

COMITE MEDICAL ET SCIENTIFIQUE
Séance du mardi 24 janvier 2023

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

Dr Florentine GARAIX

Dr Nicolas GUILLAUME

Pr Jacques JOUGON

Pr Matthieu LEDORZE

Pr Carmen LEFAUCHEUR

Dr Alessandra MAGNANI

Pr Jonathan MESSIKA

Pr Valérie MOAL

Pr Emmanuel MORELON

Pr François PARQUIN

Pr Olivier SCATTON

Pr Olivier TOURNILHAC

Etaient excusés :

Pr Véronique DECOT

Mme Frédérique DEMONT

Pr Jérôme DUMORTIER

Pr Erwan FLECHER

Dr Anne HUYNH

Pr Guillaume LEBRETON

Pr Anne OLLAND

Pr Gilles THURET

Les membres de l'Agence de la biomédecine

Direction générale médicale et scientifique

M. Samuel ARRABAL

M. Nicolas CHATAURET

Dr Hélène LOGEROT

Pr François KERBAUL

Dr Corinne ANTOINE

Pr Michel TSIMARATOS

ORDRE DU JOUR

Points d'actualité.....	4
Approbation du procès-verbal de la séance du 22 novembre 2022.....	6
Saisines	6
n° 2023-G-01 : Extension du programme DDAC M3 aux donneurs pédiatriques (Dr Corinne Antoine)	6
n° 2023-G-02 : Critères de perfusion des greffons hépatiques (Dr Corinne Antoine).....	10
Informations.....	14
Protocole donneurs décédés porteurs des marqueurs de l'infection Covid 19 sur Recommandations du Haut Comité de la Santé Publique (Dr Corinne Antoine)	14
Appel d'offres recherche et greffe (Nicolas Chatauret).....	16

COMPTE RENDU

—
La séance s'ouvre à 14 heures 05.

SESSION GREFFE

Sous la présidence du Professeur Philippe MENASCHE

En préambule, **Michel Tsimaratos** souhaite une belle et heureuse année 2023 aux membres du comité médical et scientifique.

POINTS D'ACTUALITE

Michel Tsimaratos annonce que la nomination de la nouvelle directrice générale de l'Agence devrait intervenir officiellement dans une semaine. La personne pressentie est Marine Jeantet, actuellement déléguée interministérielle à la prévention et la lutte contre la pauvreté. Elle est médecin de santé publique de formation et participera à la prochaine réunion du comité médical et scientifique. Elle a été auditionnée par les deux chambres parlementaires.

Par ailleurs, les comités de suivi des trois plans ministériels seront mis en place durant les prochains mois. Sur le champ de la greffe en matière d'organes, de tissus et de cellules souches hématopoïétiques, le premier comité de suivi se tiendra en visioconférence le 4 avril 2023. L'objectif est de trouver des solutions au plus près du terrain avec les professionnels, les représentants des usagers et les représentants des institutions (dont les référents locaux des ARS). La matinée sera dédiée aux organes et aux tissus, tandis que l'après-midi sera consacrée aux cellules souches hématopoïétiques. A l'occasion d'un échange avec les directeurs de l'offre de soins des ARS, ceux-ci ont précisé auprès de l'Agence de la biomédecine leurs attentes en matière de pilotage régional du plan. Ils co-animeront les réunions avec l'Agence. Le comité de suivi sera organisé semestriellement. Après la deuxième réunion, le pilotage du plan greffe pourra s'effectuer en continu.

L'Agence poursuit l'actualisation des avis. Corinne Antoine évoquera les avis du HCSP sur la sécurisation des produits issus du corps humain dans le contexte de Covid 19. Certaines simplifications sont préconisées par le HCSP en matière de prise en charge des donneurs. L'Agence doit donc faire évoluer ses recommandations.

Une conférence de presse est prévue le 7 février 2023 pour évoquer l'activité. L'activité de greffe de 2022 est globalement dans la fourchette haute des intervalles projetés. Les professionnels ont ainsi été au rendez-vous et les prélèvements ont été nombreux, en augmentation de 5 % par rapport à 2021. Des marges de progression subsistent néanmoins et il est encore possible de faire progresser l'activité, notamment lorsque les difficultés rencontrées à l'hôpital se réduiront.

En 2022, 5 greffes rénales ont été réalisées à partir de 3 donneurs VIH non virémiques. 38 314 nouveaux donneurs de cellules souches hématopoïétiques de moins de 35 ans ont été inscrits, dont 39 % d'hommes. Au total, 369 260 donneurs sont inscrits sur le RFGM en date du 31 décembre 2022. L'activité est globalement stable en 2022. Le ratio entre l'activité nationale et l'activité internationale est également stable, ce qui démontre l'importance du partenariat avec les registres internationaux.

Concernant l'activité internationale de l'Agence, une démarche active de rayonnement de l'activité de greffe, organes, tissus est engagée. Une labellisation « centre collaborateur OMS » est ainsi en cours. Seules l'Italie, l'Espagne et l'Argentine disposent de ce label actuellement. Cette activité dans le domaine international s'accompagne d'une volonté d'être plus présent sur la scène européenne. Le 30 septembre 2022, les autorités européennes ont été réunies au siège de l'Agence pour évoquer notamment la greffe organes et tissus. Une déclaration a été signée par l'ensemble des pays sur les préoccupations partagées en matière de règles de gouvernance pour la création d'un registre européen. Cette initiative profitera à la communauté scientifique et aux patients, mais le rôle des membres et la nature et l'exploitation des données envoyées suscitent des interrogations. La Commission Européenne a participé à la réunion, ce qui a permis d'évoquer le projet de règlement européen sur les substances d'origine humaine. La France estime que ce règlement doit prévoir une priorisation des substances d'origine humaine pour des finalités thérapeutiques. Pour autant, des produits peuvent être collectés pour d'autres finalités, commerciales notamment. La Commission Européenne a, pour sa part, précisé qu'elle n'était pas favorable à une priorisation des finalités thérapeutiques. Le règlement pourra s'appliquer aux acteurs privés. Les travaux sur ce texte se poursuivront sous la présidence suédoise de l'Union Européenne.

Enfin, l'Agence finalise le tarif pour plusieurs dispositifs contenant des cellules. Les thérapies cellulaires seront ainsi mieux encadrées sur le plan tarifaire. Par ailleurs, la composition du CMS Greffe évolue, l'un des membres ayant quitté l'instance. Celui-ci est remplacé par Lionel Badet.

Le Président du CMS souhaite également une très bonne année aux membres du CMS. Il fait observer que plusieurs actes relatifs à la thérapie cellulaire n'étaient jusqu'à présent pas rémunérés. Un groupe de travail de l'APHP a donc été mis en place et est parvenu à un résultat dans un délai très court, avec le soutien de la DGOS. Ainsi, 75 000 euros seront alloués annuellement à chaque unité de thérapie cellulaire, financement auquel s'ajoutent des

rémunérations en fonction des procédures réalisées dans le cadre de l'activité. Chaque procédure a été associée à un nombre de points. Le nombre de points obtenu chaque année détermine le financement, qui est plafonné à 18 millions d'euros. Ce financement est ainsi partagé proportionnellement entre les établissements en fonction de leurs nombres de points respectifs. L'APHP devrait donc toucher environ 6 millions d'euros sur les 18 millions d'euros prévus.

Hélène Logerot précise qu'à ce stade, les financements qui ont été évoqués pour la thérapie cellulaire ne concernent que la greffe de cellules souches hématopoïétiques. La question des îlots de Langerhans n'a pas été oubliée ; elle sera réexaminée à partir de la fin de l'année.

Le Président du CMS insiste sur le fait que le financement des MTIPP (médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement) sera examiné.

APPROBATION DU PROCES-VERBAL DE LA SEANCE DU 22 NOVEMBRE 2022

En l'absence de remarques, le procès-verbal de la séance du 22 novembre 2022 est approuvé à l'unanimité.

SAISINES

n° 2023-G-01 : Extension du programme DDAC M3 aux donneurs pédiatriques (Dr Corinne Antoine)

Corinne Antoine présente cette saisine. Le programme de prélèvement sur donneurs décédés après arrêt circulatoire dans les suites d'un arrêt des thérapeutiques actives a débuté en France en janvier 2015. Lors de la mise en place du programme, il a été décidé par le comité de pilotage national de limiter dans un premier temps le protocole aux donneurs adultes, âgés de 18 ans et plus. Les sociétés savantes devaient émettre des recommandations pour élargir le protocole aux mineurs.

Le protocole national français unique prévoit des critères de sélection pour les donneurs et les receveurs. Le délai moyen entre l'admission en réanimation et la décision de LAT est stable depuis plusieurs années, à 11 jours. Les délais d'ischémie autorisés par le programme sont également stables ; à titre d'exemple, le délai est en moyenne de 20 minutes pour la phase agonique.

Plus de 400 greffes rénales et 161 greffes hépatiques ont été réalisées en 2022 via le programme Maastricht 3, grâce notamment à l'extension des critères de sélection des greffons hépatiques. La greffe pulmonaire a progressé de 55 % en 2022.

Plusieurs critères sont toutefois non optimaux. 60 % des donneurs sont concernés par un arrêt cardiaque d'une durée moyenne de 20 minutes, un âge moyen de plus de 55-56 ans, une

asystolie en moyenne de 20 min et la présence de comorbidités cardiovasculaires chez le donneur. Plusieurs éléments permettent de limiter l'impact de ces facteurs de risque liés au donneur et à la procédure en elle-même, telle que la limitation du cumul de facteurs de risque pour les receveurs.

S'agissant du prélèvement pédiatrique en France, le recensement est en baisse de 25 % en quatre ans. Au cours des quatre dernières années, 4 donneurs jeunes adolescents ont toutefois été prélevés (13 recensés), pris en charge dans des établissements, autorisés et expérimentés pour ce programme, ce qui démontre la nécessité de préciser les modalités devant encadrer une procédure de don après décision d'ATA pour un enfant cérébrolésé grave.

Les causes d'admission en USI étaient pour ces 13 recensements : 1 « AVC hémorragique », 6 « arrêt cardiaque récupéré », 4 « trauma crânien » et 2 « autre ». Le délai moyen admission-décision était de 16 jours soit supérieur à celui observé pour les adultes. Le délai d'ischémie chaude fonctionnelle et d'asystolie moyen étaient de 25 et 21 minutes. Les 4 PMO ont permis la réalisation de 2 greffes hépatiques et 8 greffes rénales. Les données recueillies à partir de Cristal Action pour les années 2017 et 2018 parmi les centres hospitaliers Robert Debré, Necker, Bicêtre, Lyon, Nantes, Marseille et Lille identifient un potentiel de donneurs DDAC M3 pédiatriques éligibles de 9 patients sur 2 ans.

L'ouverture du programme de prélèvement DDAC M3 à des donneurs de moins de 18 ans s'inscrit dans les réflexions nationales et internationales sur ce sujet avec des résultats qui sont jugés satisfaisants, avec ou sans recours à la CRN, dans les pays réalisant déjà ce type de prélèvement. L'objectif est d'accroître le nombre de greffons disponibles mais aussi de pouvoir répondre favorablement aux demandes des familles lorsque la question du don d'organe est posée après l'annonce de la décision d'arrêt des thérapeutiques actives.

Depuis 2019, de nombreux échanges et réunions ont eu lieu entre des représentants des sociétés de réanimations pédiatriques (GFRUP et ADARPEF) et les membres du comité de pilotage national afin de communiquer tous les éléments nécessaires à la réflexion spécifiquement pédiatrique vis-à-vis des impératifs du protocole national.

Les recommandations ont été rédigées par différents groupes de travail constitués de réanimateurs et anesthésistes-réanimateurs exerçant en réanimation pédiatrique et en anesthésie pédiatrique ainsi que des professionnels médicaux et paramédicaux des CHPOT de centres donneurs pédiatriques.

Les recommandations insistent sur les aspects organisationnels et éthiques et sur les aspects techniques. Les aspects organisationnels et éthiques sont les suivants :

- Le respect des recommandations de fin de vie en réanimation pédiatrique et de la sédation continue et profonde.

- Les critères de sélection d'âge et de morphologie, en incluant les enfants de plus de 5 ans et de plus de 20 kg avec atteinte neurologique irréversible n'évoluant pas vers l'état de mort encéphalique.
- L'approche des parents qui ne devra se faire qu'après une démarche en amont de l'éligibilité des potentiels donneurs.
- L'absence de transfert en intentionnalité.
- Le retour du patient en réanimation, après le prélèvement et suivi des familles.

Les aspects techniques sont les suivants :

- Pas de recommandations précises et consensuelles concernant les temps d'ischémie chaude autorisés. Le groupe de travail a donc proposé de conserver les mêmes délais que ceux mis en place pour une procédure adulte et le même délai de « no touch ».
- En l'absence de consensus dans la littérature sur le critère définissant le début de l'ischémie critique, la pression artérielle moyenne en dessous de 45 mmHg a été conservée pour le T0 de l'ischémie chaude fonctionnelle.
- Demande de deux médecins pour signer le procès-verbal (PV) de décès ; ce point ne correspond pas au cadre légal, puisque seul un médecin doit signer le procès-verbal de décès dans le cadre du programme DDAC. En pratique, seul un médecin signera le PV, mais dans la fiche de procédure spécifique donneur pédiatrique, il sera précisé que deux médecins doivent être présents pour la déclaration du décès sur la base de l'arrêt circulatoire.
- Recommandation morphologique vis-à-vis de la CRN avec un poids qui devra être supérieur à 20 kg, condition d'ordre technique du fait de la complexité du geste et ce d'autant que les organes sont destinés à des receveurs adultes et avec l'objectif ne pas mettre en difficulté les équipes pour les premiers donneurs.
- Surveillance continue et spécifique des procédures pédiatriques avec des réunions de débriefing régulières entre les membres du GT DDAC M3 pédiatrique.

Le Comité de pilotage National a voté à l'unanimité les recommandations de prélèvements d'organes sur donneurs de la catégorie III de Maastricht de moins de 18 ans lors de sa réunion du 22 novembre 2022.

Le Conseil médical et scientifique est sollicité pour valider la modification de l'âge des donneurs éligibles pour le prélèvement d'organes dans le cadre du protocole national de donneurs décédés après arrêt circulatoire suite à une décision d'arrêt des thérapeutiques actives en réanimation. Les critères du protocole sont inchangés concernant les modalités de recensement, l'entretien avec les proches, le bilan de qualification, les modalités de déclaration de décès après arrêt circulatoire et l'ensemble des délais d'ischémie chaude. Du fait des spécificités très techniques de la circulation régionale normothermique, le groupe de travail DDAC M3 pédiatrique recommande de sélectionner des donneurs de plus de 20 kg.

Un membre du CMS demande si du personnel spécifique canulation interviendra auprès des enfants pour éviter un taux d'échec trop important.

Corinne Antoine souligne que plusieurs procédures ont été améliorées. Une fiche de procédure relative aux conditions de pose de CRN a été élaborée. Les réanimations pédiatriques bénéficieront de ces acquisitions de connaissances. Les centres pédiatriques seront incités à faire appel aux chirurgiens vasculaires.

Un membre du CMS signale que la procédure Maastricht 3 est en cours d'évaluation depuis cinq ans. Il souhaite que la procédure actuelle, qui fonctionne, passe en routine, et que seuls les nouveaux éléments introduits cette année soient en évaluation.

Corinne Antoine explique ne pas avoir les compétences juridiques. L'autorisation de prélever sur donneurs après arrêt circulatoire se fait en dérogation du prélèvement sur donneurs en état de mort encéphalique encadré par un protocole : « Les prélèvements d'organes sur une personne décédée ne peuvent être effectués que si celle-ci est assistée par ventilation mécanique et conserve une fonction hémodynamique. « Toutefois, les prélèvements des organes figurant sur une liste fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, pris sur proposition de l'agence de la biomédecine, peuvent être pratiqués sur une personne décédée présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant. Les prélèvements mentionnés au deuxième alinéa de l'article R. 1232-4-1 sont réalisés dans le respect de protocoles édictés par l'agence de la biomédecine. ».

Le membre du CMS n'en disconvient pas, mais estime qu'en termes d'affichage vis-à-vis des patients, il serait opportun de passer en routine pour Maastricht 3, sauf pour les nouvelles recommandations. Plus le temps passe, plus il est urgent de s'ajuster.

Michel Tsimaratos remontera cette question.

Un membre du CMS demande si les prélèvements de greffons d'adultes pourraient être utilisés pour des greffes pédiatriques.

Corinne Antoine répond que le programme et ses résultats ont été présentés en groupe de travail Greffe pédiatrique et que les facteurs de risque présents dont l'asystolie prolongée ont incité les professionnels de la greffe pédiatrique à temporiser pour l'instant.

Un membre du CMS estime que les critères « 5 ans » et « plus de 20 kilogrammes » qui ont été retenus sont larges.

Corinne Antoine souligne que la démarche de don sera désormais systématiquement initiée auprès des familles des enfants décédés, ce qui n'était pas le cas jusqu'à présent.

Un membre du CMS demande quel pourrait être le receveur d'organes d'un enfant de six ans décédé.

Corinne Antoine convient de l'intérêt d'examiner l'existence de receveurs éventuels avant d'initier la démarche de prélèvement.

Un membre du CMS fait observer que le risque de non-fonctionnement est majeur dès qu'il existe un décalage de poids entre le donneur et le receveur.

Un membre du CMS s'enquiert du nombre de personnes âgées de 13 à 18 ans sur le Registre National des Refus (RNR).

François Kerbaul répond qu'environ 22 000 inscrits au RNR pour opposition thérapeutique ont moins de 18 ans, avec légère prédominance féminine (52.2 %).

Un membre du CMS demande si la règle consistant à limiter l'écart d'âge entre le donneur et le receveur perdurera.

Corinne Antoine le confirme, tout en précisant qu'il s'agit d'une règle de répartition. Ainsi, si le greffon ne peut pas être attribué à un receveur dont l'âge est proche du donneur, il sort du score et peut être alloué à un receveur dont l'écart d'âge est plus conséquent.

Le Président du CMS propose au CMS de voter sur la saisine.

Le CMS valide la saisine à l'unanimité.

Le Président du CMS s'enquiert du nombre de greffes prévues.

Corinne Antoine répond qu'une trentaine de greffes est prévue.

n° 2023-G-02 : Critères de perfusion des greffons hépatiques (Dr Corinne Antoine)

Corinne Antoine présente cette saisine. Elle rappelle que le surcoût représenté par la perfusion sur machine par rapport à la conservation statique est largement justifié par la réduction du taux de reprise retardée de fonction, la réduction de la durée du séjour en réanimation et à l'hôpital, la meilleure survie des greffons et des patients, la hausse du nombre de greffes (sans détérioration des résultats post greffe) et la baisse de la mortalité en liste d'attente. Le programme national de financement de la perfusion permet une égalité des chances d'accès à cette stratégie innovante à l'échelle nationale et une augmentation des greffes.

Jusqu'à présent, seules les greffes rénales et pulmonaires sont concernées par le programme de perfusion. L'objectif est de l'élargir aux greffes hépatiques. Sur le modèle du programme national de perfusion construit avec succès en France pour les greffons rénaux en 2012 et pulmonaires en 2018, un groupe de travail piloté par l'Agence de la biomédecine et regroupant des experts de la perfusion hépatique émanant de l'ACHBT s'est ainsi réuni à plusieurs reprises depuis 2019, en vue d'élaborer un algorithme décisionnel pour la perfusion

hépatique des greffons marginaux. Le déterminant commun à ces programmes nationaux est d'offrir l'opportunité d'une amélioration des résultats de la greffe à l'ensemble des receveurs inscrits en attente d'une greffe hépatique sans discrimination liée à la possibilité de pouvoir mobiliser des fonds institutionnels ou privés pour la perfusion sur machine.

Le 15 mars 2022, le Ministère des Solidarités et de la Santé a adopté et publié un nouveau plan ministériel pour le prélèvement et la greffe d'organes et de tissus couvrant la période de 2022 à 2026. Ce plan comporte une annexe budgétaire et certaines des mesures qui y figurent seront soutenues par des financements complémentaires. Dans ce cadre, des dotations d'investissement ont d'ores et déjà été déléguées aux établissements par la circulaire DGOS/R1/2022/107 du 15 avril dernier relative à la première délégation des crédits de Fonds pour la Modernisation et l'Investissement en Santé au titre de l'année 2022 (FMIS). Les directeurs d'établissements ainsi que les responsables de service ont reçu un courrier par l'ABM courant Juillet 2022, les informant du montant de la dotation : les 16 équipes de greffe hépatique adultes ont bénéficié de ce financement de 36 000 euros par machine pour l'acquisition de nouvelle machine hypothermique oxygénée, afin de démarrer la perfusion des foies prélevés.

Pour le passage en routine de l'activité, il convient d'instruire auprès de la DGOS une demande de création d'une nouvelle composante du Forfait annuel greffe (FAG, à l'instar de la perfusion rénale -2012-, et de la perfusion pulmonaire -2018) ; pour cela, il est nécessaire de disposer des critères de perfusion recommandés par les sociétés savantes.

Les objectifs d'un programme de la perfusion hépatique hypothermique oxygénée sont :

1. D'augmenter le taux de prélèvement hépatique, en identifiant un ou plusieurs sous-groupes de greffons hépatiques, proposés aux équipes de greffe, refusés, ou prélevés mais au final non greffés, du fait de caractéristiques faisant craindre de mauvais résultats post greffe et pour lesquelles un reconditionnement certes en hypothermie, mais oxygéné, peut significativement transformer le pronostic fonctionnel.

Pour permettre d'évaluer l'impact de la perfusion hépatique sur le taux de prélèvement hépatique, les indicateurs suivants sont déjà à disposition :

- Le nombre de greffes hépatiques supplémentaires réalisées,
- Le taux de greffons hépatiques prélevés parmi les donneurs prélevés d'au moins un organe,
- Le taux de greffons hépatiques prélevés et greffés parmi les donneurs prélevés d'au moins un organe greffé.

2. D'améliorer le résultat de la greffe hépatique en cas de donneurs dits à « critères élargis ».

De nombreuses données de la littérature, en particulier européennes, mais aussi françaises, mettent en avant l'impact positif du recours à la perfusion hypothermique oxygénée, avec :

- Un moindre coût du séjour hospitalier.
- Une durée plus courte des séjours en USI et en hépatologie.
- Une diminution du taux de dysfonctionnement précoce du greffon, dont la survenue impacte la durée de séjour, le taux de complications post greffe et la survie du greffon et du patient à moyen et long terme.
- Une baisse du taux de sortie de liste et de décès en liste d'attente, du fait de l'amélioration de l'offre de greffons, qui reste à évaluer.

Des analyses ont été réalisées pour mesurer l'impact de facteurs de risque du donneur sur le taux d'acceptation, de prélèvement et de greffe et sur les résultats de la greffe.

Pour les donneurs en état de mort encéphalique, certains critères comme « Hospitalisation du donneur en soins intensifs > 7 jours », « Natrémie donneur > 155 mmol/L quel que soit le moment », « ASAT > 150 UI/L quel que soit le moment et/ou ALAT > 170 UI/L quel que soit le moment », utilisés historiquement dans des scores de risque, n'influencent pas le taux de prélevabilité des greffons hépatiques. Ces critères n'ont pas d'impact non plus sur la survie des greffons hépatiques à 1 et 3 ans, que ce soit en analyse uni ou en multivariée (études Indicateur Résultats et Cusum). L'âge du donneur de plus de 65 ans influence peu le taux de prélèvement mais, bien sûr, cela reste un facteur de risque d'échec de greffe d'organe, hépatique compris. L'impact sur le taux de prélèvement devient très significatif, quand on associe l'âge de plus de 65 ans avec l'antécédent HTA et décès par accident vasculaire cérébral (AVC).

Pour les donneurs décédés après arrêt circulatoire de la catégorie III de Maastricht, l'ACHBT, par la voix de son expert désigné au sein du COPII DDAC-M3, avait proposé dès 2021, une extension des critères de qualification des greffons hépatiques en fonction d'une part des résultats de la surveillance des transaminases avant la LAT et pendant la phase de CRN et d'autre part du résultat d'une biopsie hépatique préimplantatoire avec lecture extemporanée en urgence. Cette mesure, validée par le Comité Médical et Scientifique et mise en place au dernier trimestre 2021, a permis la greffe de 5 greffons supplémentaires en 2021 et de 18 en 2022.

Le Conseil médical et scientifique est donc sollicité afin de valider les critères de perfusion hépatique recommandés par l'ACHBT, le groupe de travail Perfusion hépatique et le groupe de travail Greffe hépatique. Ces critères sont les suivants :

Donneurs SME :

- Age > à 65 ans et HTA et décès par AVC (16 % des greffons)
- Arrêt cardiaque récupéré et transaminases élevées (> 160 UI/L soit plus de 4 fois la normale, sur le dernier contrôle avant prélèvement) (6 % des greffons)
- Foie stéatosique sur résultats extemporanés de la biopsie hépatique (en attendant de futures innovations comme le spectromètre de masse, ou des critères robustes qui seraient déduits d'un travail en cours sur les densités foie/rate sur le scanner) (9 % des greffons)

Donneurs DDAC M3 :

- Transaminases > 160 UI/L, mais ≤ 320 UI//L avant la LAT et durant la CRN (3 points), quelle que soit la cinétique.
- Et/ou un degré de stéatose > 20 % et ≤ 30 %, avec fibrose de stade < F2 sur la biopsie hépatique préimplantatoire.

Ces critères ne présentent pas d'incidence sur les règles d'allocation des greffons hépatiques. La perfusion est prévue sur le site de greffe (pas de problématique de transport). La perfusion des greffons ne sera pas rendue obligatoire si l'équipe préfère privilégier une ischémie froide très courte. Les outils d'évaluation de la performance de la stratégie sont déjà en place ou sur le point de l'être dans CRISTAL Donneur et Receveur (Reprise retardée de fonction, Survie à 1 an sans complication biliaire ou vasculaire).

L'étape de cette saisine est cruciale pour finaliser la proposition de l'Agence au ministère d'un nouveau forfait annuel greffe pour le financement de la perfusion hépatique.

Un membre du CMS estime que cette évolution est opportune, notamment parce qu'elle permettra à l'industrie d'adapter son offre aux tarifs qui seront retenus dans le plan.

Le CMS valide la saisine à l'unanimité.

Corinne Antoine insiste sur le fait que le protocole national de perfusion est une spécificité française qui permet au plus grand nombre d'accéder à des technologies innovantes de la greffe.

Michel Tsimaratos ajoute que le financement est pris en charge par l'Assurance Maladie, alors que les hôpitaux sont les financeurs dans les autres pays. En outre, il fait remarquer que l'analyse n'est pas que financière ; les parcours cliniques ont été finement analysés lors de la mise en œuvre des machines, ce qui facilite l'acceptation par les tutelles.

INFORMATIONS

Protocole donneurs décédés porteurs des marqueurs de l'infection Covid 19 sur Recommandations du Haut Comité de la Santé Publique (Dr Corinne Antoine)

Corinne Antoine souligne qu'en 2021 et 2022, le HCSP a émis plusieurs préconisations dans le contexte de la crise sanitaire. Elle fait observer que les prélèvements (mort encéphalique et Maastricht 3) ont diminué à chaque pic de patients hospitalisés pour Covid grave en unité de soins intensifs. Les tests PCR SARS-CoV-2 positifs représentent 3,7 % des motifs de non-prélèvement chez les donneurs en état de mort encéphalique. Pour rappel, cela ne constitue que la partie émergée de l'iceberg, puisque le fait qu'un patient arrive positif au covid à l'hôpital est un motif de non-recensement.

De même, les vagues épidémiques présentent un impact négatif sur les greffes. En greffe hépatique, l'incidence cumulée d'accès à la greffe a diminué et une hausse a été observée en matière d'incidence cumulée de décès et de sortie de liste pour aggravation.

Plusieurs pays ont autorisé le prélèvement sur donneurs décédés RT-PCR Sars-Cov-2 positifs depuis plusieurs mois, sous couvert d'un protocole, notamment aux Etats-Unis. Quatre situations ont été décrites en cas de test PCR positif. Les Etats-Unis considèrent que le risque est très faible pour la transplantation lorsque le Covid-19 est guéri et lorsque l'infection Covid est peu sévère. Pour un covid guéri de plus de 3 mois, il existe un risque de transmettre l'infection, car il s'agit d'une possible réinfection précoce après un premier épisode. Enfin, il n'y a aucun cas de transmission du Covid-19 via le greffon connu.

Une étude américaine menée entre mars 2020 et mars 2021 porte sur 9 donneurs (6 décédés) infectés par le Sars-Cov-2 : 19 organes ont été greffés à 16 receveurs. Aucune infection en post greffe n'a été relevée. Pour les 3 cas de transmission à des receveurs de poumons, un test PCR négatif a été obtenu dans les voies aériennes supérieures du donneur et le LBA était rétrospectivement positif. Au final, à l'exception des poumons, il est parfaitement sécurisé de transplanter à partir d'un donneur positif.

Une autre étude américaine menée de mars 2020 à décembre 2021 porte sur 193 donneurs décédés ayant un test positif dans les 14 jours précédant le don. 414 greffes adultes (281 pour les reins, 106 pour le foie et 36 pour le cœur) ont été réalisées. Cette étude montre également que le Sars-Cov-2 n'impacte pas les résultats de la transplantation et l'absence de transmission de l'infection virale par le greffon.

En Italie, un protocole de prélèvement des personnes infectées Covid a été mis en place. Le risque est estimé faible si le délai est inférieur à 14 jours entre la guérison clinique et le PMO si le test PCR est négatif avant le don. Pour les donneurs ayant un test PCR Sars-CoV-2 positif,

s'il y a peu ou pas de symptômes covid et un décès non lié à l'infection covid, le risque de transmission est faible sous réserve d'absence de dysfonctionnement d'organes et d'absence de manifestations systémiques graves attribuées à l'infection par le Sars-CoV-2.

En Italie, 38 donneurs décédés avec un test PCR positif ont été prélevés entre le 20 novembre 2020 et le 20 janvier 2022. Aucune complication post greffe en lien avec l'infection au Covid du donneur n'a été relevée.

Au Royaume-Uni, les recommandations ont fluctué dans le temps. 3 602 donneurs décédés potentiels entre le 1^{er} mars 2020 et le 23 mars 2022 ont été prélevés d'un organe, avec parmi eux 42 cas de PCR naso-pharyngée Sars-CoV-2 positive ayant permis 64 greffes d'organes.

En Espagne, si le décès est en lien avec l'infection Covid, aucun PMO n'est effectué ; si le décès est sans lien avec l'infection Covid, le PMO est possible en cas de PCR naso-pharyngée Sars-CoV-2 positive avant le don.

Lorsque les différents protocoles nationaux sont comparés, on identifie consensus notamment sur l'absence de scanner thoracique obligatoire et sur le fait de ne pas prendre en compte le nombre de CT de la PCR. Pour le receveur, les éléments de consensus sont notamment les suivants : pas d'obligation vaccinale, pas de dépistage sérologique, information et consentement du receveur obligatoire.

En France, le HCSP a émis un avis le 30 décembre 2022 concernant la possibilité sous condition de prélever et de greffer des organes prélevés sur donneurs avec une PCR naso-pharyngée Sars-CoV-2 positive. L'algorithme décisionnel prend en compte le caractère symptomatique ou non du donneur et la chronologie des symptômes en cas d'infection. En cas de donneurs décédés, les coordinations hospitalières de prélèvement ont pour tâches de réaliser le test PCR au plus près du PMO et dans tous les cas moins de 72 heures avant ce dernier, d'identifier l'éventuelle présence de symptômes en particulier de pneumopathie covid, et d'identifier si le décès est lié à l'infection covid. Si le test PCR Sars-CoV-2 naso-pharyngé est négatif, le prélèvement pulmonaire n'est possible qu'à la condition d'un test PCR Sars-CoV-2 négatif sur un prélèvement distal protégé ou un lavage broncho-alvéolaire.

En pratique, pour le protocole spécifique donneurs décédés avec test PCR positif, les receveurs peuvent être inclus à tout moment, s'ils sont des adultes de 18 ans et plus, avec un schéma vaccinal complet (3 injections de vaccin à ARN messenger), et informés et consentants. Après la greffe, la déclaration de biovigilance est obligatoire si le receveur présente un test positif au covid en post greffe notamment sur le prélèvement obligatoire à J7.

Une large information sera diffusée sur ce protocole par l'Agence. Un webinaire sera organisé le 31 janvier 2023 sur les donneurs positifs au Covid. Les recommandations du protocole français seront également exposées à cette occasion. Un courrier détaillé sera envoyé aux coordinateurs des réanimations sur les avis du HCSP et aux équipes de greffe. Il contient un modèle de lettre d'information des receveurs, qui explique l'absence de cas de transmission

virale lors des transplantations. Enfin, il est fondamental que les équipes effectuent les déclarations de biovigilance, afin que le HCSP soit incité à faire évoluer son avis.

Un membre du CMS s'enquiert du nombre de greffons qui ne sont pas alloués en raison des restrictions énoncées.

Corinne Antoine explique que le test PCR positif ne sera plus un motif de non-recensement. Des chiffres plus complets seront prochainement disponibles.

Un membre du CMS souhaite que pour faciliter le travail des équipes, le test PCR effectué avant l'opération date de moins de 72 heures, et non de moins de 24 heures.

Un membre du CMS demande pourquoi le HCSP n'a pas tenu compte des pratiques et des données des autres pays.

Michel Tsimaratos explique qu'un compromis a été trouvé entre les connaissances et les craintes du HCSP quant au risque de transmission virale lors des prélèvements et des greffes. Le praticien qui le souhaite peut accepter les greffons issus de personnes décédées du covid. Le dernier avis du HCSP rendu sur le sujet remonte à la fin de l'année 2022. Il importe désormais d'effectuer systématiquement les déclarations de biovigilance, afin que l'avis du HCSP soit assoupli à l'avenir. Le webinaire qui aura lieu le 31 janvier 2023 permettra de diffuser de l'information à haute valeur ajoutée aux professionnels. Cette information pourra également être relayée aux membres du HCSP pour les inciter à faire évoluer leur avis. En effet, les restrictions édictées par le HCSP sont gênantes.

Corinne Antoine insiste par ailleurs sur le fait que la greffe rénale est une greffe vitale et doit être considérée comme telle.

Un membre du CMS suggère de s'appuyer sur les associations de patients pour relayer les messages sur les greffons auprès des receveurs, lorsque ces greffons sont issus de donneurs contaminés par le Covid.

Appel d'offres recherche et greffe (Nicolas Chatauret)

Nicolas Chatauret rappelle que 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). Depuis 2006, 1 533 projets ont été soumis à l'Agence et 294 projets ont été soutenus. 6,8 millions d'euros de financement ont été distribués.

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 l'appel d'offres 2023, 86 projets ont été reçus, dont 84 projets éligibles, 1 projet hors-champs et 1 projet retiré (car relevant du même coordinateur qu'un autre projet). 3 projets sont rattachés au thème 1, 19 projets au thème 2, 17 projets au thème 3, 25 projets au thème 4 et 20 projets au thème 5. Les projets reçus comprennent notamment 6 projets pour le cœur, 5 pour la cornée, 11 pour les cellules souches hématopoïétiques, 15 pour le foie, 26 pour le rein et 6 pour les tissus.

Les projets sont en cours d'évaluation. 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.

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 4 et 5 dossiers. La fiche rapporteur devra être renvoyée avant la réunion de sélection du 3 avril 2023. Le rapporteur doit prendre connaissance des projets et des évaluations afin de les présenter au CMS, arbitrer les projets avec des évaluations discordantes, proposer un montant de financement.

Il est proposé de discuter les projets les mieux notés et discordants jusqu'à avoir dépensé au moins 400 000 euros (sans diminuer le budget sollicité par les porteurs de projets). Le montant restant pour atteindre les 600 000 euros sera attribué à des projets « coup de cœur » ou aux projets que les rapporteurs estiment pertinent de financer en priorité (avec une faible différence de note par rapport aux projets retenus).

Un membre du CMS craint que seuls 10 projets soient financés avec 400 000 euros si le budget demandé n'est pas réduit par le CMS.

Le Président du CMS fait observer que les porteurs de projets ne demandent pas tous 40 000 euros. Avec cette proposition, le nombre de projets financés devrait être similaire à ceux des années précédentes.

Un membre du CMS demande comment les experts sont choisis et souhaite savoir si les rapporteurs du CMS pourraient examiner les projets en même temps que les experts, sans attendre les évaluations des experts.

Nicolas Chatauret répond que l'Agence identifie des experts pour chaque sujet et leur demande s'ils acceptent d'évaluer les projets. Les noms des experts sont anonymisés pour le CMS. Par ailleurs, les évaluations sont récupérées tardivement et les projets sont donc remis également tardivement aux rapporteurs. Cette pratique permet néanmoins que les rapporteurs reçoivent des projets qui puissent être discutés en séance.

Le Président du CMS ajoute que chaque dossier est rapide à examiner. Il est donc possible d'étudier jusqu'à cinq projets pour les rapporteurs, même tardivement. Il convient en outre de rappeler que l'essentiel des discussions en séance porte sur les projets discordants et « coups de cœur ».

Un membre du CMS demande si la répartition des projets reçus entre les différents thèmes est similaire à la répartition des années précédentes.

Le Président du CMS répond par l'affirmative.

Un membre du CMS demande si des projets seront retenus pour chaque thème.

Le Président du CMS répond que les meilleurs projets de chaque thème sont retenus.

Nicolas Chatauret ajoute que les notes sont également prises en compte, tous thèmes confondus. Ainsi, l'année dernière, un seul projet a été retenu pour le thème 1 ; il était noté 36, soit la note du projet retenu le plus mal noté des autres thèmes.

Un membre du CMS demande à quelle date les projets seront remis aux membres du CMS pour examen.

Nicolas Chatauret répond que les projets leur seront confiés vers le 20 mars 2023. Les évaluations des rapporteurs pourront être rendues juste avant la réunion de sélection.

Le Président du CMS insiste sur le fait que la charge de travail n'est pas élevée. L'essentiel du travail aura été réalisé par les experts.

La séance est close à 16 heures 35.