

# **COMITE MEDICAL ET SCIENTIFIQUE**

**Séance du mardi 22 novembre 2022**

---

## **Procès-verbal**

## Les membres du CMS « Greffe »

### Etaient présents :

#### **Le président**

Pr Philippe MENASCHE

Pr Vincent BARLOGIS  
Pr Emmanuel BOLESZAWSKI  
Dr Audrey COILLY  
Pr Emanuele COZZI  
Pr Jean -Hugues DALLE  
Dr François DEPRET  
Dr Sarah DROUIN  
Pr Erwan FLECHER  
Dr Florentine GARAIX  
Dr Nicolas GUILLAUME  
Dr Anne HUYNH  
Pr Jacques JOUGON  
Pr Guillaume LEBRETON  
Pr Matthieu LEDORZE  
Pr Carmen LEFAUCHEUR  
Pr Philippe MENASCHE  
Pr Jonathan MESSIKA  
Pr Valérie MOAL  
Pr Emmanuel MORELON  
Pr Anne OLLAND  
Pr François PARQUIN  
Pr Olivier SCATTON  
Pr Gilles THURET  
Pr Olivier TOURNILHAC

### Etaient excusés :

Pr Véronique DECOT  
Mme Frédérique DEMONT  
Pr Jérôme DUMORTIER  
Dr Alessandra MAGNANI

## Les membres de l'Agence de la biomédecine

M. Marc DESTENAY, Directeur général par intérim

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

M. Samuel ARRABAL  
M. Nicolas CHATAURET  
Mme Petra HESKY  
Pr François KERBAUL  
Dr Evelyne MARRY  
Dr Richard DORENT  
Dr Corinne ANTOINE  
Pr Michel TSIMARATOS

## ORDRE DU JOUR

---

Accueil et présentation des membres de la nouvelle mandature .....	4
Présentation de l'Agence de la biomédecine.....	4
Présentation de la Direction Prélèvement Greffe cellules souches hématopoïétiques.....	7
Présentation de la Direction Prélèvement Greffe organes - tissus.....	79
Approbation du règlement intérieur du comité médical et scientifique 2022-2024 .....	11
Règles de déontologie.....	13
Approbation du procès-verbal de la séance du 16 juin 2022 .....	13
Saisines .....	13
n° 2022-G-01 : Modification des composantes expert pédiatriques en greffe cardiaque (Dr Richard DORENT).....	14
Informations.....	15
Appel d'offres recherche et greffe (Nicolas CHATAURET) .....	15
Demandes d'accès à CRISTAL (Nicolas CHATAURET) .....	16

## COMPTE RENDU

—  
*La séance s'ouvre à 9 heures 30.*

## SESSION GREFFE

*Sous la présidence du Professeur Philippe MENASCHE*

**Marc Destenay** accueille les membres présents pour cette nouvelle mandature. Cette réunion permettra notamment de présenter l'Agence de la biomédecine aux nouveaux membres. Les règles de déontologie et le règlement intérieur seront également abordés.

### ACCUEIL ET PRESENTATION DES MEMBRES DE LA NOUVELLE MANDATURE

**Marc Destenay** propose de réaliser un tour de table.

*Un tour de table est réalisé.*

### PRESENTATION DE L'AGENCE DE LA BIOMEDECINE

**Marc Destenay** rappelle que l'Agence de la biomédecine a été créée par la loi de bioéthique de 2004 à partir de l'Etablissement français des greffes et le registre France Greffe de Moelle. Le législateur a également ajouté des missions relatives à la procréation, à l'embryologie et à la génétique humaines. Les missions de l'Agence de la biomédecine couvrent l'ensemble des produits et éléments du corps humain (à l'exception du sang) qui font l'objet d'un don dans l'optique de soigner l'homme par l'homme.

L'Agence de la biomédecine est fondée sur les valeurs d'équité, de transparence, d'équité et de solidarité. Le don est anonyme, gratuit et volontaire.

L'Agence exerce un rôle de régulateur consistant à encadrer, évaluer, contrôler et accompagner les pratiques et les professionnels sur ses trois domaines de compétences (prélèvement et greffe d'organes et de tissus ; prélèvement et greffe de cellules souches hématopoïétiques ; procréation, embryologie et génétique humaines). Elle exerce des missions opérationnelles 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7 en matière de répartition d'organes. Elle est également en charge d'une mission de promotion du don qui l'amène à mener des campagnes de communication nationales dans ses trois domaines de compétences.

Elle est un opérateur de l'Etat et un établissement public. Un opérateur ne fait pas la loi, mais l'applique et la met en œuvre sur un périmètre précis. Il éclaire les pouvoirs publics par son expertise. Un établissement public administratif est doté de la personnalité morale et d'une autonomie financière. Il est administré par un conseil d'administration et dirigé par un directeur général. Il est doté d'un conseil d'orientation et d'un comité médical et scientifique.

L'Agence est en contact avec de multiples partenaires : les agences sanitaires, les ARS, les tutelles, les pouvoirs publics, les sociétés savantes, les partenaires internationaux, les médias, les associations, le public, les patients, les professionnels de santé et les établissements de santé.

Les dons sont anonymes, gratuits et volontaires. Pour le don d'organes et de tissus, le principe du consentement présumé s'applique, chaque individu est présumé donneur sauf si il est inscrit sur le registre national des refus. Pour le don de moelle osseuse, la personne doit accepter de répondre à un questionnaire de santé, faire une prise de sang, être en parfaite santé et être âgée de 18 à 35 ans. Pour le don de spermatozoïdes et d'ovocytes, l'âge requis est compris entre 18 et 37 ans pour les femmes et entre 18 et 44 ans pour les hommes ; il faut également être en bonne santé.

L'Agence de la biomédecine compte trois grandes directions médicales et scientifiques : la direction du prélèvement et des greffes d'organes et de tissus ; la direction de la procréation, de l'embryologie et de la génétique humaines ; la direction du prélèvement et des greffes de cellules souches hématopoïétiques. Au total, l'Agence compte 250 collaborateurs. Sur le plan territorial, elle dispose de services régionaux, uniquement sur le prélèvement et la greffe d'organes et de tissus.

L'Agence de la biomédecine rend des avis aux autorités chargées de délivrer des autorisations (ARS, ministères, ANSM) aux établissements exerçant dans les domaines du prélèvement et de la greffe d'organes, de tissus, de cellules à des fins thérapeutiques et scientifiques ainsi que de l'AMP. Elle rend également des avis sur les règles de bonnes pratiques.

En outre, elle délivre directement des autorisations concernant les activités de diagnostic anténatal (CDPI et CPDPN), l'assistance médicale à la procréation (déplacements de gamètes et d'embryons) et la recherche sur l'embryon et les CSEh.

S'agissant des compétences juridiques en matière d'autorisation et d'inspection, l'Agence reçoit les déclarations sur la recherche sur l'embryon, les IPS et les CSEh. Elle délivre l'agrément des praticiens pour les diagnostics préimplantatoires et les examens génétiques à des fins médicales. Enfin, en matière de contrôle, elle est dotée d'un corps d'inspection et d'un pouvoir de sanction administrative.

La gouvernance de l'Agence de la biomédecine repose sur un conseil d'administration dont le rôle est de délibérer sur les orientations générales, le programme d'investissement, le rapport d'activité annuel, le budget et les comptes, les subventions, les dons et les legs. Le conseil

d'administration est composé de 37 membres titulaires (représentants de l'Etat, des établissements publics administratifs spécialisés en santé, des ARS et de la CNAMTS ; personnalités qualifiées dans les domaines de compétence de l'Agence; représentants du personnel...).

Le conseil d'orientation veille à la qualité de l'expertise médicale et scientifique en prenant en compte les questions éthiques. Il rend des avis sur les questions éthiques intéressant la recherche médicale et scientifique. Il doit obligatoirement être consulté sur certaines autorisations délivrées par l'Agence. En outre, il définit les critères d'appréciation de la formation et de l'expérience nécessaire à l'agrément des praticiens. Enfin, il peut saisir ou être saisi par le CCNE sur une question. Il est composé de 31 membres (représentants de la sphère politique et institutionnelle et du monde médical et scientifique ; personnalités qualifiées dans les sciences humaines et sociales ; représentants des associations).

Le comité médical et scientifique comprend deux collèges spécialisés : greffe et PEGh. Il est une instance d'expertise, de conseil et de proposition. Il est composé de professionnels, d'experts médicaux et scientifiques et de représentants d'institutions. Il contribue à la coordination scientifique des travaux d'experts réunis dans les différents champs de compétence de l'Agence.

L'Agence de la biomédecine s'appuie sur trois plans stratégiques 2022-2026 : le plan ministériel pour le prélèvement et la greffe d'organes et de tissus ; le plan ministériel pour la procréation, l'embryologie et la génétique humaines ; le plan ministériel pour le prélèvement et la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Ces plans fixent les trajectoires à suivre dans chacun de ces domaines. En outre, l'Agence de la biomédecine dispose d'un contrat d'objectifs et de performance 2022-2026. Celui-ci est un document stratégique contractualisant avec l'Etat les grandes orientations de l'Agence en matière de contribution à la santé publique, de performance et d'efficience au regard des moyens qui lui sont alloués.

En termes de ressources humaines, la masse salariale de l'Agence de la biomédecine avoisine 24 millions d'euros en 2022 pour 256,6 ETP (dont 243,5 ETP sous plafond). Les agents sont majoritairement en CDI (72 %). L'âge moyen s'établit à 44 ans. En outre, l'effectif compte 44 médecins. Enfin, 71 % du personnel est féminin.

Le budget prévisionnel 2022 prévoit 84,4 millions d'euros de recettes (36,8 millions d'euros de ressources propres et 47,6 millions d'euros de subvention de l'Assurance Maladie) et le même montant de dépenses (dont 23,9 millions d'euros de dépenses de personnel et 48,3 millions d'euros de dépenses de fonctionnement).

Enfin, les membres du CMS sont invités à prendre connaissance du rapport annuel et du rapport médical et scientifique 2021, ainsi que des dix sites Internet d'information administrés par l'Agence de la biomédecine.

## PRESENTATION DE LA DIRECTION PRELEVEMENT GREFFE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES

**Evelyne Marry** indique que la direction DPGCSH est l'une des trois directions médicales et scientifiques. Elle regroupe l'ensemble des activités liées au don, au prélèvement et à la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Elle compte 27 agents et est composée de 3 pôles : le pôle Registre France Greffe de Moelle ; le pôle stratégie Prélèvement et greffe de CSH et thérapie cellulaire ; le pôle Evaluation et Biostatistique.

Les missions de la DPGCSH sont abordées dans le plan ministériel 2022-2026. Sept grandes orientations stratégiques y sont évoquées :

- garantir le maintien et l'accès à toutes les sources de greffons de CSH ;
- améliorer les conditions de prélèvement et le suivi des donneurs de CSH ;
- maintenir la qualité et l'exhaustivité des données des registres ;
- renforcer la biovigilance en matière de prélèvement et d'allogreffe de CSH ;
- maintenir un accès de qualité à l'allogreffe de CSH ;
- maintenir et adapter aux évolutions le financement des activités CSH ;
- poursuivre et adapter la communication sur le don non apparenté de CSH.

Chaque grande orientation stratégique est déclinée en axes, objectifs, actions et indicateurs.

L'administration du registre France greffe de Moelle est l'une des missions de la DPGCSH. Ce registre doit répondre aux besoins des patients nécessitant une greffe de moelle osseuse mais ne disposant pas d'un donneur familial compatible. Il a été créé en 1986. Des volontaires s'inscrivent sur ce registre. Le registre France Greffe de Moelle assure la gestion de quatre bases de données (donneurs nationaux, unités de sang placentaire nationales, patients nationaux et patients internationaux). Il assure la recherche d'un donneur compatible dans les registres français et étrangers pour les patients nationaux et dans le registre français pour les patients des autres pays. Il coordonne l'organisation du prélèvement des donneurs ou la cession des unités de sang placentaire.

Les correspondants du registre France Greffe de Moelle sont essentiellement les 73 registres internationaux dans 49 pays, l'association mondiale des registres (WMDA), les 29 centres donneurs, les 36 établissements greffeurs, les 31 laboratoires de thérapie cellulaire, les 11 banques de sang placentaire (dont 5 encore actives), les sociétés de transport de greffons de CSH, les douanes, les aéroports, l'ANSM, l'EFS et la société savante SFGM-TC.

Concernant les donneurs non apparentés de moelle osseuse, l'objectif quantitatif d'inscription est de 20 000 nouveaux donneurs par an. L'objectif quantitatif du plan greffe précédent (2017-2021) prévoyant 310 000 donneurs inscrits à la fin 2021 a été dépassé, puisque 337 832 donneurs étaient inscrits à cette date. Les objectifs qualitatifs recherchés portent,

eux, sur des donneurs jeunes (âgés de 18 à 35 ans), masculins (35 % seulement des inscrits sur le registre national sont des hommes) et issus de la diversité (en adéquation avec le profil des patients).

En termes quantitatifs, l'évolution du registre France Greffe de Moelle est constante depuis 1986. Ce plan est de mieux en mieux connu et le nombre de donneurs inscrits s'accroît régulièrement chaque année. Le registre est mouvant : des donneurs entrent, d'autres en sortent. Ainsi, en 2021, 7 069 donneurs sont sortis du registre. Cela s'explique pour 83 % d'entre eux par des raisons d'atteinte de la limite d'âge fixée à 60 ans révolus. Entre 2022 et 2031, 6 000 à 8 000 donneurs seront retirés chaque année du registre. Les dons de moelle osseuse en situation non apparentée sont rares et peu d'inscrits auront finalement donné leurs CSH avant de sortir du registre.

Depuis 2019, les nouveaux donneurs de moelle osseuse peuvent s'inscrire en ligne, ce qui facilite la démarche à la fois pour les donneurs et pour les professionnels. De surcroît, cette modalité d'inscription est plus adaptée à un public jeune et actif, utilisateur des outils de communication actuels et qui n'a pas toujours la possibilité de se déplacer dans un centre donneur. Ce nouveau mode d'inscription, qui s'ajoute aux autres modalités, a rencontré un fort succès. 90 % des nouveaux inscrits de 2021 ont ainsi choisi de s'inscrire sur le site [dondemoelleosseuse.fr](http://dondemoelleosseuse.fr). 16 845 personnes se sont inscrites à la suite d'une démarche en ligne ; 83 % ont reçu et utilisé un kit de prélèvement salivaire à domicile et 17 % se sont rendus sur site.

L'âge limite d'inscription des donneurs de CSH a été fixé en France à 35 ans révolus (depuis 2021). Les critères de sélection des donneurs sont, par ordre d'importance, la compatibilité HLA, l'âge du donneur, le sexe du donneur (idéalement masculin), son statut immunitaire au regard du cytomégalo virus (CMV), le nombre de grossesses (si le donneur est une femme) et le groupe sanguin (si le greffon est prélevé dans la moelle osseuse).

Les arguments en faveur de la modification de l'âge limite sont :

- moins de contre-indications médicales statistiquement à l'inscription ;
- autant de diversité génétique attendue ;
- éléments objectifs médicaux et scientifiques : publications et observations statistiques d'activité ;
- objectif quantitatif annuel similaire pour l'Agence en 2021 (au moins 20 000 nouveaux donneurs à inscrire) ;
- chances augmentées pour les donneurs inscrits d'être sélectionnés pour un don de CSH.

S'agissant des allogreffes de CSH, l'allogreffe (ou greffe allogénique) est une transplantation effectuée à partir d'un donneur sain : allogreffe apparentée (intrafamiliale) avec HLA compatible (allogreffe géno-identique) ou partiellement HLA compatible voire semi identique

(allogreffe haplo-identique) ; allogreffe non apparentée avec HLA compatible (allogreffe phéno-identique) ou partiellement HLA compatible (donneur 9/10 ou unité de sang placentaire). En 2021, 55 % des greffes sont effectuées à partir de donneurs ou de greffons non apparentés. Depuis 2012, la part des allogreffes haplo-identiques a crû très fortement puis semble se stabiliser pour représenter désormais une part non négligeable des allogreffes. Par ailleurs, les CSP représentent désormais 79 % des greffons, contre 12 % pour la moelle osseuse et 9 % pour les USP. Le nombre de donneurs nationaux est compris entre 56 et 166 depuis 2000, tandis que la part des donneurs internationaux croît de manière constante sur cette période, (de 122 en 2000 à 920 en 2022). 74 % des donneurs prélevés ont moins de 35 ans.

A l'échelle mondiale, 40 millions de donneurs et 880 000 USP sont inscrits dans le monde. 21 743 greffons ont été prélevés et 2 498 USP ont été cédées en 2021.

L'intérêt d'un registre national est pluriel. Le registre national est une interface opérationnelle facilitatrice au service des patients. Le regroupement des 73 registres existants au sein de la WMDA permet d'élaborer des recommandations internationales qui permettent d'échanger en toute sécurité des greffons sur tous les continents. Le registre français respecte les standards qualité établis par la WMDA et est accrédité depuis 2004. La coopération entre les registres internationaux témoigne de l'importance de la solidarité à l'échelle mondiale. Elle est indispensable car l'autosuffisance n'existe pas en greffe de CSH, du fait de la rareté de la compatibilité HLA en dehors de la famille.

La nouvelle loi de bioéthique du 2 août 2021 prévoit deux évolutions pour les CSH. D'une part, mission est donnée à l'Agence de la biomédecine d'organiser le suivi de tous les donneurs de CSH sur une durée de dix ans après leur don (pour les donneurs non apparentés, ce suivi est déjà organisé par le registre France Greffe de Moelle via les centres donneurs mais pour les donneurs apparentés, il reste à organiser avec toutes les parties prenantes). D'autre part, un mineur de moins de 18 ans peut désormais donner sous condition les cellules de sa moelle osseuse à l'un de ses parents dans le contexte d'une allogreffe haplo-identique si aucun donneur majeur intrafamilial ou non apparenté n'est identifié. L'indication de greffe est posée par le médecin greffeur. Seul un don de moelle osseuse est possible (pas de CSP). Le passage préalable par un comité donneurs vivants est impératif. Enfin, il est procédé à la désignation d'un administrateur ad hoc pour représenter le mineur en lieu et place de ses représentants légaux (qui sont dans ce contexte juge et partie) devant le tribunal judiciaire.

## **PRESENTATION DE LA DIRECTION PRELEVEMENT GREFFE ORGANES - TISSUS**

**François Kerbaul** souligne que le rôle de la DPGOT est d'encadrer (participer à l'élaboration des règles et scores de répartition des greffes ; participer à l'élaboration des règles de bonnes pratiques), d'accompagner (appui au prélèvement et appui immédiat à la greffe), d'évaluer (suivi d'activité) et de promouvoir.

La DPGOT est donc en relation avec les hôpitaux, les services régionaux (SRA), le pôle national de répartition des greffons, le pôle stratégie (activité, règles d'attribution, recommandations) et le pôle évaluation (base de données CRISTAL, sécurité sanitaire, formation, recherche, international, qualité des données). La DPGOT regroupe un tiers des effectifs de l'Agence.

Le PNRG (Pôle National de Répartition des Greffons) a été créé en janvier 2009 et est opérationnel tous les jours à toute heure. Il est localisé au siège de l'Agence et comprend 3 unités fonctionnelles. Ces unités sont :

- la gestion de la liste nationale d'attente (suivi des préinscriptions, validation administrative de l'inscription, gestion sorties de piste, prise en charge des priorités).
- La gestion du RNR (registre national des refus). En 2021, 28 315 personnes se sont inscrites sur ce registre. 26 refus ont été détectés en 2021. L'essentiel des individus (78 %) s'inscrit sur Internet. A ce jour, 477 399 personnes sont inscrites, dont 56 % de femmes. Le confinement et les campagnes de médiatisation du don (journée du don vivant et journée du don) sont des périodes durant lesquelles des pics d'inscription au registre national des refus sont enregistrés.
- La plateforme nationale de répartition des greffons, qui prend en charge la répartition des greffons issus de donneur décédés, gère les priorités et les cas particuliers et joue un rôle d'interface permanente. Elle gère également de façon partielle et à la demande les transports des greffons en régions, l'ouverture d'aéroports civils et militaires, ainsi que les escortes police et gendarmerie. Elle s'appuie sur 5 personnes le jour et 4 personnes la nuit. Le pic d'activité s'effectue entre 17 heures et 2 heures du matin. 30 977 propositions d'organes ont été émises par la plateforme en 2021, un organe faisant l'objet de 5 à 6 propositions en moyenne. La coordination des transports relève des missions de la plateforme ; cette dernière est en lien étroit avec la SNCF, Air France et d'autres transporteurs (notamment des coursiers). Au cours du transport, la température, les résistances et les incidents peuvent être suivis. Le bordereau rein est informatisé, grâce au dossier Cristal notamment.

La DPGOT doit faire respecter les règles de répartition, qui sont publiées au journal officiel. La transplantation améliore la survie et la qualité de vie des patients. Les greffons sont une ressource inestimable et rare. Il convient de respecter les notions d'équité et de justice. Il importe ainsi de trouver un équilibre entre le principe de justice (équité) et le principe d'utilité (efficacité). Plusieurs concepts ont émergé : « life saving » (organe offert au patient le plus urgent) ; « first come, first served » (premier arrivé, premier servi) ; loterie... Au final, les règles communes prévoient notamment une priorité pour les receveurs dont la vie est menacée à très court terme ou pour lesquels la probabilité d'obtenir un greffon est faible. Un score d'allocation est calculé selon plusieurs critères (HLA, âge, groupe sanguin, durée d'attente, degré d'urgence).

Aujourd'hui, 59 % des prélèvements sont réalisés au sein des CHU et 41 % au sein des CH.

L'activité de recensement a pratiquement doublé depuis 2016, mais l'activité a chuté en 2020 à cause du Covid. L'activité Maastricht 3 croît de manière constante depuis sa création. Par ailleurs, la moyenne d'âge des donneurs prélevés s'élève à 58 ans. En outre, les causes de décès SME sont principalement les causes vasculaires cérébrales (pour 58 % des causes). Le taux d'opposition est variable selon les régions : il est plus élevé en Ile-de-France (où les donneurs sont aussi les plus jeunes) et plus faible dans l'ouest de la France (où les donneurs sont aussi les plus âgés).

S'agissant de l'activité Maastricht 3, 216 donneurs ont été prélevés en France en 2021, derrière l'Espagne et le Royaume-Uni (ainsi que les Etats-Unis et la Chine, mais qui sont des pays nettement plus peuplés). En 2021, 552 greffes Maastricht 3 ont été réalisées en France (soit 10,5 % des greffes totales). Les centres sont répartis dans toute la France, mais peu de centres sont implantés dans le sud-ouest actuellement. En 2021, les échecs de pose de CRN sont en hausse, le taux d'opposition est stable et les causes logistiques et les contre-indications médicales sont à la baisse.

5 276 greffes d'organes ont été réalisées en 2021 à partir de 1 593 donneurs décédés notamment. Le plan greffe 2022-2026 fixe des objectifs quantitatifs : à l'horizon 2026, il prévoit entre 1 643 et 2 084 donneurs prélevés, et entre 6 760 et 8 528 greffes au total.

Concernant les greffes rénales issues de donneurs vivants, 502 greffes ont été réalisées en France en 2021. Ce chiffre n'est pas satisfaisant et la France doit progresser pour se rapprocher de performances d'autre pays tels que l'Espagne ou les Pays-Bas.

En conclusion, il est nécessaire de faire évoluer continuellement les règles et d'évaluer régulièrement les procédures, dans l'intérêt des patients.

**Marc Destenay** invite les membres du CMS à poser leurs questions sur les trois présentations qui ont été effectuées.

**Un membre du CMS** sollicite des précisions sur les revenus de l'Agence en matière de cellules souches hématopoïétiques.

**Marc Destenay** répond que l'Agence joue un rôle d'intermédiation entre les registres français et internationaux. Lorsque le donneur est issu d'un registre étranger, l'Agence organise les échanges financiers entre les registres étrangers et le registre français. Cette activité d'intermédiation financière génère des recettes (essentiellement le produit des ventes des greffons) et des dépenses.

## **APPROBATION DU REGLEMENT INTERIEUR DU COMITE MEDICAL ET SCIENTIFIQUE 2022-2024**

**Michel Tsimaratos** rappelle que le comité médical et scientifique est l'instance scientifique de l'Agence. Elle assure un rôle de conseil et de proposition auprès de la Direction Générale et

du conseil d'orientation. Le comité médical et scientifique travaille sur des questions transversales dans le domaine de la greffe (collège greffe) ou de la procréation (collège PEGh). Il peut parfois être sollicité par la direction générale pour trancher des différends entre groupes de travail. Par ailleurs, il se prononce sur le choix de projets de recherche dans le cadre d'appels d'offres. Cette année, l'enveloppe dédiée aux projets de recherche dans le domaine de la greffe a été augmentée de 50 % dans le cadre du plan ministériel.

Le règlement intérieur doit être présenté et voté à chaque début de mandature. Pour la première fois, chaque membre du comité médical et scientifique a fait acte de candidature pour participer au comité. Le règlement intérieur précise notamment que les postes de président (actuellement occupé par Monsieur Menasché) et de vice-président (actuellement occupé par Madame Benachi) sont limités à deux mandats successifs. Les principes d'équité, de transparence, d'éthique et de solidarité doivent être respectés par les membres du comité médical scientifique. Le don en France est volontaire, anonyme et gratuit. L'Agence promeut l'égalité entre les hommes et les femmes. Ces différentes valeurs doivent être défendues en permanence pour susciter la confiance du public et des professionnels de santé.

L'environnement de l'Agence est complexe, mais il est important d'être perçu dans les médias comme une parole de référence et sincère, dans l'application d'une politique de démocratie sanitaire. Aujourd'hui, les travaux menés dans le cadre de l'Agence peuvent être partagés auprès des patients et des associations de patients, dans un esprit de transparence.

En outre, une charte de déontologie existe et doit être respectée, notamment à l'occasion de l'examen des appels d'offres recherche, lorsque les membres du CMS ont un lien d'intérêt. Dans ce cas, le membre du CMS ayant un lien d'intérêt doit quitter la salle durant l'examen du projet.

Les questions que se posent les membres de la CMS peuvent être adressées aux personnels et responsables de l'Agence de la biomédecine. Si la réponse doit bénéficier à tous, elle sera exposée en réunion de CMS.

Les plans ministériels qui structurent l'activité de l'Agence et son implication ne sont pas les plans de l'Agence, mais ceux du ministre, au service des patients. Il ne faut pas oublier que l'activité de l'Agence et le soutien du CMS sont dirigés vers le soutien aux professionnels (notamment ceux de la greffe) et vers les patients. Le fait de servir *in fine* les patients donne de la crédibilité aux actions qui sont menées, aussi bien auprès des patients eux-mêmes qu'auprès des professionnels et institutions (notamment les ARS).

Enfin, **Michel Tsimaratos** souhaite un bon mandat à tous les membres du CMS.

**Le Président du CMS** signale que la directrice générale, Emmanuelle Cortot-Boucher, a été appelée à d'autres fonctions à l'issue de son premier mandat à la tête de l'Agence. Son remplaçant ou sa remplaçante n'a pas encore été nommé et Marc Destenay assure l'intérim. Par ailleurs, **le Président du CMS** fait part de son attachement au respect des horaires des

réunions, notamment dans l'intérêt des personnes qui viennent de province. Par conséquent, toute intervention dans les débats est la bienvenue, mais ne doit pas être plus longue que nécessaire. La méthode de travail sera exposée plus longuement lors de la séance consacrée à l'examen des projets de recherche dans le cadre des appels d'offre.

Il demande aux membres du CMS s'ils souhaitent poser des questions sur le règlement intérieur.

*En l'absence de questions, le règlement intérieur du comité médical et scientifique 2022-2024 est approuvé l'unanimité.*

## **REGLES DE DEONTOLOGIE**

**Samuel Arrabal** expose les règles de déontologie de l'expertise, qui permettent à l'Agence de respecter plusieurs principes fondamentaux (indépendance, impartialité et transparence). Ces règles concernent aussi bien les agents que les experts extérieurs à l'Agence.

En termes d'indépendance, les membres des conseils, comités et commissions impliqués dans le processus d'expertise sont soumis à la déclaration publique d'intérêt (DPI). La DPI est à renseigner sur le site de télédéclaration du ministère et doit être actualisée à chaque fois que nécessaire, et au moins une fois par an. Pour chaque item, les informations concernant l'année en cours et les cinq années précédentes doivent être renseignées. La DPI est publique (sauf les liens de parenté). Les DPI sont analysées par l'Agence, qui classe les liens d'intérêts selon leur intensité (mineurs ou majeurs). Les cas de conflits d'intérêts naissent d'une situation dans laquelle les liens d'intérêts d'un expert sont susceptibles, par leur nature ou leur intensité, de mettre en cause son impartialité ou son indépendance dans l'exercice de sa mission d'expertise au regard du dossier à traiter. Au regard d'un dossier précis, l'expert qui suppose en sa personne un risque de conflit d'intérêts ou estime en conscience devoir s'abstenir, le signale à l'autorité concernée afin qu'elle puisse prendre les mesures appropriées. En cas de conflit, l'expert ne prend pas part aux débats et aux votes.

En termes de transparence, les débats sont enregistrés. Les enregistrements ne sont pas publiés, mais sont conservés dix ans. Ils donnent lieu à un compte rendu qui est publié sur le site de l'Agence.

## **APPROBATION DU PROCES-VERBAL DE LA SEANCE DU 16 JUIN 2022**

*En l'absence de remarques, le procès-verbal de la séance du 16 juin 2022 est approuvé à l'unanimité.*

## **SAISINES**

## **n° 2022-G-01 : Modification des composantes expert pédiatriques en greffe cardiaque (Dr Richard DORENT)**

**Richard Dorent** présente cette saisine, dont l'enjeu est de faire en sorte que les enfants en attente de greffe cardiaque ne décèdent pas sur la liste d'attente. 22 centres sont autorisés à pratiquer des greffes cardiaques en France, parmi lesquels 6 ont une autorisation pour réaliser des greffes cardiaques pédiatriques. En 2021, 409 greffes cardiaques ont été réalisées en France, dont 29 greffes chez des candidats pédiatriques.

Les règles de répartition peuvent évoluer avec l'accord du CMS. Un score de répartition des greffons cardiaques a été mis en place en 2018 et est évalué périodiquement. Des discussions sont régulièrement organisées avec les professionnels. Ces derniers ont récemment fait savoir qu'ils souhaitaient faire évoluer les règles de répartition pour les enfants. Les règles utilisées dans d'autres pays ont été examinées à cette occasion.

Actuellement, la répartition des greffons est fondée sur l'urgence (risque de décéder en liste d'attente). Des filtres, des pondérations et des dérogations ont été ajoutés et l'ensemble est intégré au sein d'un algorithme. Les enfants peuvent bénéficier d'une priorité de niveau 1 (assistance circulatoire de longue durée ou temporaire compliquée par exemple) ou de niveau 2 (assistance circulatoire de longue durée non compliquée, ECMO non compliquée, perfusion d'inotrope). L'évolution proposée concerne les critères d'octroi de ces priorités ainsi que leur actualisation dans la base Cristal.

Les assistances circulatoires mécaniques disponibles chez les enfants sont limitées et particulièrement contraignantes (ECMO VA pour l'assistance temporaire et dispositif EXCOR pour l'assistance longue durée).

Depuis la mise en place du score en 2018, 126 candidats de moins de 18 ans ont été inscrits en liste d'attente, dont 80 ont bénéficié d'une priorité (40 de niveau 1 et 40 de niveau 2). L'âge moyen était de 10 ans. 57 % étaient des garçons. Les principales indications ont été les cardiomyopathies dilatées (60,3 %), les cardiomyopathies hypertrophiques et restrictives (15,1 %) et les cardiopathies congénitales (13,5 %). Le délai médian entre l'inscription et la demande de composante expert a été de 8 jours pour le niveau 1 et de 2,5 jours pour le niveau 2. La proportion des enfants de moins de 6 ans était plus grande parmi les bénéficiaires d'une priorité. Les enfants globalement accédaient mieux à la greffe que les adultes, mais l'accès était diminué chez les enfants de 0 à 6 ans qui décédaient davantage en liste d'attente.

Les enfants sous assistance circulatoire de longue durée ou temporaire compliquée ou non avaient un risque de décès plus important en liste d'attente.

Il est donc proposé de modifier les critères d'octroi des deux niveaux de composante expert pédiatriques en distinguant les enfants porteurs d'une assistance circulatoire mécanique temporaire ou de longue durée, compliquée ou non compliquée, qui peuvent bénéficier d'une

priorité de niveau 1 et les enfants sous traitement inotrope par voie veineuse qui peuvent bénéficier d'une priorité de niveau 2.

Il est également proposé la mise en place d'une actualisation des bilans avant-greffe à partir du moment où il y a une composante expert, tous les trois mois, pour les enfants avec une assistance circulatoire de longue durée (EXCOR), tous les mois pour ceux sous perfusion d'inotrope, toutes les semaines pour ceux sous ECMO.

**Un membre du CMS** pose une question concernant l'actualisation tous les mois pour les enfants sous inotrope, ce qui paraît peu.

**Un membre du CMS** signale que la durée d'un mois est jugée satisfaisante et réaliste par les professionnels.

**Richard Dorent** revient sur le fait que l'accès à la greffe cardiaque est nettement plus difficile pour les jeunes enfants que pour les adolescents et indique qu'un groupe de travail réunissant des réanimateurs, des coordinations hospitalières de prélèvement, des transplantateurs, au côté des personnels de l'Agence fait un état des lieux du prélèvement chez les donneurs pédiatriques potentiels et proposera des actions dans le courant de l'année 2023 pour développer cette activité.

*Le CMS valide la saisine à la majorité (une abstention).*

## **INFORMATIONS**

### **Appel d'offres recherche et greffe (Nicolas CHATAURET)**

**Le Président du CMS** se réjouit de l'augmentation du budget de 50 %.

**Nicolas Chatauret** rappelle que l'une des missions de l'Agence est de promouvoir la recherche dans ses domaines de compétence. Trois appels d'offres sont menés : recherche et greffe (400 000 euros jusqu'à présent, 600 000 euros cette année) ; AMP et diagnostic génétique (400 000 euros) ; Réseau d'épidémiologie et d'information en néphrologie (100 000 euros).

Concernant l'AOR greffe, depuis 2006, 1 373 projets éligibles ont été reçus, soit 80 projets par an. 17 projets sont soutenus chaque année en moyenne. Le taux de financement moyen est de 22 %, et chaque projet financé bénéficie de 23 700 euros en moyenne.

L'appel d'offres recherche et greffe 2023 a été ouvert le 10 octobre 2022. Les projets seront sélectionnés par le CMS le 3 avril 2023. Plusieurs thèmes sont fixés :

- enjeux humains, juridiques, économiques, sociaux et éthiques de l'insuffisance terminale d'organes, du don (avec une attention portée cette année aux déterminants du refus), du prélèvement, de la greffe et de ses suites ;

- évaluation et amélioration de la sécurité et de la qualité des greffons, modalités de conservation et de reconditionnement des organes et des tissus (avec une attention portée cette année aux traitements pendant la perfusion sur machine), prise en charge des donneurs, biovigilance de la greffe ;
- santé publique, épidémiologie, parcours de soin, accès à la greffe, suivi des patients transplantés (dont télésurveillance) et des donneurs vivants ;
- thérapies innovantes en lien avec la greffe (incluant la pharmacologie et l'ingénierie) ;
- immunologie clinique de la transplantation chez l'Homme.

Pour chaque projet, deux experts extérieurs à l'Agence notent le projet (quatre critères sont notés sur 5, ce qui donnera une note globale sur 40). Un rapporteur sera nommé parmi les membres du CMS. Il a pour rôle de prendre connaissance des projets qui lui sont confiés, il doit arbitrer les projets avec des évaluations discordantes (entre les deux experts), il attribue une note et propose un montant de financement pertinent pour le projet.

La note du rapporteur peut être A (projet à discuter au premier tour, projet hautement prioritaire), B (projet à discuter au 2<sup>ème</sup> tour, moyennement prioritaire) ou C (projet à ne pas discuter, projet non prioritaire). Un rapport écrit de quatre lignes justifiant la note devra être établi.

Les projets seront classés par note globale et par thème. Les projets seront discutés par rang.

Par ailleurs, l'Agence peut nommer un rapporteur hors CMS si elle juge que la compétence est non représentée. Chaque membre du CMS rapporte entre 1 et 5 dossiers. La fiche rapporteur devra être renvoyée avant la réunion de sélection et au plus tard le 31 mars 2023.

**Le Président du CMS** souligne la qualité du travail mené par l'Agence pour compiler les évaluations des experts extérieurs avant de les soumettre aux membres du CMS. Il insiste sur la nécessité de retourner la fiche rapporteur dans les délais requis.

Sur le fond, il fait observer qu'entre les projets excellents et les projets médiocres figurent des projets discordants, pour lesquels un expert est dithyrambique et un autre expert nettement plus réservé. Pour examiner ces projets, il est impératif d'en discuter en présentiel et d'y consacrer du temps. Ainsi, l'essentiel de la séance du CMS est consacré aux projets discordants. La discordance peut aussi provenir d'un avis du rapporteur divergent avec ceux des experts.

## **Demandes d'accès à CRISTAL (Nicolas CHATAURET)**

Projet : « La transplantation cardiaque comme stratégie thérapeutique dans la prise en charge des troubles du rythme ventriculaire réfractaire »

**Le Président du CMS** souligne que l'équipe de Rennes demande l'accès aux données de CRISTAL sans demande de financement associée à son projet de recherche. L'absence de groupe de contrôle, notamment, avait expliqué le fait que le projet n'avait pas été retenu dans le cadre de l'appel d'offres. A l'inverse, il semble tout à fait envisageable d'autoriser l'accès aux données de CRISTAL malgré les quelques insuffisances méthodologiques du projet. Ainsi, ce projet est jugé globalement intéressant et pertinent.

**Un membre du CMS** considère lui aussi que ce projet est pertinent sur le plan scientifique et médical.

*Cette demande d'accès à CRISTAL est accordée à l'unanimité.*

**Un membre du CMS** demande pourquoi les projets basés sur des modèles murins ne sont pas éligibles à l'appel d'offres, alors même qu'ils peuvent apporter beaucoup et que leur coût n'est généralement pas très élevé.

**Nicolas Chatauret** souligne que cette restriction a été mise en place pour éviter l'afflux massif de projets en immunologie basés sur des modèles animaux.

**Le Président du CMS** ajoute que la raison est donc pratique, et non idéologique.

**Nicolas Chatauret** précise par ailleurs que la procédure d'accès aux données nationales de CRISTAL a été mise en place en décembre 2016. Celle-ci vise à répondre aux attentes des professionnels et à promouvoir la recherche en exploitant les données de CRISTAL (avec pour finalité une publication scientifique). La charte CRISTAL est signée par des équipes volontaires.

La charte prévoit une procédure basée sur un dépôt de dossier, la cellule de valorisation des données (CVD) de l'Agence de la biomédecine détermine la recevabilité technique de la demande, le dossier est soumis à une évaluation externe (2 experts médicaux et 1 méthodologiste), en parallèle le résumé du projet est envoyé aux responsables des programmes de greffe, l'avis du CMS, et la décision finale prise par la Direction Générale pour donner ou non l'accès aux données. Si la décision est négative, les commentaires de la CVD, du CMS et les fiches d'évaluation des experts extérieurs sont transmis à l'équipe demandeuse.

Selon les cas, les membres du CMS se prononcent soit en séance, soit via un vote en ligne. Ils peuvent formuler des commentaires pour accompagner leur vote. Il est fondamental que les membres du CMS prennent part aux votes en ligne, même pour s'abstenir, afin que le quorum puisse être atteint.

**Le Président du CMS** annonce que la prochaine séance du CMS se tiendra le 24 janvier 2023 de 14 heures à 17 heures 30. Il souhaite de bonnes fêtes de fin d'année aux membres de l'instance.

*La séance est close à 12 heures 05.*