

COMITÉ MÉDICAL ET SCIENTIFIQUE

Séance du mardi 4 février 2014

Flash

Liste de présence

Les membres du CMS

Les membres du CMS « Greffe »

Etaient présents :

Le Président par intérim

Professeur Maryvonne HOURMANT

Professeur Lionel BADET
Professeur Olivier BASTIEN
Professeur Benoît BARROU
Docteur Julien CHARPENTIER
Professeur Éric DECONINCK
Madame Frédérique DEMONT
Professeur Sébastien DHARANCY
Professeur Christophe DUVOUX
Professeur Dominique FRANCO
Professeur Denis GLOTZ
Professeur Philippe MENASCHE
Professeur Pierre MERVILLE
Professeur Denis MORIN
Docteur François MOUREY
Professeur Xavier ROGIERS
Professeur Ephrem SALAME
Professeur Olivier SCATTON
Docteur Laurent SEBBAG
Professeur Jean-Luc TAUPIN
Professeur Gabriel THABUT
Docteur Marc-Olivier TIMSIT

Invités :

Docteur Laure ESPOSITO
Professeur Christian LATREMOUILLE

Etaient excusés :

Professeur Bernard DELBOSC
Professeur Maryvonne HOURMANT
Docteur Jean-Jacques LATAILLADE
Professeur Gilbert MASSARD
Professeur Catherine PAUGAM-BURTZ
Professeur Sophie CAILLAT-ZUCMAN
Professeur Georges KARAM
Docteur Anne LEGENDRE
Madame Agnès LEVY
Professeur François PATTOU

Les membres de l'Agence de la biomédecine

Direction générale

Emmanuelle PRADA-BORDENAVE, directrice générale

Direction prélèvement greffe de CSH

Docteur Françoise AUDAT

Direction générale médicale et scientifique

Docteur Karim LAOUABDIA, DGA chargé de la politique médicale et scientifique

Direction prélèvement greffe Organes-Tissus

Pr Olivier BASTIEN

DPGOT/Pôle Stratégie

Docteur Corinne ANTOINE

Docteur Marie-Alice MACHER

ORDRE DU JOUR

POINT D'ACTUALITE	4
APPROBATION DU PROCES-VERBAL DU 8 OCTOBRE 2013	4
SAISINES	4
Saisine n° 2014 – 23 « Validation du protocole national multicentrique de prélèvements d'organes sur donneurs décédés après arrêt circulatoire après limitation ou arrêt des thérapeutiques (Catégorie III de Maastricht) »	4
Saisine n° 2014 – 24 « Faisabilité d'un prélèvement pancréatique et partage vasculaire entre équipes de transplantation pancréatique et hépatique - Propositions de modifications ». Document collaboratif rédigé par Lionel Badet, Philippe Wolf et Xavier Tillou.	5
Une intervenante explique que la proposition de modification du partage vasculaire entre les équipes de transplantation pancréatique et hépatique intervient dans un contexte de faible activité de la greffe pancréatique en France et de diminution du nombre de donneurs optimaux pour le pancréas.	5
Saisine n° 2014 – 25 « Actualisation du questionnaire médical de validation d'aptitude finale des donneurs volontaires non apparentés de cellules souches hématopoïétiques »	6
POINTS D'INFORMATION/DISCUSSIONS	7
Cœur artificiel (protocole Carmat)	7
Observatoire et évaluation des greffes avec donneur vivant. Présentation du protocole de traitement des greffes ABO incompatibles	7
Point d'information sur l'AOR 2014	8

FLASH

La séance est ouverte à 9 h 30.

Greffe

Sous la présidence du Professeur Maryvonne Hourmant

POINT D'ACTUALITE

Emmanuelle Prada-Bordenave informe les membres du CMS que le Président de l'instance, Jacques Belghiti, a démissionné de ses fonctions après sa nomination au Collège de la Haute Autorité de Santé.

Par ailleurs, un projet, qui concerne indirectement le CMS, est actuellement en cours d'examen au ministère. Il concerne la Stratégie Nationale de la Santé et est susceptible d'avoir un impact sur l'organisation des vigilances.

APPROBATION DU PROCES-VERBAL DU 8 OCTOBRE 2013

Le procès-verbal du 8 octobre 2013 est approuvé à l'unanimité.

SAISINES

Saisine n° 2014 – 23 « Validation du protocole national multicentrique de prélèvements d'organes sur donneurs décédés après arrêt circulatoire après limitation ou arrêt des thérapeutiques (Catégorie III de Maastricht) »

Le Dr Corinne Antoine présente les propositions du Comité de pilotage pour la mise en place d'un programme de prélèvement d'organes sur donneurs décédés après arrêt circulatoire de la Catégorie III de Maastricht pour les établissements de santé.

Un comité de pilotage a été constitué qui a fonctionné en trois phases. Le protocole élaboré est unique et national. Il précise l'ensemble des modalités techniques à mettre en œuvre pour la prise en charge du donneur et du receveur, dans des établissements possédant une procédure de LAT formalisée. Les recommandations des sociétés savantes devront être strictement respectées s'agissant en particulier de l'établissement du pronostic. Les centres hospitaliers pilotes et les équipes de greffe devront s'engager par voie de convention à respecter les termes du protocole, à se doter des moyens nécessaires pour assurer un bon déroulement des procédures et à fournir toutes les données nécessaires à l'évaluation du programme..

Le Dr Julien Charpentier s'exprime en tant que rapporteur du CMS auprès du comité de pilotage. A son sens, ce protocole arrive au bon moment dans la mesure où les réanimateurs se sont enfin approprié la fin de vie en réanimation et les LATA. L'arrêt des thérapeutiques actives est en outre davantage connu du grand public. En termes de volumétrie, il indique être réservé quant au nombre de greffes attendues. Il note toutefois que les critères de sélection des donneurs et des receveurs ont été longuement discutés au sein du groupe de travail, le but étant de donner le maximum de chance au programme d'aboutir. Enfin, il indique qu'un comité de surveillance va être mis en place afin de présenter les résultats du programme pilote et le suivi de ce projet.

Le Dr Corinne Antoine partage l'avis selon lequel le volume de greffes ne sera pas très important pendant la phase expérimentale de deux ans, l'objectif étant moins un objectif de volume que de qualité.

Emmanuelle Prada-Bordenave souhaite nuancer le propos du Docteur Julien Charpentier selon lequel le programme arrive à un bon moment. En effet, il n'est pas exclu que le projet de loi sur la fin de vie amendement la loi Léonetti intervienne concomitamment au démarrage du programme. Il convient par conséquent d'avoir dans un premier temps des ambitions très limitées en termes de volume et de ne pas afficher la pénurie de greffons comme premier motif.

Le Dr Julien Charpentier explique que la grande inquiétude des réanimateurs est liée à la possibilité que l'accompagnement de fin de vie, notamment vis-à-vis des proches, soit moins bien réalisé du fait de la mise en œuvre de la procédure de prélèvement. C'est la raison pour laquelle le comité de pilotage a choisi de mettre en avant le fait que le processus de limitation et d'arrêt des thérapeutiques est encadré et réalisé dans le respect des recommandations, incluant une information claire des proches. Les réanimateurs sont en effet très attachés à ce que le prélèvement ne modifie pas les modalités d'accompagnement des proches.

La validation du protocole national multicentrique de prélèvements d'organes sur donneurs décédés après arrêt circulatoire après limitation ou arrêt des thérapeutiques (catégorie III de Maastricht) est adoptée à l'unanimité.

La proposition selon laquelle, en cas de non-respect des critères du protocole, en particulier des dépassements répétés des délais d'ischémie chaude ou froide par une équipe, l'Agence se réserve le droit d'exclure cette équipe du protocole jusqu'à la mise en œuvre des mesures correctrices nécessaires est validée à l'unanimité moins deux abstentions.

La demande de modification de la liste fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, pris sur proposition de l'Agence de la biomédecine, des organes qui peuvent être prélevés sur une personne décédée présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant en vue d'une greffe est votée à l'unanimité.

Saisine n° 2014 – 24 « Faisabilité d'un prélèvement pancréatique et partage vasculaire entre équipes de transplantation pancréatique et hépatique - Propositions de modifications ». Document collaboratif rédigé par Lionel Badet, Philippe Wolf et Xavier Tillou.

Le Dr Marie-Alice Macher explique que la proposition de modifications du partage vasculaire entre les équipes de transplantation pancréatique et hépatique intervient dans un contexte de faible activité de la greffe pancréatique en France et de diminution du nombre de donneurs optimaux pour le pancréas.

Pr Lionel Badet confirme que, dans certaines circonstances, il peut y avoir un conflit entre des équipes chirurgicales de prélèvement hépatique et pancréatique pour le partage des vaisseaux. Cette situation est plus particulièrement identifiée dans trois circonstances :

- lorsqu'il existe une artère hépatique droite ;
- lorsque l'équipe de chirurgie hépatique souhaite réaliser une bipartition *in situ* ou *ex situ* ;
- lorsque le prélèvement hépatique est réalisé en vue d'une greffe de foie pédiatrique.

Si le prélèvement de pancréas ne représente pas de menace pour un prélèvement hépatique, il convient toutefois de rappeler que le foie est un organe vital et que la thrombose de l'artère ou des artères hépatiques post-greffe tue. Les préleveurs hépatiques ont donc priorité sur le choix des structures vasculaires emportées avec le foie.

Si l'anatomie artérielle hépatique est modale, les choix sont fonction des conditions artérielles attendues chez le receveur qui imposent de s'entourer du maximum de précautions et donc de ramener avec le greffon hépatique le maximum de structures vasculaires, et du calibre de l'artère hépatique commune.

Par ailleurs, La réalisation d'une bipartition *in situ* ou *ex situ* ne doit pas modifier la technique opératoire. Une bipartition ne doit pas compromettre la réalisation d'un prélèvement pancréatique associé. La facilité est de couper le pancréas en deux mais cette technique ne doit pas être retenue.

Les transplantateurs pédiatriques ont émis un certain nombre de recommandations qui n'ont pas été reprises dans la mesure où elles apparaissaient en contradiction avec celles émises dans le cadre de la proposition de modification. La solution trouvée pour prévenir les difficultés a été de proposer, si de façon prévisible au vu du dossier du receveur potentiel, l'équipe de transplantation hépatique considère que les règles de répartition vasculaires doivent être remises en cause, de proposer que les dossiers de ces receveurs soient discutés et expertisés par un groupe mixte (expert pancréas et hépatique) de l'Agence de la biomédecine afin de déterminer à l'avance au moment de l'inscription du patient sur la liste comment doivent se distribuer les vaisseaux et si le pancréas peut être prélevé.

Le Dr Ephrem Salame affirme que la proposition de recourir ponctuellement à un groupe mixte d'experts est intéressante. En outre, certaines formulations pourraient être revues de façon à éviter que certaines jeunes équipes de prélèvement ne compromettent les chances de prélèvement pancréatique.

Emmanuelle Prada-Bordenave propose de délibérer sur le document en l'état sous réserve de le refaire circuler pour lever certaines ambiguïtés sur la forme. En effet, le CMS n'a pas vocation à se substituer au groupe de travail.

Le Pr Denis Glotz insiste sur la situation de sous-prélèvement des pancréas. Il suggère par conséquent que 2014 soit l'occasion de ré-impulser le prélèvement de pancréas, en remettant les équipes de prélèvement devant leurs responsabilités.

Il est proposé un texte technique avec une mise à jour des recommandations sur le prélèvement des organes intra-abdominaux en précisant les conditions de partage des vaisseaux en fonction du type de prélèvement et des variations anatomiques pour guider les chirurgiens et permettre, grâce à un meilleur partage des vaisseaux, d'augmenter le nombre de pancréas prélevés. Cette saisine recueille un avis favorable à l'unanimité.

Saisine n° 2014 – 25 « Actualisation du questionnaire médical de validation d'aptitude finale des donneurs volontaires non apparentés de cellules souches hématopoïétiques »

Dr Françoise Audat indique que les greffes de CSH non apparentées, du fait de la rareté de la compatibilité HLA entre le donneur et le receveur (1 chance sur 1 million en moyenne) ne peuvent avoir lieu que grâce à la solidarité internationale et à l'échange des greffons.

A ce jour, lorsqu'un donneur est sélectionné pour un receveur étranger, le questionnaire auquel il est soumis est celui du pays où il est inscrit et ne comporte pas forcément toutes les réponses auxquelles le médecin greffeur aurait souhaité avoir accès. Parfois, il est soumis au double questionnaire, celui du pays du donneur et celui du pays du receveur, d'où un double travail pour le médecin en charge de la validation d'aptitude finale.

L'association internationale des registres (WMDA) a donc proposé d'établir une liste minimale de questions qui doivent être posées à tous les donneurs sollicités pour un don de CSH, afin à la fois d'assurer la sécurité du donneur, mais aussi de permettre au médecin de confirmer le recrutement du donneur sélectionné en connaissance de cause.

La direction DPG-CSH, sur proposition de son groupe de travail WMDA Centres Préleveurs, qui a contribué à élaborer ce document, propose donc d'utiliser ce questionnaire commun, sous réserve de supprimer les questions concernant l'origine ethnique du donneur et de rajouter les questions spécifiques à la France.

La proposition d'actualisation du questionnaire médical de validation d'aptitude finale des donneurs volontaires non apparentés de cellules souches hématopoïétiques est soumise aux voix. Elle recueille un avis favorable à l'unanimité.

POINTS D'INFORMATION/DISCUSSIONS

Cœur artificiel (protocole Carmat)

Le Pr Christian Latrémouille précise que le projet Carmat a été conçu pour répondre au défi de l'insuffisance cardiaque, la transplantation cardiaque ne couvrant au mieux que 10 % des besoins.

Le cœur artificiel Carmat possède un certain nombre de particularités et notamment la régulation physiologique qui permet au cœur de s'adapter en temps réel. Les données de pression, remplissage et dépression développées par les moteurs sont reliés à un logiciel qui les analyse en permanence, permettant au cœur de s'adapter dès les battements suivants à des situations physiologiques ou pathologiques en jouant sur l'augmentation ou la réduction du débit cardiaque à travers le volume et la fréquence d'éjection systolique.

L'hémocompatibilité constitue une autre particularité du cœur artificiel, toutes les parties en contact avec le sang étant biocompatibles.

La première contrainte à résoudre pour permettre au projet d'aboutir était anatomique. Pour ce faire, une simulation numérique a été utilisée. Les ingénieurs de Carmat ont mis au point un logiciel qui permet de simuler une implantation à partir du scanner du patient.

En ce qui concerne l'hémocompatibilité, les péricardes bovins ont un traitement de surface pour avoir la plus grande longévité possible.

35 implantations animales courtes ont été menées. 12 implantations dites chroniques ont été validées par l'ANSM qui ont permis d'aboutir à un protocole clinique acceptable et de mener à bien la première implantation et, à l'issue de celle-ci, d'obtenir l'autorisation de réaliser une seconde implantation.

Avec un premier patient implanté le 18 décembre, le projet est entré dans sa phase clinique. Une deuxième implantation a été autorisée et est programmée.

Le Pr Denis Glotz demande pourquoi l'implantation n'a pas été faite en intraabdominale.

Le Pr Christian Latrémouille répond que le raccordement au cœur via le système entraînait des décollements très importants du sac péritonéal avec des saignements facteurs d'infection.

Le Pr Benoît Barrou demande comment se font les adaptations de débit aux situations de fièvre, d'effort, etc.

Le Pr Christian Latrémouille répond qu'en analysant les pressions d'éjection et de remplissage, il est possible de moduler l'augmentation de la fréquence. La prothèse permet au maximum un débit de 9 litres.

Le Dr Laurent Sebbag demande confirmation que les oreillettes ont été conservées. Il demande quelle est l'impact de la désynchronisation complète des ventricules avec les oreillettes.

Le Pr Christian Latrémouille explique que la dépression diastolique observée avec la prothèse est plus importante que celle d'un cœur naturel, ce qui fait que le rôle dans le remplissage ventriculaire de l'oreillette et sa contractivité ne joue pas ou peu sur la systole ventriculaire.

Par ailleurs, il lui paraît important d'insister, a fortiori devant les membres du CMS, sur le fait que le projet Carmat n'empiète pas du tout sur la transplantation mais constitue une ouverture pour une autre catégorie de patients qui n'a pas accès à la transplantation.

Observatoire et évaluation des greffes avec donneur vivant. Présentation du protocole de traitement des greffes ABO incompatibles

Le Dr Laure Esposito présente le protocole de désimmunisation de l'équipe de Toulouse dans le contexte de la transplantation rénale ABO incompatibles.

En pré-greffe, le protocole utilisé est une injection de Rituximab à J-30, puis un traitement immunosuppresseur par corticoïdes, Tacrolimus et MMF à J-13/J-10 avec surveillance des taux résiduels et

de la tolérance, information des patients et éducation thérapeutique en raison des effets secondaires possibles. En moyenne, quatre séances d'échanges plasmatiques ou immunoadsorption sont réalisées en fonction des taux d'isoagglutinines, la dernière séance étant nécessairement une séance d'immunoadsorption en raison des risques hémorragiques. A J0, une injection de sérum anti-lymphocytaire est opérée si les patients sont immunisés. Les derniers patients greffés ont reçus des anti-CD25. Le taux d'isoagglutinines obtenu le jour de la transplantation est inférieur à 1/8. En post-greffe, le patient reçoit des corticoïdes, du Tacrolimus et du MMF. Depuis peu, de l'everolimus est injecté à J10 à la place du MMF en raison des problèmes infectieux. La surveillance des taux d'isoagglutinines est journalière, l'objectif étant de maintenir un taux inférieur à 1/4. Dans le cas contraire, une nouvelle immunoadsorption est réalisée. Une évaluation bilan des isoagglutinines va être réalisée après J15, J20 et J28 deux fois par mois pendant six mois, puis une fois par mois pendant un an. Des biopsies rénales précoces et systématiques sont réalisées à J5, J10, M1, M6 et M12.

En ce qui concerne les résultats obtenus, il convient de noter que la préparation pré-greffe a permis de maintenir les neufs premiers patients transplantés le taux d'isoagglutinines sous le seuil de 1/8. En post-greffe ce seuil est également maintenu moyennant des séances d'échanges plasmatiques ou d'immunoadsorption. L'évolution de la fonction rénale à 1 an est favorable.

Concernant la méthode d'épuration, 31 plasmaphèreses et 109 immunoadsorptions ont été réalisées à ce stade qui ont permis de faire baisser de façon significative les titres d'isoagglutinines.

S'agissant des complications recensées sur 21 patients, il y a eu 4 cas hémorragiques, des complications infectieuses (6 BKV, 2 CMV et 1 cas de candidose localisée), 2 thromboses de fistule avant transplantation), 1 rejet humoral, 1 MAT, et 1 rejet cellulaire. La survie du greffon et du patient au dernier suivi est de 100 %. La Créatinine moyenne est de 150 µmol/L.

Point d'information sur l'AOR 2014

Samuel Arrabal propose de faire le bilan de l'AOR 2014 ouvert le 7 octobre et clôturé le 12 décembre 2013. La séance de sélection des projets par l'instance est programmée le 8 avril 2014. Six thèmes sensiblement identiques à ceux de 2013 ont été retenus. 95 projets ont été reçus contre 85 en 2013. 15 projets ont été considérés comme hors sujet et 1 projet a été reversé dans l'AOR AMP.

La séance est levée à 13 heures 05.

Document rédigé par la société Ubiquis – Tél. 01.44.14.15.16 – <http://www.ubiquis.fr> – infofrance@ubiquis.com