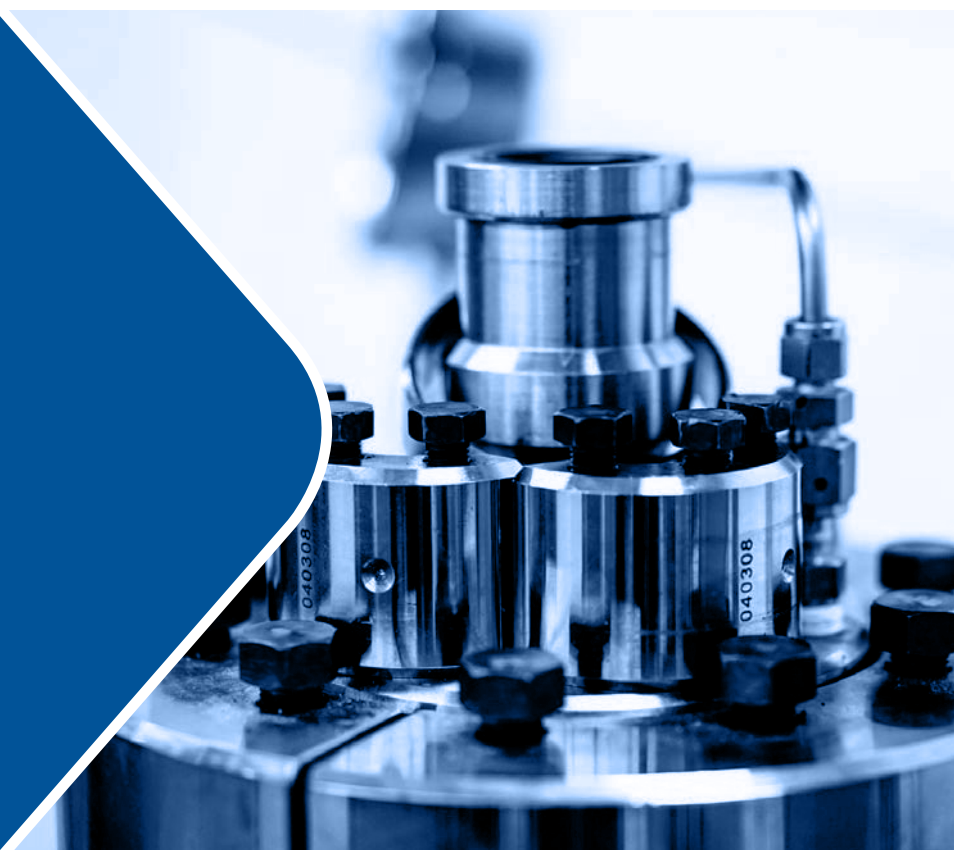


LE GREFFON OSSEUX BIOBANK
BROCHURE TECHNIQUE



GAMME ORTHOPÉDIE

1. ORIGINE DES GREFFONS OSSEUX

BIOBank est une banque française de tissus autorisée par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) pour la conservation, la transformation et la distribution de greffons osseux. Les greffons BIOBank sont des têtes fémorales humaines (allogreffes) prélevées sur donneurs vivants lors d'arthroplasties de hanche.

Tous les prélèvements sont réalisés en France par des chirurgiens orthopédistes. La sélection des donneurs est fondée sur le strict respect des règles de sécurité sanitaire, sur la base des critères cliniques recommandés par l'Agence de la Biomédecine et des critères sérologiques réglementaires.

Les têtes fémorales sont transformées en greffons osseux viro-inactivés et stériles par la mise en œuvre du procédé breveté Supercrit[®], technologie exclusive basée sur l'utilisation du CO₂ supercritique et disposant des autorisations « procédé/produits » délivrées par l'ANSM.

2. ÉTAPES DE TRAITEMENT

BIOBank met en œuvre les étapes du procédé Supercrit[®] dans son laboratoire spécialement conçu et équipé, doté d'un environnement de salles blanches de hautes performances.

Le procédé Supercrit[®] est basé sur la technologie d'extraction par CO₂ supercritique (CO₂ SC), pour dégraisser et décontaminer le tissu osseux. Cette technologie est utilisée dans les industries pharmaceutiques et agroalimentaires pour le fractionnement, l'extraction et la décontamination de matières biologiques (1). BIOBank applique le procédé Supercrit[®] pour la première fois au tissu osseux humain.

Après élimination mécanique du cartilage et des ostéophytes, la tête fémorale, dont la teneur initiale en lipides approche 60%, est soumise à l'action du dioxyde de carbone porté à l'état supercritique sous l'action de la pression et de la température. Le CO₂ SC possède la viscosité d'un gaz et un très fort pouvoir de dissolution des lipides, ce qui lui confère ses propriétés de diffusion dans le tissu osseux et d'extraction des graisses présentes dans les travées osseuses.

Grâce au CO₂ SC, la tête fémorale est complètement dégraissée quelles que soient ses dimensions avec une teneur finale en lipides inférieure à 0.5%. En outre, le CO₂ SC est non toxique, doué d'un effet antiviral (2) et son action est totalement neutre sur la trame minérale et collagénique de l'os.

Un traitement chimique est ensuite appliqué pour compléter l'action du CO₂ supercritique :

- Peroxyde d'hydrogène en vue d'oxyder les protéines résiduelles de la moelle,
- Soude molaire pour inactiver les prions conformément aux recommandations internationales,
- Éthanol pour déshydrater le tissu osseux et assurer sa parfaite conservation.

Grâce au profond nettoyage du réseau trabéculaire osseux par le CO₂ SC, la durée d'action de ces trois solvants est raccourcie par rapport aux procédés traditionnels. Ainsi le procédé Supercrit[®] n'entraîne pas d'altération du tissu osseux et permet d'atteindre un niveau de sécurité virale extrêmement élevé.

Parfaitement nettoyés en profondeur, les greffons sont ensuite séchés par un simple flux d'air chaud, conditionnés en emballage étanche et radiostérilisés à 25 kGy. La stérilité des produits et leur conservation à température ambiante sont ainsi garanties à long terme.

Le procédé Supercrit[®] se caractérise par un ensemble de mécanismes particulièrement efficaces et respectueux de l'intégrité du tissu osseux trabéculaire. Les greffons sont parfaitement sécurisés et conservent la résistance mécanique de l'os frais.

3. CARACTÉRISATION IN VITRO

Inactivation virale :

L'évaluation de l'inactivation virale a fait l'objet de deux études par le laboratoire Pasteur-Excell. Les résultats prouvent l'efficacité des quatre étapes du procédé Supercrit® à inactiver les virus les plus résistants, y compris le parvovirus, et cela au cœur de la tête fémorale complète (2, 3, 4).

Intégrité des caractéristiques du tissu osseux :

- Analyse biochimique : composition minérale (Ca, P, Mg, Na) et organique (hydroxyproline, glycine, alanine et proline) identiques au tissu osseux non traité.
- Observation au microscope électronique à balayage : élimination complète des éléments cellulaires et médullaires et respect de la conformation des fibres collagéniques.
- Analyse histologique : trame organominérale et architecture osseuse non modifiées.
- Analyse immunohistochimique : absence de dénaturation du collagène de type I.

Efficacité du nettoyage :

- Teneur en lipides réduite de 60 % à moins de 0.5 %, sans utilisation de solvants organiques toxiques.
- Teneur en eau résiduelle inférieure à 4 %.

Conservation des propriétés mécaniques :

Trois études ont été conduites pour évaluer l'influence du procédé Supercrit® sur les propriétés mécaniques du tissu osseux spongieux :

- Des tests en compression réalisés sur 2 séries appariées de 100 échantillons d'os traité versus os frais, a permis de déterminer les paramètres biomécaniques des greffons osseux BIOBank avant radiostérilisation, avec une contrainte maximale à la rupture de 10.2 ± 5.2 MPa et un module d'élasticité de 412 ± 149 MPa. Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée avec l'os frais (6).
- L'analyse ultrasonore de l'influence de la dose du rayonnement gamma a conclu à l'absence de différence entre 10 et 25 kGy sur le module d'élasticité du tissu osseux spongieux traité et déshydraté par rapport à l'os frais non irradié. Ce résultat contribue à démontrer l'intérêt de ce mode de stérilisation terminale pour les allogreffes osseuses compte tenu de son efficacité (7).
- Différents procédés de traitement de l'os spongieux ont été comparés par analyse ultrasonore d'échantillons appariés avant et après traitement. Il ressort que le procédé Supercrit® est le procédé de viro-inactivation qui entraîne le moins d'effets sur l'élasticité du tissu osseux spongieux, confirmant ainsi sa capacité à mieux préserver les qualités structurales et architecturales de l'os (8).

Conditions de conservation :

Les greffons osseux BIOBank ont une durée de conservation de 5 ans à température ambiante.

4. ANALYSE DES EXPÉRIMENTATIONS IN VITRO ET ANIMALES

Les tests de toxicité ont démontré l'absence de résidus toxiques sur les produits à l'issue du procédé :



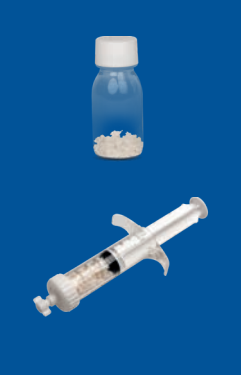
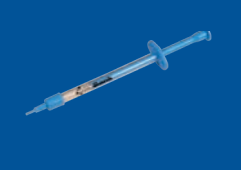
- Test de cytotoxicité négatif.
- Test de toxicité systémique négatif.
- Absence de pyrogènes.
- Teneurs en métaux lourds conformes à la norme ASTM F 1088-87 ($Pb \leq 30ppm$ - $Hg \leq 5ppm$).

L'ostéoconduction et la tolérance en site intra osseux ont été évaluées par une étude d'implantation chez l'animal. Des os de brebis allogéniques (une série traitée versus une série non traitée) ont été implantés en site condylien sur 12 animaux et analysés histologiquement à 1, 4 et 8 mois (4 animaux par période) pour apprécier la cicatrisation osseuse et la tolérance tissulaire. Les résultats démontrent une meilleure tolérance et une apposition osseuse supérieure et plus rapide pour les échantillons traités. Les paramètres quantitatifs sont tous supérieurs pour la série traitée, preuve d'un remodelage osseux plus actif (4, 5).

5. PRÉSENTATIONS ET INDICATIONS

Formes et présentations :

Les greffons osseux BIOBank se présentent sous différentes formes adaptées aux besoins de régénération osseuse, en chirurgie orthopédique et neurochirurgie.

	Famille	Désignation Greffons BIOBank	Code produit	Code LPPR
	Formes anatomiques	Tête fémorale complète	90001	3378851
		Demitête fémorale	90003	3383384
	Formes géométriques	Bloc spongieux 30x20x10 mm	90011	3350752
		Bloc spongieux 20x10x10 mm	90012	
		Coin osseux 30x30x6 mm 6°	90019	
		Coin osseux 30x30x8 mm 8°	90015	
		Coin osseux 30x30x10 mm 10°	90016	
		Coin osseux 30x30x12 mm 12°	90017	
		Coin osseux 30x30x14 mm 14°	90018	
		Cheville d'os spongieux 28x 9 mm	900909	
		Cheville d'os spongieux 28x10 mm	900910	
		Cheville d'os spongieux 28x11 mm	900911	
		Cheville d'os spongieux 28x12 mm	900912	
Cheville d'os spongieux 28x13 mm	900913			
Cheville d'os spongieux 28x14 mm	900914			
	Formes granules	<i>Présentation en flacon :</i>		
		Granules d'os spongieux 7 cc	90072	3354862
		Granules d'os spongieux 18 cc	90074	3363737
		Granules d'os spongieux 25 cc	90075	
		<i>Présentation en seringue :</i>		
		Granules d'os spongieux 7 cc	90082	3354862
Granules d'os spongieux 18 cc	90084	3363737		
Granules d'os spongieux 25 cc	90085			
	Formes poudres	<i>Présentation en seringue :</i>		
		Poudre d'os spongieux 0.5 cc	90035	3354862
		Poudre d'os spongieux 1 cc	90036	
		Poudre d'os spongieux 2 cc	90037	

Indications thérapeutiques :

- ◆ Les indications thérapeutiques des greffons BIOBank sont **les greffes de comblement et les greffes structurales** lors de :
 - Perte de substance segmentaire lors des reprises d'arthroplasties ;
 - Curetage des tumeurs osseuses bénignes ;
 - Fracture avec ostéosynthèse ;
 - Ostéotomie avec ostéosynthèse ;
 - Arthrodèse rachidienne.

Dans des conditions de forte sollicitation, en fonction du cas considéré, une ostéosynthèse pourra être associée et la mise en charge devra être progressive et adaptée en fonction de la stabilité primaire de la reconstruction.

6. PRESCRIPTION ET DISTRIBUTION

Le greffon BIOBank est délivré sur **prescription médicale nominative** pour un usage unique. Le patient doit être informé de l'utilisation d'un tissu d'origine humaine.

La prescription doit être adressée à BIOBank par le chirurgien greffeur préalablement à l'intervention par télécopie (au 01.64.42.59.60) ou par courrier. Le prescripteur peut utiliser le modèle de prescription fourni séparément par BIOBank.

Les informations nécessaires à la délivrance des greffons sont :

- Les nom et coordonnées du chirurgien prescripteur (N° RPPS).
- Le nom, l'âge et le sexe du receveur.
- La date de l'intervention.
- La forme et la quantité de chaque greffon prescrit.
- L'adresse où doivent être expédiés les greffons.

7. MODE D'UTILISATION ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Le greffon BIOBank est délivré pour une utilisation immédiate. Il ne doit pas être congelé ni réfrigéré.

À réception et avant utilisation, il faut vérifier l'intégrité de l'emballage et du conditionnement, la date de péremption du greffon et les documents de traçabilité.

Le greffon ne doit pas être utilisé si le conditionnement ou l'emballage ne sont pas intacts. En cas de non utilisation, le greffon doit être retourné à BIOBank dans son conditionnement.

L'implantation de plusieurs greffons associés est de la responsabilité du chirurgien, qui porte alors la plus grande attention à la gestion des documents de traçabilité.

Mode opératoire :

Le tissu osseux transformé nécessite une réhydratation afin de lui conférer son élasticité naturelle. La réhydratation permet le façonnage et l'adaptation optimale du greffon à l'environnement du site greffé. Les différentes phases de cette préparation doivent impérativement se dérouler suivant des règles d'asepsie très rigoureuses.

Utilisation des formes anatomiques et géométriques :

- Ouverture du sachet externe et récupération du sachet interne sur le champ stérile.
- Ouverture du sachet interne et transfert du greffon dans une cupule.

Utilisation des formes granules en flacon :

- Ouverture de l'emballage externe et récupération du flacon sur le champ stérile.
- Ouverture du flacon et transfert des granules dans une cupule.

Utilisation des formes granules et poudres en seringue :

- Ouverture du double emballage externe et récupération de la seringue sur le champ stérile.
- Transfert du liquide de réhydratation dans la seringue selon la notice d'instruction jointe au greffon.

La réhydratation est réalisée par immersion dans une solution saline stérile à température ambiante, du sang du patient ou de la moelle autologue pour apporter des facteurs de croissance. L'ajout d'antibiotiques est possible si le patient ne présente pas d'allergie connue.

La durée de la réhydratation dépend de la taille du produit. Elle doit être de :

- 30 minutes pour les têtes fémorales et les demi-têtes.
- 15 minutes pour les blocs, coins et chevilles.
- 10 minutes pour les granules.
- 1 minute pour les poudres.

8. TRAÇABILITÉ ET BIOVIGILANCE

Pour assurer la traçabilité de chaque greffon, il est impératif de retourner à BIOBank la fiche d'implantation dûment remplie et d'archiver la fiche d'identité du greffon dans le dossier du patient.

Tout effet indésirable, lié ou susceptible d'être lié au produit, doit être signalé au correspondant local de biovigilance de l'établissement dans lequel est utilisé le produit, ou à défaut, à BIOBank.

9. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 Fages J., Marty L., Delga C., Condoret J.-S., Combes D., Frayssinet P., Use of supercritical CO₂ for bone délipidation. *Biomaterials*, 1994, 15: 650-6
- 2 Fages J., Frayssinet P., Poirier B., Barbier Y., Joffret ML, Larzul D., Majewski W., Bonel G., Viral inactivation of human bone tissue using supercritical fluid extraction. *ASAIO Journal*, 1998, 44: 289-93
- 3 Pasteur-Textcell, Evaluation of the viral safety level during manufacturing process of human bone grafts. Evaluation carried out by using the whole femoral head, Report number: 250/01/5375/01, 2003
- 4 Fages J., Jean E., Frayssinet P., Mathon D., Poirier B., Autefage A., Larzul D., Bone allografts and supercritical processing: effects on osteointegration and viral safety. *The Journal of Supercritical fluids*, 1998 13: 351-6.
- 5 Frayssinet P., Rouquet N., Mathon D., Autefage A., Fages J., Histological integration of allogeneic cancellous bone tissue treated by supercritical CO₂ implanted in sheep bones. *Biomaterials*, 1998, 19 : 2247-53
- 6 Mitton D., Rappeneau J., Bardonnnet R., Effect of a supercritical CO₂ based treatment on mechanical properties of human cancellous bone. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2005, 15: 264-9
- 7 Vastel L., Masse C., Crozier E., Padilla F., Laugier P., Mitton D., Bardonnnet R., Courpied J.-P., Effects of gamma irradiation on mechanical properties of defatted trabecular bone allografts assessed by speed-of-sound measurement. *Cell Tissue Banking*, 2007, 8:205-10
- 8 Vastel L., Masse C., Mesnil P., Crozier E., Padilla F., Laugier P., Mitton D., Courpied J. P. Comparative ultrasound evaluation of human trabecular bone graft properties after treatment with different sterilization procedures. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2009 Jul;90(1):430-7

Conditions Générales de Vente de BIOBank

Article 1. Objet et champ d'application

Les présentes Conditions Générales de Vente (CGV) de BIOBank s'appliquent à tout achat de produits BIOBank par un utilisateur, médecin ou dentiste, autorisé dans son pays à implanter des produits d'origine humaine dans un but thérapeutique. Tout autre document de BIOBank que les présentes CGV et notamment catalogues, prospectus, publicités, notices, n'a qu'une valeur informative et non contractuelle.

Toute commande de Produits BIOBank implique l'acceptation sans réserve de l'utilisateur, français ou étranger, des présentes CGV à l'exclusion de toutes conditions générales ou particulières d'achat de l'utilisateur. Les présentes CGV ne sauraient être modifiées ou écartées par des stipulations contraires pouvant figurer sur les bons de commande du client ou dans ses conditions générales d'achat, lesquelles n'ont aucune valeur juridique entre les deux Parties.

Article 2. Produits BIOBank

Les produits BIOBank sont des produits issus du corps humains prélevés en France et traités par un procédé de stérilisation et de conservation breveté (SUPERCRIT®). Tous les produits et les activités de BIOBank sont conformes aux exigences législatives et réglementaires françaises en vigueur et sont autorisés par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

Article 3. Respect des règles législatives et réglementaires par l'utilisateur

Toute commande de produits BIOBank implique le respect par l'utilisateur de toutes les dispositions législatives, réglementaires et éthiques françaises relatives à l'utilisation thérapeutique de produits d'origine humaine. L'ensemble des démarches nécessaires au respect de ces dispositions dans le pays de l'utilisateur est à la charge exclusive de ce dernier.

Article 4. Traçabilité et biovigilance

L'utilisateur s'engage à informer ses patients de l'origine humaine des produits BIOBank, à appliquer les procédures de traçabilité de BIOBank et à garder confidentielles toutes les informations relatives aux activités de prélèvement et de greffe des équipes chirurgicales, ainsi que les données médicales des patients concernés.

L'utilisateur s'engage à retourner à BIOBank (par courrier papier ou télécopie), pour chaque produit utilisé, la fiche d'implantation incluse dans le conditionnement, dûment complétée des informations demandées.

En cas d'incident ou d'effet indésirable relatif à la biovigilance survenu lors de l'utilisation ou après l'implantation des produits BIOBank, l'utilisateur est tenu d'appliquer les mesures d'alerte sanitaire requises dans le pays concerné et d'en informer sans délai BIOBank par écrit.

Article 5. Conservation des produits BIOBank

Les produits BIOBank sont protégés contre toute altération des caractéristiques physico-chimiques et de la stérilité, grâce à un double emballage étanche. En conséquence, ils peuvent être conservés dans des conditions de température (de +5 °C à +40 °C) et d'humidité standard, jusqu'à la date de péremption et pour autant que l'emballage conserve son intégrité.

Article 6. Prise de commande

BIOBank délivre ses produits et renouvelle les dépôts-ventes uniquement sur prescription médicale nominative établie par un médecin ou un dentiste et transmise par écrit (courrier original signé, télécopie signée). La prescription, rédigée en français, comporte le nom et la qualification du prescripteur, son numéro ADELI, les nom, prénom, âge et sexe du patient, la date d'intervention prévue ainsi que la désignation précise et la quantité des produits devant être délivrés. Elle précise en outre les adresses de livraison et de facturation.

Sauf accord préalable, en cas de non utilisation des produits livrés, une indemnité correspondant aux frais de transport supportés par BIOBank sera demandée à l'utilisateur.

Article 7. Tarif

Pour une utilisation en France, certains produits de BIOBank sont inscrits sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables et à ce titre bénéficient d'un tarif publié au Journal Officiel de la République française couvrant le prix du produit et du transport ; les autres produits ont un tarif et des conditions de transport fixés par BIOBank.

Pour une utilisation hors de France, quelle que soit la destination des produits, les prix s'entendent départ usine. Toutefois, BIOBank pourra assurer le transport des produits, aux frais de l'utilisateur.

Les tarifs des produits BIOBank et des conditions de transport peuvent être obtenus sur simple demande auprès du service commercial de BIOBank (Tél. : 33 (0) 1.64.42.59.66 – Fax : 33 (0) 1.64.42.59.60)

Article 8. Facturation

L'utilisation d'un produit, constatée par l'ouverture de l'emballage, donne lieu à l'émission d'une facture mentionnant le nom des parties, leur adresse, la date de la vente, la quantité, la référence, le prix unitaire HT des produits vendus selon le tarif en vigueur le jour de la commande et, pour la France, le prix TTC calculé avec une TVA de 5,5 %. Le cas échéant, la facture comporte le coût du transport.

Article 9. Modalités de règlement

Pour la France, les factures doivent être payées à 30 jours fin de mois date de facture. A défaut, le taux d'intérêt de retard applicable ne peut être inférieur à 3 fois le taux d'intérêt légal. Une indemnité forfaitaire de recouvrement de 40€ sera perçue de plein droit pour tout retard de règlement.

Pour les autres pays, les factures doivent être réglées à la commande.

Article 10. Transport

BIOBank se réserve le droit de réduire ou de fractionner toute commande présentant un caractère anormal sur le plan des quantités afin de garantir une durée de péremption optimale de ses produits.

Les délais de livraison qui ne sauraient être inférieurs à 72 heures, ne seront donnés à réception de la prescription nominative qu'à titre indicatif et sans garantie de la part de BIOBank ; le transport entre BIOBank et le destinataire étant réalisé par un tiers.

Le transfert des risques sur les produits vendus par notre société s'effectue à la remise des produits à l'utilisateur.

Article 11. Réception et réclamations

Le destinataire des produits devra signer au transporteur un accusé de réception valant décharge.

Le destinataire doit vérifier dès leur réception l'état apparent des produits et leur quantité et informer BIOBank de tout défaut le jour même de la livraison et organiser sans délai, le retour du produit impropre à toute utilisation. A défaut, les marchandises sont réputées, de façon irrévocable, acceptées par l'utilisateur. En cas de retard, l'utilisateur doit formuler, de façon motivée, ses réserves par écrit sur le bordereau livraison (la simple mention « sous réserve » est insuffisante), et doit prendre toutes les mesures pour sauvegarder ses droits et ceux de BIOBank à l'égard du transporteur. Il sera responsable envers BIOBank de sa carence (art.L1 33-3 du Code de Commerce). En cas de livraison partielle, le client ne peut refuser de recevoir les marchandises ; il ne pourra retenir le prix de la commande qu'à hauteur du prix des quantités manquantes.

Article 12. Assurances

Le client s'oblige à contracter une police d'assurance responsabilité professionnelle qui le couvre pour son activité d'utilisation des produits BIOBank livrés en application des présentes CGV.

Article 13. Cession

L'utilisateur s'interdit de céder à titre gracieux ou onéreux un produit BIOBank à quiconque. En cas de non-respect de cette disposition, BIOBank se réserve le droit de suspendre ses livraisons, de cesser immédiatement toute relation avec l'utilisateur et d'intenter à l'encontre de celui-ci toute action en réparation de son préjudice.

Article 14. Clause de réserve de propriété

Nonobstant le fait que le transfert des risques a lieu au moment de la remise des produits à l'utilisateur, les produits livrés demeurent la propriété de BIOBank jusqu'à leur utilisation.

Article 15. Responsabilité

L'utilisateur des produits BIOBank est responsable des moyens nécessaires à leur bonne conservation et au respect de leur traçabilité jusqu'à utilisation et information de BIOBank.

BIOBank assure la pleine et totale responsabilité des opérations de transformation et de contrôle effectuées sur les produits qu'elle vend. BIOBank n'est en aucun cas responsable d'une conservation ou d'une utilisation non-conformes, du fait de l'utilisateur, aux spécifications de BIOBank.

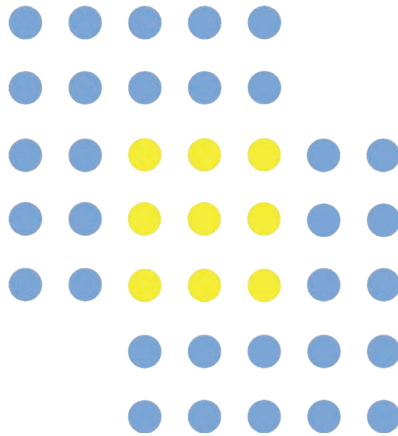
En cas de produit livré avéré défectueux, BIOBank s'engage à ne pas facturer ; aucune autre indemnisation pour préjudice direct ou indirect ne pourra lui être réclamée. En cas de règlement effectué à la commande, BIOBank établira un avoir du montant de la facture.

Article 16. Règlement des différends

Les juridictions de MELUN (France) sont seules compétentes pour statuer sur toute contestation qui pourrait naître à l'occasion des ventes soumises aux présentes CGV, et ce quel que soit le mode de livraison ou de paiement, et cela même en cas d'appel en garantie ou de pluralité des défendeurs.

Article 17. Loi applicable

La loi applicable aux ventes soumises aux présentes CGV est la loi française.



ZA Lavoisier - 4 rue Lebon
77220 Presles en Brie
FRANCE

Tél. +33 (0)1 64 42 59 66
Fax +33 (0)1 64 42 59 60

commercial@biobank.fr
www.biobank.fr