agence de la biomédecine

COMITÉ MÉDICAL ET SCIENTIFIQUE GREFFE

Séance du mardi 10 septembre 2024

_____

Procès-verbal

Les membres du CMS « Greffe »

Étaient présents :

Le président : Professeur Philippe MENASCHÉ

Professeur Vincent BARLOGIS
Professeur Emmanuel BOLESLAWSKI
Professeur Emmanuele COZZI
Professeur Jean-Hugues DALLE
Professeur François DEPRET
Professeur Erwan FLECHER
Docteur Florentine GARAIX
Docteur Anne HUYNH
Professeur Jacques JOUGON
Professeur Guillaume LEBRETON
Professeur Mathieu LEDORZE
Professeure Carmen LEFAUCHEUR
Docteur Alessandra MAGNANI
Professeur Jonathan MESSIKA
Professeur Olivier SCATTON

Étaient excusés :

Professeur Lionel BADET
Docteur Audrey COILLY
Professeure Véronique DECOT
Madame Frédérique DEMONT
Docteur Sarah DROUIN
Professeur Jérôme DUMORTIER
Docteur Nicolas GUILLAUME
Professeure Valérie MOAL
Professeur Emmanuel MORELON
Professeure Anne OLLAND
Professeur Gilles THURET
Professeur Olivier TOURNILHAC

Les membres de l'Agence de la biomédecine

Madame Marine JEANTET, Directrice générale

Direction générale médicale et scientifique

Professeur Michel TSIMARATOS, Directeur général adjoint chargé de la politique médicale et scientifique

DPGOT

Professeur François KERBAUL
Docteur Corinne ANTOINE
Docteur Laurent DUBÉ

Pôle REIVe

Monsieur Samuel ARRABAL
Monsieur Nicolas CHATAURET

Pôle OFAS

Docteur Hélène LOGEROT

ORDRE DU JOUR

POINTS D'ACTUALITE *(MARINE JEANTET – DIRECTRICE GENERALE)* **4**

APPROBATION DU PROCES-VERBAL DE LA SEANCE DU 4 AVRIL 2024 **5**

SAISINES **5**

N° 2024-G-03 « Création d'une nouvelle composante experts éphémère de 800 points en 3 mois dans le cadre du PHRC APHP 230008B-13- 2019-003159-12 - ANSM23-10577 « Intérêt de la transplantation hépatique dans le cholangiocarcinome intra-hépatique localement avancé après radiothérapie interne sélective à l'Yttrium marqué et chimiothérapie : une étude de phase 2» : RIS-TH »

N° 2024-G-04 « Appel d'offres recherche 2025 : définition des thèmes »

INFORMATIONS **10**

Appel d'offres recherche 2024

Recommandations de bonnes pratiques relatives aux démarches anticipées en vue de don d'organes et de tissus

Nouvelles recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique concernant l'actualisation des avis relatifs au prélèvement et à la greffe d'organes solides dans le contexte d'une circulation concomitante des virus respiratoires de la grippe saisonnière et de la Covid-19

agence de la biomédecine

COMPTE-RENDU

_____

La séance s'ouvre à 14 heures 10.

Session GREFFE

Sous la présidence du Professeur Philippe MENASCHE

POINTS D'ACTUALITE

Marine Jeantet annonce que l'Agence de biomédecine n'a rencontré aucun problème de transport de greffon pendant les périodes des J.O. et J.O.P. L'activité de greffe a été en légère augmentation versus 2023 avec un mois d'août satisfaisant après des mois de mai et juin décevants, mais elle continue à suivre le bas des couloirs de croissance, et n'est à la hauteur ni des besoins ni des objectifs du plan. Un bilan des prévisions sera présenté d'ici la fin de l'année. Les problèmes sont liés à la disponibilité des équipes et des IBODE, aux accès aux blocs et également à un défaut majeur de recensement des donneurs notamment dans 4 régions. Les taux d'opposition se sont fortement améliorés en août, mais cela n'a permis de ne prélever qu'une poignée de donneurs supplémentaires. L'Agence doit réactiver ses réseaux de prélèvement et travailler avec le ministère (actions pour favoriser le prélèvement et valoriser ceux qui prélèvent plus) et les équipes.

La journée mondiale du don de moelle osseuse organisée le 21 septembre prochain est un temps fort pour communiquer sur la promotion de ce don. Les résultats d'inscription de nouveaux donneurs sur le registre ne sont pas à la hauteur des attentes au plan quantitatif (17 000, contre 20 000 prévus au Plan Greffe 2024), mais le sont au plan qualitatif (hausse des inscriptions d'hommes jeunes issus de la diversité grâce à la campagne de communication ciblée). L'Agence a réussi à atteindre son objectif de masculinisation du registre : plus de 40 % des nouveaux inscrits sont des hommes (moins de 30 % les années précédentes), mais constate en contrepartie une diminution du nombre de personnes inscrites (notamment de femmes). Le sujet doit être examiné avec les associations. L'Agence examinera la pertinence de maintenir ces objectifs en 2025, car certaines données montrent que l'âge est un critère plus déterminant et un meilleur facteur de réussite que le genre dans la greffe.

L'Agence a lancé un projet commun avec l'EFS et l'Inserm, de banque publique d'IPS, car elle possède des unités de sang placentaire triples homozygotes, éligibles pouvant être dérivées en IPS qui peuvent être utilisées dans la fabrication de médicaments notamment dans le traitement des cancers. Ce projet bien avancé en est au stade du cadrage juridique et financier et pourrait être lancé d'ici fin 2024. Cette banque publique, une des premières avec celle de l'Espagne, offrirait des potentiels thérapeutiques et financiers importants. La gouvernance mise en place permettra de veiller à l'utilisation et aux cessions de ces IPS dans le respect des valeurs éthiques de l'Agence. Ces éléments seront pris en compte dans la convention constitutive entre l'Agence de la biomédecine, l'EFS, l'Inserm et l'INCa dans un deuxième temps.

Les travaux relatifs aux protocoles et conventions visant à développer le M3 Cœur ont bien avancé notamment avec les sociétés savantes et des propositions seront faites au CMS début 2025.

Le Conseil d'administration et le Conseil d'orientation de l'Agence ont été renouvelés. Le Pr Stanislas Lyonnet, généticien de l'hôpital Necker, est le nouveau président du Conseil d'orientation. L'Agence va en effet être confrontée à d'importants enjeux portant sur la génétique et le Pr Stanislas Lyonnet participera à la préparation

de la prochaine loi de bioéthique. 40 % des membres du Conseil d'orientation ont été renouvelés. Il se réunira la semaine suivante.

Le quorum est atteint (avec 14 membres).

Un membre du CMS demande si l'Agence a envisagé de faire appel à un parrain athlète ou para-athlète afin de profiter de l'engouement des Jeux pour améliorer l'appel aux dons.

Marine Jeantet explique que le parrainage par une personnalité connue est à double tranchant : il peut être très porteur, mais aussi catastrophique si la personne est mêlée à des scandales. Un parrain investi sur le don de moelle osseuse doit être concerné par la cause. Certaines personnalités ont déjà parlé de leur greffe.

Un membre du CMS confirme que des appels au don de personnalités du monde du rugby ont provoqué des « embouteillages » de donneurs de moelle en région Occitanie.

Marine Jeantet indique que l'Agence s'est organisée pour absorber la hausse des demandes dans les cas d'appels aux dons. L'Agence ne peut pas promouvoir un appel aux dons, contrairement aux associations. Des personnalités peuvent relayer un appel au don, mais l'Agence ne peut pas le faire.

Un membre du CMS confirme connaître la même situation pour les greffes pédiatriques. Les réponses aux appels au don submergent les centres donneurs.

Un membre du CMS indique que certains athlètes médaillés des J.O. sont parrains de la course du cœur (Jean Patry, les frères Lebrun). Mêmes lorsqu'ils sont connus et de bonne volonté, le thème n'est pas porteur.

Corinne Antoine évoque une initiative médiatisée à laquelle l'Agence de la biomédecine a été associée lors des J.O. de Rio, avec Tony Estanguet et un autre athlète sur le don d'organe. Les retombées ont été assez limitées.

APPROBATION DU PROCES-VERBAL DE LA SEANCE DU 4 AVRIL 2023

Le procès-verbal est approuvé à l'unanimité.

SAISINES

N° 2024-G-03 « Création d'une nouvelle composante experts éphémère de 800 points en 3 mois dans le cadre du PHRC APHP 230008B-13- 2019-003159-12 - ANSM23-10577 « Intérêt de la transplantation hépatique dans le cholangiocarcinome intra-hépatique localement avancé après radiothérapie interne sélective à l'Yttrium marqué et chimiothérapie : une étude de phase 2 » : RIS-TH »

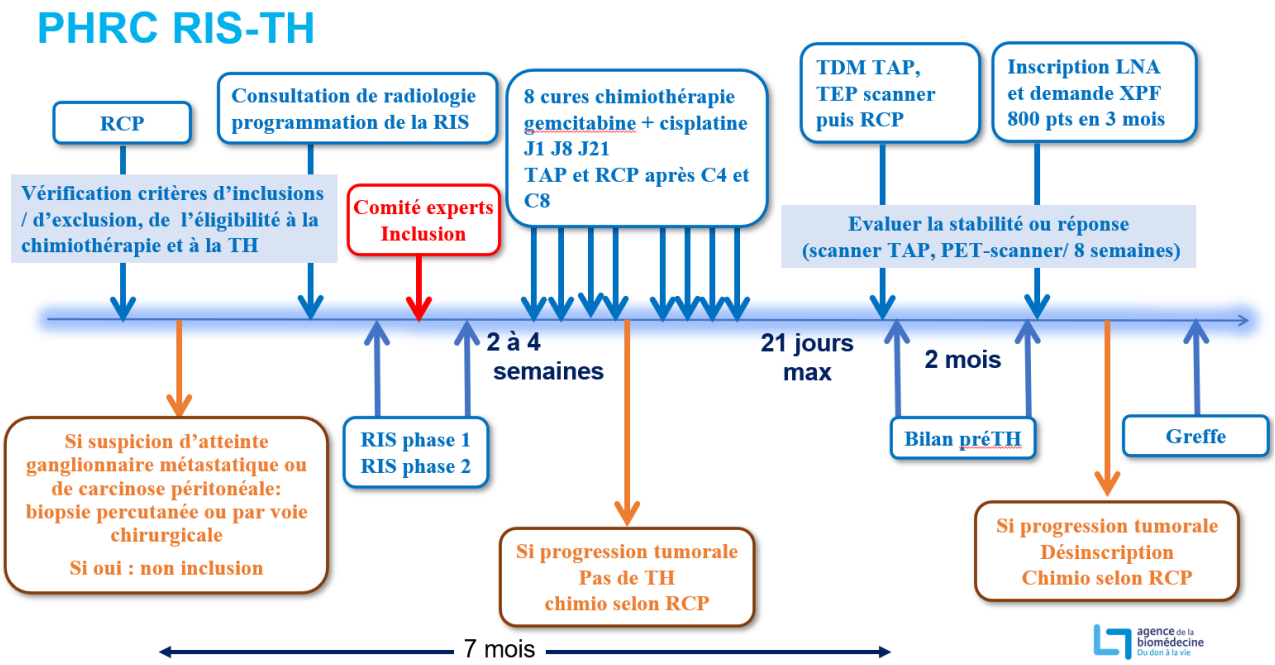
Contexte

Le docteur Corinne Antoine indique que cette saisine est issue d'une présentation au groupe de travail greffe hépatique, visant à donner des points supplémentaires à des patients dont les pathologies ne permettent pas d'accéder à la greffe de manière classique. Les résultats de l'étude TRANSMET sur le devenir de patients ayant des métastases hépatiques du cancer du côlon contrôlé seront prochainement publiés : le concept de composante éphémère a déjà été évoqué dans le cadre d'un PHRC national. Emmanuel Boleslawski et Olivier Scatton, sont co-investigateurs.

Le protocole consiste à évaluer le bénéfice d'une stratégie associant une radiothérapie interne sélective à l'Yttrium marqué (RIS) et une chimiothérapie en traitement néoadjuvant sur une transplantation hépatique pour les malades ayant un cholangiocarcinome intra-hépatique (CCI) localement avancé au diagnostic. Chaque année, on enregistre 30 à 50 cas de cholangiocarcinome extra-hépatique avec une survie à 3 ans

inférieure à 50%. Dans 30 % des cas, le CCI apparaît sur des patients souffrant déjà d'une maladie hépatique chronique : le CCI est peu symptomatique et souvent diagnostiqué à un stade trop avancé pour proposer des thérapeutiques efficaces. Le taux de survie à 3 ans des malades ayant un CCI localement avancé et traité par chimiothérapie seule est inférieur à 10 %. Le rationnel de l'étude est que l'association RIS + chimiothérapie permettrait d'obtenir des taux de survie à 3 ans d'environ 40 %. L'hypothèse est un taux de survie à 3 ans attendu pour les malades transplantés ayant présenté une stabilité ou une réponse après RIS + chimiothérapie de l'ordre de 70 %. Un protocole a été validé dans le cadre du PHRC (Beaujon centre investigateur + 5 autres centres). Il s'agit d'une étude thérapeutique de phase 2 à un bras multicentrique en ouvert. Les critères d'inclusion sont un âge entre 18 et 65 ans et des critères carcinologiques spécifiques du CCI. Les critères d'exclusion sont classiques.

Le protocole est détaillé.



Dans le bilan complet suivant les 8 cures, la première version du protocole prévoyait une laparoscopie ou une coelioscopie de contrôle, qui ont disparu de la dernière version d'août 2024. La durée totale de la recherche s'étend sur 110 mois.

Tous les membres du comité d'experts en charge de valider les inclusions font partie de 3 des 6 centres investigateurs. Une opposition à l'inclusion de la part du comité d'experts ne sera pas définitive et un même malade pourra être proposé de nouveau au comité d'experts. Le comité pourra être sollicité par les centres en cas de besoin. Un conseil de surveillance indépendant a été récemment mis en place et compte 3 experts indépendants dont l'objectif est d'arrêter l'étude si l'on constate un échec et une progression tumorale après transplantation sur les premiers malades.

Rappel sur la place de la composante experts 800 points dans le score national d'attribution des greffons hépatiques

Le score national d'allocation hépatique s'appuie sur trois grandes composantes (chacune scorée sur 1000 points) : insuffisance hépatique, carcinome hépatocellulaire et retransplantation. Dès 2008, les professionnels de la greffe hépatique ont demandé la mise en place de composantes experts donnant des points (650 ou 800 selon le type de pathologie) sur 0, 3, 6, 9 ou 12 mois avec des critères d'inclusion définis. Ces 800 points représentent 15 % des inscrits pour les composantes experts 800 points depuis 2020 et 14 % des greffes réalisées en 2024. Ils permettent un excellent accès à la greffe pour les patients (85 % à un 1 an) et un faible

taux de sortie de liste pour décès ou aggravation (5 % à 3 ans pour les composantes experts 800 points, versus 20 % pour les autres indications à la transplantation).

L'objet de la demande exprimée par le centre investigateur est de créer une composante experts éphémère pendant 36 mois de 800 points en 3 mois (il s'agissait initialement de 0 mois, mais le groupe de travail greffe hépatique a proposé 3 mois en novembre 2023 afin de prévoir un temps d'observation à distance de la chimiothérapie de non-progression tumorale). L'arrêté du 6 novembre 1996 autorise à déroger aux règles de répartition communes et spécifiques de la greffe hépatique dans le cadre d'un protocole de recherche clinique, préalablement autorisé par l'Agence de la biomédecine.

Les échanges avec l'ANSM sont achevés depuis le mois d'août 2024, et l'Agence a constaté des écarts entre la version présentée devant le groupe de travail greffe hépatique en novembre 2023 et la dernière version validée par l'ANSM : d'une part une demande de composante experts 800 points en 0 mois, après 2 mois en contre-indication sur la liste (versus 800 points en 3 mois demandés par le groupe de travail) et d'autre part la disparition de la laparo/coelioscopie de contrôle en fin de traitement RIS-chimio.

Un membre du CMS confirme l'intérêt de cette étude, car tous les greffeurs ont croisé au cours de leur exercice des patients dans cette situation de carcinome volumineux, non résécable, stable et pour lesquels aucune solution curative n'était disponible. Les deux « écarts » doivent être pris en compte dans le vote : en tant que chirurgiens oncologues, Olivier Scatton et lui-même sont persuadés que l'élimination des métastases extra-hépatiques doit passer par une exploration chirurgicale systématique. On trouve chez ces patients sans suspicion morphologique de métastases environ 40 % de métastases ganglionnaires. Ces cancers sont très lymphophiles, sachant que l'atteinte lymphatique est une contre-indication à la greffe. Le retrait de la laparo/coelioscopie systématique de contrôle du protocole est donc problématique. Par ailleurs, le groupe de travail s'était accordé sur une inscription de composante experts à 3 mois et non à 0 mois. L'étude pilote américaine est assez similaire à celle-ci, mais sans la radiothérapie infra-artérielle qui apporte un facteur de sécurité. Les États-Unis n'utilisent pas un système de composante expert : tous les patients ont été greffés avec des foies « hors tour » (récusés par l'ensemble des équipes), qui peuvent être de très bons greffons à court terme. Il ne semble pas nécessaire de prioriser ces patients dans l'étude : la composante experts permet plutôt de « garantir » une transplantation aux patients qui accepteraient de participer à l'étude et d'arrêter leur traitement de base de chimiothérapie en attente de la greffe. Enfin, Olivier Scatton et lui-même pensent que l'étude va s'enliser, car la participation des centres à ce type d'étude est limitée et que l'effectif de 36 patients sur 36 mois paraît ambitieux (Cf. étude TRANSPHIL), compte tenu de la rareté de ces situations. L'étude sera probablement amenée à être prolongée de plus de deux ans : elle consommera peu de greffons par an, ce qui est rassurant pour l'attribution de composante experts.

Un membre du CMS demande ce qui motive à donner aux patients éligibles au protocole les 800 points en 3 mois et pas d'emblée. Par ailleurs, si le cancer n'évolue pas, pendant combien de temps le patient reste prioritaire avec ses 800 points ? Existe-t-il une notion de durée de priorisation ? Enfin, il demande s'il y aura finalement bien une laparo/coelioscopie avant d'inclure un patient.

Un membre du CMS indique avoir compris à la lecture du dossier qu'il fallait attendre 3 mois après l'arrêt de la chimiothérapie pour évaluer l'éligibilité du patient au programme, auquel cas il semblait logique de le greffer le plus tôt possible. Il est étonnant de faire intervenir le bilan pré-greffe après ces différentes étapes, alors que le patient doit être éligible à la transplantation hépatique pour être inclus. Il semblerait préférable de le faire avant l'inclusion puis de le réactualiser.

Corinne Antoine précise que le bilan « TDM TAP, TEP scanner puis RCP » est réalisé au maximum 3 semaines après l'arrêt de la 8ème cure de chimiothérapie. La version initiale présentée aux professionnels de la greffe en novembre 2023 prévoyait également une exploration coelioscopique ou une laparotomie systématique pour évaluer in situ l'absence de carcinose ou d'atteinte ganglionnaire. Cette exploration a disparu dans la dernière version présentée à l'ANSM. La frise montre que la première RCP prévoit bien une vérification des critères d'inclusion/d'exclusion et de l'éligibilité à la chimiothérapie et à la transplantation hépatique. Si la RCP constate l'absence de progression tumorale, voire une réponse, le protocole indique que pendant 8 semaines, le bilan pré-greffe est finalisé. Il serait peut-être plus judicieux de parler de « réactualisation de l'éligibilité » plutôt que de « bilan pré greffe ».

Concernant la question de 0 mois versus 3 mois, le groupe de travail greffe hépatique a indiqué que la composante experts à 0 mois n'était pas envisageable, car le patient pourrait en pratique se retrouver éligible avec 800 points à 0 mois seulement 21 jours après sa dernière cure de chimiothérapie. Or une période d'observation de plusieurs semaines est nécessaire pour s'assurer que le patient est un vrai répondeur au traitement.

Philippe Menasché demande si ce protocole a été validé par l'ANSM ou s'il est encore possible de le modifier à la marge.

Marine Jeantet considère que les discussions sont achevées.

Un membre du CMS répond qu'il est en cours de validation. Les discussions sur la laparotomie/coelioscopie et la composante experts remettent en cause la saisine aujourd'hui. Le protocole présenté à l'ANSM ne correspond pas au protocole initialement décidé dans les centres. La quasi-absence de survie à 3 ans des patients atteints de cholangiocarcinome justifie totalement la demande de curage systématique en fin de traitement, car il s'agit de l'élément essentiel de la sélection pour la transplantabilité. Le retrait dans le protocole de l'élément pronostic le plus important met en danger l'objectif même de l'étude. Une version plus consensuelle est nécessaire. Par ailleurs, les évolutions thérapeutiques qui ont eu lieu depuis l'élaboration de ce protocole justifient le délai de 3 mois : les chimiothérapies sont désormais complétées avec des immunothérapies et une période de *wash out* de 3 mois est nécessaire, les effets de la radioembolisation nécessitent un allongement des délais (6 mois). Le délai de 3 mois s'appuie sur un rationnel de surveillance et en lien avec les traitements précédemment reçus. Les amendements apportés à la version présentée à l'ANSM sont difficilement compréhensibles. Le rationnel de l'étude est bon, mais il estime que le CMS ne peut pas valider la saisine aujourd'hui, sauf à aller contre l'esprit de l'étude et se mettre en contradiction avec le groupe de travail des experts.

Philippe Menasché demande s'il est pertinent de voter cette saisine telle que présentée, alors que le protocole est susceptible d'évoluer.

Marine Jeantet demande à Olivier Scatton et Emmanuel Boleslawski s'ils ont pu échanger avec l'équipe de Beaujon.

Un membre du CMS répond négativement : ils viennent d'apprendre ces évolutions de protocole.

Un membre du CMS précise que le porteur initial de Beaujon est parti à l'étranger. Le projet a été repris par d'autres.

Marine Jeantet leur suggère d'échanger avec l'investigateur principal sur ces évolutions de protocole. L'objectif est que les centres associés incluent des patients. Peut-être est-il nécessaire de ressaisir l'ANSM avec une modification de protocole ?

Corinne Antoine précise que l'Agence n'a pas à intervenir sur le parcours de soins du patient. Les allers-retours avec l'ANSM sont achevés et l'Agence lui a bien précisé que le groupe de travail Greffe Foie avait voté sur un protocole faisant état d'un délai de 3 mois, alors que la version présentée à l'ANSM faisait état de 0 mois.

Michel Tsimaratos demande si l'ANSM peut être ressaisie si le CMS ne se prononce pas aujourd'hui.

Marine Jeantet assure qu'une nouvelle saisie est possible si une modification est apportée.

Un membre du CMS confirme qu'il faudrait idéalement refaire un aller-retour avec l'ANSM et régler les deux problématiques évoquées. Il faut indiquer que cette étude ne correspond pas aux recommandations du groupe de travail d'experts. Les centres devront ensuite discuter sur l'ajustement du protocole, en dehors du CMS. La nouvelle demande est une CIT et plus une composante 3 mois, ce sur quoi le groupe de travail avait statué.

Marine Jeantet conclut que le CMS ne statue pas aujourd'hui. Des échanges auront lieu en interne avec l'investigateur principal avant de resoumettre la demande de composante experts au CMS. Concernant le sujet laparoscopie/coelioscopie, une demande de modification substantielle pourra être faite à l'ANSM.

Un membre du CMS demande ce que doivent faire les centres des patients non transplantés avec une survie correcte et de ceux soignés avec immunothérapie, qui peut permettre une survie carcinologique sans transplantation hépatique. Faut-il leur octroyer une priorité à la greffe ?

Un membre du CMS indique que les standards ont changé.

Philippe Menasché conclut la discussion en indiquant que le CMS considère qu'il est prématuré de statuer aujourd'hui sur cette saisine.

N° 2024-G-04 « Appel d'offres recherche 2025 : définition des thèmes »

Bilan de l'appel d'offres 2024

Nicolas Chatauret rappelle que 93 projets ont été reçus dont 90 éligibles. Il a dû contacter davantage d'experts que les années précédentes (406 versus 350) pour réussir à en identifier 2 par projet (soit 161 acceptations et un taux de refus de 60 %). Ceci est lié un nombre important de projets d'immunologie déposés par les experts habituellement sollicités. 34 projets ont été discutés (23 sur l'appel d'offres 2024) et 27 retenus (13 sur l'appel d'offres 2024), dont 4 labellisations à 5 000 euros, soit un financement moyen de 22 200 euros pour les nouveaux projets (30 000 euros en 2023). 5 thèmes ont été retenus :

- Thème 1 : SHS : 4 projets déposés, 4 projets retenus, soit 16 % des projets financés ;
- Thème 2 : qualité des greffons, conservation, suivi des donneurs, biovigilance : 19 projets déposés, 4 projets retenus, soit 16 % des projets financés ;
- Thème 3 : santé publique, épidémiologie, suivi des patients : 17 projets déposés, 5 retenus, soit 20% des projets financés ;
- Thème 4 : thérapies innovantes en lien avec la greffe (pharmacologie, thérapie cellulaire) : 24 projets déposés, 8 projets retenus, soit 32 % des projets financés ;
- Thème 5 : immunologie clinique de la transplantation chez l'homme : 26 projets déposés, 4 projets retenus soit 16 % des projets financés.

Appel d'offres 2025

Pour 2025, il est proposé de sortir les projets SHS de l'appel d'offres « recherche et greffe » pour les inclure dans un appel d'offres spécifiquement dédié aux SHS, qui regrouperait les thèmes SHS de l'actuel appel d'offres « recherche et greffe » et de l'actuel appel d'offres « AMP, médecine fœtale et génétique ». Il serait évalué par un comité ad hoc et son budget reposerait pour sa première année sur des fonds exceptionnels. Son lancement serait prévu pour début janvier 2025 : 15 à 20 projets sont attendus.

Marine Jeantet précise que cette décision de recourir à des fonds dédiés pour cette année de lancement d'un appel d'offres dédié permettra de ne pas rogner sur le budget de chacun des deux appels d'offres classiques. De ce fait, le budget 2025 des deux appels d'offres existants sera plus important. Elle ne garantit pas que cet appel d'offres SHS soit toujours financé sur des fonds exceptionnels.

Un membre du CMS demande comment l'Agence va recruter des experts pour participer au comité ad hoc SHS.

Marine Jeantet explique que l'Agence réalise un travail exploratoire avec le sociologue Daniel Benamouzig pour identifier les thématiques de l'Agence qui pourraient être prises en charge par des SHS. Le comité mixte intégrera les présidents et des représentants des CMS et des spécialistes des SHS.

Philippe Menasché salue cette bonne initiative, dont il est question depuis plusieurs années.

Nicolas Chatauret indique qu'aucun autre changement n'a été apporté sur les 4 autres thèmes de l'appel d'offres 2025.

L'intitulé des 4 thèmes est projeté.

Philippe Menasché suggère d'enlever « *chez l'Homme* » de l'intitulé du thème 5 et d'écrire « *immunologie clinique de la transplantation à l'exclusion des études chez l'animal* ».

Un membre du CMS doute que les médecins ou chercheurs qui s'intéressent aux donneurs se retrouvent dans le thème 2.

Un membre du CMS suggère d'ajouter « *donneurs décédés* ».

Un membre du CMS propose d'écrire « *parcours de soins des donneurs et des receveurs* ».

Un membre du CMS demande dans quel thème est classée la problématique des affections émergentes et des transplantations.

Marine Jeantet répond qu'elle est intégrée au thème 1, « *biovigilance de la greffe* ».

Michel Tsimaratos suggère d'ajouter « *y compris toutes pathologies émergentes* ».

Un membre du CMS demande si le calendrier de cet appel d'offres est identique à celui de l'appel d'offres SHS et quel sera l'impact sur les réunions du CMS.

Nicolas Chatauret répond que l'appel d'offres classique sera ouvert début octobre 2024, et celui dédié aux SHS en janvier 2025. L'information sera donnée sur le site de l'Agence.

Marine Jeantet précise que le CMS dédiera une réunion pour choisir les lauréats de l'appel d'offres « recherche et greffe » et qu'un comité ad hoc (incluant des représentants des deux CMS et des experts en SHS) examinera les projets SHS.

Les 4 thèmes proposés sont rédigés comme suit :

- Thème 1 : Évaluation et amélioration de la sécurité et de la qualité des greffons, modalités de conservation et de reconditionnement des organes et des tissus (traitement pendant la perfusion sur machine), prise en charge des donneurs, biovigilance de la greffe y compris toutes pathologies émergentes ;
- Thème 2 : Santé publique, épidémiologie, parcours de soins des donneurs et des receveurs, accès à la greffe, suivi des patients transplantés (dont télésurveillance) et des donneurs vivants ;
- Thème 3 : Stratégies de prise en charge et thérapies innovantes en lien avec la greffe (incluant la pharmacologie, les pratiques péri-opératoires et l'ingénierie) ;
- Thème 4 : Immunologie clinique de la transplantation à l'exclusion des études chez l'animal.

Le CMS est favorable à l'unanimité des votants sur les libellés des thèmes proposés dans le cadre de l'appel d'offres Recherche et Greffe 2025.

INFORMATIONS

Appel d'offres recherche 2024

Ce point a été abordé dans le point précédent.

Recommandations de bonnes pratiques relatives aux démarches anticipées en vue de don d'organes et de tissus

Laurent Dubé indique que ces recommandations ont été rédigées par un groupe de travail. Elles font suite au décret et à l'arrêté d'août 2016 (entretien pour les donneurs décédés en mort encéphalique). L'Espagne et le Royaume-Uni ont produit des recommandations similaires en 2017 et 2011. Elles répondent à un objectif du Plan Greffe. Les objectifs de ces recommandations sont de donner un cadre à une pratique devenue courante, d'améliorer la qualité et la conduite des entretiens et de participer à la diminution du taux d'opposition, qui reste élevé en France. Un groupe préparatoire interne à l'Agence a été constitué en 2022. Un groupe de travail (24 membres, dont des membres experts de l'Agence, des représentants des sociétés savantes, des représentants des SHS et des Usagers et des Associations) a rédigé une version initiale des recommandations de bonne pratique en 2023, relue en 2024 par un groupe de lecture (34 membres, dont des membres experts de l'Agence, des représentants des sociétés savantes, des professionnels des services concernés et des représentants des SHS et des Associations). La version finale est ainsi soumise à la validation du CMS et du Conseil d'orientation de l'Agence.

Les recommandations sont les suivantes :

- Prérequis à la mise en place des démarches anticipées dans 1 établissement : réflexion institutionnelle avec tous les services partenaires ;
- Définition d'une démarche anticipée : processus qui concerne des patients cérébrolésés graves sans perspective thérapeutique, dans l'objectif de l'admettre en réanimation pour prélèvement d'organes et de tissus ;
- Définition de l'entretien anticipé : abord de la possibilité de don avant la survenue de la mort (vérification de l'absence d'opposition du patient et de l'adhésion des proches) ;
- Prérequis à une démarche : limitation proposée est collégiale, information des proches et nécessité de s'assurer de leur bonne compréhension.

Les 4 étapes de la Démarches Anticipée sont les suivantes :

- 1 - Identification d'un donneur possible dans un service partenaire : patient avec des lésions cérébrales irréversibles, en coma grave et sans perspective thérapeutique dans un service d'urgence ou USINV ;
- 2 - Appel précoce à la CHPOT : évaluation du donneur possible (forte probabilité d'évolution vers la mort cérébrale, absence de contre-indication absolue, prélevabilité d'un organe au moins) et organisation logistique (disponibilité d'un lit de réanimation) ;
- 3 – Entretiens avec les proches (dont celui relatif à l'entretien anticipé) :
    - 3 – 1 Objectifs des entretiens : vérifier la bonne compréhension par les proches de la gravité, de la mort à venir (mort cérébrale), possibilité du don d'organes après la mort, recueil de l'éventuelle expression d'un refus du patient, modalités organisationnelles de la prise en charge, durée d'hospitalisation en réanimation, possibilité de non-aboutissement de la démarche de don, adhésion des proches à la démarche ;
    - 3 – 2 Spécificités de l'entretien anticipé : Par qui ? Médecin expérimenté et coordination du don, Où ? Salle adaptée dédiée à l'entretien, Quand ? Respect de la temporalité des proches, Comment ? Préparation de l'entretien et transparence des informations, avec une traçabilité de l'entretien dans le dossier médical ;
- 4 - Transfert et accueil du patient et des proches en réanimation : soignants informés des objectifs de l'admission en réanimation, accompagnement continu des proches, réévaluation de la démarche avec les proches et la coordination et soulagement des souffrances.

Les discussions au sein du groupe de travail national ont été intenses et animées, chaque participant y a trouvé sa place. Le texte est consensuel (un fort consensus sur 29 des 30 recommandations), à diffusion large. L'impact attendu de ces recommandations est une harmonisation des pratiques de soins et une limitation de l'élévation des taux d'opposition.

Un membre du CMS indique qu'il aurait été souhaitable d'ajouter parmi les prérequis la possibilité de consulter le registre national des refus, ce qui ne semble pas juridiquement possible.

Laurent Dubé confirme que ce registre n'est consultable qu'après le décès déclaré.

Marine Jeantet ajoute qu'il serait nécessaire de modifier la loi.

Un membre du CMS suppose que ces recommandations s'appliquent à un patient qui va devenir donneur en état de mort encéphalique (EME) et également à un patient M3, comme le laisse penser la phrase « *si la durée d'hospitalisation en réanimation n'excède pas quelques jours (3 à 5 jours), à l'issue de laquelle en l'absence de mort cérébrale, la mort surviendra après l'arrêt des traitements de maintien en vie* ». Cette phrase est intéressante, car elle laisse la porte ouverte aux M3.

Laurent Dubé répond que le groupe de travail n'a pas souhaité se prononcer sur les M3. Cette démarche anticipée concerne les passages en mort encéphalique.

Philippe Menasché confirme l'ambiguïté de la phrase, qui allie les termes "cérébrolésé" et "arrêt des thérapeutiques actives".

Un membre du CMS qui a fait partie du groupe de travail, confirme que cette phrase a été écrite dans ce but. Il existe un fort dissensus entre les équipes de réanimation sur le sujet. Le groupe de travail a souhaité éviter une dérive sur une démarche anticipée pour un patient M3 qui consisterait à admettre en réanimation tout patient de soin palliatif non cérébrolésé pour faire du M3. Avec cette phrase, les équipes comprendront qu'elles ont la possibilité de *switcher*. Ces patients sont souvent âgés, neurolésés et quasiment aucun n'est éligible au M3.

Un membre du CMS estime que ces considérations font écho aux travaux réalisés sur les M3 pédiatriques (patients non-neurologiques et non-intubés) et demande si ces recommandations concernent aussi la pédiatrie.

Laurent Dubé indique que le GFRUP et l'ADARPEF ont indiqué qu'elles ne faisaient pas de démarche anticipée en pédiatrie et n'ont pas répondu aux appels à candidature pour participer aux discussions du groupe de travail. Les recommandations ne mentionnent donc pas la pédiatrie.

Michel Tsimaratos estime que ce texte n'exclut pas la possibilité pour une équipe de pédiatrie de s'inspirer de ces recommandations pour une démarche anticipée.

Un membre du CMS rappelle que les patients « jeunes » en coma grave admis en réanimation sont intubés. La réflexion sur le don d'organe arrive par la suite. Ces recommandations concernent surtout des patients qui se sont retrouvés en salle ou aux urgences.

Un membre du CMS demande comment s'assurer en pratique de « *la bonne compréhension des proches* ».

Laurent Dubé répond que les professionnels des coordinations sont formés aux entretiens pour permettre aux proches de reformuler ce qui leur a été dit et vérifier leur bonne compréhension.

Un membre du CMS ajoute que la démarche anticipée prévoit 3 à 6 entretiens avec les proches. Concernant la qualification des greffons, il insiste sur le fait que la validation par l'Agence et par l'équipe de greffe doit être faite très en amont. Chez des patients âgés, ce qui était prélevable peut ne plus l'être ou ne plus intéresser après 3 à 6 jours de réanimation, ce qui est compliqué pour les équipes et les familles. Il regrette que le document n'aborde pas la temporalité du scanner pour la qualification des organes. Il faut encourager les équipes à le faire très précocement dans la prise en charge (avant même l'admission en réanimation). Enfin, les sociétés savantes demandent à ce que ces procédures d'entretien anticipé soient tracées, codées, enregistrées et analysées (afin de savoir combien de greffons sont disponibles à chaque étape). À ce jour, cette traçabilité n'existe pas.

Laurent Dubé précise que l'outil Cristal Action évolue dans le cadre de la refonte Cristal. L'objectif de ce programme qualité est de tracer tous les patients décédés dans les services cibles. Il donnera une meilleure visibilité de toutes les démarches anticipées.

Un membre du CMS indique que la valorisation financière du temps passé par les équipes lors de l'entretien est difficile à mesurer fautes d'éléments « techniques » et donc plus difficile à faire accepter aux tutelles.

Un membre du CMS demande si la qualification des greffons inclut le don scientifique.

Marine Jeantet répond qu'il ne s'agit que de don d'organe thérapeutique.

Un membre du CMS estime qu'une fois que le patient est en EME, les prélèvements à visée scientifique sont possibles (à vérifier 1.44.50). À la différence d'un registre M3, la traçabilité sera difficile compte tenu de la variété des parcours des patients. Il doute que Cristal Action suffise à bien suivre ces patients.

Un membre du CMS demande si une réversibilité est possible au cours des 4 étapes du processus.

Un membre du CMS indique qu'il arrive que certains centres ne passent pas certains patients en EME et les renvoient extubés en service de neurologie, ce qui est difficile pour les équipes et les proches. Le texte précise bien qu'aucune réversibilité n'est possible : si le patient admis en réanimation ne passe pas en mort cérébrale, il est extubé sous sédation et meurt en réanimation.

Laurent Dubé précise que les patients concernés par les entretiens anticipés sont dans le coma, avec un score de Glasgow à 4, 5 ou 6 et des lésions cérébrales très graves, pour lesquels il n'existe aucune solution thérapeutique et qui évolueront très probablement vers la mort cérébrale.

Un membre du CMS suggère au CMS de retenir tout projet de recherche sur la prédictibilité du passage en EME, car aucun outil n'existe actuellement et elle reste très subjective, ce qui pose également problème pour le switch vers M3.

Laurent Dubé ajoute que lorsque des patients dans le coma arrivent aux urgences, le scanner cérébral révélera un AVC ischémique ou un AVC hémorragique grave. Le temps manque pour leur faire une IRM fonctionnelle ou d'autres explorations.

Nouvelles recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique concernant l'actualisation des avis relatifs au prélèvement et à la greffe d'organes solides dans le contexte d'une circulation concomitante des virus respiratoires de la grippe saisonnière et de la Covid-19

État des lieux

Corinne Antoine indique que le dépistage nasopharyngé positif du Sars-Cov-2 des donneurs potentiels décédés a représenté 3,7 % des motifs de non-prélèvement chez les donneurs EME recensés en 2022 (1,3 % pour les donneurs DDAC M3), soit environ 200 greffes perdues. Ce chiffre est sous-estimé, car il n'intègre pas les patients connus positifs au Sars-Cov-2 en réanimation non recensés. Suite à une note adressée par l'Agence à la DGS, le HCSP a mis en place un protocole destiné aux coordinations de prélèvement.

Le protocole actuel est détaillé.

agence de la biomédecine

PROTOCOLE FRANÇAIS

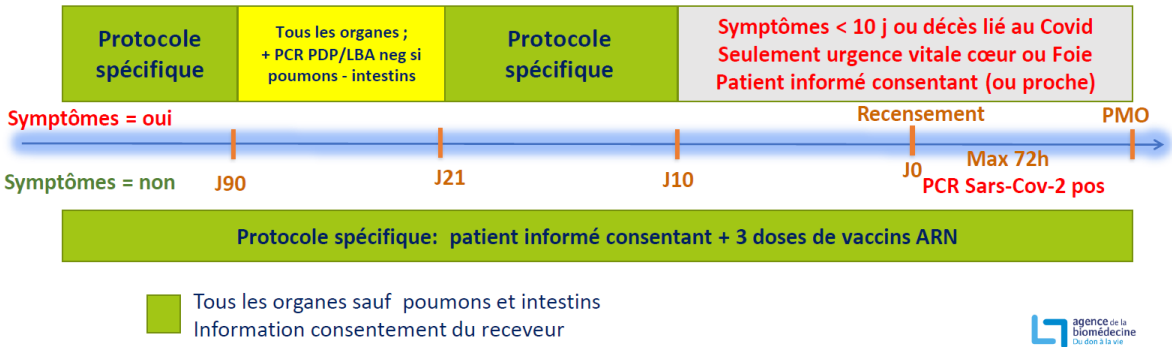
Greffes à partir de donneurs décédés

Haut Conseil de la santé publique

AVIS 30 décembre 2022

Pour les coordinations de prélèvement : PCR, symptômes infection Sars Cov2 et si oui chronologie

1. PCR Sars-Cov-2 naso-pharyngée datant de moins 72 heures / PMO et au plus prêt du PMO
2. Identifier si symptômes de l'infection par la Covid-19 et date de début des symptômes
3. PCR Sars-Cov-2 voies respiratoires inférieures (LBA ou PDP) obligatoires et négatives si prélèvement de l'intestin ou des poumons en vue de greffe



Grâce à ce protocole, le nombre de donneurs Sars-Cov-2 positifs décédés prélevés en 2023 a dépassé l'excédent de donneurs décédés prélevés en 2023. Ainsi, les 77 donneurs (dont 6 M3) ont permis 106 greffes rénales, 54 greffes hépatiques et 18 greffes cardiaques. Aucune différence n'a été identifiée en termes de causes de décès, catégories d'âge et de genre, mais le taux de conversion est de 57 % (48 % pour les EME et 42% pour les M3) : le fait que le donneur soit Sars-Cov-2 positifs est associé à une baisse du taux d'opposition. On ne constate aucune différence de survie à un an entre des receveurs ayant reçu des greffons issus de donneurs Sars-Cov-2 positifs versus des receveurs ayant reçu des greffons issus de donneurs Sars-Cov-2 négatifs, quel que soit l'organe greffé (rein, foie et cœur). Les chiffres des 8 premiers mois 2024 suivent la même tendance (5 % des SME prélevés et 3 % des M3 prélevés). Tous les donneurs recensés Sars-Cov-2 positifs ont été prélevés. Le taux de conversion est de 63 % (22 % d'opposition).

Motifs à agir

- Le retentissement clinique de la Covid 19 et l'intensité de circulation sont significativement réduits avec l'introduction des variants de la lignée Omicron du Sars-Cov-2 ;
- La présence d'une immunité post-vaccinale induite de façon souvent conjointe par la vaccination et les infections naturelles successives ;
- La difficulté de certains laboratoires de virologie à réaliser la PCR Sars-Cov-2 en urgence avant le PMO ;
- Les données de la littérature (nombreuses études rétrospectives, uni ou multicentriques) n'identifient pas de risque de transmission via le greffon (à l'exception des greffons pulmonaires) et l'absence d'impact sur les résultats de la greffe.

Il y avait une restriction en cas de signes cliniques de moins de 10 jours qui excluaient la greffe rénale.

Les données de la littérature sont présentées (études anglaises, espagnoles, italiennes et américaines).

Greffe pulmonaire et donneurs SARS-Cov-2 positifs

3 cas de receveurs de poumon ayant contracté en post-transplantation pulmonaire l'infection Covid (un décès) ont été rapportés dans la littérature (les États-Unis autorisent la greffe avant les résultats de PCR profonde des voies respiratoires inférieures). La majorité des pays n'autorisent pas la greffe pulmonaire si la PCR Sars-Cov-2 des voies respiratoires inférieures est positive, mais certains le permettent si seule la PCR Sars-Cov-2 nasopharyngée est positive. Le rôle de la négativité de la PCR sur le prélèvement distal protégé (ou le LBA) et l'absence de lésions évocatrices sur le scanner thoracique sont dans certains cas pris en compte.

On trouve dans la littérature de 2023 des articles présentant des protocoles qui ont été élargis au Royaume-Uni et aux États-Unis en recrutant des donneurs asymptomatiques avec des PCR nasopharyngées positives et des tests profonds négatifs : aucun cas de transmission et de décès des receveurs n'a été enregistré en lien avec l'infection au Covid du donneur.

Forte de ces différents résultats relatifs aux donneurs PCR nasopharyngée Sars-Cov-2 positive, l'Agence a saisi la DGS qui elle-même a saisi le HCSP avant l'été, sur la base des arguments suivants : absence de transmission de l'infection par les greffons autre que celle démontrée par les poumons, absence d'impact sur la survie des greffons et des patients pour les greffes en dehors des greffes pulmonaires et donc absence de conduite à tenir spécifique pour les receveurs autres que ceux en attente d'une greffe pulmonaire en fonction du résultat du dépistage dans les 48 heures précédant le PMO.

Les recommandations publiées au 31 juillet 2024 sont les suivantes :

- *Pour le cœur, foie, rein, pancréas et îlots* : contre-indication au don pour tout donneur potentiel admis en soins critiques pour un syndrome de détresse respiratoire aiguë d'origine virale en particulier lié à la Covid.
- Le test PCR nasopharyngé Sars-Cov-2 n'est plus obligatoire pour la qualification des donneurs d'organes abdominaux et cardiaque. Si un test PCR fait à l'entrée en soins intensifs est positif, l'attribution des greffons aux receveurs se fait selon les règles communes et spécifiques à l'organe sans obligation d'information des receveurs et sans restriction vis à vis statut vaccinal des receveurs (même si le HCSP insiste fortement sur la vaccination des sujets en attente de greffe et transplantés) ;
- *Pour les poumons et les intestins* : contre-indication au don pour tout donneur potentiel admis en soins critiques pour un syndrome de détresse respiratoire aiguë d'origine virale, le test PCR Sars-Cov-2 au niveau de l'arbre respiratoire inférieur (sécrétions trachéales, PDP, LBA…) est obligatoire et doit dater de moins de 48h avant le PMO (intérêt de faire un test multiplex). Si la PCR est négative, pas de contre-indication à la greffe. Si la PCR est positive dans le prélèvement profond, la greffe est contre-indiquée, mais des exceptions sont possibles dans certaines situations d'urgence vitale, sous réserve d'un aspect normal des poumons au TDM thoracique, d'une charge virale Sars-Cov-2 faible et de la mise en place d'un protocole spécifique de suivi rapproché pour le receveur).

Le HCSP a également modifié les recommandations relatives aux donneurs vivants :

- Absence d'infection respiratoire évolutive au moment du don : aucune recommandation spécifique en matière de PCR Sars-Cov-2 en amont du prélèvement ;
- Présence d'une infection respiratoire évolutive au moment du don : PCR-Sars-Cov-2 par un test nasopharyngé obligatoire dans les 48 heures avant le don. En cas de résultat négatif : l'acte chirurgical peut être maintenu ou différé selon l'état clinique du donneur, après avis de l'anesthésiste et de l'équipe de greffe. En cas de résultat positif : l'acte chirurgical est différé au minimum 7 jours après la disparition des symptômes.

Marine Jeantet insiste sur l'importance de faire passer ce message aux coordinations.

Philippe Menasché invite l'Agence à transmettre aux coordinations les deux pages de conclusion et la littérature en annexe, afin que le message soit concis.

Un membre du CMS suggère de bien leur préciser qu'il s'agit d'un prélèvement profond (car les sécrétions trachéales ne le sont pas).

Marine Jeantet indique que ces informations pourront être ajoutées dans la newsletter.

Un membre du CMS signale que dans son équipe, le LBA n'est pas contre-indiqué chez le donneur. Les chirurgiens font des lavages sur les greffons.

Un membre du CMS estime qu'une clarification sur les méthodes de prélèvement est nécessaire.

Une discussion a lieu concernant les modalités de participation aux réunions du CMS (présentiel/distanciel). Le Président du CMS précise que la participation en présentiel est essentielle lors de la séance dédiée aux appels d'offres. La participation à distance est possible lors des séances plus légères ou si le contexte le nécessite (grèves, intempéries…), mais il est préférable de favoriser la participation en présentiel.

La prochaine réunion se tiendra le 14 novembre 2024 matin.

La séance est levée à 16 heures 20.

Document rédigé par la société Ubiqus – Tél. : 01.44.14.15.16 – http://www.ubiqus.fr – infofrance@ubiqus.com