la responsabilité du gestionnaire de permettre la continuité en matière de traçabilité. Après livraison du MCH à un autre hôpital, ce n'est plus le

⁷ Cette tâche n'est pertinente que dans le cas d'un gestionnaire d'une banque de MCH.

gestionnaire du MCH mais l'hôpital concerné qui est responsable de la traçabilité depuis la réception du MCH à l'hôpital jusqu'à l'implantation chez le receveur.

Prélèvement de MCH

- Dispenser des informations au donneur (ou à son représentant comme prévu par la loi relative aux droits du patient) si, lors d'une opération réalisée sur le MCH ou lors de l'utilisation du MCH du donneur concerné, des analyses fournissent des informations importantes sur l'état de santé du donneur. Cela se passe généralement par l'intermédiaire du médecin traitant ;
- Conserver l'attestation écrite d'autorisation et l'objet et la portée de celle-ci (obtenue par l'intermédiaire du médecin responsable du prélèvement) dans le dossier du donneur des donneurs vivants ainsi que la demande d'informations ou de modification de l'autorisation ;
- Conserver également les modifications éventuelles de l'autorisation ;
- Conserver le rapport de prélèvement et toute autre documentation relative au donneur.

Libération et distribution

- Consigner par écrit l'acceptation/libération ou le rejet du MCH ;
- Veiller à ce que le MCH ne soit pas mis à disposition pour un usage autre que celui ayant fait l'objet d'une autorisation ;
- Obtenir l'avis du comité d'éthique avant de mettre à disposition du MCH pour une utilisation secondaire ;
- Vérifier la conformité du MCH importé ou transféré à partir d'un autre état membre de l'union européenne (UE) telle que prévue dans l'arrêté royal (AR) de qualité (AR, 2009) ;
- Rassembler les informations nécessaires dans le cas exceptionnel où le MCH importé ou transféré n'est destiné qu'à l'exportation ou au transfert. Dans ce cas, les informations obtenues doivent garantir que le MCH importé ou transféré n'est effectivement destiné qu'à l'exportation ou au transfert ;
- Octroyer une exception aux critères de sélection fixés dans l'AR sur base d'une analyse de risque documentée ;
- Mettre en place et entretenir un système documenté pour confirmer que le MCH satisfait aux spécifications de sécurité et de qualité nécessaires pour la libération et la distribution ;
- Elaborer une évaluation du risque documentée afin de déterminer si le MCH qui ne satisfait pas aux critères de qualité peut encore être libéré.

Incident indésirable grave (IIG) / Réaction indésirable grave (RIG)

- Notifier à l'AFMPS tout IIG survenu lors de l'évaluation de l'adéquation du donneur, du prélèvement ou de toute opération du MCH dans l'établissement ainsi que toute RIG se manifestant chez un donneur vivant et le rapport des causes et conséquences ;
- Notifier à l'AFMPS toute RIG chez un receveur et tout IIG notifié par un hôpital à l'établissement de MCH ;
- Notifier les mesures à prendre à l'égard d'un autre MCH déjà distribué ;
- Notifier la conclusion de l'investigation ;
- Notifier des effets sur d'autres tissus/organes : si l'incident ou la réaction est susceptible d'avoir des répercussions sur les receveurs d'organes et/ou les receveurs de MCH

provenant du même donneur, le gestionnaire du MCH doit prendre contact avec le coordinateur de transplantation ou le gestionnaire d'autres MCH concernés.

6. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Tous les experts ont participé **à titre personnel** au groupe de travail. Les noms des experts nommés du CSS par AR ainsi que les membres du Bureau et du Collège, et les déclarations générales d'intérêts de ces derniers sont disponibles sur notre site web www.hgr-css.be (page : [composition et fonctionnement](#) - page : [Conflits d'intérêts](#)).

Les experts suivants ont participé à l'élaboration de l'avis :

BOUTSEN-ECTORS Nadine	Médecine, anatomo-pathologie	KUL
HEINEN Ernst	Histologie humaine	ULg
LEMPEREUR Laetitia	Parasitologie	ULg
MAINIL Jacques	Maladies infectieuses, bactériologie	ULg
NAUWYNCK Hans	Virologie, médecine vétérinaire	UGent
SAEGERMAN Claude	Épidémiologie et analyse de risques appliquées aux sciences vétérinaires	ULg
THIRY Etienne	Virologie animale	ULg
VAN GEYT Caroline	Sciences médico-sociales	UZ Gent

Le groupe de travail a été présidé par Nadine BOUTSEN-ECTORS et le secrétariat scientifique a été assuré par Muriel BALTES.

Les experts suivants ont approuvé l'avis :

BEELE Hilde	Médecine, dermatologie	UZ Gent
DELFORGE Alain	Médecine, thérapie cellulaire	ULB
DELLOYE Christian	Médecine, chirurgie orthopédique	UCL
GUNS Johan	Sciences médico-sociale	UZ Brussel
MUYLLE Ludo	Médecine, biologie clinique	AFMPS, UZA, UA
PIRNAY Jean-Paul	Sciences médicales	MHKA
THONON Fabienne	Médecine reproductive, embryologie	CHU de Liège
VAN RIET Ivan	Médecine, thérapie cellulaire	UZ Brussel
VANDERKELEN Alain	Médecine, chirurgie générale	HMRA
VERBEKEN Gilbert	Biologie, QA/QC/RA	MHKA

L'administration était représentée par :

SEKKALI Belaïd	Quality Assessor	AFMPS
----------------	------------------	-------

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

Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le Conseil Supérieur de la Santé est un organe d'avis fédéral dont le secrétariat est assuré par le Service Fédéral Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la Santé publique et de l'Environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS s'efforce d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques, acteurs de terrain, etc.), parmi lesquels 300 sont nommés par arrêté royal au titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil Supérieur de la Santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles, et une Commission de Déontologie) et la validation finale des avis par le Collège (organe décisionnel du CSS, constitué de 40 membres issus du pool des experts nommés). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Après validation par le Collège, les avis sont transmis au requérant et au ministre de la Santé publique et sont rendus publics sur le site internet (www.css-hgr.be). Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles concernés (professionnels du secteur des soins de santé, universités, monde politique, associations de consommateurs, etc.).

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez envoyer un mail à l'adresse suivante : info.hgr-css@health.belgium.be.