

Aspects législatifs et réglementaires de la greffe de cellules souches hématopoïétiques

Hélène Espérou

Direction Médicale et Scientifique Agence de la biomédecine St Denis La Plaine 93212

L'activité de greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est régie par des dispositions législatives et réglementaires qui encadrent l'ensemble du déroulement d'une greffe de CSH depuis le prélèvement de cellules jusqu'à leur transfusion et le suivi du patient greffé. L'ensemble des textes a pour but de protéger le donneur de CSH pour les greffes allogéniques et le patient lui-même pour les greffes allogéniques et autologues.

La loi de bioéthique

La loi n°2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique reprend les principes éthiques posés par les lois de 1994 sur le don qui sont le respect du corps humain, la gratuité, l'anonymat et le consentement. Elle crée l'Agence de la biomédecine qui reprend les missions de l'ancien Etablissement français des greffes et les élargit à l'assistance médicale à la procréation, à la génétique et à la recherche sur l'embryon et les cellules embryonnaires.

Le consentement

La loi de bio-éthique du 6 août 2004 établit que « le prélèvement d'éléments du corps humain et la collecte de ces produits ne peuvent être pratiqués sans le consentement préalable du donneur ». Ce consentement est recueilli après une information claire sur les risques qu'il encourt et les conséquences éventuelles du prélèvement. Il est révoquant à tout moment sans forme. Le prélèvement de CSH ne s'effectue en règle générale que sur une personne vivante et il ne peut être effectué que dans l'intérêt thérapeutique direct d'un receveur. Le donneur peut être un frère ou une sœur, le père ou la mère, un fils ou une fille,

mais aussi un oncle ou une tante. Il peut s'agir également d'un donneur non-apparenté identifié sur les registres de donneur. Dans les cas de don de CSH issues de la moelle, le consentement doit être recueilli auprès du président du tribunal de grande instance du lieu de domicile du donneur. Pour les mineurs, ce sont les parents ou le tuteur légal qui donnent leur consentement mais l'enfant doit être entendu en plus, par un comité d'experts qui donne l'autorisation de prélèvement après s'être assuré que tous les moyens ont été mis en œuvre pour trouver un donneur majeur compatible et que le mineur a été informé du prélèvement, en vue d'exprimer sa volonté s'il y est apte. Le refus du mineur fait obstacle au prélèvement. Le secrétariat de ces comités composés de médecins, psychologues et représentants de la société civile est assuré par les services inter-régionaux de l'Agence de la biomédecine. Ils s'assurent de la compréhension et de l'accord de l'enfant avant le don. Leurs décisions ne sont pas motivées. Paradoxalement le don de cellules souches hématopoïétiques prélevées par cytophérèse après mobilisation par facteur de croissance hématopoïétique (CSP) est régi par les articles L 1221-5 et L1221-6 du code de la santé publique. Ainsi, les donneurs de CSP allogéniques n'ont pas à donner leur consentement devant le tribunal de grande instance et les mineurs quant à eux ne peuvent donner selon ces modalités dans la mesure où est interdite toute modification de la composition du sang chez un mineur.

La gratuité

Aucune rémunération ne peut être attribuée à celui qui se prête au prélèvement d'éléments de son corps ou à la collecte de produits de celui-ci. Cette disposition législative rejoint la position européenne de la directive EC 2004/23 qui interdit les profits à partir du corps humain et de ses parties. De plus, aucune rémunération à l'acte ne peut être perçue par un praticien effectuant un prélèvement de cellules en vue de don au titre de cette activité.

L'anonymat

Il s'impose en cas de don d'un donneur à un receveur non-apparenté et les registres nationaux et internationaux y veillent particulièrement dans leurs recommandations. Dans le cas de don familial, il appartient à l'ensemble des professionnels de ne pas divulguer d'informations soumises au secret médical sauf dans le cas de mesures dérogatoires (donneur unique présentant une sérologie hépatite positive par exemple). Le médecin est alors tenu d'informer le receveur du risque lié à la greffe d'un produit présentant un marqueur sérologique positif.

Les dispositions réglementaires

Le prélèvement

La sécurité sanitaire

Il s'agit de protéger le receveur notamment du risque de maladie transmissible en effectuant des tests de dépistage et d'assurer un suivi et une traçabilité des cellules pour assurer la sécurité de la greffe et prévenir d'éventuels effets indésirables. La recherche de maladie transmissible est réalisée par la sélection clinique des donneurs et par des analyses biologiques. La sélection clinique des donneurs est réalisée par le médecin chargé du prélèvement qui recherche les antécédents médicaux et chirurgicaux personnels et familiaux du donneur au cours d'un entretien obligatoire. Cet entretien doit permettre de vérifier l'absence de contre-indication du donneur au don pour lui-même et pour le receveur (maladie chronique, exposition à des facteurs de risque....) Les examens biologiques permettent de dépister d'éventuelles maladies infectieuses transmissibles. Ces analyses sont fixées par décret et arrêté (articles R1211-12 à R1211-21 et D1221-5 et D1221-8, arrêté du 21 décembre 2005, arrêté du 14 janvier 2004 modifiant l'arrêté du 24 juillet 1996 relatif à la nature des examens à réaliser pour la détection des marqueurs biologiques de l'infection par le VIH et par le virus de l'hépatite C avant toute utilisation thérapeutique chez l'homme d'éléments et produits du corps humain à des fins de greffe). Ainsi doivent être réalisées la détection des anti-corps anti-syphilitiques, anti-hépatite B, anti VIH 1 et VIH -2 par l'emploi

de deux techniques différentes ou deux réactifs différents et pour au moins un réactif par méthode immuno-enzymatique mixte, la recherche de l'antigène HIV p24, la détection des anticorps anti-hépatite C par deux techniques ou réactifs différents. En cas de prélèvement allogénique les sérologies de l'infection par le cytomégalovirus, l'Epstein Barr virus et l'agent responsable de la toxoplasmose doivent être effectuées. Un échantillon du produit biologique ayant servi à ces analyses doit être conservé. Les résultats doivent être consignés sur un document accompagnant le prélèvement. Ce document doit comporter entre autres, les informations permettant d'assurer la traçabilité des éléments et produits du corps humain pour assurer un éventuel lien entre donneur et receveur. Lorsque le résultat d'une des analyses de biologie médicale fait ressortir un risque de transmission d'infection, la greffe de cellules souches hématopoïétiques n'est pas permise. Cependant le récent décret du 21 décembre 2005 autorise sous couvert de l'application de protocoles dérogatoires l'utilisation de greffons ayant des marqueurs positifs pour les hépatites B et C. Cette dérogation ne peut être mise en œuvre que si le risque prévisible encouru par le receveur en l'état des connaissances scientifiques n'est pas hors de proportion avec le bénéfice escompté. Avant de prendre sa décision le médecin informe le patient des risques encourus et recueille son consentement. A noter qu'en cas de positivité de la recherche de l'ADN viral de l'hépatite C du donneur l'avis d'un comité d'experts est requis pour autoriser la greffe en l'absence d'autre alternative. L'ensemble de ces greffes dérogatoires est soumis à une surveillance obligatoire à long terme des receveurs comme des donneurs dont est chargée l'Agence de la biomédecine.

Bonnes pratiques de prélèvement

L'arrêté du 16 décembre 1998 porte homologation des règles de bonne pratiques relatives au prélèvement, au transport, à la transformation y compris la conservation, des cellules souches hématopoïétiques issues du corps humain et des cellules mono-nucléées sanguines utilisées à des fins thérapeutiques. Il précise notamment les modalités d'accueil et de sélection des donneurs ainsi que les règles de prélèvement avec notamment la nécessité

du contrôle des examens biologiques de la sélection du donneur dans le mois qui précède le don allogénique.

Organisation des activités de prélèvement

Les cellules à des fins d'administration autologue ou allogénique ne peuvent être prélevées que dans des établissements de santé autorisés à cet effet par l' autorité administrative après avis de l' Agence de la biomédecine. Ces mêmes établissements et les établissements de transfusion sanguine peuvent prélever des cellules du sang lorsque celles-ci sont destinées à la préparation des produits cellulaires à finalité thérapeutique. Les autorisations sont délivrées pour une durée de 5 ans renouvelables. (Article L1242-1 du code de santé publique)

Les frais de prélèvement

Les articles R1211-1 à R1211-9 et R1211-11 du code de la santé publique et la circulaire DSS/DH/DGS 2000 n°357 du 30 juin 2000 stipulent que les frais afférents au prélèvement de cellules à des fins thérapeutiques sont remboursés par l'hôpital dans lequel est effectué le prélèvement. Il s'agit du coût des différents examens cliniques et biologiques nécessaires avant le don et du remboursement des frais de transports et de la perte de rémunération (dans des normes fixées) que ce soit pour les donneurs familiaux ou pour les donneurs français non-apparentés. Par ailleurs le prix d'achat à l'étranger des greffons non-apparentés ainsi que leur acheminement doit être désormais pris en charge grâce à l'enveloppe des Missions d'Intérêt Général (MIG).

La conservation, le transport, la transformation, la distribution, la cession- L'importation et l'exportation des CSH

Les établissements exerçant des activités de conservation, de transport, de distribution et de cession des CSH sont soumises à des conditions d'autorisation fixées par les articles

R1243-20 à R1243-35 du code de santé publique. L'arrêté du 3 février 2003 fixe quant à lui le contenu des dossiers d'autorisation et de renouvellement des établissements qui doivent être soumis à l'Afssaps. De plus et selon les articles R1243-38 à R1243-47 du code de la santé publique, l'Afssaps délivre des autorisations de procédés sur les activités de transformation, préparation et conservation des CSH. Par ailleurs, l'arrêté du 16 décembre 1998 des bonnes pratiques relatives au prélèvement, au transport, à la transformation y compris la conservation, des cellules souches hématopoïétiques issues du corps humain et des cellules mono-nucléées sanguines utilisées à des fins thérapeutiques précise les fonctions, responsabilités et qualification du personnel, les locaux et le matériel, les contrôles réalisés, les règles générales de transport et l'étiquetage du produit cellulaire et de ces différents emballages. Il indique également les modalités de transformation ainsi que les modalités de conservation des CSH. Un chapitre est dédié à l'assurance qualité de l'ensemble des actes relatifs au prélèvement et à la conservation des cellules à usage thérapeutique.

Les articles R1245-4 et R1245-5 du code de santé publique régissent les autorisations d'importation et d'exportation des CSH. L'arrêté du 23 février 2000 fixe le modèle du dossier d'autorisation d'activité d'importation et d'exportation des cellules issues du corps humain à des fins thérapeutiques. A l'heure actuelle et en attendant une toute prochaine modification des textes seules les unités de sang placentaire et les cellules souches périphériques sont soumises à une autorisation délivrée par l'Afssaps, les cellules médullaires pouvant « voyager » sans autorisation.

Activité de greffe de CSH

L'activité de greffe allogénique de CSH est soumise à autorisation dans le cadre d'un tout nouveau Schéma Inter régional d'Organisation Sanitaire (décret 2006-73 du 24 janvier 2006). L'activité clinique de greffe autologue n'est quant à elle pas réglementée. Cependant, il est dans les missions de l'Agence de la biomédecine d'évaluer l'activité de l'ensemble des

greffes et à ce titre de recueillir les données d'activité de l'ensemble des greffes de CSH. Ce recueil se fait à partir des données fournies par les équipes de greffe en étroite collaboration avec la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire.

L'accréditation européenne JACIE (Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT) accrédite un programme de greffe de CSH associant un service clinique, une structure de prélèvement et un laboratoire de thérapie cellulaire. Elle reste une démarche volontaire mais devrait devenir obligatoire pour les échanges de greffons internationaux. Six équipes françaises sont accréditées et une dizaine en cours de démarche. Cette accréditation est reconnue par la Haute Autorité de Santé dans le cadre de la version 2 de l' accréditation des établissements de santé. Dans le même ordre d'idée, l'Association Internationale des Registres de donneurs non-apparentés (WMDA) a établi un référentiel de recommandations pour lesquelles le registre France Greffe de Moelle a été le premier accrédité et qui assure la qualité et la sécurité des échanges de greffons de CSH internationaux .

En dernier lieu il faut rappeler que dans de nombreuses circonstances, les greffes de CSH sont réalisées dans le cadre d'essais cliniques qui doivent être soumis à l' autorisation de l'Afssaps pour l'utilisation de produits de thérapie cellulaire et à celle d'un comité de Protection des personnes se soumettant à une recherche biomédicale. Les essais de thérapie génique étant quant à eux soumis à trois séries d'autorisations regroupées par l'Afssaps.

Biovigilance

La prévention des risques, la sécurité et le respect des pratiques pour l'ensemble du processus allant du prélèvement d'éléments ou produits issus du corps humain à leur utilisation à des fins thérapeutiques est assurée par le décret n°2003-12106 du 12 décembre 2003 qui met en place un dispositif de biovigilance coordonné par l' Afssaps. Il prévoit notamment le signalement des incidents et effets indésirables et le recueil et la conservation des informations relatives à ces incidents.

Conclusion

L'ensemble de ces dispositions législatives et réglementaires assurent un niveau élevé de qualité et de sécurité lors de l'utilisation thérapeutique de CSH. Elles sont globalement parfaitement compatibles avec la directive européenne 2004/23/EC 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 des tissus et cellules humaines et ses deux annexes techniques actuellement en cours de transposition en droit français.