

# COMITÉ MÉDICAL ET SCIENTIFIQUE

Séance du mardi 9 octobre 2012

---

## Procès-verbal

## Liste de présence

---

### Les membres du CMS « Greffe »

#### Etaient présents

##### **Le président**

Professeur Jacques BELGHITI

Professeur Lionel BADET  
Professeur Sophie CAILLAT-ZUCMAN  
Docteur Julien CHARPENTIER  
Professeur Eric DECONINCK  
Professeur Bernard DELBOSC  
Madame Frédérique DEMONT  
Professeur Sébastien DHARANCY  
Professeur Christophe DUVOUX  
Professeur Maryvonne HOURMANT  
Docteur Anne LEGENDRE  
Madame Agnès LEVY  
Professeur Gilbert MASSARD  
Professeur Philippe MENASCHE  
Professeur Pierre MERVILLE  
Professeur Catherine PAUGAM-BURTZ  
Professeur Xavier ROGIERS  
Professeur Ephrem SALAME  
Docteur Olivier SCATTON  
Docteur Laurent SEBBAG  
Professeur Jean-Luc TAUPIN  
Docteur Marc-Olivier TIMSIT

#### **Invités**

Professeur Marie-France MAMZER  
Docteur David KALFA

#### Etaient excusés :

Professeur Benoît BARROU  
Professeur Marc BONNEVILLE  
Monsieur Marc FERRY  
Professeur Denis GLOTZ  
Professeur Georges KARAM  
Professeur Paul LANDAIS  
Docteur Jean-Jacques LATAILLADE  
Docteur Corinne LE GOASTER  
Professeur Denis MORIN  
Professeur François PATTOU  
Professeur Gabriel THABUT

### Les membres de l'Agence de la biomédecine

#### **Direction générale**

Emmanuelle PRADA-BORDENAVE, directrice générale

#### **Direction générale médicale et scientifique**

Docteur Karim LAOUABDIA, directeur général adjoint chargé de la politique médicale et scientifique

#### **DPGOT**

Docteur Alain Atinault  
Docteur Marie Thuong  
Docteur Alice Macher  
Pôle REIN/Simulation  
Docteur Christian Jacquelinet

#### **Pôle recherche/projets européens**

Arnaud DE GUERRA  
Samuel ARRABAL

## ORDRE DU JOUR

---

POINT D'ACTUALITÉ	4
APPROBATION DU PROCÈS-VERBAL DU 10 JUILLET 2012	5
SAISINES	5
Saisine n° 2012-19 : Programme don croisé : focus sur le cycle d'appariement des paires (Marie Thuong / Christian Jacquelinet)	5
Saisine n° 2012-20 : « Statut des gros vaisseaux prélevés lors d'un prélèvement de foie et non utilisés ou statut des valves cardiaques lorsque le cœur est prélevé comme organe et non utilisé. » (Isabelle Martinache)	6
POINTS D'INFORMATION / DISCUSSIONS	7
Appels d'offres recherche : bilan des projets terminés en 2011 et 2012 » (Arnaud De Guerra / Samuel Arrabal) – Présentation par Monsieur David Kalfa	7
Protocole de désensibilisation présenté par l'équipe de Nantes (Maryvonne Hourmant)	7
Nouvelle démarche de qualification des unités de sang placentaire (Catherine Fauchet)	7
Mutualisation des prélèvements (Jacques Belghiti)	8

## COMPTE-RENDU

La séance est ouverte à 9 h 30.

### Greffe

**Sous la présidence du Professeur Jacques BELGHITI**

#### POINT D'ACTUALITÉ

---

**Karim Laouabdia** donne les informations suivantes :

- Le rapport institutionnel de l'agence est disponible sur table, ainsi que le contrat d'objectifs et de performance que l'Agence a signé avec sa tutelle. L'Agence dispose donc de sa feuille de route pour les trois années à venir.
- Emmanuelle Prada Bordenave, invitée à la conférence des Directeurs Généraux de CHU réunis par la DGOS a rappelé la nécessité de flécher les financements destinés aux activités qui relèvent des champs de compétence de l'Agence.
- Un plan national de développement des machines à perfusion pour les reins prélevés à partir de donneurs à critères élargis est en cours de déploiement.
- Parution du décret sur le don croisé de reins à partir de donneurs vivants. C'est une priorité de l'Agence de la biomédecine.
- Dans le domaine des cellules, l'activité a augmenté de 110 % en l'espace de dix ans, mais à moyens constants, ce qui devient difficile à gérer pour les équipes concernées.
- L'Agence a été avertie par nos collègues d' « Eurotransplant » d'un problème en Allemagne sur les données enregistrées dans la base pour l'allocation des greffons hépatiques.

Concernant le scandale qui a éclaté en Allemagne, **Xavier Rogiers** précise que les investigations ouvertes (suite à la réception d'une lettre anonyme) ont mis en exergue 24 cas suspects en matière d'allocation d'organes. Ces cas concernent plusieurs centres hospitaliers, dont le centre de Regensburg. La presse s'en est émue, alors qu'une loi a été votée en Allemagne pour promouvoir le don de ses organes après sa mort dans un contexte de consentement explicite. Plusieurs praticiens ont été mis en cause depuis et des contrôles inopinés ont été entrepris. Le débat a ensuite porté sur la nécessité de placer toute la transplantation sous le contrôle direct de l'Etat. En définitive, de telles pratiques sont très néfastes dans un pays où le don d'organes est déjà rare et posent la question de l'efficacité des contrôles. En France, il existe *a contrario* un système disciplinaire et un regard indépendant. Le caractère national de l'Agence et la dissociation entre le prélèvement et la greffe constituent des éléments de sécurité supplémentaires.

## APPROBATION DU PROCES-VERBAL DU 10 JUILLET 2012

*Sous réserve de la prise en compte des demandes de correction exprimées en séance, le procès-verbal du 10 juillet 2012 est adopté à l'unanimité.*

### SAISINES

---

#### **Saisine n° 2012-19 : Programme don croisé : focus sur le cycle d'appariement des paires (Marie Thuong / Christian Jacquelinet)**

**Marie Thuong** annonce la parution du décret d'application, permettant la mise en œuvre du programme, que les équipes autorisées à réaliser l'activité de donneur vivant sont invitées à rejoindre. Une convention sera établie pour permettre aux centres intéressés de rentrer dans le programme du don croisé. S'agissant de l'inscription dans ce registre des paires, elle se fera après le passage devant le Comité Donneur Vivant et le Tribunal de Grande Instance. Puis s'ouvrira un cycle d'appariement. Une fois ce cycle achevé, une combinaison de greffes sera sélectionnée et transmise aux équipes, permettant l'organisation des greffes, sachant que les prélèvements et les greffes doivent être réalisés de façon simultanée pour éviter qu'une paire soit lésée dans ce programme. Les points sensibles concernent l'information spécifique à fournir au donneur et au receveur, et la définition des critères de détermination dans le cycle d'appariement.

**Christian Jacquelinet** ajoute que le groupe de travail demande l'avis des membres du Comité sur les critères d'appariement à prendre en compte pour allouer au cours d'un cycle d'appariement les greffons issus de paires natives incompatibles. Il s'agit de trouver la meilleure combinaison possible au vu du nombre de greffes (généralement le maximum) et des critères d'appariement prédéfinis. Le nombre de critères possible est limité par le nombre restreint de greffes possibles. un cycle d'appariement peut produire des doublets, des triplets, voire des chaînes, mais la loi française n'autorise que les doublets.

Des travaux de simulation ont été entrepris, afin d'identifier les paires compatibles sur les plans HLA et ABO, de calculer une matrice des échanges possibles et de construire un diagramme d'appariement. Au final, le don croisé représente surtout une solution pour des patients non ou modérément immunisés, beaucoup moins pour des patients hyper-immunisés.

Le score peut être calculé pour sélectionner la combinaison optimale en sortie du cycle d'appariement, mais il peut arriver qu'un receveur très jeune reçoive un greffon d'un donneur très âgé. Le fait de maximiser d'abord le nombre de greffes puis le score a pour conséquence un impact faible du score. Différentes versions de score ont été testées, avec en particulier des variations sur l'appariement en âge, entre donneurs comme dans le modèle britannique (critère plutôt sociétal) ou entre donneur et receveur comme dans le modèle espagnol (critère médical d'efficacité). C'est cette alternative que les membres du Comité doivent trancher.

**Emmanuelle Prada-Bordenave** rappelle les réticences du Parlement français s'agissant du don croisé, parfois confondu avec un élargissement du cercle des donneurs.

**Marie Thuong** ajoute que seuls les greffons doivent voyager, pour respecter le confort de la paire donneur/receveur et garantir l'anonymat.

**Marc-Olivier Timsit** invoque pour sa part trois arguments : le délai, l'organisation structurelle des blocs opératoires et la notion de chirurgie réglée. Il estime que l'adéquation entre le chirurgien qui prélève et celui qui greffe est fondamentale.

**Olivier Scatton** suggère de laisser les chirurgiens s'organiser comme ils le souhaitent dans un premier temps, pour leur permettre de s'adapter.

**Emmanuelle Prada-Bordenave** sollicite l'avis du Comité sur la question du critère d'âge dans l'appariement. Celui-ci peut être envisagé sous l'angle médical, en optimisant l'écart en termes d'âge. Privilégier un donneur jeune est *a contrario* un critère sociétal, plus qu'un critère médical.

*Le critère médical est adopté à la majorité.*

**Saisine n° 2012-20 : « Statut des gros vaisseaux prélevés lors d'un prélèvement de foie et non utilisés ou statut des valves cardiaques lorsque le cœur est prélevé comme organe et non utilisé. » (Isabelle Martinache)**

**Isabelle Martinache** indique le prélèvement multi-organes se fait sur un sujet en état de mort encéphalique. Le prélèvement des tissus est alors entrepris simultanément, avec les artères afférentes nourricières. Les artères, mais aussi le cœur, peuvent être utilisés comme tissus, un élément du corps humain obéissant aux règles qui encadrent les dons du produit du corps humain. Les tissus sont conservés dans des endroits spécifiques et qualifiés après prélèvement, la responsabilité de leur répartition incombant à la banque de tissus. Quant à la communication destinée au grand public, elle est axée sur le don d'organes. En l'occurrence, le terme « tissus » est équivoque et ne relève pas du langage courant, ce qui est problématique lorsqu'il s'agit d'aborder une famille pour demander le prélèvement des tissus. Or, en cas de refus partiel, il n'est plus possible de réaliser un prélèvement des tissus. Est-il acceptable d'utiliser les tissus lorsqu'ils proviennent d'un prélèvement multi-organes et que la famille s'est positionnée contre le don de tissus ?

**Philippe Menasche** observe que chaque fois que l'on prélève des valves, l'accord de la famille a été donné pour l'organe, mais la question n'est pas posée pour le tissu.

**Frédérique Demont** déplore justement l'absence d'une communication portant sur le prélèvement des tissus. Pourtant, si on les informe, les familles perçoivent le caractère vital de la greffe d'organes, mais ne comprennent pas toujours l'utilité du prélèvement des tissus. La question se pose aussi s'agissant du prélèvement à but scientifique. Les familles doivent pourtant en être informées.

**Julien Charpentier** estime que cette problématique ramène à des considérations éthiques. Deux problèmes se posent : le fait d'aborder la question lorsque l'on évoque le don d'organe. Si la famille a été informée, il faut s'assurer de la possibilité de transmettre les valves à une banque de tissus. Cela suppose néanmoins d'avoir correctement informé la famille.

**Emmanuelle Prada-Bordenave** estime que les maître-mots sont confiance et honnêteté et rappelle les dégâts occasionnés par l'affaire d'Amiens deux décennies auparavant sur le don d'organes.

**Isabelle Martinache** souhaite savoir si, en cas de refus de la famille s'agissant du prélèvement des tissus, les vaisseaux et ou les valves cardiaques prélevés dans le cadre du PMO peuvent être utilisés en tant que tissus.

~~Les membres de l'Agence se prononcent contre l'utilisation des vaisseaux ou valves cardiaques comme tissu si la famille ne donne pas son accord.~~

**« Les membres du CMS se prononcent contre l'utilisation des vaisseaux ou valves cardiaques comme tissus si les proches n'ont pas été clairement informés ».**

## POINTS D'INFORMATION / DISCUSSIONS

---

### **Appels d'offres recherche : bilan des projets terminés en 2011 et 2012 » (Arnaud De Guerra / Samuel Arrabal) – Présentation par Monsieur David Kalfa**

David Kalfa précise que le projet porte sur la reconstruction de la bonne sortie du cœur droit, afin de répondre à une problématique clinique dans la chirurgie des pathologies congénitales. De nombreux outils existent, mais aucun d'entre eux n'est vivant et n'a un potentiel de croissance. Pour combler cette lacune, l'ingénierie tissulaire permettrait d'obtenir un tissu de remplacement fonctionnel dans la perspective d'une utilisation clinique. Par rapport à la valve traditionnelle, le potentiel de croissance est indéniable.

Trois pistes ont été explorées : les matrices naturellesensemencées *in vitro*, les matrices nonensemencées *in vitro* et les matrices synthétiquesensemencées *in vitro*. La stratégie de recherche initiale consistait à réaliser une matrice synthétique et à l'ensemencer *in vitro*, avant de l'implanter chez l'animal. Il s'agissait de travailler sur un patch, puis de mettre en place des tubes valvés bio-résorbables, avec des cellules souches mésenchymateuses autologues de cordon ombilical, l'objectif étant d'obtenir un néotissu vivant autologue et une nouvelle voie de sortie droit du cœur harmonieuse.

L'équipe a effectivement obtenu une nouvelle voie de sortie du cœur droit harmonieuse, présentant moins de dilatation, mais a constaté une dégradation du polymère avec une réorganisation du tissu et une évolution dans le temps de la matrice extracellulaire. L'augmentation du diamètre s'est avérée progressive et constante, la fonctionnalité du patch favorisant la croissance.

Pour élaborer le tube, l'équipe a décidé d'utiliser un tube trifolié muni d'une valve. Il convient maintenant de déterminer le polymère adapté et de choisir entre l'ensemencement par cellules provenant d'un cordon ombilical et la biofonctionnalisation par motif. Parallèlement, la compétence valvulaire sera optimisée par des tests *in vitro*, ce qui permettra d'aboutir au tube polymérique valvé fonctionnalisé, qui sera ensuite évalué.

La pertinence de la démarche ayant été démontrée, il convient maintenant de poursuivre les recherches avec pour finalité la restitution d'une voie de sortie autonome et douée de croissance. Le soutien de l'Agence de Biomédecine et les partenariats conclus permettent d'en assurer le financement.

### **Protocole de désensibilisation présenté par l'équipe de Nantes (Maryvonne Hourmant)**

Maryvonne Hourmant indique que certains critères sont déjà établis, comme les critères d'inclusion et d'exclusion. En revanche, il demeure une certaine latitude s'agissant du protocole thérapeutique en lui-même et des critères de désensibilisation. L'effectif doit ainsi être déterminé, notamment sous l'angle du TGI et des antigènes.

Quant au protocole thérapeutique, il reste très classique et prévoit la protection du patient contre les principales infections. Toutefois, il apparaît qu'une simulation de l'Agence de la Biomédecine est toutefois nécessaire pour estimer le délai d'attente.

Le protocole prévoit notamment la surveillance des anticorps, l'administration de différents produits le jour de la greffe (échanges plasmatiques, IVIG, Rituximab), un monitoring incluant une surveillance des DSA et une biopsie à la moindre dégradation des fonctions rénales. Le protocole fera ensuite l'objet d'une évaluation. Au final, il apparaît que les protocoles sont généralement efficaces au bout de trois à six mois.

## Nouvelle démarche de qualification des unités de sang placentaire (Catherine Faucher)

**Catherine Faucher** indique qu'en 2011, 1 769 allogreffes de CSH ont été réalisées. Les cellules souches issues du sang périphérique chez les adultes restent la source de cellules préférentielle, mais la part de sang placentaire représente 22 % de ce type de greffe en situation non apparentée. Chaque année, environ 250 patients bénéficient d'une greffe de cellules issues du sang placentaire. Les recherches dans les années 2000 à 2006 ont permis de préciser les résultats de ces greffes par rapport aux greffes de moelle osseuse ou issues du sang périphérique. Les problèmes persistants avec le SP mis en évidence dans ces études étaient liés à la non-prise ou à la mortalité liée à la greffe et à la reconstitution hématologique, pas assez rapide. D'autres stratégies ont alors été mises en place, comme la greffe de deux unités de sang placentaire ou l'amplification des cellules souches.

Le groupe Eurocord a depuis précisé les critères de sélection des unités de sang placentaire :

- transfuser des greffons avec un taux de cellules nucléées total supérieur à 30 millions de cellules par kilogramme de poids du receveur, et en tout cas jamais inférieur à 20 millions de cellules ;
- le nombre de cellules souches hématopoïétique ne doit pas être inférieur à 100 000 cellules par kilogramme, et idéalement supérieur à 200 000 cellules ;
- lorsque l'on réalise une simple greffe de sang placentaire de type HLA 6/6, la richesse cellulaire recommandée du sang placentaire est de 25 millions de cellules par kilogramme de poids du receveur ;
- lorsqu'il s'agit d'une greffe de sang mixte HLA compris entre 4 et 5 antigènes entre le receveur et le donneur, la richesse du sang placentaire doit être supérieure à 30 millions de cellules par kilogramme de poids du receveur ;
- lorsque l'on utilise des doubles greffes de sang placentaire, le taux ne doit jamais être inférieur à 15 millions de cellules nucléées par kilogramme de poids du receveur.

En France, entre 2007/2008 et 2012, le nombre de banques de sang placentaire autorisées a augmenté de 4 à 10. Il faut y ajouter 75 maternités collectrices, qui représentent 25 % des naissances en France. Le nombre de prélèvements augmente chaque année. Le stock est désormais de 20 000 unités de sang placentaire. Plus de 50 % du stock est constitué de greffons supérieurs à 1 200 millions de cellules nucléées total pour le greffon. De surcroît, plus de 86 % des greffons cédés depuis 2010 présentent une richesse supérieure ou égale à 1 200 millions de cellules, alors que la richesse médiane s'élève à 1 800 millions de cellules. Les objectifs (obtenir 30 000 unités de sang placentaire dans le stock et fournir 50 % des besoins des patients) sont maintenus.

## Mutualisation des prélèvements (Jacques Belghiti)

**Emmanuelle Prada-Bordenave** indique que le message concernant la mutualisation des prélèvements et le fléchage des budgets commence à être entendu, en dépit des réticences de certains.