

Avis n° 52 du 12 mars 2012 concernant les aspects éthiques de certaines dispositions des réglementations européenne et belge en matière de tissus et cellules humains utilisés dans le cadre de la médecine reproductive

Saisine

La question soumise à la commission "Éthique et réglementation en médecine reproductive" a été formulée sur autosaisine du Bureau du Comité consultatif de Bioéthique en date du 26 février 2010.

Elle concerne plus précisément le fait de savoir, dans le cadre d'une réflexion éthique, si, à la suite de la transposition de certaines dispositions des directives européennes relatives aux tissus et aux cellules humains¹, la nouvelle réglementation belge comprend des éléments qui rendent plus difficile l'application des bonnes pratiques cliniques et des principes d'éthique médicale, en matière de procréation médicalement assistée.

Le Comité a décidé en sa séance plénière du 8 mars 2010 de prendre cette question en considération et en a confié l'instruction à la commission 2010/4. À la lumière de ce questionnement, le Comité a dès lors procédé à sa propre évaluation de la réglementation. Cette évaluation s'appuie sur la situation belge qui a été confrontée successivement au consensus international (via les experts consultés) et aux besoins du terrain (les praticiens exerçant en Belgique).

I. Préambule

Le présent avis ne traitera pas des questions couvertes par les avis précédemment rendus par le Comité sur les problèmes éthiques soulevés par les collections de matériel corporel humain destiné à la recherche académique ou appliqué à des fins commerciales, ainsi que par les banques d'organes, de cellules ou de tissus constituées en vue de transplantations autologues ou hétérologues à des fins thérapeutiques, ou encore par les banques de sang ou de ses constituants à but thérapeutique². Cet avis ne traitera pas davantage de l'utilisation de gamètes ou d'embryons à des fins de recherche scientifique³.

Il se concentrera sur certains facteurs spécifiques qui entraveraient les bonnes pratiques cliniques des centres de reproduction médicalement assistée (dits « Centres PMA »).

Ces centres sont responsables de l'utilisation de gamètes ou de tissus reproductifs en vue d'une procréation médicalement assistée et doivent, à ce titre, appliquer la réglementation belge en la matière, en particulier l'arrêté royal du 28 septembre 2009 concernant les banques de matériel corporel humain⁴. Celle-ci se combine avec la législation relative à la procréation médicalement assistée (PMA) et celle relative à l'obtention et à l'utilisation de matériel corporel humain⁵, qui doit également être appliquée dans les centres concernés. D'un point de vue

1

1) Directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution de tissus et de cellules humains ;

2) Directive 2006/17/CE de la Commission du 8 février 2006 portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil concernant certaines exigences techniques relative au don, à l'obtention et au contrôle de tissus et de cellules d'origine humaine ;

3) Directive 2006/86/CE de la Commission du 24 octobre 2006 portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences de traçabilité, la notification de réactions et incidents indésirables graves, ainsi que certaines exigences techniques relatives à la codification, à la transformation, à la conservation, au stockage et à la distribution des tissus et cellules d'origine humaine.

² Voir notamment l'avis du Comité n° 11 du 20 décembre 1999 relatif au prélèvement d'organes et de tissus chez des sujets sains vivants en vue de transplantation, l'avis du Comité n° 42 du 16 avril 2007 relatif aux banques de sang de cordon ombilical et l'avis du Comité n° 50 du 9 mai 2011 concernant certains aspects éthiques des modifications apportées par la loi du 25 février 2007 à la loi du 13 juin 1986 relative au prélèvement et à la transplantation d'organes.

³ Voir l'avis du Comité n° 18 du 16 septembre 2002 relatif à la recherche sur l'embryon humain *in vitro*.

⁴ 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, ci-après désigné : arrêté royal « normes de qualité et de sécurité (2009) », en particulier l'annexe IV (reprise en annexe du présent avis).

⁵ Loi du 6 juillet 2007 relative à la procréation médicalement assistée et à la destination des embryons surnuméraires et des gamètes, ci-après désignée : loi « PMA (2007) ».

éthique, les opinions se basent sur le modèle des quatre principes traditionnels en éthique médicale. L'analyse de la réglementation révèle que dans plusieurs dispositions, celle-ci entre en contradiction avec ces principes.

On peut ainsi difficilement défendre une position stipulant qu'en cas de pénurie manifeste de moyens, ces ressources précieuses seraient consacrées à la réalisation d'examen techniques moins utiles. Le même raisonnement s'applique également lorsque les examens à réaliser s'avèrent préjudiciables pour les personnes examinées.

II. Analyse

L'audition de certains experts⁶ a fait apparaître certaines préoccupations, explicitées ci-après, en ce qui concerne, d'une part, les dons entre partenaires, autres que pour un usage direct, et, d'autre part, les dons autres que ceux entre partenaires.

L'analyse éthique se fonde sur les quatre principes de base en éthique biomédicale⁷. Nous avons vérifié si les nouvelles dispositions réglementaires n'entraient pas en conflit avec ces principes. Deux principes jouent un rôle important en l'espèce, à savoir la bienfaisance et la non-malfaisance.

Le principe de bienfaisance signifie que nous devons essayer de maximiser la quantité de "bien". Appliqué au contexte médical, cela implique que les frais exposés doivent être rentabilisés. Effectuer des essais inutiles ou dont les résultats ne sont pas probants, est un gaspillage de ressources rares. Davantage de "bien" peut être créé par cet argent sur la base de moyens plus judicieusement affectés.

Le second principe est celui de la non-malfaisance. Une intervention médicale qui cause un dommage doit être justifiée par a) un avantage relatif par rapport à l'application d'un autre principe éthique; b) la certitude de la prévention d'un dommage plus grand. Un dommage au donneur (test, prélèvement) est justifié par le souci de prévenir un dommage (contamination) du receveur. S'il est patent que les tests ne prémunissent contre aucune contamination ou si une autre procédure peut aboutir au même résultat mais en occasionnant un dommage moindre, alors il y a lieu d'adapter la réglementation en conséquence.

1. Don entre partenaires, autre que pour un usage direct

Est-il nécessaire d'effectuer des tests sérologiques répétés à chaque prélèvement de gamètes chez les couples traités et ce, même si l'on utilise du sperme et des ovocytes autologues du couple en traitement⁸ ?

Selon la réglementation actuelle, une analyse virologique pour le VIH, l'hépatite B et C (HBV et HCV) et la syphilis est requise (avec ou sans PCR/NAT⁹) à chaque intervention portant sur des ovocytes ou du sperme chez les deux partenaires d'un couple dans le cadre d'une procédure de procréation médicalement assistée, en cas d'usage autre que direct. Cette

Loi du 19 décembre 2008 relative à l'obtention et à l'utilisation de matériel corporel humain destiné à des applications médicales humaines ou à des fins de recherche scientifique, ci-après désignée : loi « matériel corporel humain (2008) ».

⁶ Cités en dernière page de cet avis.

⁷ BEAUCHAMP T. L. & CHILDRESS J. F., *Principles of Biomedical Ethics*, Oxford University Press, 6th ed., 2008 (trad. fr. *Les principes de l'éthique biomédicale*, Paris, Les Belles Lettres, Médecine & Sciences humaines, 2008).

⁸ V. l'art. 4.2. de l'Annexe IV de l'Arrêté royal « normes de qualité et de sécurité (2009) » : « Les échantillons de sang doivent être prélevés lors du don » (dans les conditions générales pour déterminer les marqueurs biologiques) et les articles 2.1. à 2.6. ; V. aussi l'art. 4.2. de l'Annexe III de la directive précitée du 8 février 2006.

⁹ La PCR (*polymerase chain reaction* ou réaction en chaîne par polymérisation) désigne une technique moderne d'analyse de l'ADN se prêtant à l'automatisation et utilisant la biologie moléculaire d'amplification de l'ADN *in vitro*. La polymérase ou transcriptase inverse ou reverse est une enzyme associée aux virus cancérogènes, à ceux de certaines leucémies et à celui du sida (VIH) et permettant à ce virus à ARN de s'intégrer aux chromosomes de la cellule qu'il infecte et qui sont formés d'ADN. La PCR permet d'identifier p.ex. une bactérie ou un virus ou de mettre en évidence une mutation de gène pour diagnostiquer une maladie génétique (*Dictionnaire Garnier-Delamare des termes de médecine*, Paris, Maloine, 30^{ème} éd., 2009, v° "amplification génique" et "transcriptase inverse ou reverse"). L'arrêté royal utilise NAT (*Nucleic Acid Amplification Technology*) au lieu de PCR, qui désigne la même technique d'amplification de l'acide nucléique.

grande fréquence est très difficilement défendable et n'est quasiment pas réalisable en pratique :

A/ Le risque de contamination exogène par des affections durant le traitement est très faible. Ceci est d'ailleurs confirmé dans des études internationales¹⁰.

B/ Le contrôle systématique afin de protéger le personnel de laboratoire n'a pas de sens, étant donné que toute la procédure doit se dérouler dans un environnement tout à fait stérile où le personnel doit toujours respecter les précautions classiques de stérilité¹¹.

C/ Le contrôle systématique et l'exécution répétée d'analyses sérologiques à chaque don génère un coût supplémentaire conséquent pour la collectivité. Le coût supplémentaire pour l'INAMI¹², en Belgique, serait d'environ 4,8 millions d'euros¹³.

D/ Etant donné que, jusqu'à présent, aucune contamination n'a été constatée dans les grandes études internationales¹⁴, l'investissement d'une somme d'argent public aussi importante pour un bénéfice aussi maigre est difficilement justifiable d'un point de vue éthique.

E/ Au facteur financier s'ajoute également une contrainte physique et psychique, car les patients doivent se soumettre à une prise de sang et se présenter chaque fois pour une série d'interventions.

F/ Une étude récente de la *Belgian Society of Reproductive Medicine* (BSRM)¹⁵ a démontré que des intervalles différents entre les tests virologiques sont proposés dans les différents pays de l'Union européenne. Ils se présentent comme suit : Norvège 12 mois, Danemark 24 mois, Finlande et Suède 12 à 24 mois, Pologne 6 mois, France moins de 6 mois pour le premier cycle et ensuite tous les 24 mois. En Allemagne, les examens doivent avoir lieu une semaine avant le prélèvement des ovocytes. En Italie, le délai est de 3 mois; en Grèce, on conseille un dépistage avant le premier don de sperme et après trois à quatre cycles. Enfin, en Lettonie, un contrôle est demandé tous les 6 mois.

Il existe en outre un projet européen pour limiter la répétition des tests à un test tous les 24 mois¹⁶.

Recommandation

À la lumière de ces éléments et sur la base des informations collectées à l'échelle internationale, il est proposé de ne pratiquer une analyse virologique pour le VIH, l'hépatite B et C et la syphilis qu'à la première intervention et de ne la réaliser ensuite qu'à une fréquence de 12 mois d'intervalle. Cela correspondrait au consensus international reproduit dans nombre de publications scientifiques¹⁷.

¹⁰ WINGFIELD M. & COTTELL E., *Viral screening of couples undergoing partner donation in assisted reproduction with regard to EU Directives 2004/23/EC, 2006/17/EC and 2006/86/EC: what is the evidence for repeated screening?* E. Hum Reprod. 2010 Dec; 25(12):3058-65. PEPAS L., MACMAHON E., EI TOUKHY T., KHALAF Y. & BRAUDE P., *Viral screening before each cycle of assisted conception treatment is expensive and unnecessary: a survey of results from a UK inner city clinic*, Human Fertility, 2011; 14(4):224-229.

¹¹ Voir l'annexe VII de l'arrêté royal « normes de qualité et de sécurité (2009) » précité (texte joint en annexe).

¹² L'Institut d'Assurance-Maladie-Invalidité.

¹³ Estimation du Prof. Devroey P. au 21^{ème} BSRM meeting, 30 janvier 2009, Elewijt Center, Zemst.

¹⁴ WINGFIELD M. et al., *op. cit.*; PEPAS L. et al., *op. cit.*

¹⁵ Société Belge de Médecine Reproductive, présidée par le prof. A. Delvigne.

¹⁶ Summary Report of the Meeting of the Competent Authorities for Tissues and Cells, 23-24 juin 2011, en ligne http://ec.europa.eu/health/blood_tissues_organs/docs/tissues_mi_20110623_en.pdf « Le groupe des autorités nationales compétentes (ANC) a conclu qu'il n'était pas nécessaire de maintenir les exigences de tests actuels pour le don entre partenaires comme prévu dans l'annexe III de la Directive 2006/17/CE. Cela requerra une modification ultérieure de la Directive, par le biais de la procédure de régulation. C'est la responsabilité des ANC de s'assurer que les banques de tissus pour la PMA aient en place la sécurité appropriée et les systèmes de qualité, qui n'affecte pas la sécurité et la qualité des cellules de la reproduction et la santé humaine lorsque les donateurs sont testés à des intervalles de temps allant jusqu'à 24 mois » (traduction libre).

¹⁷ BHARGAVA P.M., *On the critical assessment of the impact of the recent European Union Tissues and Cells Directive*, *Reprod Biomed Online*, 2005; 11(2):161;

Avec cette adaptation, un équilibre peut être atteint entre une plus grande sécurité d'une part, les coûts et les charges du donneur/partenaire d'autre part. On peut se référer à cet égard à un article de l'*American Medical Association: The Harms of Screening, New Attention to an Old Concern*¹⁸.

Lors d'une discussion sur les examens diagnostiques préventifs, il ne faut dès lors jamais oublier les faux résultats positifs, pas plus que la charge que font peser les examens complémentaires. Dans ce cadre, il y a également lieu de signaler que ces examens complémentaires inutiles représentent parfois un coût élevé pour la communauté et dilapident ainsi inutilement les maigres ressources indispensables au secteur curatif¹⁹.

2. Don de sperme et d'ovocytes, frais ou après cryopréservation, autre que le don entre partenaires

2. 1. Les analyses virologiques exigées pour le don de sperme autre que le don entre partenaires

2.1.1. Données techniques

La réglementation actuelle requiert un contrôle virologique²⁰ à tout le moins du VIH, de l'hépatite B et C, de la syphilis et de la chlamydia (par PCR = NAT- test ou non) à chaque don consécutif de sperme par un même donneur²¹.

Relevons que le point 4.2 de l'annexe IV de l'arrêté royal « normes de qualité et de sécurité (2009) » est rédigé comme suit : « Les échantillons de sang doivent être prélevés **lors du don** », tandis que dans la version néerlandaise correspondante on lit : 4.2. « *Bloedmonsters worden op het tijdstip van de donatie afgenomen* ». Cette différence de traduction donne lieu à une divergence d'interprétation.

HARTSHORNE G.M., *Challenge of the EU 'tissues and cells' directive*. *Reprod Biomed Online* 2005; 11: 404-407;
MORTIMER D., *A critical assessment of the impact of the European Union Tissues and Cells Directive (2004) on laboratory practices in assisted conception*, *Reprod Biomed Online*, 2005; 11(2):162-176
(www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16168210);

Société européenne de reproduction humaine et d'embryologie (ESHRE), *Statement 2009 on the European commission proposal of viral screening in assisted reproduction treatments* (www.eshre.eu);

HUGHES C., EMERSON G., GRUNDY K., KELLY P. & MOCANU E., *Is performing viral screening within 30 days of oocyte collection justified?*, *Hum reprod*, 2010; 25:239;

JANSSENS P.M., *Rules and regulations in reproductive medicine: sensible requirements that should start with evidence*, *Hum Reprod*. 2010; 25(12):3055-7;

WINGFIELD M. *et al.*, *op. cit.*

¹⁸WOOLF S H. & HARRIS R., *The Harms of Screening, New Attention to an Old Concern*, *JAMA*, 2012-Vol 307, No 6, p.565-566.

¹⁹N.B. Il ne sera pas traité ici d'examens pratiqués en vue du traitement de la personne elle-même (examens préventifs trop poussés) ni de dommages causés par des traitements inutiles (au travers de l'examen lui-même et aussi – ce n'est pas rare – par le biais des traitements complémentaires qui peuvent entraîner des lésions graves). Pour ce type de problématique, on peut se référer à un article (plus général) publié dans le *Lancet* : *The perils of excessive medical care* (Les dangers de traitements médicaux excessifs), de SHANGAVI D.M., *Lancet*, 2011; 377, 1561-1562, et aussi à l'article *Overdiagnosed : Making People Sick in the Pursuit of Health*, M.D., 2011 de WELCH H.G.G., SCHWARTZ L.M. & WOLOSHIN S., qui renvoie au parcours pathologique de Brian Mulroney. Ce dernier a été Premier Ministre du Canada de 1984 à 1993. La réalisation d'un scanner hélicoïdal préventif du thorax avait révélé chez lui la présence de deux petits nodules au poumon. À la suite d'une biopsie, ces derniers se sont révélés totalement bénins. Mais le patient a dû être hospitalisé trois mois pour ce motif et a développé, en raison d'une complication due à la biopsie, une pancréatite qui a mis sa vie en péril.

²⁰La sérologie ne permet pas de détecter le virus en lui-même. Comme pour toutes les maladies, elle ne permet que de détecter les traces de son passage c'est à dire les anticorps qui sont produits par l'organisme en réponse à son « attaque ». Les anticorps qui sont produits sont spécifiques pour chaque maladie: un test sérologique ne détecte les anticorps que pour la maladie qu'il est censé détecter (notamment en ligne: http://www.3trois3.com/experience_pratique_du_sdrp/5-interets-des-differentes-techniques-d-analyses--serologie-pcr-s_606/; PLANTIER J.-C. & SIMON F. (Laboratoire de virologie CHU Charles Nicolle, Rouen), « Diagnostic sérologique des infections à VIH », *Développement et Santé*, n°162, décembre 2002).

²¹Arrêté royal « normes de qualité et de sécurité (2009) », art. 9 § 2 : « *Les donneurs de gamètes, de gonades, de fragments de gonades, de matériel corporel humain foetal et d'embryons sont soumis aux tests biologiques visés aux points 1, 2 et 3 de l'annexe IV (points 3.2 à 3.4). Les tests biologiques visés à l'alinéa 1^{er} sont effectués conformément aux prescriptions générales du point 4 de l'annexe IV.* »

Ces dons de sperme ont généralement lieu à raison de deux fois par semaine avec, à chaque fois, la répétition des tests précités, tandis que le sperme est à chaque fois congelé. La fiabilité du résultat du PCR effectué immédiatement après la contamination (dans les cas aigus) est à cet égard insuffisante.

2.1.2. Précaution à respecter

Une mise en quarantaine de 180 jours au minimum²² après le dernier don de sperme doit être respectée comme cela se pratique déjà depuis des années dans tous les centres agréés. Ce n'est qu'au terme de cette période de quarantaine que la sérologie virale prédécrite est à nouveau testée chez le donneur²³.

2.1.3. Recommandation

A/ L'exécution de tests répétés à chaque don n'a pas beaucoup de sens dès lors que la période de quarantaine classique avec collecte séparée est respectée. Il est beaucoup plus judicieux de respecter strictement et uniquement la règle de la quarantaine parce que, de la sorte, une sérologie négative au terme des 180 jours permet de conclure à l'absence de contamination.

B/ L'obligation de pratiquer un examen virologique via PCR (nommé PCR/NAT-test) à court terme chez chaque donneur, à chaque don, entraîne un coût supplémentaire important du don de sperme. En outre, la probabilité que le résultat soit connu au moment de la cryoconservation du sperme est relativement minime.

C/ Les prises de sang répétées ont également un effet dissuasif en cas de don de sperme. Il existe à l'heure actuelle dans notre pays un manque significatif de candidats donneurs de sperme et chaque alourdissement de la procédure ne fera qu'aggraver ce manque.

Le Comité propose donc également que, pour le don de sperme autre que le don entre partenaires, la méthode traditionnelle existante jusqu'ici soit rétablie. Elle implique qu'un contrôle virologique et bactériologique approfondi soit effectué dans un très court délai préalablement au premier don. Les échantillons de sperme donnés sont alors congelés. S'ensuit une période de quarantaine de 180 jours au terme de laquelle un nouvel examen clinique et un test sérologique sont effectués afin d'exclure de cette manière tout risque. En combinant ces deux mesures, un don de sperme sûr peut être maintenu, sans prises de sang complémentaires et répétées.

2. 2. Le don d'ovocytes frais

Ainsi qu'il est dit plus haut, l'annexe III de la directive précitée du 8 février 2006 (art. 4.2.) et l'annexe IV de l'arrêté royal du 28 septembre 2009 précité (art. 4.2.) indiquent, dans les conditions générales de détermination des marqueurs biologiques, que les échantillons de sang doivent être prélevés lors du don d'ovocytes. Ceci vise également le moment où sont testés au moyen de la technique d'amplification de l'acide nucléique (NAT) le VIH, le HBV et le HCV.

Le résultat du test PCR peut généralement être obtenu au plus tôt après environ 72 heures.

²²Arrêté royal « normes de qualité et de sécurité (2009) », art. 12 : « *Le matériel corporel humain est maintenu en quarantaine jusqu'à ce qu'il puisse être libéré en application de l'article 17* ». Et Annexe IV, point 4.3 : « *Les dons de gamètes, d'embryons, de gonades et de fragments de gonades autres que les dons entre partenaires ou les dons de gamètes destinés à l'utilisation d'embryons surnuméraires sont mis en quarantaine pendant 180 jours au minimum, période au terme de laquelle les tests doivent être recommencés* ».

²³Voy. cependant l'article 4.3. de l'annexe 3 de la directive 2006/17/CE du 8 février 2006 précitée en note 1 : « *Les dons de sperme autres que les dons entre partenaires sont mis en quarantaine pendant cent quatre-vingts jours au minimum, période au terme de laquelle les examens doivent être recommencés.* », mais aussi : « *Si l'échantillon de sang prélevé au moment du don est également testé au moyen de la technique d'amplification de l'acide nucléique pour le VIH, le HBV et le HCV, il n'est pas nécessaire de recommencer l'examen sur un autre échantillon de sang. De même, il n'est pas nécessaire de recommencer l'examen lorsque la procédure de transformation comporte une étape d'inactivation validée pour les virus concernés.* »

C'est pourquoi le Comité avance les recommandations suivantes:

Recommandations

A/ Il serait préférable de pratiquer cette analyse dans un certain délai avant le don d'ovocytes. Ce délai peut être de 14 jours à 3 semaines maximum. De la sorte, les résultats seraient déjà connus lors de l'implantation chez le receveur. De toute évidence, la sécurité de la procédure s'en trouverait accrue.

B/ A cet égard, le Comité se déclare favorable à la vitrification²⁴, une technique de conservation parfaitement au point actuellement. Bien que cette technique ne soit encore autorisée que dans six centres universitaires, le Comité estime, sur la base des données actuelles de la science²⁵, que la technique de vitrification devrait être préférée dès à présent au don d'ovocytes frais, aux motifs que :

1. il n'y a pas de différence de viabilité ni de capacité reproductive entre un ovocyte transplanté après vitrification et un ovocyte frais transplanté;
2. en revanche, la sécurité du transfert après 6 mois de vitrification est plus grande qu'en cas de transfert d'ovocyte frais.

2. 3. Les contrôles nécessaires en cas de don et cryoconservation d'ovocytes pour un usage ultérieur

Il est à nouveau²⁶ exigé d'effectuer à chaque don des tests virologiques par PCR/NAT.

Recommandations

A/ Il serait préférable que ces contrôles s'appuient sur les mêmes principes que ceux applicables au don de sperme hétérologue.

Ici aussi, il semble souhaitable qu'un contrôle virologique réalisé 14 jours à 3 semaines maximum avant la procédure de prélèvement soit la règle. Ceci offrirait une plus grande sécurité que la disposition visant à réaliser la PCR au moment du prélèvement, dès lors qu'il se passe généralement 72 heures avant d'en connaître le résultat. Etant donné l'intervalle de temps restreint et l'impossibilité de toujours organiser une quarantaine, il faut évidemment prévoir une possibilité supplémentaire d'effectuer la PCR si les ovocytes doivent être utilisés à court terme.

B/ Il serait préférable que la période de quarantaine soit également respectée en cas de congélation (vitrification) (comme lors d'un don de sperme).

²⁴ Voir la définition dans la publication du Conseil Supérieur de la Santé n° 8630 « Conservation par vitrification de cellules et tissus reproducteurs » du 2 mars 2011 : « La vitrification de l'eau est obtenue par réfrigération au-dessous de 130 °C. La vitrification des cellules vivantes, comme la congélation lente, implique la prévention de la formation de cristaux de glace intra- et extra-cellulaires et la survie des cellules après congélation/décongélation (...). La vitrification des ovocytes (ou des embryons) est une méthode de congélation ultra-rapide qui impose des vitesses de refroidissement et de réchauffement de plus de 2 °C par minute. »

²⁵ D'après la communication de R.-C. CHIAN, Royal Victoria Hospital, *Department of obstetrics and gynecology*, McGill University, Montreal, Quebec, Canada, 2007 (résumé en ligne : <http://www.em-consulte.com/article/138339>). Voir aussi: COBO A., REMOHÍ J., CHANG C.C. & NAGY Z.P., *Oocyte cryopreservation for donor egg banking*, *Reproductive BioMedicine Online* (2011) Sep;23(3):341-6. COBO A., MESEGUER M., REMOHÍ J. & PELLICER A., *Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial*, *Hum Reprod.* 2010 Sep; 25(9):2239-46. Epub 2010 Jun 30. Source: Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI), University of Valencia, Valencia, Spain (extrait en ligne: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20591872>).

Voir aussi HERRERO L., PAREJA S., LOSADA C., COBO A., PELLICER A. & GARCIA-VELASCO J.A., *Avoiding the use of human chorionic gonadotropin combined with oocyte vitrification and GnRH agonist triggering versus coasting: a new strategy to avoid ovarian hyperstimulation syndrome*, 2011 Mar 1;95(3):1137-40. Epub 2010 Nov 3. MERTES H. & PENNINGG S., *Social egg freezing: for better, not for worse*, *Reproductive BioMedicine Online* (2011) 23, 824-829.

²⁶ conformément aux prescriptions générales du point 4 de l'annexe IV de l'arrêté royal « normes de qualité et de sécurité (2009) ».

3. L'exigence de traçabilité²⁷

Une exigence de traçabilité complète des gamètes et des embryons est justifiée et peut certainement être satisfaite. Outre cette condition, la nouvelle réglementation a également introduit celle de la traçabilité pour toutes les solutions et tout le matériel utilisés²⁸. Celle-ci dispose que chaque échantillon doit être accompagné d'une traçabilité méthodologique étendue (autrement dit de toute information utile en rapport avec les produits, le matériel et l'équipement utilisé pour le traitement et la conservation).

Le Comité approuve entièrement cette exigence de traçabilité, à appliquer dès à présent et pour l'avenir. Cela ne peut qu'augmenter la sécurité des procédures ainsi que l'implication des collaborateurs.

Toutefois, la nouvelle réglementation requiert également que les mêmes dispositions soient respectées en ce qui concerne les gamètes et les embryons recueillis par le passé. De sérieuses objections d'ordre éthique sont toutefois soulevées.

A/ Tout d'abord, il n'est pas admissible – tout au moins pour ce type de dispositions – d'introduire des réglementations rétroactives²⁹.

B/ Etant donné que les centres ne peuvent respecter pleinement ces exigences, cette réglementation peut avoir pour effet qu'ils soient obligés de détruire des milliers d'embryons et de gamètes cryoconservés. Ces embryons et gamètes ne pourront au demeurant, selon les termes de la loi, être utilisés – moyennant l'accord du couple – que pour l'expérimentation *in vitro*, jamais plus pour le couple lui-même. D'un point de vue éthique, une destruction est une option très difficilement défendable : ces gamètes et ces embryons ont en effet été confiés par les patients en vue de satisfaire ultérieurement leur désir d'enfant.

Recommandation

Le Comité demande dès lors d'introduire une modification dans la réglementation. Une réglementation stricte peut avoir un effet très positif pour l'avenir mais en ce qui concerne le passé, seule la traçabilité concernant la provenance des gamètes et embryons peut être admise, mais non l'information concernant l'utilisation des solutions et du matériel.

²⁷Arrêté royal « normes de qualité et de sécurité (2009) », art. 6. § 1^{er} : « La traçabilité de tout le matériel corporel humain prélevé, obtenu, traité, stocké ou distribué doit être garantie, tel que visé par l'article 14 de la loi. Cette traçabilité concerne également toutes les données pertinentes concernant les produits et matériels entrant en contact avec ce matériel corporel humain. »

²⁸Loi « matériel corporel humain (2008) ». La traçabilité y est définie à l'article 2, 23°, comme « la capacité de localiser et d'identifier le matériel corporel humain, à toutes les étapes du processus, depuis son obtention jusqu'à sa distribution en vue de son utilisation ou sa destruction, en passant par le traitement, le contrôle et le stockage. Ceci implique la capacité d'identifier le donneur et les structures ou l'installation de production impliquées qui reçoivent, transforment ou stockent le matériel corporel humain, et la capacité d'identifier les receveurs dans les hôpitaux qui appliquent le matériel corporel humain. 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 humain au cours du processus. »

²⁹Art. 43 de la loi « matériel corporel humain (2008) » (Dispositions transitoires et entrée en vigueur) : « Après l'entrée en vigueur de la présente loi (le 14 juillet 2010, aux termes de la loi 16 juin 2009, art. 46), le matériel corporel humain qui a été prélevé avant l'entrée en vigueur de celle-ci et qui n'est pas traçable, ne peut pas servir à des applications humaines mais bien à des fins de recherche scientifique. » Art. 44 : « Le matériel corporel prélevé avant l'entrée en vigueur de la présente loi peut faire l'objet d'une application humaine après l'entrée en vigueur de celle-ci, pour autant que les dispositions de la présente loi, à l'exception des articles 10, 12, 20 et 21, soient respectées. »

III. Conclusions et recommandations

Par cet avis, le Comité souhaite attirer l'attention des autorités compétentes sur les problèmes éthiques soulevés par la mise en œuvre dans la loi belge « matériel corporel humain (2008) » et ses arrêtés d'exécution de certaines dispositions appliquées aux Centres de procréation médicalement assistée.

1. L'article 6, § 1^{er}, de l'arrêté royal « normes de qualité et de sécurité (2009) » traitant de (1) la garantie de traçabilité de tout le matériel corporel humain (les gamètes et les embryons) prélevé, obtenu, traité, stocké ou distribué va trop loin en ce qu'il concerne également (2) toutes les données pertinentes relatives aux produits et matériels entrant en contact avec ce matériel corporel humain.

L'exigence (1) ne pose pas de problème. La (2) en pose, en raison du fait que la traçabilité des produits et matériels est exigée avec effet rétroactif, ce qui soulève un important problème éthique.

2. Par le passé, la traçabilité de tous ces matériels corporels humains ainsi que des produits et matériels qui entrent en contact avec eux, n'était pas observée dans la pratique.
3. La conséquence en est que des milliers de gamètes et d'embryons cryopréservés ne peuvent plus servir aux fins initialement prévues, celles de satisfaire un futur souhait de grossesse, même chez les patients de qui ces matériels corporels humains proviennent.

Le Comité considère unanimement que, dans ce cas précis, cette réglementation n'est pas, dans ses conséquences, éthiquement défendable. D'où la demande faite au législateur que soient prises des mesures transitoires afin que ces gamètes et embryons puissent encore être utilisés. La réglementation actuelle impose les tests biologiques suivants³⁰ :

3.1. Concernant le don entre partenaires autre que pour un usage direct tel que visé au point 1, l'arrêté royal exige d'effectuer une série de tests biologiques pour le VIH, l'hépatite B et C, la syphilis et la chlamydia lors de chaque don de gamètes non destiné à un usage direct au sein d'un couple.

Ces exigences ne sont pas scientifiquement fondées et font de surcroît peser une charge supplémentaire inutile sur les patients, le personnel et le budget des soins de santé. Une manière de procéder plus légitime d'un point de vue scientifique et économique consisterait à refaire un contrôle tous les 12 mois après un premier contrôle des marqueurs biologiques (plus précisément décrits au 2.2. *supra*).

3.2. En ce qui concerne les dons autres qu'entre partenaires, qu'il s'agisse de don de sperme ou d'ovocytes, après cryoconservation, il est également demandé à plusieurs reprises d'effectuer des tests à chaque don.

Le Comité estime qu'il serait plus correct – tant sur le plan scientifique qu'éthique – d'appliquer strictement le « principe de quarantaine ». Selon ce dernier, (1) les tests biologiques se déroulent avant le(s) prélèvement(s), (2) les cellules ou les tissus sont congelés, (3) les résultats des tests sont communiqués après un contrôle supplémentaire des tests biologiques (après 180 jours).

Dans l'état actuel de la science, vu la possibilité de vitrifier les ovocytes et étant donné, d'une part, qu'il n'y a pas de différence de viabilité ni de capacité reproductive entre un ovocyte transplanté après vitrification et un ovocyte frais transplanté et, d'autre

³⁰L'art. 9 § 2 de l'A.R. « normes de qualité et de sécurité (2009) » renvoie à l'Annexe IV pour la prescriptions des tests biologiques requis pour les donneurs.

part, que la sécurité du transfert après 6 mois de vitrification est plus grande, le Comité estime que le don d'ovocytes frais ne devrait plus désormais être pratiqué qu'en cas de carence en ovocytes vitrifiés.

4. Le caractère bilingue des textes légaux et réglementaires fait en outre apparaître parfois un défaut de congruence optimale au niveau de la signification de leurs termes. Le Comité insiste sur la nécessité d'établir une concordance rigoureuse entre les textes français et néerlandais qui traitent de la même matière.

L'avis a été préparé en commission restreinte 2010/4 composée de :

Coprésidents	Corapporteurs	Membres	Membre du Bureau
R. Rubens	R. Rubens	N. Gallus	P. Devroey
G. Schamps		I. Liebaers	
		G. Pennings	

Membre du Secrétariat

B. Orban

Experts auditionnés

Prof. A. Delvigne, Présidente de la *Belgium Society for Reproductive Medicine* (BSRM)

Prof. K. Vandewoude, chef de clinique adjoint, service des soins intensifs, UZ Gent

M. P. Ballegeer, chef de la Division Produits de Santé de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS)

M. S. Ziebe, président de *Tissues and Cells Directive Task Force* de l'*European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE)

Les documents de travail de la commission restreinte 2010/4 – question, contributions personnelles des membres, procès-verbaux des réunions, documents consultés – sont conservés sous formes d'Annexes 2010/4 au centre de documentation du Comité, et peuvent y être consultés et copiés.

Cet avis est disponible sur www.health.belgium.be/bioeth.

Annexe à l'avis n°52 du 12 mars 2012 concernant les aspects éthiques de certaines dispositions des réglementations européenne et belge en matière de tissus et cellules humains utilisés dans le cadre de la médecine reproductive

28 SEPTEMBRE 2009. — Arrêté royal 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 (*Mon. B.*, 23 octobre 2009)

[...]

CHAPITRE III. - Traçabilité

Art.6. § 1er. La traçabilité de tout le matériel corporel humain prélevé, obtenu, traité, stocké ou distribué doit être garantie, tel que visé par l'article 14 de la loi.

Cette traçabilité concerne également toutes les données pertinentes concernant les produits et matériels entrant en contact avec ce matériel corporel humain.

§ 2. Un système univoque d'identification du donneur doit être mis en œuvre, attribuant un code unique à chaque don et à chaque matériel corporel humain qui en provient.

Dans le système d'identification du donneur visé à l'alinéa précédent, les données suivantes doivent être reprises :

1° identification du don :

- a) un code unique pour le don;
- b) l'identification de l'établissement;

2° identification du produit :

- a) le code du produit;
- b) le numéro de morcellement si d'applicable;
- c) la date de péremption.

Les établissements disposent d'un système effectif et précis pour identifier et étiqueter de manière univoque le matériel corporel humain qu'ils ont prélevé, obtenu, reçu et qui est à distribuer.

Le code du don visé à l'alinéa 2, 1° est lié au nom du donneur, et la clef de celui-ci est conservée par le gestionnaire du matériel corporel humain de l'établissement visé au § 4.

§ 3. Chaque matériel corporel humain est identifié par une étiquette qui est apposée au moins sur le premier conditionnement non stérile et sur laquelle les informations visées dans le présent article sont indiquées ou il est fait référence à celles-ci.

Les établissements conservent, par écrit ou sous forme électronique, les données nécessaires pour garantir l'identification complète à tous les stades, y compris les données visées à l'annexe Ire pendant au moins 30 ans à partir :

- a) soit de l'utilisation clinique du matériel corporel humain sur la personne humaine;
- b) soit de la distribution en vue d'une autre utilisation possible que celle visée au a) ;
- c) de la destruction du matériel corporel humain.

L'application de l'alinéa précédent ne peut avoir pour conséquence que les données visées soient conservées pendant plus de 50 ans.

§ 4. La conservation des données visées aux §§ 2 et 3, alinéa 2, a lieu dans l'établissement qui effectue l'obtention directement après le prélèvement.

En cas d'application de l'article 8, § 2, alinéa 3, de la loi, les données visées aux §§ 2 et 3, sont conservées par la banque de matériel corporel humain responsable, telle que visée à l'article 8, § 2, alinéa 4, de la loi.

[...]

Annexe IV à l'arrêté royal du 12 mars 2012 susdit

Critères de sélection et tests biologiques requis pour les donneurs de gamètes, d'embryons, de gonades et de fragments de gonades destinés à la procréation assistée

1. Don entre partenaires pour un usage direct, sans stockage ou traitement.

Les critères de sélection des donneurs et les tests de laboratoire ne s'appliquent pas dans le cas d'un don de gamètes masculins entre partenaires pour un usage direct.

2. Don entre partenaires, autre que pour un usage direct, tel que visé au point 1.

Les gamètes, gonades, fragments de gonades et embryons qui sont traités et/ou stockés et les gamètes dont seront issus des embryons qui seront cryoconservés, doivent respecter les critères suivants:

2.1. Le médecin responsable du donneur doit vérifier et documenter, sur base des antécédents médicaux du patient et des indications thérapeutiques, les justifications à la base du don et la sécurité du don pour le receveur et pour tout enfant éventuellement à naître de ce don.

2.2. Les tests biologiques suivants doivent être effectués pour évaluer le risque de contamination croisée :

- anti-VIH-1, 2

- HBsAg

- anti-HBc

- anti-HCV

- test de dépistage de la syphilis

En cas de sperme traité en vue d'une insémination intra-utérine, non destiné à être conservé, et si l'établissement peut démontrer que le risque de contamination croisée et d'exposition du personnel a été pris en compte au moyen de l'utilisation de processus validés, les tests biologiques ne sont pas nécessairement effectués.

2.3. Si les résultats des tests concernant le VIH 1 et 2, l'hépatite B ou C sont positifs ou non disponibles, ou s'il s'avère que le donneur est une source de risque d'infection, un système de stockage séparé doit être prévu.

2.4. Des tests concernant les anticorps HTLV-I doivent être réalisés dans le cas de donneurs vivant dans des régions à forte incidence de cette infection ou originaires de ces régions, ou dont les partenaires sexuels ou les parents sont originaires de ces régions.

2.5 Dans certaines circonstances, des tests supplémentaires doivent être effectués en fonction des voyages effectués par le donneur, de son exposition aux risques et des caractéristiques du matériel corporel humain donné (par exemple RhD, malaria, CMV, T. cruzi).

2.6. Des résultats positifs n'excluent pas nécessairement le don entre partenaires.

3. Dons autres que les dons entre partenaires.

En dehors des dons entre partenaires, l'utilisation de gamètes, d'embryons et de gonades ou de fragments de gonades doit remplir les critères suivants :

3.1. Les donneurs doivent être sélectionnés en fonction de leur âge, de leur état de santé et de leurs antécédents médicaux, sur la base d'un questionnaire et d'une entrevue avec un professionnel de la santé qualifié et formé à cet effet. Cette évaluation doit porter sur tous les facteurs pertinents qui peuvent contribuer à identifier et à exclure les personnes dont un don pourrait être dangereux pour la santé d'autrui, notamment la possibilité de transmettre des maladies (des infections transmises sexuellement, par exemple), ou pour leur propre santé (par exemple superovulation, sédation, risques liés au prélèvement d'ovules ou conséquences psychologiques liées au don).

3.2. Les tests VIH 1 et 2, HCV, HBV et le test de la syphilis effectués sur un échantillon de sérum ou de plasma du donneur, conformément aux dispositions de l'annexe VI, point 1.1, doivent être négatifs pour les donneurs. De plus, les tests de Chlamydia effectués sur un échantillon d'urine au moyen de la technique d'amplification de l'acide nucléique doivent être négatifs pour les donneurs de sperme.

3.3. Le test de l'anticorps HTLV-I doit être effectué chez les donneurs vivant dans les régions à forte incidence de cette infection ou originaires de telles régions, ou dont les partenaires sexuels ou les parents sont originaires de ces régions.

3.4. Dans certaines circonstances, des tests supplémentaires doivent être effectués, en fonction des antécédents du donneur et des caractéristiques du matériel corporel humain donné (par exemple RhD, malaria, CMV, T. cruzi).

3.5. Pour les donneurs autologues, les dispositions de l'annexe II, point 2.1.1 sont applicables.

3.6. Après qu'un consentement ait été accordé à cet effet :

a) on effectue un dépistage génétique des gènes récessifs autosomiques prévalents dans le contexte ethnique du donneur selon les connaissances scientifiques internationales;

b) on réalise une évaluation du risque de transmission de maladies héréditaires connues pour être présentes dans la famille.

Le receveur est informé de manière complète et intelligible des risques associés et des mesures prises pour les réduire.

4. Conditions générales pour déterminer les marqueurs biologiques.

4.1. Les tests doivent être effectués conformément à l'annexe VI, points 2.1 et 2.2

4.2. Les échantillons de sang doivent être prélevés lors du don.

4.3. Les dons de gamètes, d'embryons, de gonades et de fragments de gonades autres que les dons entre partenaires ou les dons de gamètes destinés à l'utilisation d'embryons surnuméraires sont mis en quarantaine pendant 180 jours au minimum, période au terme de laquelle les tests doivent être recommencés. Si l'échantillon de sang du donneur au moment du don est également testé au moyen de la technique d'amplification de l'acide nucléique (NAT) pour le VIH, le HBV et le HCV, il n'est pas nécessaire d'effectuer les tests sur un deuxième échantillon de sang, ni de procéder à la quarantaine visée ci-dessus. De même, il n'est pas nécessaire de recommencer le test lorsque la procédure de traitement comporte une étape d'inactivation validée pour les virus concernés.

[...]

Annexe VII à l'arrêté royal du 12 mars 2012 susdit

Dispositions diverses relatives à la qualité et à la sécurité des activités dans les établissements

A. Organisation et gestion

1. Il y a lieu de désigner un gestionnaire du matériel corporel humain doté des qualifications visées dans la loi, ainsi que d'une expérience pratique d'au moins deux ans en matière de gestion de matériel corporel humain, y compris de qualité, de sécurité et de traçabilité.

2. Un établissement doit disposer d'une structure organisationnelle et de modes opérationnelles (sic, pour modes opérationnels) normalisés adaptés aux opérations pour lesquelles l'agrément est demandé; il doit exister un organigramme définissant clairement les liens de responsabilité et la structure hiérarchique.

3. Le gestionnaire du matériel corporel humain est responsable des activités de l'établissement, telles que la sélection des donneurs, l'évaluation des données cliniques relatives au matériel corporel humain utilisé ou les interactions éventuelles avec les utilisateurs cliniques.

4. Un système documenté de gestion de la qualité doit être appliqué aux opérations pour lesquelles un agrément est demandé, conformément aux normes fixées par la loi et par le présent arrêté.

5. Il y a lieu de veiller à ce que les risques inhérents à l'utilisation et à la manipulation de matériel corporel humain soient identifiés et réduits autant que possible, tout en maintenant un niveau de qualité et de sécurité adéquats pour l'usage auquel le matériel corporel humain est destiné. Font notamment partie de ces risques ceux liés aux procédures, à l'environnement et à l'état de santé du personnel propre à l'établissement en question.

6. Les accords conclus entre les établissements et les tiers doivent être conformes aux dispositions de la loi et du présent arrêté. Les accords passés avec des tiers doivent préciser les modalités de la collaboration et les responsabilités, ainsi que les protocoles à suivre pour satisfaire aux exigences de performance requises.

7. Il doit exister un mode opératoire normalisé, contrôlé par le gestionnaire du matériel corporel humain et servant à confirmer que le matériel corporel humain satisfait à des spécifications requises en matière de sécurité et de qualité, pour sa libération et sa distribution.

8. En cas de cessation d'activités, les accords conclus et les procédures adoptées conformément à la loi, incluent des données de traçabilité et des informations concernant la qualité et la sécurité du matériel corporel humain.

9. Il existe un mode opératoire normalisé garantissant l'identification de chaque unité de matériel corporel humain à toutes les étapes des opérations.

B. Personnel

1. Le personnel des établissements doit être disponible en nombre suffisant et être qualifié pour les tâches à effectuer. La compétence du personnel doit être évaluée à des intervalles appropriés, précisés dans le système de qualité.

2. Il doit exister des descriptions de poste claires, documentées et actualisées pour tous les membres du personnel. Leurs tâches, leurs fonctions et leur responsabilité doivent être clairement documentées et bien comprises.

3. Le personnel doit bénéficier d'une formation de base et d'une formation de mise à jour lorsqu'une modification des procédures ou une évolution des connaissances scientifiques l'exige, et se voir offrir des propositions appropriées de perfectionnement professionnel dans le domaine considéré. Le programme de formation assure et prouve par des documents que chaque individu :

a) a apporté la preuve de sa compétence dans l'exécution des tâches qui lui sont assignées;

b) possède une connaissance et une compréhension adéquates des principes et/ou des processus scientifiques et/ou techniques qui sont importants pour les tâches qui lui incombent;

c) comprend le cadre organisationnel, le système de qualité et les règles de santé et de sécurité de l'établissement dans lequel il travaille;

d) est dûment informé du contexte éthique, juridique et réglementaire plus large dans lequel son travail s'inscrit.

C. Equipement et matériels

1. L'ensemble de l'équipement et du matériel doit être conçu et entretenu de telle sorte qu'il convienne à l'usage auquel il est destiné et doit réduire autant que possible tout risque pour les receveurs et le personnel.

2. Tous les équipements et dispositifs techniques critiques doivent être identifiés et validés, et faire l'objet de contrôles réguliers et d'un entretien préventif, conformément aux instructions du fabricant. Lorsque l'équipement ou les matériels concernent des paramètres critiques de traitement ou de stockage (par exemple température, pression, comptage des particules, niveaux de contamination microbiologique), ils doivent être identifiés comme tels et faire l'objet d'une surveillance, d'alertes, d'alarmes et de mesures correctives appropriées, le cas échéant, pour détecter les dysfonctionnements et les défauts et garantir le maintien des paramètres critiques dans des limites acceptables à tout moment. Tous les équipements dotés d'une fonction de mesure critique doivent être étalonnés sur la base d'une norme s'il en existe une.

3. Les équipements neufs et réparés doivent être testés à l'installation et être validés avant utilisation. Les résultats des tests doivent être documentés.

4. L'entretien, le contrôle, le nettoyage et désinfection et l'assainissement de tous les équipements critiques doivent être effectués régulièrement; Ces opérations doivent être enregistrées.

5. Il doit exister des procédures pour le fonctionnement de chaque appareil critique, détaillant la marche à suivre en cas de dysfonctionnement ou de panne.

6. Les procédures relatives aux opérations pour lesquelles un agrément est demandé doivent décrire de façon détaillée les caractéristiques de tous les matériels et réactifs critiques. Des spécifications doivent notamment être définies pour les additifs (solutions, par exemple) et les matériaux d'emballage. Les réactifs et matériels critiques doivent satisfaire à des exigences et caractéristiques documentées et, le cas échéant, aux dispositions de l'arrêté royal du 18 mars 1999 relatif aux dispositifs médicaux et de l'arrêté royal du 14 novembre 2001 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.

D. Installations/locaux

1. Les établissements doivent disposer d'installations adaptées à l'exécution des opérations pour lesquelles un agrément est demandé, conformément aux normes fixées par la présente directive.

2. Si, dans le cadre de ces opérations, du matériel corporel humain est traité tandis que celui-ci est exposé à l'environnement, ce traitement doit se dérouler dans un environnement présentant une qualité d'air et une propreté déterminées afin de réduire autant que possible le risque de contamination, y compris la contamination croisée entre les dons.

L'efficacité de ces mesures doit être validée et contrôlée.

3. Sous réserve du point 4, lorsque du matériel corporel humain est exposé à l'environnement au cours de son traitement, sans qu'il subisse de procédé d'inactivation microbienne ultérieure, il y a lieu d'assurer une qualité d'air se caractérisant par un nombre de particules et une numération de colonies microbiennes équivalents à ceux de la classe A, telle que définie à l'annexe 1er de l'actuel guide européen des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et à l'annexe IV de l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire, l'environnement en arrière-fond doit, quant à lui, être adapté au traitement du matériel corporel humain concerné, mais doit être au moins équivalent à la classe D des BPF en ce qui concerne les nombres de particules et la numération des colonies microbiennes.

Par dérogation à l'alinéa précédent, il est exigé de l'environnement d'arrière-fond que le nombre d'unités de colonies microbiennes corresponde au moins à la classe C des BPF, au lieu de la classe D, dans les cas où les cellules qui, pendant le traitement, sont exposées à l'environnement, ainsi que pour les valves cardiaques, les vaisseaux et les greffes de l'appareil locomoteur.

La condition visée à l'alinéa précédent ne s'applique pas dans le cas de l'utilisation d'un système fermé fonctionnel ou pour des gamètes; dans ce cas, il suffit que le nombre d'unités de colonies microbiennes corresponde au moins à la classe D des BPF.

4. Un environnement moins strict en ce qui concerne la classe A que celui précisé au point 3 est acceptable pour autant que :

- a) soit un procédé validé d'inactivation microbienne ou de stérilisation finale est utilisé;
- b) soit il est démontré que l'exposition à un environnement de classe A a un effet néfaste sur les propriétés requises du matériel corporel humain concerné;
- c) soit il est démontré que le mode et la voie d'application du matériel corporel humain au receveur comportent un risque de transmission d'une infection bactérienne ou mycosique au receveur sensiblement inférieur à celui présenté par une transplantation de matériel corporel humain;
- d) soit il ne soit pas possible techniquement d'exécuter le processus requis dans un environnement de classe A, par exemple en raison de la nécessité de disposer, dans la zone de traitement, d'un équipement spécifique qui n'est pas pleinement compatible avec la classe A.

5. Dans les situations décrites au point 4, lettres a) à d), l'environnement visé doit être précisé. Il y a lieu de prouver, documents à l'appui, que l'environnement choisi garantit la qualité et la sécurité requises, du moins compte tenu de l'usage prévu, du mode d'application et de l'état immunitaire du receveur. Des vêtements et un équipement de protection individuelle et d'hygiène appropriés, de même que des instructions écrites en matière d'hygiène et d'habillement, doivent être mis à disposition dans chaque section concernée au sein de l'établissement.

6. Lorsque les opérations pour lesquelles un agrément est demandé impliquent le stockage de matériel corporel humain, il y a lieu de déterminer les conditions de stockage nécessaires pour préserver les propriétés requises du matériel corporel humain, y compris les paramètres clés tels que la température, l'humidité ou la qualité d'air.

7. Les paramètres critiques, dont la température, l'humidité ou la qualité d'air, doivent être contrôlés, surveillés et enregistrés pour faire la preuve de leur conformité avec les conditions de stockage précisées.

8. Les locaux de stockage doivent assurer une séparation et une distinction claires entre le matériel corporel humain avant libération et en quarantaine, le matériel corporel humain qui est libéré et le matériel corporel humain qui est rejeté, afin de prévenir toute confusion et contamination croisée entre eux. Aussi bien dans les zones de quarantaine (sic) que dans les espaces de stockage des matériels corporels humains libérés, on prévoit des zones de

séparation physique ou des dispositifs de stockage ou d'isolement sécurisés sont prévus pour stocker du matériel corporel humain répondant à des critères spéciaux.

Les critères spéciaux visés sont par exemple le fait que du matériel corporel humain qui est destiné à un usage autologue ou différé est conservé, ou qu'il s'agit de gamètes destinées à un don entre partenaires.

9. L'établissement doit disposer de directives et procédures écrites pour le contrôle de l'accès aux locaux, le nettoyage et l'entretien, l'élimination des déchets et la continuité des services en cas d'urgence.

E. Documentation et enregistrements

1. Il y a lieu de mettre en place un système se caractérisant par une documentation clairement définie et efficace, un rapportage et des registres corrects, ainsi que des modes opératoires normalisés autorisés, pour les opérations pour lesquelles un agrément est demandé. Les documents doivent être revus régulièrement et être conformes à la loi et au présent arrêté. Le système doit garantir la standardisation des opérations effectuées et la possibilité de retracer toutes les étapes, à savoir le prélèvement, la codification, l'éligibilité du donneur, l'obtention, le traitement, la conservation, le stockage, le transport, la distribution ou l'élimination ou la destruction, y compris les aspects liés au contrôle de la qualité et à l'assurance qualité.

2. Pour toute activité critique, les matériels, l'équipement et le personnel concernés doivent être identifiés et documentés.

3. Dans les établissements, toute modification des documents doit être contrôlée, datée, approuvée, documentée et exécutée sans retard par le personnel autorisé.

4. Une procédure de contrôle des documents doit être mise en place pour assurer l'historique des révisions et modifications de documents et pour garantir que seules les versions actuelles des documents sont utilisées.

5. Il doit être démontré que les données enregistrées sont fiables et constituent une représentation fidèle des résultats.

6. Les données enregistrées doivent être lisibles et indélébiles. Elles peuvent être écrites à la main ou enregistrées sur un autre système validé avec un support électronique.

7. Sans préjudice de l'article 6, § 3, alinéa 2, du présent arrêté, toutes les données enregistrées, y compris les données de base, qui sont critiques pour la sécurité et la qualité du matériel corporel humain doivent être conservées de telle sorte que l'accès à ces données soit garanti pendant au moins dix ans après la date de péremption l'utilisation clinique ou l'élimination.

F. Evaluation de la qualité

1. Il y a lieu de mettre en place un système d'audit des activités pour lesquelles un agrément est demandé. Des personnes formées et compétentes doivent effectuer ces audits de manière indépendante, au moins tous les deux ans, afin de s'assurer du respect des protocoles approuvés et des exigences réglementaires. Les résultats et les mesures correctives doivent être documentés.

2. Tout manquement au respect des exigences prévues par les standards de qualité et de sécurité doit donner lieu à des investigations documentées, assorties d'une décision sur d'éventuelles mesures correctives et préventives. Le sort réservé au matériel corporel non conforme doit être décidé conformément aux procédures écrites, sous le contrôle de la personne responsable, et enregistré. Tout le matériel corporel humain concerné doit être identifié et fait l'objet des mesures nécessaires.

3. Les mesures correctives doivent être documentées, mises en œuvre et menées à terme efficacement et dans des délais appropriés. Il conviendra d'évaluer l'efficacité des mesures préventives et correctives, après leur application.

4. L'établissement devra mettre en place des processus permettant d'évaluer l'efficacité du système de gestion de la qualité, afin de garantir une amélioration systématique et permanente de celui-ci.

[...]
