

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 relatives au don, à l'obtention et au contrôle de tissus et de cellules d'origine humaine

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

LA COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

vu le traité instituant la Communauté européenne, en particulier son article 152, paragraphe 4, point a),

vu la 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 ⁽¹⁾, en particulier les points b), d), e), f) et i) de son article 28,

considérant ce qui suit:

- (1) La directive 2004/23/CE établit des normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention et le contrôle de tous les tissus et cellules d'origine humaine destinés à des applications humaines et des produits préparés à partir de tissus et de cellules d'origine humaine et destinés à des applications humaines de manière à assurer un niveau élevé de protection de la santé humaine.
- (2) Pour prévenir la transmission de maladies par les tissus et cellules d'origine humaine destinés à des applications humaines et pour assurer un niveau équivalent de qualité et de sécurité, la directive 2004/23/CE préconise d'établir des exigences techniques spécifiques pour chacune des étapes du processus de préparation de tissus et de cellules d'origine humaine.
- (3) L'utilisation de tissus et de cellules dans des applications humaines comporte un risque de transmission de maladies et d'autres effets préjudiciables pour les receveurs. Ce risque peut être réduit au moyen d'une sélection rigoureuse des donneurs, du contrôle de chaque don et de l'application de procédures d'obtention de tissus et de cellules conformément à des règles et à des procédures établies et actualisées sur la base des meilleurs avis scientifiques disponibles. Dès lors, tous les tissus et cellules, y compris ceux qui servent de matières premières pour la fabrication de médicaments qui seront utilisés dans la Communauté, doivent satisfaire aux exigences de qualité et de sécurité établies dans la présente directive.
- (4) Les cellules reproductrices présentent, compte tenu de la nature particulière de leur application, des caractéristiques spécifiques de qualité et de sécurité qui sont prises en considération dans la présente directive.
- (5) Dans le cas d'un don de cellules reproductrices entre partenaires qui entretiennent une relation physique intime, il est justifié de demander moins d'analyses biologiques, dans la mesure où le risque encouru par le rece-

veur est moindre que dans le cas d'un don en provenance d'un tiers. Afin de minimiser le risque de contamination croisée, des analyses biologiques devront être effectuées dans le seul cas où les cellules cédées sont destinées à être transformées, cultivées ou stockées.

- (6) La présente directive est fondée sur l'expérience internationale acquise par le biais d'une vaste consultation, sur le guide du Conseil de l'Europe sur la sécurité et l'assurance de qualité des organes, des tissus et des cellules, sur la convention européenne des droits de l'homme, sur la convention du Conseil de l'Europe pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine: convention sur les droits de l'homme et la biomédecine (Oviedo, 4 avril 1997) et ses protocoles additionnels, et sur les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé. En ce qui concerne en particulier les examens biologiques supplémentaires imposés aux donneurs originaires de régions à forte incidence de maladies spécifiques ou dont les partenaires sexuels ou parents proviennent de régions à forte incidence, les États membres se référeront aux preuves scientifiques internationales existantes. La directive est conforme aux principes fondamentaux énoncés dans la charte européenne des droits fondamentaux.
- (7) Les mesures prévues par la présente directive sont conformes à l'avis du comité établi en vertu de la directive 2004/23/CE,

A ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE:

*Article premier***Définitions**

Aux fins de la présente directive, on entend par:

- a) «cellules reproductrices»: tous les tissus et cellules destinés à être utilisés à des fins de procréation assistée;
- b) «don entre partenaires»: un don de cellules reproductrices entre un homme et une femme qui déclarent entretenir une relation physique intime;
- c) «usage direct»: toute procédure en vertu de laquelle les cellules sont données et utilisées sans passer par une banque;
- d) «système de qualité»: la structure organisationnelle, les responsabilités, procédures, processus et ressources définis pour la mise en œuvre de la gestion de la qualité et incluant toutes les activités contribuant à la qualité, directement ou indirectement;

⁽¹⁾ JO L 102 du 7.4.2004, p. 48.

- e) «modes opératoires normalisés (MON)»: instructions écrites décrivant les étapes d'un processus spécifique, y compris le matériel et les méthodes utilisés et le produit final attendu;
- f) «validation» (ou «homologation» pour l'équipement ou l'environnement): apporter la preuve, documents à l'appui, qu'un processus, des MON, un équipement ou un environnement spécifiques permettront, avec un degré de certitude élevé, de fabriquer invariablement un produit conforme à ses spécifications et qualités déterminées au préalable; un processus est validé pour évaluer le fonctionnement d'un système sur la base de son efficacité par rapport à son utilisation prévue;
- g) «traçabilité»: capacité de localiser et d'identifier le tissu/la cellule à toutes les étapes du processus, depuis l'obtention jusqu'à la distribution au receveur ou la destruction, en passant par la transformation, le contrôle et le stockage; cela implique la capacité d'identifier le donneur et l'établissement de tissus ou l'installation de production qui reçoivent, transforment ou stockent les tissus/cellules, et la capacité d'identifier le(s) receveur(s) dans le ou les service(s) de soins transplantant les tissus/cellules à ce(s) dernier(s); la traçabilité couvre également la capacité de localiser et d'identifier toutes les données pertinentes concernant des produits et des matériaux entrant en contact avec ces tissus/cellules;
- h) «organisme d'obtention»: un établissement de soins, un service hospitalier ou un autre organisme qui intervient dans l'obtention de tissus et de cellules d'origine humaine et qui peut ne pas être agréé, désigné, autorisé ou titulaire d'une licence en tant qu'établissement de tissus.

Article 2

Exigences en matière d'obtention de tissus et de cellules d'origine humaine

1. À l'exception des dons entre partenaires de cellules reproductrices destinées à un usage direct, les États membres veillent à ce que l'obtention de tissus et de cellules d'origine humaine ne fasse l'objet d'un agrément, d'une désignation, d'une autorisation ou d'une licence que lorsque les exigences prévues aux paragraphes 2 à 12 sont respectées.
2. L'obtention de tissus et de cellules d'origine humaine est effectuée par des personnes qui ont terminé avec succès un programme de formation établi par une équipe clinique et qui sont spécialisées dans le prélèvement de tissus et de cellules, ou par un établissement de tissus autorisé pour l'obtention.
3. L'établissement de tissus ou l'organisme d'obtention doit avoir conclu un accord écrit avec le personnel ou les responsables des équipes cliniques chargés de la sélection des donneurs, sauf s'ils sont employés par le même établissement ou le même organisme, précisant les procédures à suivre pour garantir le respect des critères de sélection des donneurs fixés à l'annexe I.
4. L'établissement de tissus ou l'organisme d'obtention doit avoir conclu un accord écrit avec le personnel ou les responsa-

bles des équipes cliniques chargés de l'obtention des tissus/cellules, sauf s'ils sont employés par le même établissement ou le même organisme, précisant le(s) type(s) de tissu(s) et/ou de cellule(s) et/ou d'échantillon(s) pour examen qui doivent être obtenus ainsi que les protocoles à suivre.

5. Des modes opératoires normalisés (MON) s'appliquent pour la vérification:

- a) de l'identité du donneur;
- b) des renseignements relatifs au consentement ou à l'autorisation du donneur ou de sa famille;
- c) de l'évaluation des critères de sélection des donneurs, décrits à l'article 3;
- d) de l'évaluation des examens de laboratoire requis pour les donneurs, décrits à l'article 4.

Des modes opératoires normalisés doivent également être définis concernant les procédures d'obtention, de conditionnement, d'étiquetage et de transport des tissus et des cellules jusqu'à leur destination à l'établissement de tissus ou, en cas de distribution directe des tissus ou des cellules, à l'équipe clinique chargée de leur utilisation, ou encore, dans le cas d'échantillons de tissus/cellules, au laboratoire chargé d'effectuer les analyses, conformément à l'article 5 de la présente directive.

6. L'obtention s'effectue dans des installations appropriées, selon des procédures qui minimisent la contamination bactérienne ou autre des tissus et des cellules prélevés, conformément à l'article 5.

7. Le matériel et l'équipement utilisés pour l'obtention sont gérés conformément aux normes et aux spécifications établies à l'annexe IV, point 1.3, en tenant compte de la réglementation nationale et internationale applicable, des normes et des orientations régissant la stérilisation des médicaments et des dispositifs médicaux. Des instruments et des dispositifs d'obtention homologués, stériles, doivent être utilisés pour l'obtention de tissus et de cellules.

8. L'obtention de tissus et de cellules sur des donneurs vivants s'effectue dans un environnement qui garantit leur sécurité, leur santé et le respect de leur vie privée.

9. Le cas échéant, le personnel et l'équipement nécessaires pour la reconstruction du corps des donneurs décédés sont mis à disposition. La reconstruction est réalisée de manière appropriée.

10. Les procédures à suivre pour l'obtention de tissus et de cellules sont appliquées conformément aux exigences définies à l'article 5.

11. Un code d'identification unique est attribué au donneur et aux tissus ainsi qu'aux cellules prélevés, pendant l'opération d'obtention ou à l'établissement de tissus, afin de garantir une identification adéquate du donneur et la traçabilité de tout le matériel donné. Les données codifiées sont inscrites dans un registre tenu à cet effet.

12. La documentation relative au donneur est conservée conformément au point 1.4 de l'annexe IV.

Article 3

Critères de sélection applicables aux donneurs de tissus et de cellules

L'autorité compétente ou les autorités compétentes veillent à ce que les donneurs répondent aux critères de sélection établis à:

- a) l'annexe I pour les donneurs de tissus et de cellules autres que les donneurs de cellules reproductrices;
- b) l'annexe III pour les donneurs de cellules reproductrices.

Article 4

Examens de laboratoire requis pour les donneurs

1. L'autorité compétente ou les autorités compétentes s'assurent que:

- a) les donneurs de tissus et de cellules autres que les donneurs de cellules reproductrices subissent les examens biologiques prévus au point 1 de l'annexe II;
- b) les examens visés au point a) sont réalisés conformément aux exigences générales établies au point 2 de l'annexe II.

2. L'autorité compétente ou les autorités compétentes s'assurent que:

- a) les donneurs de cellules reproductrices subissent les examens biologiques prévus aux points 1, 2 et 3 de l'annexe III;
- b) les examens visés au point a) ci-dessus sont réalisés conformément aux exigences générales établies au point 4 de l'annexe III.

Article 5

Procédures pour le don et l'obtention de tissus et/ou de cellules et réception à l'établissement de tissus

L'autorité compétente ou les autorités compétentes veillent à ce que les procédures de don et d'obtention de tissus et/ou de

cellules et la réception de tissus et/ou de cellules à l'établissement de tissus respectent les exigences établies à l'annexe IV.

Article 6

Exigences pour la distribution directe de tissus et de cellules spécifiques au receveur

L'autorité compétente ou les autorités compétentes peuvent autoriser la distribution directe de tissus et de cellules spécifiques du lieu d'obtention vers un établissement de soins en vue de leur transplantation immédiate.

Article 7

Transposition

1. Les États membres mettent en vigueur les dispositions législatives, réglementaires et administratives nécessaires pour se conformer à la présente directive, au plus tard le 1^{er} novembre 2006, et en informent immédiatement la Commission. Ils lui soumettent également un tableau de corrélation entre ces dispositions et la présente directive.

Lorsque les États membres adoptent ces dispositions, celles-ci contiennent une référence à la présente directive ou sont accompagnées d'une telle référence lors de leur publication officielle. Les modalités de cette référence sont arrêtées par les États membres.

2. Les États membres communiquent à la Commission le texte des principales dispositions de droit interne qu'ils adoptent dans le domaine régi par la présente directive.

Article 8

Entrée en vigueur

La présente directive entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel de l'Union européenne*.

Article 9

Destinataires

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

Fait à Bruxelles, le 8 février 2006.

Par la Commission

Markos KYPRIANOU

Membre de la Commission

ANNEXE I

CRITÈRES DE SÉLECTION APPLICABLES AUX DONNEURS DE TISSUS ET/OU DE CELLULES (À L'EXCEPTION DES DONNEURS DE CELLULES REPRODUCTRICES) CONFORMÉMENT À L'ARTICLE 3, POINT a)

Les critères de sélection des donneurs reposent sur une analyse des risques liés à l'utilisation des cellules/tissus spécifiques. L'examen physique, l'étude des antécédents médicaux et comportementaux, les examens biologiques, l'examen post-mortem (pour les donneurs décédés) et tout examen jugé utile donneront des indications quant à l'existence de tels risques. À moins qu'une évaluation documentée du risque, réalisée avec l'assentiment de la personne responsable au sens de l'article 17 de la directive 2004/23/CE, ne le justifie, les donneurs doivent être écartés si l'un des critères suivants s'applique:

1. Donneurs décédés**1.1. Critères généraux d'exclusion**

1.1.1. La cause du décès est inconnue, sauf si l'autopsie révèle la cause du décès après l'obtention et si aucun des critères généraux d'exclusion exposés dans la présente section ne s'applique.

1.1.2. Le donneur a souffert d'une maladie dont l'étiologie est inconnue.

1.1.3. Présence ou antécédents de maladie maligne, à l'exception du carcinome basocellulaire primitif, du carcinome in situ du col utérin et de certaines tumeurs primitives du système nerveux central qui doivent être évaluées à la lumière des connaissances scientifiques. Les donneurs porteurs de maladies malignes peuvent faire l'objet d'une évaluation et être retenus pour un don de cornée, à l'exception de ceux qui sont atteints d'un rétinoblastome, d'un néoplasme hématologique ou de tumeurs malignes susceptibles d'affecter le pôle antérieur de l'œil.

1.1.4. Risque de transmission de maladies à prions. Ce risque concerne par exemple les personnes suivantes:

- a) personnes chez qui a été diagnostiquée la maladie de Creutzfeldt-Jakob ou des variantes de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ou ayant des antécédents familiaux de maladie de Creutzfeldt-Jakob non iatrogène;
- b) personnes ayant des antécédents de démence progressive d'évolution rapide ou de maladies neurologiques dégénératives, y compris celles qui sont d'origine inconnue;
- c) personnes ayant reçu des hormones issues de l'hypophyse humaine (hormones de croissance, par exemple), des greffes de cornée, de sclère et de dure-mère, et personnes ayant subi une intervention neurochirurgicale non documentée (pour laquelle on a peut-être utilisé de la dure-mère);

En ce qui concerne les variantes de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, d'autres mesures de précaution peuvent être recommandées.

1.1.5. Une infection systémique qui n'est pas contrôlée au moment du don, y compris les maladies bactériennes, les infections virales, fongiques ou parasitaires généralisées, ou une infection locale significative des tissus et des cellules à donner. Les donneurs atteints de septicémie bactérienne peuvent faire l'objet d'une évaluation et être pris en considération pour un don d'œil, mais uniquement dans le cas où les cornées sont destinées à être stockées par organoculture, afin de permettre la détection de toute contamination bactérienne du tissu.

1.1.6. Antécédents, preuves cliniques ou résultats positifs confirmés d'examens de laboratoire établissant un risque de transmission du VIH, de l'hépatite B chronique ou aiguë (sauf dans le cas des personnes dont l'état immunitaire est avéré), de l'hépatite C ou du HTLV I/II, ou la présence avérée de facteurs de risque pour ces infections.

1.1.7. Antécédents de maladie auto-immunitaire chronique systémique qui pourrait nuire à la qualité du tissu à donner.

1.1.8. Des indications selon lesquelles les résultats des examens effectués sur les échantillons de sang du donneur seront invalidés, en raison:

- a) de l'apparition d'une hémodilution, conformément aux spécifications de l'annexe II, point 2, dans le cas où l'on ne dispose pas d'un échantillon prélevé avant transfusion; ou
- b) d'un traitement à base d'agents immunosuppresseurs.

- 1.1.9. Éléments attestant de la présence de tout autre facteur de risque pour les maladies transmissibles sur la base d'une évaluation des risques, en tenant compte des voyages effectués par le donneur, de son exposition aux risques et de la présence de maladies infectieuses locales.
- 1.1.10. Présence sur le corps du donneur de signes physiques impliquant un risque de maladie transmissible tel qu'il est décrit à l'annexe IV, point 1.2.3.
- 1.1.11. Ingestion d'une substance ou exposition à une substance (comme le cyanure, le plomb, le mercure, l'or) susceptible d'être transmise au receveur dans des doses qui risquent de nuire à sa santé.
- 1.1.12. Antécédents de vaccination récente au moyen d'un virus atténué vivant lorsqu'un risque de transmission existe.
- 1.1.13. Transplantation de xénogreffes.
- 1.2. *Critères d'exclusion supplémentaires lorsque les donneurs sont des enfants décédés*
- 1.2.1. Aucun enfant né d'une mère infectée par le VIH ou qui remplit l'un des critères d'exclusion visés au point 1.1 ne peut être considéré comme donneur tant que le risque de transmission de l'infection n'est pas définitivement écarté.
 - a) Aucun enfant de moins de dix-huit mois né d'une mère infectée par le VIH, l'hépatite B, l'hépatite C ou le HTLV, chez qui le risque d'une telle infection existe, et qui a été allaité par sa mère au cours des douze derniers mois, ne peut être considéré comme donneur quels que soient les résultats des examens analytiques.
 - b) Tout enfant né d'une mère infectée par le VIH, l'hépatite B, l'hépatite C ou une infection HTLV ou chez qui le risque d'une telle infection existe, qui n'a pas été allaité par sa mère au cours des douze derniers mois et dont les examens analytiques, les examens médicaux et l'étude des antécédents médicaux ne permettent pas de conclure à une infection par le VIH, l'hépatite B ou C ou le HTLV, peut être considéré comme donneur.

2. **Donneurs vivants**

- 2.1. *Donneur vivant en cas d'usage autologue*
- 2.1.1. Si les tissus ou cellules prélevés doivent être stockés ou cultivés, il y a lieu d'effectuer les mêmes examens biologiques que pour un donneur vivant en cas d'usage allogénique. Des résultats positifs n'empêcheront pas nécessairement de stocker, de transformer et de réimplanter les tissus ou cellules ou tout produit dérivé de ces tissus ou cellules, pour autant que des installations de stockage isolé appropriées permettent d'exclure le risque de contamination croisée d'autres greffes et/ou le risque de contamination par des agents adventices et/ou le risque de confusion.
- 2.2. *Donneur vivant en cas d'usage allogénique*
- 2.2.1. En cas d'usage allogénique, les donneurs vivants doivent être sélectionnés en fonction de leur état de santé et de leurs antécédents médicaux, sur la base d'un questionnaire et d'une entrevue du donneur avec un professionnel des soins de santé qualifié et formé, conformément au point 2.2.2. Cette évaluation doit porter sur tous les facteurs susceptibles de contribuer à identifier et à écarter les personnes chez qui un don pourrait comporter un risque pour la santé des autres, notamment la possibilité de transmission de maladies, ou pour leur propre santé. Quel que soit le don, le processus d'obtention ne peut interférer ou compromettre la santé du donneur ou le traitement qui lui est administré. Dans le cas d'un don de sang de cordon ou de membrane amniotique, cette condition s'applique à la fois à la mère et au bébé.
- 2.2.2. Les critères de sélection des donneurs vivants en cas d'usage allogénique doivent être établis et consignés par écrit par l'établissement de tissus (et par le clinicien chargé de la transplantation en cas de distribution directe au receveur) en fonction des tissus ou des cellules spécifiques à donner, de l'état physique du donneur, de ses antécédents médicaux et personnels, des résultats des analyses cliniques et des examens de laboratoire destinés à déterminer son état de santé.
- 2.2.3. Les critères d'exclusion à respecter sont les mêmes que pour les donneurs décédés, à l'exception du point 1.1.1. D'autres critères d'exclusion spécifiques devront peut-être être ajoutés, en fonction du tissu ou de la cellule à donner, notamment:
 - a) la grossesse (à l'exception des donneurs de cellules sanguines du cordon et de membrane amniotique et des donneurs collatéraux de progéniteurs hématopoïétiques);
 - b) l'allaitement;
 - c) dans le cas des progéniteurs hématopoïétiques, le risque de transmission de conditions héréditaires.

ANNEXE II

EXAMENS DE LABORATOIRE REQUIS POUR LES DONNEURS (À L'EXCEPTION DES DONNEURS DE CELLULES REPRODUCTRICES) CONFORMÉMENT À L'ARTICLE 4, PARAGRAPHE 1**1. Examens biologiques requis pour les donneurs**

1.1. Tous les donneurs doivent au minimum subir les examens biologiques suivants:

VIH 1 et 2	Anti-VIH-1,2
Hépatite B	HbsAg Anti HBc
Hépatite C	Anti-HCV-Ab
Syphilis	voir 1.4 (ci-dessous)

1.2. L'examen concernant l'anticorps HTLV-I doit être effectué chez tous les donneurs vivant dans des régions à forte incidence ou provenant de ces régions ou dont les partenaires sexuels ou les parents proviennent de ces régions.

1.3. Lorsque l'anti-HBc est positif et que le HbsAg est négatif, d'autres examens doivent être effectués sur la base d'une évaluation du risque en vue de déterminer l'admissibilité du donneur pour un usage clinique.

1.4. Des examens effectués selon un algorithme validé doivent exclure la présence d'infection active à *Treponema pallidum*. Un test non réactif, spécifique ou non, permet d'utiliser les tissus et cellules. Lorsqu'un test non spécifique est effectué, un résultat réactif n'empêche pas l'obtention ou l'utilisation des tissus ou des cellules pour autant qu'un test de confirmation spécifique à *Treponema* ne produise pas de résultat réactif. Un donneur chez qui l'échantillon est réactif à l'examen spécifique à *Treponema* doit faire l'objet d'une évaluation rigoureuse du risque afin de déterminer son admissibilité pour un usage clinique.

1.5. Dans certaines circonstances, des examens supplémentaires doivent être effectués en fonction des antécédents du donneur et des caractéristiques des tissus ou des cellules donnés (par exemple RhD, HLA, malaria, CMV, toxoplasme, EBV, *Trypanosoma cruzi*).

1.6. Pour les donneurs en cas d'usage autologue, l'annexe 1, point 2.1.1, s'applique.

2. Conditions générales à remplir pour déterminer les marqueurs biologiques

2.1. Les examens doivent être effectués par un laboratoire homologué ayant reçu l'autorisation de l'autorité compétente de l'État membre, en utilisant des dispositifs d'examen portant le label CE, le cas échéant. Le type d'examen effectué doit être validé à cette fin sur la base des connaissances scientifiques actuelles.

2.2. Les examens biologiques seront effectués sur le sérum ou le plasma du donneur; ils ne doivent pas être réalisés sur d'autres fluides ou sécrétions tels que l'humeur aqueuse ou vitrée, sauf si cela se justifie cliniquement, auquel cas un examen validé pour un tel fluide doit être effectué.

2.3. Lorsque des donneurs potentiels ont perdu du sang et ont récemment reçu du sang de donneur, des composants du sang, des colloïdes ou des cristalloïdes, les examens effectués sur le sang risquent de ne pas être valables en raison de l'hémodilution de l'échantillon. Un algorithme doit être utilisé pour évaluer le degré d'hémodilution dans les circonstances suivantes:

a) **prélèvement d'un échantillon de sang ante-mortem:** si du sang, des composants du sang et/ou des colloïdes ont été administrés en perfusion au cours des quarante-huit heures qui ont précédé le prélèvement d'un échantillon de sang, ou si des cristalloïdes ont été administrés par perfusion dans l'heure qui a précédé le prélèvement d'un échantillon;

b) **prélèvement d'un échantillon de sang post-mortem:** si du sang, des composants sanguins et/ou des colloïdes ont été administrés par perfusion dans les quarante-huit heures qui ont précédé le décès, ou si des cristalloïdes ont été administrés par perfusion dans l'heure qui a précédé le décès.

Les établissements de tissus ne peuvent accepter des tissus et des cellules de donneurs présentant une dilution du plasma de plus de 50 % que si les procédures d'examen utilisées sont validées pour un tel plasma ou si l'on dispose d'un échantillon prélevé avant la transfusion.

- 2.4. Dans le cas d'un donneur décédé, les échantillons de sang doivent avoir été prélevés juste avant le décès ou, si ce n'est pas possible, le prélèvement doit être effectué dans les plus brefs délais après le décès et, en tout état de cause, dans les 24 heures suivant le décès.
- 2.5. a) Dans le cas de donneurs vivants (à l'exception des donneurs de cellules souches de moelle osseuse et de cellules souches de sang périphérique à usage allogénique, pour des raisons pratiques), les échantillons de sang doivent être prélevés au moment du don ou, si ce n'est pas possible, dans les sept jours qui suivent le don (il s'agit de «l'échantillon prélevé au moment du don»).
- b) Lorsque les tissus et les cellules provenant de donneurs vivants et à usage allogénique peuvent être stockés durant de longues périodes, il y a lieu de recommencer la prise d'échantillon et les examens après une période de cent quatre-vingts jours. En cas de répétitions des examens, l'échantillon prélevé au moment du don peut être collecté dans les trente jours qui précèdent le don et dans les sept jours qui suivent le don.
- c) Lorsque les tissus et les cellules provenant de donneurs vivants et à usage allogénique ne peuvent être stockés durant de longues périodes et qu'une nouvelle prise d'échantillon n'est donc pas possible, le paragraphe 2.5. a) ci-dessus s'applique.
- 2.6. Si, dans le cas d'un donneur vivant (à l'exception des donneurs de cellules souches de moelle osseuse et de cellules souches de sang périphérique), «l'échantillon prélevé au moment du don», tel que défini au paragraphe 2.5. a) ci-dessus, fait également l'objet d'un examen selon la technique d'amplification de l'acide nucléique pour le VIH, le HBV et le HCV, il n'est pas nécessaire de recommencer les examens. Il en est de même lorsque la transformation comporte une étape d'inactivation validée pour les virus concernés.
- 2.7. Dans le cas de la collecte de cellules souches de moelle osseuse et de sang périphérique, les échantillons sanguins doivent être prélevés, en vue de leur analyse, dans les trente jours qui précèdent le don.
- 2.8. Dans le cas de donneurs nouveau-nés, les tests biologiques peuvent être effectués sur la mère du donneur afin d'éviter à l'enfant des interventions médicales inutiles.
-

ANNEXE III

CRITÈRES DE SÉLECTION ET EXAMENS DE LABORATOIRE REQUIS POUR LES DONNEURS DE CELLULES REPRODUCTRICES CONFORMÉMENT À L'ARTICLE 3, POINT b) ET À L'ARTICLE 4, PARAGRAPHE 2**1. Don entre partenaires pour un usage direct**

Les critères de sélection des donneurs et les analyses en laboratoire ne s'appliquent pas dans le cas d'un don de cellules reproductrices entre partenaires pour un usage direct.

2. Don entre partenaires (autre que pour un usage direct)

Les cellules reproductrices qui sont transformées et/ou stockées et les cellules reproductrices qui donneront lieu à la cryoconservation d'embryons doivent respecter les critères suivants:

- 2.1. Le clinicien responsable du donneur doit déterminer et mettre par écrit, sur la 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 examens biologiques suivants doivent être effectués pour évaluer le risque de contamination croisée:

VIH 1 et 2	Anti-VIH-1,2
Hépatite B	HBsAg Anti-HBc
Hépatite C	Anti-HCV-Ab

En cas de sperme traité en vue d'une insémination intra-utérine, non destiné à être conservé, et si l'établissement de tissus 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 examens biologiques peuvent ne pas s'imposer.

- 2.3. Si les résultats des examens 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 examens concernant les anticorps HTLV-I doivent être réalisés dans le cas de donneurs vivant dans des régions à forte incidence ou originaires de ces régions, ou dont les partenaires sexuels ou les parents sont originaires de ces régions.
- 2.5. Dans certaines circonstances, des examens supplémentaires doivent être effectués en fonction des voyages effectués par le donneur, de son exposition aux risques et des caractéristiques des tissus ou des cellules donnés (par exemple Rh D, malaria, CMV, *T. cruzi*).
- 2.6. Des résultats positifs n'excluent pas nécessairement le don entre partenaires, conformément aux dispositions nationales.

3. Dons autres que les dons entre partenaires

En dehors des dons entre partenaires, l'utilisation de cellules reproductrices 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. Cette évaluation doit porter sur tous les facteurs qui peuvent contribuer à identifier et à exclure les personnes chez qui un don pourrait présenter un risque pour 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 II, point 1.1, doivent être négatifs. De plus, les tests au 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 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 tissus ou des cellules donnés (par exemple RhD, malaria, CMV, *T. cruzi*).
- 3.5. Pour les donneurs autologues, les dispositions de l'annexe I, point 2.1.1 sont applicables.
- 3.6. Le dépistage génétique des gènes récessifs autosomiques prévalents dans le contexte ethnique du donneur selon les connaissances scientifiques internationales et l'évaluation du risque de transmission des facteurs héréditaires présents dans la famille doivent être effectués avec l'accord du donneur. Des informations complètes doivent être fournies, conformément aux dispositions en vigueur dans les États membres. Des informations complètes sur le risque associé et sur les mesures prises pour le réduire doivent être communiquées et expliquées clairement au receveur.

4. Conditions générales à respecter pour déterminer les marqueurs biologiques

- 4.1. Les examens doivent être effectués conformément à l'annexe II, points 2.1 et 2.2.
 - 4.2. Les échantillons de sang doivent être prélevés lors du don.
 - 4.3. 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. 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.
-

ANNEXE IV

PROCÉDURES DE DON ET D'OBTENTION DE CELLULES ET/OU DE TISSUS ET RÉCEPTION À L'ÉTABLISSEMENT DE TISSUS CONFORMÉMENT À L'ARTICLE 5**1. Procédures de don et d'obtention****1.1. Consentement et identification du donneur**

1.1.1. Préalablement à l'obtention des tissus et des cellules, une personne autorisée doit confirmer et consigner par écrit:

- (a) que le consentement pour l'obtention a été donné conformément à l'article 13 de la directive 2004/23/CE; et
- (b) comment et par qui le donneur a été identifié d'une manière fiable.

1.1.2. Dans le cas de donneurs vivants, le professionnel de la santé chargé de recueillir les antécédents médicaux doit s'assurer:

- (a) que le donneur a compris les informations données;
- (b) que le donneur a eu la possibilité de poser des questions et qu'il a reçu des réponses satisfaisantes;
- (c) que le donneur a confirmé que toutes les informations fournies étaient exactes à sa connaissance.

1.2. Évaluation du donneur (ce point ne s'applique pas aux dons de cellules reproductrices entre partenaires ni aux donneurs en cas d'usage autologue)

1.2.1. Une personne autorisée doit recueillir et consigner les informations relatives aux antécédents médicaux et comportementaux du donneur conformément aux exigences décrites au point 1.4.

1.2.2. Pour réunir les informations appropriées, il y a lieu de recourir à plusieurs moyens, dont au moins une entrevue avec le donneur, dans le cas de donneurs vivants, ainsi que les éléments suivants, s'il y a lieu:

- (a) le dossier médical du donneur;
- (b) une entrevue avec une personne qui a bien connu le donneur, dans le cas de donneurs décédés;
- (c) une entrevue avec le médecin traitant;
- (d) une entrevue avec le médecin généraliste;
- (e) le rapport d'autopsie.

1.2.3. En outre, dans le cas d'un donneur décédé, et dans le cas d'un donneur vivant lorsque cela se justifie, un examen physique du corps doit être effectué afin de détecter tous les signes qui pourraient suffire à exclure le donneur, ou qui doivent être évalués à la lumière des antécédents médicaux et personnels du donneur.

1.2.4. L'ensemble des informations relatives au donneur doit être examiné et évalué puis signé par un professionnel des soins de santé qualifié.

1.3. Procédures d'obtention de tissus et de cellules

1.3.1. Les procédures d'obtention doivent être appropriées en fonction du type de donneur et du type de tissus/cellules donnés. Des procédures doivent être mises en place pour garantir la sécurité des donneurs vivants.

1.3.2. Les procédures d'obtention doivent préserver les caractéristiques des tissus/cellules qui sont nécessaires pour leur usage clinique final et minimisent par ailleurs le risque de contamination microbiologique durant le processus, en particulier lorsque les tissus et cellules ne peuvent être stérilisés ultérieurement.

1.3.3. Dans le cas d'un donneur décédé, le champ d'accès doit être restreint. Un espace stérile doit être aménagé au moyen de champs opératoires stériles. Le personnel chargé de l'obtention doit être habillé comme il se doit pour ce type d'obtention. Cela consistera généralement à se brosser de manière appropriée, à porter des vêtements stériles et des gants stériles, des écrans et des masques de protection.

- 1.3.4. Dans le cas d'un donneur décédé, le lieu de prélèvement doit être indiqué par écrit et l'intervalle entre le décès et le prélèvement doit être précisé afin d'assurer que les caractéristiques biologiques et/ou physiques requises des tissus/cellules sont préservées.
 - 1.3.5. Après avoir prélevé les tissus et cellules sur le corps d'un donneur décédé, il y a lieu de procéder à la restauration du corps afin de lui rendre au maximum son apparence anatomique d'origine.
 - 1.3.6. Tout incident indésirable survenu durant l'obtention et qui a porté ou aurait pu porter préjudice à un donneur vivant, et les résultats de toute investigation menée afin d'en déterminer la cause doivent être consignés et examinés.
 - 1.3.7. Des politiques et des procédures doivent être mises en place en vue de minimiser le risque de contamination des tissus ou des cellules par du personnel susceptible d'être infecté par des maladies transmissibles.
 - 1.3.8. Des instruments et des dispositifs stériles doivent être utilisés pour l'obtention de tissus et de cellules. Les instruments et dispositifs doivent être de bonne qualité, validés ou certifiés expressément et entretenus régulièrement en vue de l'obtention de tissus et de cellules.
 - 1.3.9. Lorsque des instruments réutilisables doivent être employés, une procédure validée de nettoyage et de stérilisation doit être mise en place pour la destruction des agents infectieux.
 - 1.3.10. Dans la mesure du possible, seuls des dispositifs médicaux marqués CE doivent être utilisés, et l'ensemble du personnel doit avoir reçu une formation appropriée concernant le maniement de ces dispositifs.
- 1.4. *Documentation relative au donneur*
- 1.4.1. Un dossier doit être établi pour chaque donneur, contenant:
 - (a) l'identification du donneur (nom, prénom et date de naissance — si une mère et un enfant interviennent dans le don, les nom et date de naissance de la mère ainsi que le nom de l'enfant, s'il est connu, et sa date de naissance);
 - (b) l'âge, le sexe, les antécédents médicaux et personnels (les informations recueillies doivent être suffisantes pour pouvoir appliquer les critères d'exclusion le cas échéant);
 - (c) le résultat de l'examen du corps, le cas échéant;
 - (d) la formule d'hémodilution, le cas échéant;
 - (e) le formulaire de consentement/d'autorisation, le cas échéant;
 - (f) les données cliniques, les résultats des examens de laboratoire et les résultats d'autres examens effectués;
 - (g) si une autopsie a été pratiquée, les résultats doivent être portés au dossier (pour les tissus et les cellules qui ne peuvent être stockés pendant de longues périodes, un rapport d'autopsie verbal préliminaire doit être enregistré);
 - (h) dans le cas des donneurs de cellules progénitrices hématopoïétiques, la compatibilité entre le donneur et le receveur choisi doit être documentée. Dans le cas de dons en faveur de personnes qui ne sont pas génétiquement liées au donneur, lorsque l'organisation responsable de l'obtention dispose d'un accès limité aux données relatives au receveur, l'organisation chargée de la transplantation doit recevoir les informations relatives au donneur permettant de confirmer la compatibilité.
 - 1.4.2. L'organisation qui procède à l'obtention doit établir un rapport d'obtention et le transmettre à l'établissement de tissus. Ce rapport doit contenir au minimum:
 - (a) l'identification, le nom et l'adresse de l'établissement de tissus destinataire;
 - (b) les données relatives à l'identification du donneur (indiquant notamment comment et par qui le donneur a été identifié);
 - (c) la description et l'identification des tissus et des cellules prélevés (y compris des échantillons à des fins d'examen);
 - (d) l'identification de la personne responsable de l'obtention, y compris sa signature;
 - (e) la date, l'heure (le cas échéant, les heures de début et de fin), le lieu d'obtention et la procédure (MON) utilisée, y compris tout incident survenu; le cas échéant, les conditions environnementales régnant dans l'installation où a lieu l'obtention (description de l'espace physique dans lequel l'obtention a eu lieu);

(f) dans le cas de donneurs décédés, conditions dans lesquelles le corps est conservé: réfrigéré (ou non), heure de début et de fin de la réfrigération;

(g) identification/numéros de lot des réactifs et des solutions utilisées pour le transport.

Le rapport doit également mentionner, dans la mesure du possible, la date et l'heure du décès.

Lorsque le sperme est obtenu à domicile, le rapport d'obtention doit le préciser et ne contenir que:

(a) le nom et l'adresse de l'établissement de tissus destinataire;

(b) l'identification du donneur.

La date et l'heure de l'obtention peuvent être mentionnées, le cas échéant.

1.4.3. Toutes les données enregistrées doivent être claires et lisibles, protégées contre toute modification non autorisée, aisément consultables en l'état durant la période de conservation spécifiée conformément à la législation en matière de protection des données.

1.4.4. Les données relatives aux donneurs et nécessaires pour une traçabilité totale doivent être conservées au minimum trente ans après l'utilisation clinique ou la date d'expiration, dans des archives appropriées acceptables pour l'autorité compétente.

1.5. *Conditionnement*

1.5.1. Après l'obtention, tous les tissus et cellules prélevés doivent être conditionnés de manière à minimiser le risque de contamination et doivent être stockés à des températures qui préservent les caractéristiques nécessaires des tissus et/ou cellules et leur fonction biologique. Le conditionnement doit également empêcher la contamination des personnes chargées du conditionnement et du transport des tissus et des cellules.

1.5.2. Les cellules/tissus conditionnés doivent être expédiés dans un conteneur approprié pour le transport de matériaux biologiques, qui garantit la sécurité et préserve la qualité des tissus ou des cellules transportés.

1.5.3. Tout échantillon de tissu ou de sang accompagnant les tissus ou cellules et prélevé à des fins d'examen doit être correctement étiqueté afin de pouvoir identifier le donneur et comporter des indications mentionnant le lieu et le moment auxquels l'échantillon a été prélevé.

1.6. *Étiquetage des tissus/cellules obtenus*

Lors de l'obtention, chaque colis contenant des tissus et des cellules doit être étiqueté. Le premier conteneur utilisé pour le conditionnement des tissus/cellules doit mentionner l'identification ou le code du don ainsi que le type de tissu et de cellules. Si la taille du colis le permet, il y a également lieu d'y faire figurer les informations suivantes:

(a) date (et si possible heure) du don;

(b) mises en garde;

(c) nature de tout additif éventuel (pour autant qu'un additif ait été utilisé);

(d) en cas d'usage autologue, l'étiquette doit indiquer: «Pour usage autologue uniquement»;

(e) en cas de don destiné à un receveur déterminé, l'étiquette doit identifier le receveur désigné.

Si l'une des informations prévues aux points (a) à (e) ci-dessus ne peut être mentionnée sur le premier conteneur, elle doit être indiquée sur une feuille distincte accompagnant le premier conteneur.

1.7. *Étiquetage du conteneur utilisé pour le transport*

Lorsque les tissus/cellules sont expédiés par un intermédiaire, chaque conteneur utilisé pour le transport doit comporter au minimum les informations suivantes:

(a) les mentions «TISSUS ET CELLULES» et «FRAGILE»;

(b) l'identification de l'établissement à partir duquel le colis est expédié (adresse et numéro de téléphone) et d'une personne de contact en cas de problème;

(c) l'identification de l'établissement de tissus destinataire (adresse et numéro de téléphone) et de la personne à contacter pour prendre livraison du conteneur;

- (d) la date et l'heure de départ;
- (e) des spécifications concernant les conditions de transport afin de garantir la qualité et la sécurité des tissus et des cellules;
- (f) pour tous les produits cellulaires, il convient d'ajouter la mention «NE PAS IRRADIER»; et
- (g) lorsqu'il s'avère qu'un produit est positif pour un marqueur de maladie infectieuse, il y a lieu d'ajouter la mention «RISQUE BIOLOGIQUE»;
- (h) dans le cas de donneurs autologues, il y a lieu d'ajouter la mention «POUR USAGE AUTOLOGUE UNIQUEMENT»;
- (i) des spécifications concernant les conditions de stockage (comme la mention «NE PAS CONGELER»).

2. Réception des tissus/cellules à l'établissement de tissus

- 2.1. Lorsque les tissus/cellules prélevés arrivent à l'établissement de tissus, il y a lieu de vérifier et d'établir par écrit que les modalités d'expédition, y compris les conditions de transport, le conditionnement, l'étiquetage et la documentation ainsi que les échantillons qui les accompagnent, satisfont aux exigences imposées par la présente annexe et aux spécifications de l'établissement destinataire.
 - 2.2. Chaque établissement est tenu de veiller à ce que les tissus et cellules reçus restent en quarantaine jusqu'à ce que l'on ait inspecté ou vérifié d'une autre manière que ces tissus et cellules ainsi que les documents qui les accompagnent sont conformes aux exigences. L'examen des informations pertinentes relatives au donneur et à l'obtention ainsi qu'à l'acceptation du don doivent être effectués par des personnes désignées/autorisées.
 - 2.3. Chaque établissement de tissus doit appliquer une politique et des prescriptions techniques consignées par écrit pour la vérification de chaque lot de tissus et de cellules, y compris des échantillons. Il s'agit notamment des exigences techniques et d'autres critères que l'établissement de tissus considère essentiels pour conserver une qualité acceptable. L'établissement de tissus doit appliquer des procédures établies par écrit pour la gestion et la mise en isolement des livraisons non conformes ou pour lesquelles les résultats des analyses sont incomplets afin d'éviter tout risque de contamination d'autres tissus et cellules transformés, conservés ou stockés.
 - 2.4. Les données qui doivent être consignées par l'établissement de tissus (à l'exception des données concernant les donneurs de cellules reproductrices destinées à un don entre partenaires) concernent:
 - (a) le consentement/l'autorisation; notamment l'usage (les usages) qui peut (peuvent) être fait(s) des tissus et cellules (c'est-à-dire soit usage thérapeutique soit recherche, ou à la fois usage thérapeutique et recherche) et toute instruction spécifique pour la destruction des cellules ou des tissus qui n'auraient pas été utilisés aux fins pour lesquelles le consentement avait été donné;
 - (b) toutes les informations requises concernant l'obtention et les antécédents du donneur, telles qu'elles sont décrites au point consacré à la documentation relative au donneur;
 - (c) les résultats de l'examen physique, des analyses de laboratoire et d'autres examens (comme le rapport d'autopsie, si un tel rapport est utilisé, conformément à la section 1.2.2.);
 - (d) dans le cas de donneurs allogéniques, l'analyse dûment documentée de l'évaluation complète du donneur sur la base des critères de sélection, par une personne autorisée et formée;
 - (e) dans le cas de cultures cellulaires destinées à un usage autologue, des informations relatives à la possibilité d'allergies médicamenteuses (aux antibiotiques, par exemple) du receveur.
 - 2.5. Dans le cas de cellules reproductrices destinées à un don entre partenaires, les données qui doivent être consignées par l'établissement de tissus concernent notamment:
 - (a) le consentement; notamment les fins auxquelles les tissus et cellules peuvent être utilisés (à des fins de reproduction uniquement et/ou pour la recherche) et toute instruction spécifique pour la destruction des tissus ou des cellules qui n'auraient pas été utilisés aux fins pour lesquelles le consentement avait été donné;
 - (b) l'identification et les caractéristiques du donneur: type de donneur, âge, sexe, présence de facteurs de risque dans le cas d'un donneur décédé, cause du décès;
 - (c) l'identification du partenaire;
 - (d) le lieu d'obtention;
 - (e) les tissus et cellules prélevés et leurs caractéristiques.
-