

4 AVRIL 1996. - Arrêté royal <relatif> <au> <prélèvement>, à la préparation, à la <conservation> et à la délivrance du sang et des dérivés du sang d'origine humaine.

(NOTE : Consultation des versions antérieures à partir du 16-10-1997 et mise à jour au 24-10-2003).

ALBERT II, Roi des Belges,

A tous, présents et à venir, Salut.

Vu la loi du 5 juillet 1994 relative au ≤sang≥ et aux dérivés du ≤sang≥ d'origine humaine, notamment les articles 2, alinéa 1er, 4, alinéa 1er, 19 et 21, § 1er et § 2;

Vu l'avis du Conseil d'Etat;

Sur la proposition de Notre Ministre de la Santé publique et des Pensions,

Nous avons arrêté et arrêtons :

CHAPITRE I. - Dispositions générales.

Article 1. Pour l'application du présent arrêté, on entend par :

1° un établissement : un organisme doté de la personnalité juridique qui organise le prélèvement, la préparation, la ≤conservation≥ et la distribution de sang et de dérivés du sang d'origine humaine, et qui est ou non organisé en un ou plusieurs centres;

2° un centre : une section d'un établissement, qui, en fonction d'un territoire déterminé, exécute en totalité ou en partie les activités d'un établissement;

3° le territoire : l'aire géographique dans laquelle un établissement ou un centre pratique de manière habituelle le recrutement des donneurs, les prélèvements et la délivrance du sang ou des dérivés sanguins;

4° transfusion autologue programmée : le prélèvement de sang effectué sur une personne en vue de son utilisation lors d'une intervention programmée pratiquée sur cette même personne;

5° le Ministre : le Ministre qui a la Santé publique dans ses attributions.

CHAPITRE II. - Modalités de l'agrément des établissements et des centres.

Art. 2. § 1er. L'établissement et, le cas échéant, chacun des centres qui en dépend doivent être agréés séparément pour les missions qu'ils remplissent.

§ 2. L'établissement qui désire obtenir l'agrément soit pour lui-même, soit pour un centre qui dépend de lui, adresse à cet effet par lettre recommandée au Ministre une demande accompagnée d'un mémoire justifiant la réalisation des conditions d'agrément prévues à l'article 3.

§ 3. Le médecin-inspecteur d'hygiène du ressort ou un médecin-fonctionnaire du service de l'art de guérir du Ministère de la Santé publique procède à une enquête et à la vérification des critères mentionnés dans l'article 3 et fait rapport au Ministre.

§ 4. Lorsqu'il est satisfait aux conditions prévues à l'article 3, l'agrément est accordé par le Ministre pour une période déterminée, et au maximum pour cinq ans. L'agrément peut être retiré à tout moment si les dispositions du présent arrêté ne sont pas respectées.

§ 5. Les personnes visées au § 3 peuvent à tout moment prélever des échantillons, selon les règles communément admises, et faire procéder à des analyses auprès du laboratoire de l'(Institut scientifique de Santé publique). <AR 2003-07-11/83, art. 1, 002; En vigueur : 29-09-2003 et confirmé par AR 2003-09-28/43, art. 1, 003; En vigueur : 03-11-2003>

§ 6. L'arrêté de refus ou de retrait d'agrément est notifié à l'établissement.

§ 7. (L'Etablissement ou le Centre peut introduire un recours contre un refus ou un retrait d'agrément, par lettre recommandée auprès du Ministre. Le Ministre transmet alors le dossier

au Conseil supérieur d'Hygiène pour avis.

Le recours contre un refus d'agrément n'a pas pour effet de faire bénéficier d'un agrément provisoire durant la procédure de recours.

Le recours contre un retrait d'agrément n'a pas pour effet de suspendre l'effet de la décision de retrait durant la procédure de recours.

Le recours auprès du Ministre doit être introduit dans un délai de 30 jours à compter de la notification de la décision de refus ou de retrait d'agrément.) <AM 2003-09-28/43, art. 1, 003; En vigueur : 03-11-2003>

Art. 3. § 1er. Pour obtenir et conserver l'agrément, l'établissement doit :

1° disposer en nombre suffisant de personnel qualifié pour effectuer l'ensemble de ses missions;

2° fonctionner sous la direction effective d'un médecin spécialiste en biologie clinique, agréé depuis cinq ans au moins, associé à la direction d'un centre de transfusion et possédant la pratique de la médecine transfusionnelle;

3° disposer des services d'un pharmacien responsable du contrôle, du matériel et des produits destinés au prélèvement, la préparation, la ≤conservation≥ et la distribution de sang et des dérivés du sang d'origine humaine;

4° disposer au moins d'un laboratoire propre procédant aux analyses prévues conformément aux critères de qualité en vigueur;

5° disposer d'un médecin qualifié pour assurer la mise en place et le suivi d'un programme d'assurance de qualité;

6° disposer de locaux et d'équipements exclusivement réservés à la préparation, à la ≤conservation≥ du sang ou de ses dérivés;

7° disposer de locaux et du matériel nécessaires à l'accueil, à l'interrogatoire, l'examen, au prélèvement et au repos des donneurs et des patients se présentant dans le cadre d'une transfusion autologue programmée;

8° souscrire une assurance couvrant les risques encourus par les donneurs au cours, à la suite, ou à l'occasion de prélèvements, quelle qu'en soit l'origine.

Cette assurance doit également couvrir, les risques de tous accidents pouvant survenir dans le chef de tiers du fait des donneurs durant la présence de ces derniers au lieu de prélèvement;

9° fournir au Ministre les renseignements devant lui permettre de fixer le prix des différentes substances thérapeutiques sanguines d'origine humaine;

10° fournir au Ministre les renseignements permettant d'évaluer dans quelle mesure l'établissement a satisfait à son obligation de contribuer à couvrir les besoins en sang et en dérivés sanguins.

§ 2. Pour obtenir et conserver l'agrément, le centre doit au moins :

1° disposer en nombre suffisant de personnel qualifié pour effectuer l'ensemble de ses missions;

2° disposer d'un médecin spécialiste en biologie clinique;

3° disposer des services d'un pharmacien responsable du contrôle, du matériel et des produits destinés au prélèvement, la préparation, la ≤conservation≥ et la distribution de sang et des dérivés du sang d'origine humaine;

4° disposer de locaux et d'équipements exclusivement réservés à la préparation, à la ≤conservation≥ du sang ou de ses dérivés;

5° disposer de locaux et du matériel nécessaires à l'accueil, à l'interrogatoire, l'examen, au prélèvement et au repos des donneurs et des patients se présentant dans le cadre d'une transfusion autologue programmée;

6° souscrire une assurance couvrant les risques encourus par les donneurs au cours, à la suite, ou à l'occasion de prélèvements, quelle qu'en soit l'origine.

Cette assurance doit également couvrir, les risques de tous accidents pouvant survenir dans le chef de tiers du fait des donneurs durant la présence de ces derniers au lieu de prélèvement.

CHAPITRE III - Obligations de l'établissement et des centres.

Section 1. - Obligations générales de l'établissement et de ses centres.

Art. 4. Un établissement et ses centres doivent :

1° contribuer à couvrir les besoins en sang et en dérivés sanguins en assurant le prélèvement, la préparation, la conservation et la distribution de sang et de dérivés du sang, conformément aux dispositions de la loi du 5 juillet 1994 relative au sang et aux dérivés du sang d'origine humaine;

2° mettre en oeuvre un contrôle de la qualité des produits prélevés, conservés et délivrés et employer tous les moyens nécessaires à la prévention des affections transmissibles par le sang ou ses dérivés;

3° donner suite aux demandes introduites par les médecins et les établissements de soins;

4° assurer les prélèvements nécessaires à la transfusion autologue programmée;

5° participer à la collecte du plasma nécessaire à la production de dérivés stables.

Pour ce faire, le Ministre détermine annuellement le volume minimal de plasma, qui doit être prélevé par centre, comme un pourcentage du volume de globules rouges prélevé par ce centre pour satisfaire au besoin en globules rouges.

(La convention conclue avec un médecin ou un établissement de soins à la suite d'une demande visée à l'alinéa 1er, 3°, ne peut en aucun cas conduire à une diminution du prix fixé par le Ministre de la Santé publique pour le sang et ses dérivés labiles ou d'une autre forme de gratification.

Chaque établissement doit disposer d'une comptabilité propre, qui est soumise à un réviseur d'entreprise et communiquée annuellement au Ministre de la Santé publique.) <AR 2003-09-28/43, art. 2, 003; ED : 03-11-2003>

Section 2. - Modalités d'exécution des obligations particulières de l'établissement et des centres.

Sous-section 1. - Les donneurs.

Art. 5. § 1er. L'établissement et les centres doivent :

1° recruter des donneurs;

2° soumettre ceux-ci aux interrogatoires et aux examens cliniques et biologiques appropriés dans les cas où ces examens sont requis par la loi du 5 juillet 1994 relative au sang et aux dérivés du sang d'origine humaine.

§ 2. L'établissement ou le centre dresse et tient à jour un fichier d'immatriculation des donneurs comportant notamment les mentions suivantes :

1° l'identité du donneur (nom et prénoms, sexe, lieu et date de naissance, adresse);

2° l'indication précise du groupe sanguin ABO et du facteur Rhésus;

3° les renseignements anamnestiques essentiels éventuellement repris sous forme codée;

4° les dates, les quantités et les numéros codés des prélèvements;

5° les dates, les quantités et les numéros codés des prélèvements effectués en vue d'une transfusion autologue programmée, ainsi que la date de l'intervention au cours de laquelle seront utilisés les dons autologues;

6° les résultats des analyses avec indication de la date.

Les personnes visées à l'article 3, § 1er, 2° et § 2, 2°, sont responsables du fichier visé à l'alinéa précédent, conformément à l'article 7, alinéa 1er, de la loi du 8 décembre 1992 relative à la protection de la vie privée à l'égard des traitements de données à caractère personnel.

§ 3. L'établissement garde archivé sur le support de son choix et pendant 10 ans les questionnaires médicaux dûment remplis et signés ainsi que les différents documents afférents à ces prélèvements.

§ 4. Le centre remet aux donneurs une carte mentionnant leur identité, l'endroit et le numéro de leur immatriculation, ainsi que l'indication de leur groupe sanguin ABO et du facteur Rhésus.

Sous-section 2. - Prélèvements particuliers.

Art. 6. § 1er. Lorsque des patients sont soumis à des prélèvements visés à l'article 1er, 4°, les prélèvements seront effectués dans des locaux qui leur sont réservés et en collaboration étroite avec les médecins responsables du traitement du patient.

§ 2. Le prélèvement des cellules souches hématopoïétiques ne peut être effectué qu'en collaboration étroite avec les médecins qui assurent le traitement des patients auxquels elles sont destinées.

Sous-section 3. - La ≤conservation≥ et la préparation du sang et des dérivés.

Art. 7. L'établissement et ses centres ont, en outre, pour obligation de :

1° procéder au fractionnement du sang total et assurer la préparation des concentrés érythrocytaires, plaquettaires, leucocytaires. Ces fractions peuvent être obtenues par différentes techniques. Celles-ci doivent garantir la stérilité du produit fini;

2° constituer des dépôts de sang, de fractions et de dérivés et veiller à ce qu'ils soient conservés conformément aux dispositions du présent arrêté;

3° constituer, s'il échet, des dépôts de sang et de dérivés sanguins en dehors des locaux de l'établissement ou des centres qui en dépendent, afin de pouvoir répondre aux besoins urgents; la gestion de ces dépôts et les responsabilités qui en découlent sont réglées par une convention entre les parties concernées.

Sous-section 4. - La ≤conservation≥ et la préparation des dérivés sanguins labiles.

Art. 8. 1° L'emploi des récipients en matière plastique est autorisé aux conditions fixées dans l'annexe du présent arrêté.

2° Les solutions tant anti-coagulantes que conservatrices stériles utilisées doivent être atoxiques pour le receveur et exemptes de substances pyrogènes.

Art. 9. Les renseignements figurant sur toute unité cédée et sur les tubes pilotes doivent assurer sa traçabilité.

Art. 10. La ≤conservation≥ du sang humain total ou de ses dérivés doit s'effectuer dans les conditions énumérées ci-après :

A. Sang humain total.

Jusqu'au moment de son utilisation le produit est maintenu à la température de + 2 °C à + 6 °C. Au cours de cette période, il ne peut être soustrait à cette température que le minimum de temps nécessaire à son examen ou à son transport.

B. Concentré érythrocytaire.

Les globules rouges concentrés par centrifugation, préparés à partir de sang total recueilli dans un dispositif monobloc écartant toute possibilité de contamination, peuvent être transfusés sous réserve de remplir les conditions reprises au point A.

Les globules rouges concentrés conservés par congélation à très basse température et à l'abri de l'hémolyse peuvent être conservés pendant dix ans après la récolte si la température de ≤conservation≥ est de - 80 °C et sans limite si la cryopréservation est réalisée en azote liquide à - 170 °C. Après décongélation, la durée de ≤conservation≥ ne peut excéder 24 heures.

C. Concentrés plaquettaires.

Ces produits sont préparés en système clos, soit à partir de sang humain total, soit au moyen d'un séparateur de cellules. Ces dérivés doivent être conservés à une température comprise entre + 20 °C et + 24 °C sous agitation continue. Dans de telles conditions de température et d'agitation, la durée de ≤conservation≥ est de 72 heures.

L'utilisation de poches spéciales, conçues pour une ≤conservation≥ de plus longue durée, permet de porter cette durée à 5 jours. Par contre, l'ouverture du système clos ramène la durée de ≤conservation≥ à 24 heures.

D. Concentré leucocytaire.

Préparé en système clos, par séparateur de cellules, ce dérivé doit être transfusé aussi rapidement que possible. S'il doit être stocké, ce sera à une température comprise entre + 20 °C et + 24 °C. La durée de ≤conservation≥ n'excédera jamais 24 heures.

E. Plasma humain frais congelé.

Le plasma humain frais congelé doit être conservé en sacs en matière plastique stériles à une température de - 20 °C à - 40 °C.

Le plasma humain frais congelé utilisé comme substitut plasmatique ne peut être utilisé que pour les transfusions autologues programmées.

F. Plasma humain frais congelé viro-inactivé.

Le plasma humain frais congelé viro-inactivé doit être conservé dans les conditionnements prévus à cet effet. La durée de validité du produit est de 3 mois si le produit est conservé entre - 18 °C et - 25 °C, de 6 mois si le produit est conservé entre - 25 °C et - 30 °C et de 1 an si le produit est conservé en-dessous de - 30 °C.

G. Le plasma humain frais congelé en tant que produit source destiné à la fabrication des dérivés sanguins stables est prélevé selon les prescriptions reprises à l'article 17 de la loi du 5 juillet 1994 relative au sang et aux dérivés du sang d'origine humaine. Sa conservation se fait selon les prescriptions de l'article 10, E, du présent arrêté.

H. Cellules souches.

Ces cellules, une fois prélevées, seront transportées, traitées et congelées selon la technologie en vigueur.

Art. 11. Le sang humain total et ses dérivés doivent répondre aux exigences énumérées ci-après :

A. Sang humain total.

1° Le sang humain total prélevé sur un anti-coagulant approprié doit être essentiellement considéré comme la matière première servant à la production de fractions labiles et de fractions stables.

2° Dans le volume de sang humain total prélevé, l'anti-coagulant et la tare sont exclus.

3° Le volume de la solution anti-coagulante ne peut excéder 22 % du volume du sang humain total.

4° La solution anti-coagulante doit être atoxique pour le receveur.

5° Aucune substance antiseptique, bactéricide ou bactériostatique ne peut y être contenue ou ajoutée.

6° Le sang conservé ne peut présenter des signes d'hémolyse au moment de son utilisation à température ordinaire, et ne peut contenir ni caillots ni agglutinats d'hématies.

B. Concentré érythrocytaire.

1° Unité adulte :

a) le concentré érythrocytaire pour adulte est obtenu par centrifugation du sang humain total prélevé au moyen d'un système clos à poches multiples. Ce concentré peut éventuellement être lavé;

b) la suspension ne peut contenir aucune substance antiseptique, bactéricide ou bactériostatique;

c) la suspension ne peut être hémolysée et ne peut contenir, à température ordinaire, ni caillots ni agglutinats d'hématies;

d) l'hématocrite doit être compris entre 0,55 et 0,70, si le concentré est remis en suspension dans une solution additive contenant des dérivés puriques, ou entre 0,65 et 0,80 dans tous les autres cas. Le contrôle de cette norme doit être effectué sur 1 % des unités avec un minimum de 6 unités par mois.

2° Unité nourrisson :

a) le concentré érythrocytaire pour nouveau-né doit répondre aux mêmes normes que le concentré érythrocytaire pour adulte;

b) l'unité nourrisson est obtenue à partir d'un volume initial de 90 ml à 100 ml de sang humain total.

C. Concentré érythrocytaire déleucocyté.

1° Le concentré érythrocytaire déleucocyté provient d'une unité de concentré érythrocytaire, telle que définie au point B, 1° ou B, 2°. La déleucocytation doit se faire selon les normes de

la technologie utilisée.

2° Son contenu en leucocytes doit être inférieur à 5.10⁶ leucocytes par unité. Le contrôle de cette norme doit être effectué sur 1 % des unités avec un minimum de 6 unités par mois. Cette norme doit être atteinte dans plus de 90 % des unités testées. Le contenu en leucocytes de ce concentré ne peut, en aucun cas, dépasser 1.10⁷.

D. Concentré érythrocytaire CMV négatif.

Le concentré érythrocytaire CMV provient d'une unité de concentré érythrocytaire, telle que définie au point B, 1° ou B, 2°, et prélevée chez un donneur dont la sérologie CMV a été trouvée négative au moment du prélèvement.

E. Concentrés plaquettaires.

1° Concentré standard de plaquettes :

a) le concentré standard de plaquettes est obtenu par centrifugation d'une unité de sang humain total prélevé depuis moins de 8 heures. L'utilisation de systèmes isothermiques à 20 ° C permet de porter le délai avant centrifugation à 18 heures;

b) son contenu en plaquettes doit être supérieur à 0,5.10¹¹ plaquettes par unité. Le contrôle de cette norme doit être effectué sur 1 % des unités avec un minimum de 4 unités par mois. Cette norme doit être atteinte dans 75 % des unités testées. Le contenu en plaquettes de ce concentré ne peut, en aucun cas, être inférieur à 0.4.10¹¹;

c) le volume final du concentré est compris entre 50 et 70 ml;

d) les concentrés standard de plaquettes peuvent être rassemblés stérilement en un seul conditionnement alors appelé pool;

e) Le volume final du pool est proportionnel au nombre d'unités rassemblées;

f) chaque mois un contrôle de stérilité est effectué sur 4 pools de concentrés standard de plaquettes.

2° Concentré unitaire de plaquettes (CUP) provenant d'un donneur unique :

a) le concentré unitaire de plaquettes est obtenu à partir d'un seul donneur au moyen de séparateur de cellules;

b) le concentré unitaire de plaquettes doit au minimum contenir 2,5.10¹¹ plaquettes. Le contrôle de cette norme doit être effectué sur toutes les unités.

Des valeurs égales ou supérieures à cette norme doivent être obtenues sur 75 % des unités. Le contenu en plaquettes de ce concentré, ne peut, en aucun cas, être inférieur à 2.10¹¹.

3° Concentré unitaire de plaquettes partiellement déleucocyté (CUPAL) provenant d'un donneur unique :

a) le concentré unitaire de plaquettes est obtenu à partir d'un seul donneur selon la technique de cytophérèse;

b) le concentré unitaire de plaquettes contient un minimum de 4.10¹¹ plaquettes. Ceci est vérifié sur tous les CUP-AL;

c) le concentré unitaire de plaquettes contient un maximum de 4.10⁸ leucocytes. Le contrôle de cette norme doit être effectué sur 20 % des unités;

d) des valeurs égales ou supérieures à la norme définie en b), pour les plaquettes, et des valeurs égales ou inférieures à la norme définie en c), pour les leucocytes, doivent être obtenues dans 75 % des unités testées;

e) le contenu en plaquettes de ce concentré ne peut, en aucun cas, être inférieur à 3.10¹¹ et son contenu en leucocytes ne peut, en aucun cas, être supérieur à 0,5.10⁹.

4° Concentrés plaquettaires déleucocytés :

a) les divers concentrés plaquettaires, tels que définis en 1° et 2°, peuvent être soumis à une déleucocytation;

b) les concentrés plaquettaires déleucocytés doivent répondre, avant déleucocytation, aux normes des concentrés plaquettaires, définies en 1°, b), 2°, b);

c) leur contenu en leucocytes doit être inférieur à 0,5.10⁷ leucocytes par pool de concentré standard, tel que défini en 1° ou par CUP, tel que défini en 2°;

d) le contrôle de ces normes doit être effectué sur 10 % des unités avec un minimum de 4 unités par mois. Des valeurs égales ou inférieures à ces normes doivent être obtenues dans 90 % des unités testées. Le contenu en leucocytes de ces concentrés ne peut, en aucun cas, dépasser cinq fois la norme.

5° CUP-AL déleucocyté :

a) le CUP-AL, tel que défini au 3°, peut être soumis à une déleucocytation;

b) le contenu en leucocytes du CUP-AL déleucocyté doit être inférieur à 1.106 leucocytes;

c) le contrôle de ces normes doit être effectué sur 10 % des unités avec un minimum de 4 unités par mois. Des valeurs égales ou inférieures à ces normes doivent être obtenues dans 90 % des unités testées. Le contenu en leucocytes de ces concentrés ne peut, en aucun cas, dépasser cinq fois la norme.

F. Concentré leucocytaire.

1° Le concentré leucocytaire est obtenu à partir d'un seul donneur selon la technique de cytophèrese.

2° Son contenu en granulocytes est supérieur à 1.1010 granulocytes par unité. Le contrôle de cette norme doit être effectué sur chaque unité.

G. Produits sanguins irradiés.

1° Les concentrés érythrocytaires, tels que définis aux points B, 1°, B, 2°, C et D, ainsi que les concentrés plaquettaires, tels que définis aux points E, 1° à E, 5°, peuvent être soumis à une irradiation de 2.500 à 5.000 rad, soit 25 à 50 gray.

2° Les normes auxquelles doivent répondre ces produits sont identiques à celles des concentrés de départ.

H. Plasma humain frais congelé.

1° Le plasma humain frais congelé est obtenu, à partir du sang humain total, par centrifugation et congélation effectuées endéans les 6 heures qui suivent le prélèvement. L'utilisation de systèmes isothermiques à 20 °C permet de porter le délai entre le prélèvement et la congélation à 18 heures.

2° L'utilisation de ce produit est limitée aux transfusions autologues programmées.

I. Plasma humain frais congelé viro-inactivé.

1° Le plasma humain frais congelé à viro-inactiver est obtenu à partir du sang humain total, par centrifugation et congélation effectuées endéans les 6 heures qui suivent le prélèvement. L'utilisation de systèmes isothermiques à 20 °C permet de porter le délai entre le prélèvement et la congélation à 18 heures. Le plasma peut également être obtenu par plasmaphèrese. (Le plasma humain frais congelé dont question soit subit une viro-inactivation selon une méthode déterminée par le ministre de la santé publique, soit est mis en quarantaine selon une méthode déterminée par le Ministre de la Santé publique. Le Ministre de la Santé publique fixe les méthodes précitées suite à un avis du Conseil supérieur d'Hygiène.) <AR 2003-09-28/43, art. 3, 003; En vigueur : 03-11-2003>

2° Le volume de l'unité de plasma humain frais congelé viro-inactivé est de 200 ml.

3° Les caractéristiques de chaque lot de plasma humain frais congelé viro-inactivé font l'objet d'un descriptif. Ces caractéristiques doivent répondre aux normes minimales suivantes : les facteurs II, V, VIII, IX et XI auront une activité coagulante supérieure ou égale à 0,5 U.I. par ml.

4° Ces descriptifs sont archivés dans les établissements ou les centres agréés pour la préparation, la conservation et la délivrance des substances thérapeutiques d'origine humaine.

J. Plasma humain frais congelé comme produit source des dérivés sanguins stables (plasma destiné au fractionnement).

Le plasma satisfaisant aux prescriptions reprises sous l'article 17 de la loi du 5 juillet 1994 relative au sang et aux dérivés du sang d'origine humaine peut être utilisé comme plasma source pour le fractionnement aux conditions suivantes :

1° que les solutions anti-coagulantes utilisées soient atoxiques et dépourvues de pyrogène et qu'aucune substance antiseptique bactéricide ou bactériostatique ne lui soit ajoutée;

2° que le transfert du plasma vers la poche de recueil se fasse de manière aseptique;

3° que la centrifugation soit telle que la composante cellulaire soit la plus basse possible et dans tous les cas inférieure à 6.000 érythrocytes/mul;

4° ce plasma peut provenir soit de la plasmaphérèse, soit du fractionnement du sang total;

5° si le plasma source doit servir à la préparation de facteurs de coagulation, ce plasma doit être congelé endéans les 6 heures qui suivent le prélèvement.

Néanmoins, lorsqu'un système isotherme à 20 °C est utilisé, le délai entre le prélèvement et la congélation peut être porté à 18 heures.

Une température inférieure à - 30 °C doit être atteinte aussi rapidement que possible et dans tous les cas en moins de 90 minutes;

6° si le plasma source doit servir à la préparation de gammaglobulines spécifiques, le Ministre peut arrêter des exigences supplémentaires portant sur la dite spécificité.

Art. 12. Tout récipient contenant du sang humain total ou l'une de ses fractions, prêt à l'emploi, doit porter une étiquette mentionnant les indications générales et les mentions particulières énumérées ci-après :

I. Indications générales.

1° Le nom de l'établissement, celui du centre et un numéro permettant l'identification du donneur, conformément à l'article 5, alinéa 2, de la loi du 5 juillet 1994 précitée.

2° La nature du produit.

3° La date d'expiration de la validité, selon les conditions fixées dans le présent arrêté.

4° Les conditions de ≤conservation≥.

5° Le groupe sanguin O, A, B ou AB.

6° Le groupe Rh, soit positif (Rh pos.), soit négatif (Rh nég.); la dernière qualification n'est utilisée que si les épreuves spécifiques ont montré l'absence des antigènes C, D et E. La mention Rh nég. Sera suivie de l'indication que le sang provient d'un donneur cde/cde. Cette indication n'est obligatoire ni pour le plasma humain frais congelé viro-inactivé ni pour le plasma humain frais congelé source.

II. Indications particulières.

A. Pour le sang humain total :

1° le volume de sang contenu dans l'unité;

2° le volume et la composition de la solution anti-coagulante;

3° la mention " ce sang est à réserver exclusivement aux transfusions isogroupe ", dans les cas prévus à l'article 16 de la loi du 5 juillet 1994 relatif au sang et aux dérivés du sang d'origine humaine;

4° l'avertissement de ne pas utiliser le produit s'il présente un signe visible quelconque d'altération;

5° l'obligation de faire, avant l'administration, au moins une épreuve de compatibilité majeure.

B. Pour le concentré érythrocytaire :

1° les indications reprises au A, 2°, 4°, 5°;

2° le volume total de la suspension des hématies et une indication permettant de retrouver son origine;

3° le volume et la composition du liquide de suspension;

4° si le produit a subi une déleucocytation, il devra porter la mention " déleucocyté ";

5° si la déleucocytation a ouvert le système, il y a lieu de faire paraître la mention " validité ramenée à 24 heures dans les conditions standard de ≤conservation≥ ";

6° si le produit a été testé pour être cédé comme CMV négatif, il devra porter la mention " CMV négatif ";

7° si le produit a subi une irradiation, il devra porter la mention " irradié ".

C. Pour les concentrés plaquettaires :

1° le nombre d'unités présentes dans le conditionnement et une indication permettant de retrouver l'origine du ou des produits;

2° le volume et la composition du liquide de suspension;

3° si le produit est un concentré unitaire de plaquettes, la mention " CUP " ou " CUP-AL " (selon le cas) doit de plus figurer sur l'étiquette;

4° si le produit a subi une déleucocytation, il devra porter la mention " déleucocyté ";

5° si la déleucocytation a ouvert le système, il y a lieu de faire paraître la mention " validité ramenée à 24 heures dans les conditions standard de ≤conservation≥ ";

6° si le produit a subi une irradiation, il devra porter la mention " irradié ";

7° selon la nécessité et en fonction du titre d'agglutinines naturelles anti-A, anti-B ou anti-A + B, mettre la mention " à réserver aux transfusions isogroupes ".

D. Pour le concentré leucocytaire :

1° le volume de la suspension et le nombre total de leucocytes présents;

2° le volume et la composition du liquide de suspension.

E. Pour le plasma frais congelé viro-inactivé :

1° le volume, le procédé de viro-inactivation, les indications sur les conditions de ≤conservation≥ et de stockage du produit ainsi que le numéro de lot doivent être mentionnés sur l'emballage du produit;

2° une notice rappelant, entre autres, les critères d'utilisation du produit et ses éventuels effets secondaires doit accompagner chaque unité.

F. Plasma humain frais congelé comme produit source des dérivés stables (plasma destiné au fractionnement).

Une indication permettant et garantissant la traçabilité.

Art. 13. Dans le cadre d'une transfusion autologue programmée :

1° l'organisation pratique des prélèvements, du stockage et de la distribution du sang humain total et de ses dérivés doit non seulement permettre le repérage immédiat du produit, mais aussi d'éviter tout risque de confusion entre les stocks de dons homologues et autologues;

2° il sera procédé aux analyses biologiques prévues à l'article 16 de la loi du 5 juillet 1994 relative au sang et aux dérivés du sang d'origine humaine;

3° tout récipient contenant du sang humain total ou un de ses dérivés, prêt à l'emploi, doit porter une étiquette portant la mention " ce produit (sang ou dérivé) est à réservé exclusivement à l'intervention programmée qui sera pratiquée sur ... ", complétée par le nom, le prénom, le sexe et la date de naissance du destinataire ainsi que par la date de ladite intervention et par celle du prélèvement ainsi que la mention " ne pas utiliser si le produit présente un signe visible quelconque d'altération ";

4° les unités de sang humain total ou de l'un de ses dérivés, prélevées et non utilisées, doivent être détruites.

CHAPITRE IV. - Dispositions abrogatoires, transitoires et finales.

Art. 14. L'arrêté royal du 10 novembre 1971 ≤relatif≥ ≤au≥ ≤prélèvement≥, à la préparation, à la ≤conservation≥ et à la délivrance des substances thérapeutiques sanguines d'origine humaine est abrogé.

Art. 15. Les établissements et les centres qui fonctionnent à la date d'entrée en vigueur du présent arrêté doivent introduire une demande d'agrément au plus tard dans les six mois qui suivent cette date.

Art. 16. Notre Ministre de la Santé publique est chargé de l'exécution du présent arrêté.

Donné à, Ciergnon, le 4 avril 1996.

ALBERT

Par le Roi :

Le Ministre de la Santé publique et des Pensions,

M. COLLA

ANNEXE.

Art. N. Conditions d'emploi des récipients en plastique.

§ 1er. Normes pour les récipients et appareillages en matière plastique destinés à la transfusion sanguine.

- Le matériau plastique utilisé doit permettre une stérilisation efficace de l'appareillage de transfusion sans l'altérer.

- Il doit être, dans les conditions normales de l'emploi, imperméable notamment à l'humidité, à l'air, aux produits chimiques et aux micro-organismes.

- Le matériau utilisé doit être et rester suffisamment transparent pour permettre à tout moment la vérification visuelle du contenu.

- Le matériau et toutes les surfaces de contact avec le sang et avec la solution anti-coagulante doivent être chimiquement et physiquement inertes vis-à-vis du sang ou de la solution conservatrice et ne peuvent causer aucune altération du contenu endéans la date limite dont le fabricant prend la responsabilité.

- Les producteurs et importateurs des appareillages ou récipients en matière plastique pour transfusion sanguine doivent transmettre, éventuellement à titre confidentiel, au Ministre de la Santé publique la liste qualitative et quantitative des composants, notamment les plastifiants, produits de charge, additifs, adhésifs et lubrifiants du matériau plastique et de toute autre substance utilisée pour la fabrication des récipients. Les résultats des analyses de contrôle effectuées sur chaque lot de récipients doivent être transmis avec le numéro d'identification du lot.

Le fabricant doit faire connaître le mode de stérilisation à appliquer et préciser le comportement du matériau et du récipient aux basses températures, compte tenu des produits qui y sont congelés.

Aucune modification ne peut être apportée dans la composition des matériaux utilisés si elle n'est pas communiquée et approuvée au préalable.

- La matière plastique ne peut contenir aucun métal lourd ou composé.

- L'appareillage et la solution conservatrice doivent être stériles, atoxiques, apyrogènes et n'exercer aucune action hémolytique dans les conditions normales d'emploi.

§ 2. Contrôles à effectuer sur les récipients (ou appareillages complets) prêts à l'emploi.

I. Essais chimiques.

Les essais chimiques numérotés 2 à 11 sont effectués sur un éluat de la matière plastique préparé comme ci-dessous.

Les essais chimiques numérotés 12 et 13 sont effectués sur la matière plastique elle-même.

1. Préparation de l'éluat.

Le contrôle complet est effectué sur une quantité de matière plastique d'une superficie totale de 1250 cm² (compte tenu des deux faces de l'échantillon se présentant sous forme de feuille). L'échantillon dépourvu de toute mention imprimée ou d'étiquette, devra être découpé en morceaux ne dépassant pas 10 cm². Pour le dispositif tubulaire, d'une épaisseur de paroi d'environ 1 mm, la longueur à employer est donnée par la formule :

$$L = \frac{A}{3,14 (D1 + D2)}$$

dans laquelle :

A = surface totale en cm²;

D1 = diamètre intérieur en cm;

D2 = diamètre extérieur en cm.

Le dispositif tubulaire est découpé en sections 10 cm qui sont ouverts dans le sens de la longueur.

Les morceaux de la feuille ou du tube de plastique sont introduits dans un flacon conique en verre de haute résistance hydrolytique contenant 10 ml d'eau bidistillée par 50 cm² de superficie totale de la matière plastique.

Le col du flacon est recouvert d'un bécber posé à l'envers et le flacon est ensuite porté en autoclave à 110 °C pendant 30 minutes puis ramené rapidement à la température ambiante.

Il n'est pas nécessaire de tenir compte d'une éventuelle légère adhérence entre les morceaux de matière plastique. Si la matière plastique a été en contact avec une solution anti-coagulante, les morceaux doivent d'abord être lavés dans un flacon similaire contenant 100 ml d'eau bidistillée froide; on agite à plusieurs reprises, on décante et on répète cette opération une fois.

S'il s'agit de matières plastiques sensibles à la chaleur, on peut remplacer l'autoclave par un chauffage à 70 °C pendant 72 heures.

La solution témoin est préparée en traitant une même quantité d'eau bidistillée d'une manière analogue, dans un deuxième flacon de même qualité; elle est soumise aux mêmes contrôles.

2. Recherche des substances oxydables.

20 ml de l'éluat, placés dans un flacon conique en verre de haute résistance hydrolytique, sont maintenus à l'ébullition pendant 3 minutes, à l'abri de la lumière vive, en présence de 20 ml d'une solution 0,01 N de permanganate potassique et de 1 ml d'acide sulfurique 2N. La solution est ensuite refroidie rapidement. On ajoute alors 0,1 g d'iodure potassique et 5 gouttes de solution d'amidon et on titre à l'aide d'une solution 0,01 N de thiosulfate sodique (soit n₁ ml).

On répète les mêmes opérations sur 20 ml de la solution témoin (soit n₂ ml 0,01 N de thiosulfate sodique).

La différence (n₂ - n₁) ml représente la quantité de permanganate 0,01 N réduite par des substances oxydables.

Limite : le volume de la solution de permanganate potassique utilisé n'est pas supérieur à 1 ml pour 10 ml de l'éluat.

3. Recherche des chlorures.

A 20 ml de l'éluat, on ajoute 15 gouttes de nitrate argentique et 1 ml d'acide nitrique dilué : après 10 minutes de repos à l'abri de la lumière vive, le trouble éventuel n'est pas supérieur à celui d'un blanc contenant 2 ml de solution témoin de chlorure (P.B.V.).

L'observation se fait en tubes de Nessler suivant le grand axe, sous une épaisseur d'au moins 10 cm.

Limite : pas plus de 4 microg/10 ml.

4. Recherche des sulfates.

A 50 ml de l'éluat on ajoute 1 ml d'acide acétique dilué et 25 gouttes de nitrate barytique : on mélange avec un agitateur : après 15 minutes de repos le trouble éventuel n'est pas supérieur à celui d'un blanc contenant 12,5 ml de solution témoin de sulfate (P.B.V.).

L'observation se fait en tubes de Nessler suivant le grand axe, sous une épaisseur d'au moins 10 cm.

Limite : pas plus de 25 microg/10 ml.

5. Recherche de l'ammonium.

L'éluat dilué de son volume d'eau ne donne pas la réaction (B) de l'ammonium (P.B.V.).

Limite : pas plus de 20 microg/10 ml.

6. Recherche des phosphates.

On évapore au bain-marie 10 ml de l'éluat. Le résidu ne donne pas la réaction des phosphates (P.B.V.).

Limite : pas plus de 20 microg/10 ml.

7. Recherche de l'acidité ou de l'alcalinité.

Le mélange de 10 ml de l'éluat et de 2 gouttes de phénolphthaléine est incolore, il vire au rouge après addition de 0,4 ml au maximum de solution 0,01 N d'hydroxyde sodique. Cette coloration disparaît par addition de 0,8 ml de solution 0,01 N d'acide chlorhydrique et

l'addition de 5 gouttes de rouge de méthyle à ce mélange fait réapparaître une coloration rouge ou rouge-orangé.

8. Résidu d'évaporation.

100 ml de l'éluat sont évaporés complètement au bain-marie. Le résidu est dessecché à 105 °C jusqu'à poids constant.

Limite : après refroidissement il pèse au maximum 5 mg.

9. Limpidité.

L'éluat ne présente pas de trouble supérieur à celui de la solution témoin.

10. Coloration et odeur.

L'éluat ne présente ni coloration ni odeur différentes de celles de la solution témoin.

11. Résidu de calcination.

2 g de l'échantillon de matière plastique réduite en poudre sont introduits dans un creuset de platine taré et incinérés sans addition d'acide sulfurique. Le résidu est calciné jusqu'à poids constant. Il est réservé à l'essai des métaux lourds.

Limite : son poids ne dépasse pas 2 mg.

12. Recherche des métaux lourds.

Le résidu de calcination est traité avec 1 ml d'acide acétique dilué bouillant. Après dilution au moyen de 9 ml d'eau on filtre : le filtrat ne donne pas la réaction des métaux lourds (P.B.V.).

13. Analyse spectrale.

L'analyse spectrale de l'éluat ne doit pas révéler la présence, en quantités supérieures à 0,01 p.p.m. des éléments suivants : arsenic, cadmium, chrome, cuivre, plomb, silicium, argent, étain, mercure.

II. Essais biologiques.

1. Préparation de l'éluat.

Les essais biologiques 2 et 3 sont effectués sur l'éluat préparé selon I. 1. auquel on ajoute du chlorure sodique apyrogène jusqu'à l'obtention d'une concentration finale de 0,9 p.c. p/v. On travaille avec une verrerie apyrogène.

2. Recherche des pyrogènes.

Sur l'éluat préparé selon la technique décrite ci-dessus (II. 1.) on recherche les substances pyrogènes selon la méthode prescrite par la P.B.V.. Le volume à injecter est de 25 ml par kg de poids du lapin.

3. Recherche de la toxicité aiguë.

Sur l'éluat préparé selon la technique décrite ci-dessous (II. 1.) on détermine la toxicité aiguë pour la souris selon la méthode A préconisée par la P.B.V..

4. Recherche d'un effet hémolytique sur les globules rouges humains.

La recherche d'un effet hémolytique se fait sur l'éluat et sur la solution témoin préparés selon la méthode décrite au point I. 1..

Préparation de l'échantillon :

100 ml de l'éluat sont évaporés complètement au bain-marie. Le résidu est repris dans 5 ml d'une solution de NaCl à 8,5 °/(x) p/v.

Préparation du témoin :

100 ml de la solution témoin sont évaporés complètement au bain-marie. Le résidu est repris dans 5 ml d'une solution de NaCl à 8,5 °/(x) p/v.

Système hémolytique.

Le sang fraîchement prélevé sur anti-coagulant chez un donneur à jeun est centrifugé jusqu'à sédimentation complète des globules rouges. A partir du culot globulaire on prépare une suspension à 10 p.c. d'hématies dans une solution de NaCl à 8,5 °/(x) p/v.

Méthode :

On ajoute à l'échantillon et au témoin 1 ml du système hémolytique et on incube à l'étuve à 37 °C pendant 30 minutes.

Les suspensions sont ensuite centrifugées et le liquide surnageant est recueilli.

L'hémolyse est lue au photolorimètre dans des cellules d'une épaisseur optique de 10 mm; la longueur d'onde choisie est de 540 nm.

Comparés à la solution de NaCl à 8,5 ‰(x) p/v servant de blanc, la densité optique du témoin n'est pas supérieure à 0,010 + ou - 0,005 et la densité optique de l'échantillon n'est pas supérieure à 0,020 + ou - 0,005.

5. Recherche de la toxicité chronique.

De plus, lors de la présentation d'un produit nouveau, une recherche de la toxicité chronique sera effectuée.

Cette recherche se fait selon la méthode préconisée par la U.S. Pharm. XVII, page 905, pour le contrôle de récipients en plastique, par implantation de morceaux du matériau plastique dans les muscles paravertébraux du lapin.

III. Essais bactériologiques.

1. Contrôle de stérilité.

Le contrôle de stérilité se fait sur l'appareillage complet, prêt à l'emploi.

Pour les appareillages ou récipients contenant une solution anti-coagulante et préservatrice, la solution est soumise au contrôle de stérilité préconisé par le P.B.V..

Lorsque l'appareillage comporte plusieurs éléments, on prendra soin avant de la soumettre au contrôle de stérilité, de faire circuler la solution à travers les différentes poches et tubulures avec lesquelles le sang peut être en contact.

Quant aux appareillages distribués vides de solution, ils seront soumis à un contrôle de stérilité selon la U.S. Pharmacopeia XVII (p. 864, " Appareillages pour transfusion et infusion, tests de stérilité "), consistant à rincer 10 récipients par lot de stérilisation avec 40 ml de milieu au thioglycollate, qui est ensuite mis en incubation pendant 7 jours entre 30 °C et 32 °C.

2. Contrôle de l'imperméabilité aux micro-organismes.

Les appareillages vides, complets, y compris le dispositif de prélèvement qui y est attaché, sont remplis avec un bouillon de culture approprié. Après fermeture ils sont stérilisés à l'autoclave pendant 30 min. et à 120 °C au moins ou par une autre méthode appropriée. La méthode de stérilisation ne peut faire entrer ou se former dans le milieu de culture des substances bactéricides ou bactériostatiques.

Après refroidissement, les appareillages sont introduits dans une jarre close, remplie au tiers avec le même bouillon de culture inoculé avec une culture de *Serratia marcescens*.

Ce vase est incubé pendant 10 jours à la température ambiante. Après ce temps, le contenu des récipients en matière plastique doit être stérile. Dans la jarre, un développement abondant doit démontrer la vitalité de la souche de *Serratia*. Pour le contrôle continu de la fabrication, il faut pour chaque type d'appareillages contrôler 1 ‰(x) des appareillages qui ont été fabriqués dans les mêmes conditions à partir du même lot de matière première, avec un minimum de 10 appareillages pour chaque lot.

Vu pour être annexé à Notre arrêté du 4 avril 1996.

ALBERT

Par le Roi :

Le Ministre de la Santé publique et des Pensions,

M. COLLA