

COMMUNICATION

Les greffons ostéo-cartilagineux : la législation, le prélèvement, la conservation et la distribution

MOTS-CLÉS : ALLOGREFFES. CRYOCONSERVATION. BANQUES DE TISSUS. ÉTHIQUE MÉDICALE

KEY-WORDS: ALLOGRAFTS. CRYOPRESERVATION. TISSUE BANKS. ETHICS, MEDICAL

Yveline NOUAILLE de GORCE *

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Les os massifs restent irremplaçables chaque fois qu'il s'agit de compenser un délabrement osseux important ou une exérèse carcinologique qui ne pourrait être comblée par une autogreffe.

Afin de satisfaire les besoins des patients, un réseau s'est organisé. Il comprend les coordinations hospitalières, l'Agence de la Biomédecine, les équipes chirurgicales, les établissements de santé et les banques de tissus. Sa mission est de mettre à disposition des chirurgiens un « stock » de greffons validés. Ce stock n'est cependant pas anodin, puisqu'il s'agit de produits d'origine humaine.

Pour cette raison, le prélèvement, la conservation et la distribution de ces greffons doivent satisfaire à des règles d'éthique et de sécurité sanitaire. Les lois de bioéthique et les Bonnes Pratiques de prélèvement et de préparation des tissus humains visent à faire respecter ces exigences.

SUMMARY

Bone allografts remain irreplaceable whether it be a question of offsetting high bone decay or oncologic surgery that could not be filled by an autograft.

To meet the needs of patients, a network has been organized. It includes hospital coordinators, the Biomedicine Agency, surgical teams, healthcare establishments, and tissue banks.

* Banque de tissus, 149 boulevard Baille, 13392 Marseille cedex 5

Tirés à part : Docteur Yveline NOUAILLE DE GORCE, même adresse
Article reçu le 30 décembre 2015 et accepté le 8 février 2016.

Its mission is to provide surgeons with a stock of validated grafts. The importance of this stock, however, must not be underestimated because it is of human origin.

For this reason, the retrieval, conservation and distribution of these grafts must comply with ethical rules and health safety standards. The laws of bioethics and good practices for retrieval and preparation aim to make these demands met.

LES LOIS BIOÉTHIQUES

La bioéthique concerne la médecine et la recherche.

En 1994 ont été adoptées les premières lois de bioéthique pour répondre aux questions éthiques et sociétales posées par les innovations qui impliquent une manipulation du vivant notamment les greffes d'organes et l'utilisation des parties du corps humain.

La loi du 1^{er} juillet 1994 concerne le traitement des données nominatives

— La loi du 29 juillet 1994, est relative au respect du corps humain et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain. En particulier elle réaffirme l'inviolabilité du corps humain, l'obligation d'un consentement et que le corps humain ne peut pas être l'objet d'un droit patrimonial évaluable en argent.

D'où les trois principes fondamentaux régissant tous les prélèvements de tissus humains :

Gratuité

L'interdiction de toute rémunération du donneur n'exclut toutefois pas un remboursement des frais qui ont pu être engagés. Le code de la santé publique le précise en renvoyant à un décret en Conseil d'État pour la fixation des modalités de ce remboursement. Ces modalités ont été fixées par un décret du 11 mai 2000, en ce qui concerne le prélèvement d'éléments du corps humain à des fins thérapeutiques

Anonymat

La règle de l'anonymat ne s'applique pas, en pratique, au prélèvement d'organes sur une personne vivante, en vue d'un don. La détermination des destinataires du don d'organes entre vifs exclut en effet l'anonymat.

Consentement préalable ou présumé

La loi Caillavet de 1976, toujours en vigueur aujourd'hui, instaure le « **consentement présumé** » : le prélèvement peut être pratiqué dès lors que la personne décédée n'a pas fait connaître son refus de son vivant.

Le registre National des refus a été mis en place en 1997 et a été modifié par la loi de Bioéthique 2004-800 du 6 août 2004.

« Le prélèvement d'organes peut être pratiqué dès lors que la personne n'a pas fait connaître, de son vivant, son refus d'un tel prélèvement ».

Les députés ont voté en avril 2015 l'amendement au projet de loi santé, facilitant le prélèvement d'organes sur une personne décédée qui n'est pas inscrite sur le registre national des refus. Cet amendement renforce le principe de consentement présumé au don d'organes et de tissus à partir de 2018. Autrement dit les proches de la personne décédée seront informés du prélèvement mais ne pourront plus s'y opposer dès lors que la personne décédée n'est pas inscrite sur le RNR.

LE PRÉLÈVEMENT

Arrêté du 1^{er} avril 1997 portant homologation des bonnes pratiques relatives au prélèvement des tissus et au recueil des résidus opératoires issus du corps humain utilisés à des fins thérapeutiques.

Cet arrêté définit les fonctions, les responsabilités et les qualifications du personnel impliqué dans le prélèvement sur personne décédée assistée par ventilation mécanique et conservant une fonction hémodynamique et sur une personne décédée présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant.

Le prélèvement de tissus est un acte chirurgical effectué dans un établissement de santé.

Ces établissements de santé doivent obtenir une autorisation de prélèvement accordée par l'autorité administrative.

Le directeur d'établissement doit s'assurer que les conditions matérielles et d'organisation répondent aux exigences d'hygiène et de respect du corps humain :

- Identifier des locaux. Dans un établissement de santé public ou privé tout local présentant des conditions d'hygiène règlementaire propres à garantir l'hygiène, la sécurité et le respect du corps humain peut être affecté au prélèvement de tissus sur personne décédée.
- Désigner des personnes pour assurer la coordination hospitalière.
- S'assurer de la conformité des locaux, du matériel et des compétences du personnel.
- Définir le système de garde ou d'astreintes opérationnelles de prélèvement.
- Mettre en place l'organisation du transport des greffons.
- Nommer un médecin coordinateur, qui est chargé de l'organisation des prélèvements. Il est également chargé d'établir des relations avec les autres partenaires participant au processus thérapeutique au sein et en dehors de l'établissement de santé : coordination inter régionale de l'Agence de la Bio Médecine, médecins préleveurs et transplantateurs, responsable chargé des locaux de prélèvements, responsables des banques de tissus et des établissements de transfusion sanguine.

Les personnes habilitées à prélever les tissus sont des médecins. Il peut s'agir de médecins qualifiés ou de médecin en formation de spécialité placés sous la responsabilité d'un médecin qualifié.

Les prélèvements osseux

Le prélèvement peut être osseux, ostéocartilagineux, tendineux ou ligamentaire. Le volume de ces prélèvements est très variable, pouvant correspondre à un os long complet ou à une articulation dans son ensemble. Les tendons ou les ligaments peuvent être associés au prélèvement ostéocartilagineux ou être réalisés seuls.

La peau est désinfectée et la zone opératoire délimitée par des champs opératoires.

Les instruments sont stériles. Ces prélèvements doivent respecter les règles d'asepsie.

Le segment osseux et ses annexes sont placés dans un double emballage adapté au greffon.

Les techniques de reconstruction pour la restauration, doivent restituer la longueur et la rigidité du membre prélevé ainsi que l'aspect corporel extérieur.

LA PRÉPARATION, LA CONSERVATION, LA DISTRIBUTION

Les activités de transformation, de conservation, de stockage et de distribution de tissus humains sont réalisées obligatoirement dans une banque de tissus. Il s'agit d'une unité d'un hôpital ou d'un autre organisme public ou privé.

Le premier rôle d'une banque de tissus est d'avoir à la disposition des chirurgiens un « stock » de greffons tissulaires validés

Sur le territoire Français: 8 banques de tissus publiques dépendent de l'EFS, 6 banques de tissus publiques dépendent de CHU, 7 banques privées distribuent essentiellement des os, des veines, des cornées. Quel que soit leur statut elles sont toutes sous le contrôle de l'ANSM qui les a autorisées avec l'avis de l'Agence de Biomédecine.

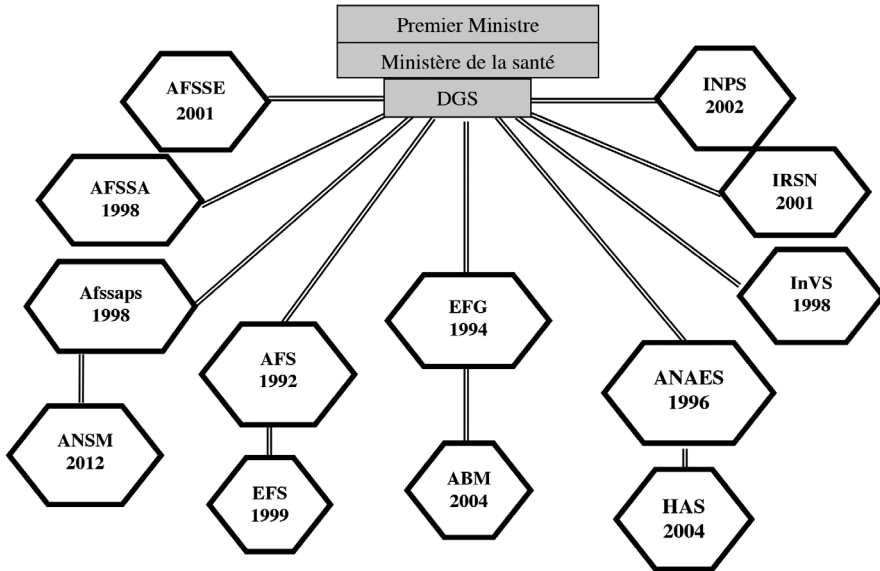
Elles doivent répondre aux exigences de la *Décision du 27 octobre 2010 définissant les règles de bonnes pratiques relatives à la préparation, à la conservation, au transport, à la distribution et à la cession des tissus utilisés à des fins thérapeutiques.*

Le directeur d'établissement doit s'assurer que les conditions matérielles et d'organisation répondent aux exigences d'hygiène et de respect du corps humain.

Il nomme une personne responsable de l'activité de thérapie tissulaire, un responsable des activités, un responsable du management de la qualité, un responsable du contrôle qualité et un responsable de la préparation.

Le responsable de préparation s'assure qu'à la réception à la banque le greffon a été conditionné et transporté conformément aux règles énoncées dans les bonnes pratiques, que les documents et les échantillons sanguins sont présents.

TABLEAU 1. — Cadre institutionnel



Quel que soit le type de greffon le circuit et les exigences sont identiques :

Les greffons sont reçus dans un double emballage individuel, accompagnés d'une fiche opérationnelle de recueil qui liste les antécédents familiaux et personnels du donneur, la cause du décès et trois tubes de sang. Deux de ces tubes sont destinés à la recherche de marqueurs des hépatites B et C, de l'HIV, de l'HTLV et de la syphilis par sérologie et par biologie moléculaire en ce qui concerne l'HIV, l'HCV et l'HBV. Le troisième tube sera conservé en biothèque en azote liquide pour une durée de 30 ans.

Tous les greffons doivent être traités dans des conditions d'asepsie dans des locaux conçus pour garantir la protection des tissus, du personnel, et de l'environnement.

La préparation

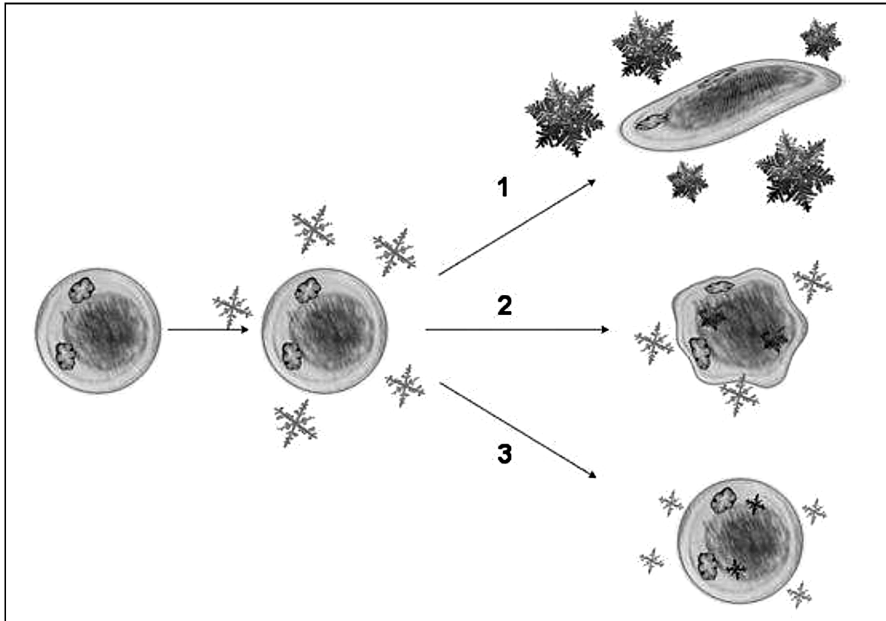
Quelle que soit la température de conservation, le froid n'a pas de vertu stérilisante et les risques infectieux liés à la greffe doivent être évités.

Tous les greffons osseux, tendineux ou ligamentaires sont placés dans des solutions d'antibiotiques variables en fonction du type de greffon.

La conservation

D'une manière générale, le problème de la conservation des tissus est celui du blocage ou tout au moins du ralentissement des fonctions cellulaires et de la conservation des structures physico chimiques qui conditionnent ces fonctions.

TABLEAU 2. — Effets de la vitesse de refroidissement sur la cristallisation intra et extra cellulaire



- 1. Refroidissement lent,
- 2. Rapide,
- 3. Très rapide

Les faits montrent qu'un organisme soumis à l'action du froid voit son activité fonctionnelle diminuer puis s'arrêter.

Une température inférieure à -70°C est considérée comme la limite inférieure au-dessous de laquelle aucun processus vivant ne peut persister

Pour la petite histoire : Becquerel n'avait calculé en 1950 qu'une graine dont la durée de vie serait de un an entre 20°C ET 10°C pourrait encore germer, si elle était conservée à une température de -270°C au bout de 71 trillions 300 milliards d'années

Nous avons opté dès la création de la banque de tissus de Marseille pour une conservation des tissus dans des cuves cryogéniques en vapeur d'azote à une température comprise entre -130°C et -150°C .

La résistance au froid et particulièrement à la congélation dépend de plusieurs facteurs.

Le choc thermique

Lors d'un refroidissement rapide le cœur de l'organisme est encore chaud alors que sa partie externe est froide et se rétracte.

Les contraintes engendrées peuvent provoquer des contractions différentielles des composants membranaires, des fractures mécaniques ou des changements de la topographie membranaire.

La cristallisation de l'eau provoque l'augmentation de la concentration saline du milieu.

Cette augmentation de la concentration en électrolytes entraîne une déshydratation des cellules.

Pour chaque type cellulaire il existe une limite de déshydratation au-delà de laquelle se produit une altération irréversible des structures cellulaires.

Les principales causes de la mort cellulaire étant la formation de glace intracellulaire et le contact avec une hyperconcentration saline, il s'agira donc au cours du refroidissement de maintenir une quantité suffisante d'eau à l'état liquide.

Afin d'éviter la cristallisation de l'eau sous forme de gros cristaux de forme hexagonale très coupante, nous utilisons des cryoprotecteurs (Glycérol ou diméthylsulfoxyde /DMSO).

Ces cryoprotecteurs ont l'aptitude de former des liaisons hydrogènes avec les molécules d'eau et ainsi de la maintenir à l'état liquide à des températures inférieures au point de congélation. Cette propriété des cryoprotecteurs permet, lors du refroidissement, la multiplication de petits cristaux arrondis de forme cubique, peu agressifs pour les cellules.

Nous utilisons à Marseille une solution macromoléculaire (SCOT de Macopharma) à 10 % de DMSO pour tous les greffons et une descente en température de 2° C par minute jusqu'à -40° C puis de 5° C par minute jusqu'à -140° C.

La distribution

La distribution des tissus s'effectue au vu d'une prescription médicale nominative à un praticien utilisateur.

En pratique, le chirurgien contacte la banque de tissus afin de s'assurer de la disponibilité du greffon et de choisir le mieux adapté à son patient et à l'intervention chirurgicale.

Le responsable de la banque doit vérifier la validation et la conformité du greffon et de son emballage.

Lors de la distribution, les documents exigés par l'article R. 1211-19 du code de la santé publique et définis réglementairement sont transmis au médecin prescripteur, dans le respect de l'anonymat du donneur, et notamment les informations permettant d'assurer la traçabilité des tissus tels que :

- le certificat de validation du produit fini, tel que précisé au paragraphe XII.2.2.3 ;

- le document de distribution du produit fini, tel que précisé au paragraphe XII.2.2.4 ;
- la fiche de greffe ou d'administration, telle que mentionnée au paragraphe XII.2.2.6 ;
- le cas échéant, la notice d'utilisation avant administration (décongélation, rinçage) ; Les documents précités constituent des documents fondamentaux de la traçabilité.
- Le chirurgien devra retourner à la banque la fiche de traçabilité afin de confirmer la greffe et d'informer des suites opératoires et de signaler tout effet indésirables.