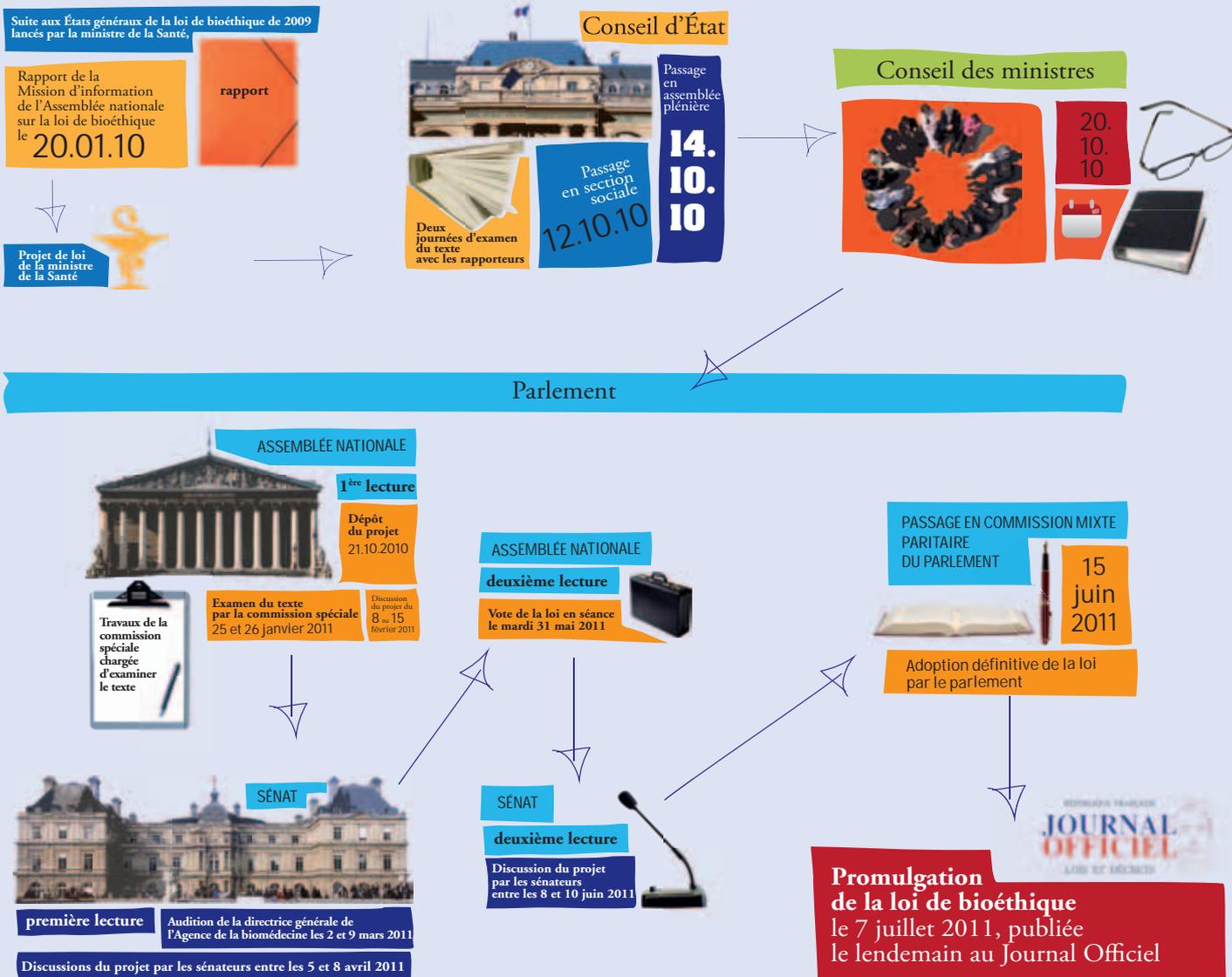


## RAPPORT ANNUEL 2011

Année de la révision de la loi de bioéthique



# LES GRANDES ÉTAPES DE LA RÉVISION DE LA LOI DE BIOÉTHIQUE

Suite aux États généraux de la loi de bioéthique de 2009 lancés par la ministre de la Santé,

Rapport de la Mission d'information de l'Assemblée nationale sur la loi de bioéthique le **20.01.10**

rapport

Projet de loi de la ministre de la Santé



Conseil d'État



Passage en assemblée plénière **14.10.10**

Passage en section sociale **12.10.10**

Deux journées d'examen du texte avec les rapporteurs

Conseil des ministres



**20.10.10**



Parlement

ASSEMBLÉE NATIONALE



1<sup>ère</sup> lecture

Dépôt du projet **21.10.2010**

Travaux de la commission spéciale chargée d'examiner le texte

Examen du texte par la commission spéciale **25 et 26 janvier 2011**

Discussion du projet du **8 - 15 février 2011**

ASSEMBLÉE NATIONALE

deuxième lecture

Vote de la loi en séance **le mardi 31 mai 2011**



PASSAGE EN COMMISSION MIXTE PARITAIRE DU PARLEMENT

**15 juin 2011**



Adoption définitive de la loi par le parlement

SÉNAT



première lecture

Audition de la directrice générale de l'Agence de la biomédecine les **2 et 9 mars 2011**

Discussions du projet par les sénateurs entre les **5 et 8 avril 2011**

SÉNAT

deuxième lecture

Discussion du projet par les sénateurs entre les **8 et 10 juin 2011**



**Promulgation de la loi de bioéthique le 7 juillet 2011, publiée le lendemain au Journal Officiel**





## Le mot de la directrice générale

Les illustrations de ce rapport annuel sont sans doute un peu inhabituelles pour une agence sanitaire, mais en les choisissant nous avons voulu souligner combien cette année 2011 a été marquée par la révision de la loi de bioéthique, texte fondateur de l'Agence de la biomédecine et de ses missions. Tous les services de l'Agence ont été mobilisés pour transmettre au Gouvernement et au Parlement les éléments d'information nécessaires à l'élaboration de la loi et pour donner aux médias et à nos concitoyens les éléments de compréhension du débat, poursuivant ainsi ce qui avait été engagé avec la création du site Internet des États généraux de la bioéthique en 2009.

L'année s'est achevée par la ratification par la France d'un autre texte fondateur : la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine dite convention d'Oviedo, texte signé en 1997 au niveau du Conseil de l'Europe et qui consacre l'engagement solennel des pays européens au respect des valeurs les plus éminentes de la bioéthique. Au-delà de la lettre des textes, ce sont en effet les valeurs qu'ils traduisent qui sont le fondement de toutes les activités de l'Agence de la biomédecine.

Certaines de ces valeurs ont été malmenées par la crise sanitaire qui s'est déroulée en 2011 ; elle a provoqué une crise de confiance et amené les pouvoirs publics à s'interroger sur la capacité des agences à faire face efficacement et en toute indépendance aux risques sanitaires des activités dont elles ont la charge. Pendant cette année, l'Agence de la biomédecine a fait ainsi l'objet de plusieurs démarches de contrôle et a entamé la mise en place d'outils de déontologie, généralisant en particulier les déclarations d'intérêts. S'ils ont abouti au constat de quelques dysfonctionnements mineurs, ces contrôles nous ont surtout donné l'occasion de réfléchir à l'amélioration de nos pratiques.

Au-delà de ces inquiétudes, il faut saluer l'engagement de tous au service des patients, qui s'est traduit par une augmentation de l'activité dans tous les domaines de compétence de l'Agence, y compris le prélèvement et la greffe d'organes où, depuis plusieurs années, la progression semblait avoir atteint un plateau alors que la demande ne cesse de croître. Cette amélioration est particulièrement remarquable dans le contexte de difficultés de

fonctionnement que connaissent de nombreux établissements de santé.

En ce qui concerne la greffe rénale, cette inflexion est d'autant plus opportune que l'insuffisance rénale terminale fait peser sur l'Assurance maladie un risque financier dont l'importance a amené le ministère à conduire une réflexion approfondie sur les façons de le maîtriser. Or la greffe rénale s'est imposée comme la méthode de traitement qui non seulement offre au patient la meilleure qualité de vie et les meilleurs résultats cliniques mais est également source d'économies considérables. L'Agence a contribué à cette réflexion grâce à la richesse des données du registre REIN apportées par l'ensemble des néphrologues du réseau.

La réflexion sur l'élaboration d'un plan global d'accompagnement du développement de la greffe d'organes, de tissus et de cellules a été lancée pendant l'année 2011. Un autre plan devra être élaboré pour les activités de procréation, embryologie et génétique humaines. Dans les domaines qui sont les nôtres, le développement de l'activité médicale ne peut se faire sans une réflexion éthique, une approche de santé publique et une attention particulière à la qualité des soins garantie par la formation des professionnels et un financement adéquat des activités. Les actions nécessaires ne peuvent être réalisées, sous le pilotage du ministère en charge de la Santé, qu'en étroite collaboration avec les professionnels, les institutions du domaine de la santé et de la recherche avec lesquelles nous travaillons quotidiennement et les associations partenaires. Toutes ces préoccupations sont au cœur du contrat d'objectifs et de performance de l'Agence de la biomédecine, signé avec le directeur général de la santé et qui fixe, pour les années 2012-2015, les orientations stratégiques de notre activité. La période actuelle est particulièrement difficile sur le plan économique pour tous les acteurs ; je sais néanmoins que grâce à l'investissement de ses personnels et à l'appui de tous les partenaires qui lui apportent leur concours, l'Agence pourra s'engager avec ambition dans ces orientations.

Emmanuelle Prada-Bordenave  
Directrice générale

---

# SOMMAIRE

---

<b>■ 1. L'identité de l'Agence</b>	<b>6</b>		
1.1. Les missions	8		
1.2. L'organisation	12		
1.3. Les faits marquants de l'année 2011	15		
1.4. La loi de bioéthique du 7 juillet 2011	16		
1.5. Le contrat de performance 2007-2011	18		
1.6. Les Journées de l'Agence de la biomédecine	19		
<b>■ 2. L'action de l'Agence en 2011</b>	<b>20</b>		
2.1. Améliorer l'accès à la greffe	22		
2.1.1. INSCRIRE LES MALADES EN ATTENTE D'UNE GREFFE D'ORGANE ET RÉPARTIR LES GREFFONS	22		
• La gestion de la liste d'attente	22		
• La régulation, la répartition et l'attribution des greffons	22		
2.1.2. GÉRER LE REGISTRE NATIONAL DES REFUS	24		
2.1.3. ASSURER UN RÔLE D'APPUI ET D'ANIMATION EN RÉGION	24		
2.1.4. AUGMENTER LE PRÉLÈVEMENT D'ORGANES	25		
• Le donneur décédé en état de mort encéphalique	25		
• Le donneur décédé après arrêt cardiaque	29		
• La greffe à partir de donneurs vivants d'organes	30		
2.1.5. AMÉLIORER L'ÉQUITÉ D'ACCÈS À LA GREFFE D'ORGANES	33		
• La greffe cardiaque	34		
• La greffe pulmonaire et cardio-pulmonaire	34		
• La greffe hépatique	35		
• La greffe rénale	37		
• La greffe pancréatique	38		
• La greffe intestinale	39		
• Les patients immunisés	39		
2.1.6. ALLOGREFFE DE TISSUS COMPOSITÉS	40		
2.1.7. GREFFE DE TISSUS	40		
2.1.8. APPUI AUX TERRITOIRES D'OUTRE-MER	42		
2.1.9. AMÉLIORER L'ACCÈS À LA GREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES	42		
• Le registre France Greffe de Moelle	43		
• Le réseau français de sang placentaire	46		
• La greffe de cellules souches hématopoïétiques	47		
2.1.10. AVIS SUR LES AUTORISATIONS	50		
2.1.11. SÉCURITÉ ET QUALITÉ DES GREFFES	51		
2.1.12. ÉVALUATION	53		
2.1.13. LE REGISTRE DU REIN ET LA COHORTE CKD-REIN	55		
2.1.14. FINANCEMENT DES ACTIVITÉS	57		
2.1.15. SOUTIEN ET PROMOTION DE LA RECHERCHE	62		
2.1.16. LUTTE CONTRE LE TRAFIC D'ORGANES	63		
2.2. Améliorer les conditions de prise en charge des activités d'assistance médicale à la procréation et de diagnostic prénatal, préimplantatoire et génétique	64		
2.2.1. ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION	64		
• Lutte contre le tourisme procréatif	70		
2.2.2. DIAGNOSTIC PRÉNATAL	71		
• Les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal	72		
• Les activités de diagnostic prénatal	73		
2.2.3. DIAGNOSTIC PRÉIMPLANTATOIRE	76		
2.2.4. GÉNÉTIQUE POSTNATALE	78		
2.2.5. AUTORISATIONS, AGRÈMENTS ET CONTRÔLE	79		
2.2.6. SÉCURITÉ ET QUALITÉ : LE DISPOSITIF D'AMP VIGILANCE	82		
2.2.7. ÉVALUATION	83		
2.2.8. FINANCEMENT DES ACTIVITÉS	84		
2.2.9. SOUTIEN ET PROMOTION DE LA RECHERCHE	85		
2.3. La recherche sur l'embryon	87		
2.3.1. AUTORISATIONS, SUIVI ET CONTRÔLE	87		
2.3.2. BILAN DES RECHERCHES EN 2011 EN FRANCE ET DANS LE MONDE	89		

2.3.3. BILAN DE 5 ANNÉES DE RECHERCHE SUR LES CSEh EN FRANCE : PRINCIPAUX RÉSULTATS ET PERSPECTIVES	91	<b>4.2. La politique de ressources humaines</b>	<b>138</b>
<b>2.4. L'action internationale</b>	<b>99</b>	• Le projet d'établissement	138
2.4.1. UNION EUROPÉENNE ET ORGANISATIONS INTERNATIONALES	99	• Les effectifs	140
• Union européenne	99	• Les instances représentatives du personnel	143
• Programmes européens	99	• La formation interne et les congrès	143
• Autres institutions internationales	102	<b>4.3. Le bilan financier et la performance</b>	<b>146</b>
2.4.2. COOPÉRATION	102	• La performance de l'Agence	146
<b>2.5. La formation des personnels de santé</b>	<b>104</b>	• Le bilan financier	146
<b>2.6. La communication et la promotion du don</b>	<b>106</b>	• L'analyse des dépenses par activité	147
		• L'analyse des dépenses par domaine d'activité	149
		• Conclusions et perspectives	149
<b>■ 3. Le bilan des instances</b>	<b>110</b>	<b>■ 5. Annexes</b>	<b>150</b>
<b>3.1. Le conseil d'administration</b>	<b>112</b>	GLOSSAIRE DES SIGLES	152
<b>3.2. Le conseil d'orientation</b>	<b>114</b>	CONSEIL D'ADMINISTRATION 2008-2011	154
• Avis rendus par le conseil d'orientation en 2011	116	CONSEIL D'ADMINISTRATION 2011-2014	156
<b>3.3. Le comité médical et scientifique et les groupes de travail</b>	<b>132</b>	CONSEIL D'ORIENTATION 2008-2011	158
		CONSEIL D'ORIENTATION 2011-2014	159
		COMITÉ MÉDICAL ET SCIENTIFIQUE 2009-2012	160
		COMITÉ MÉDICAL ET SCIENTIFIQUE 2012-2015	161
		COMITÉ D'EXPERTS «RECHERCHE SUR LES CELLULES SOUCHES EMBRYONNAIRES ET L'EMBRYON HUMAIN»	163
<b>■ 4. L'accompagnement</b>	<b>134</b>	<b>■ Liste des tableaux et figures du rapport médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine</b>	<b>164</b>
<b>4.1. Les systèmes d'information</b>	<b>136</b>		
• Le schéma directeur des systèmes d'information 2012-2016	136		
• Les réalisations 2011	136		

**Évaluations spécifiques prévues par la loi de bioéthique (article L1418-1-1, L1231-1)  
abordées au fil de ce rapport d'activité :**

• Analyse des autorisations et agréments délivrés par l'Agence	page 81
• Avis du conseil d'orientation	page 116
• Bilan de la mise en œuvre des diagnostics préimplantatoires et prénatal	pages 71 et 76
• État des lieux des éventuels trafics d'organes ou de gamètes et des mesures de lutte contre ces trafics	pages 63 et 70
• Évaluation de l'état d'avancement des recherches sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires	pages 89 et 91
• Rapport sur l'application de l'extension du cercle des donneurs vivants	page 30

Les principaux développements des connaissances et des techniques dans les domaines de compétence de l'Agence sont traités dans le rapport d'information permanente au Parlement et du Gouvernement. Le domaine des neurosciences sera également traité dans ce cadre.



La conférence des présidents de l'Assemblée nationale a constitué une **Mission d'information** de 32 députés qui ont consulté de nombreux experts : chercheurs, professionnels de santé, juristes, philosophes, sociologues, psychiatres, psychanalystes, représentants des religions, courants de pensée et associations de malades. Le rapport de cette mission a abouti à un projet de loi présenté par la ministre de la Santé devant la **section sociale** du **Conseil d'État**. Consulté par le Gouvernement pour la préparation des projets de loi, d'ordonnance et de certains décrets, le Conseil d'État comporte cinq sections consultatives, dont la section sociale. Celle-ci a pour mission d'examiner les projets de textes concernant la santé, la sécurité sociale, l'action sociale, le travail et l'emploi. Le projet de loi est ensuite soumis à l'**assemblée plénière** du Conseil d'Etat, formée des sections consultatives et de la section du contentieux.

# 01.

## L'IDENTITÉ DE L'AGENCE

- Les missions
- L'organisation
- Les faits marquants de l'année 2011
- La loi de la bioéthique du 7 juillet 2011
- Le contrat de performance 2007-2011
- Les journées de l'Agence de la biomédecine

## 1.1

# LES MISSIONS

Agence sanitaire placée sous tutelle du ministère chargé de la Santé, l'Agence de la biomédecine est compétente dans les domaines de la greffe, de la reproduction, de l'embryologie et de la génétique humaines, vaste champ d'intervention qui comprend :

- les activités de prélèvement et de greffe d'organes, de tissus et de cellules souches hématopoïétiques ;
- les activités thérapeutiques et biologiques d'assistance médicale à la procréation ;
- les activités de diagnostic prénatal et préimplantatoire ;
- les activités de génétique postnatale (examen des caractéristiques génétiques d'une personne et identification par empreintes génétiques à des fins médicales) ;
- les activités de recherche sur les cellules souches embryonnaires et l'embryon humains.

Elle assure des missions d'encadrement, de contrôle, de suivi, d'évaluation et d'expertise. Dans ses domaines de compétence, elle met tout en œuvre pour améliorer la qualité des soins proposés à chaque malade, dans le respect des règles de sécurité sanitaire, d'éthique et d'équité. Autorité de référence sur ces questions, elle s'appuie sur l'expertise médicale, scientifique, juridique, éthique qu'elle a développée en son sein et en relation avec les professionnels de santé.

La loi de bioéthique du 7 juillet 2011 induit des **modifications des missions de l'Agence**. Elles sont **indiquées en italiques** dans l'énumération qui suit.

**Dans le domaine de la greffe**, l'Agence de la biomédecine :

- gère la liste nationale des personnes en attente de greffe d'organes ainsi que le registre national des refus de prélèvement ;
- gère le fichier national des volontaires au don de cellules souches hématopoïétiques ainsi que le fichier national des unités de sang placentaire disponibles ;
- élabore les règles de répartition des organes ;
- assure la régulation des prélèvements d'organes, la répartition et l'attribution des greffons ;
- gère le registre des dons croisés d'organes entre personnes vivantes ;
- organise le travail des comités d'experts autorisant le prélèvement sur donneur vivant ;
- suit l'état de santé des donneurs vivants d'organes ;
- développe l'information sur le don, le prélèvement et la greffe d'organes, de tissus et de cellules, et met en œuvre la promotion du don.

**Dans le domaine de la reproduction**, l'Agence de la biomédecine :

- donne un avis aux agences régionales de santé qui délivrent les autorisations d'activité des centres cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation ;
- délivre les autorisations d'études sur l'embryon in vitro ;
- délivre les autorisations des techniques visant à améliorer l'efficacité, la reproductibilité et la sécurité des procédés biologiques utilisés en assistance médicale à la procréation ;
- met en œuvre un dispositif de vigilance pour les activités cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation (AMP vigilance) ;
- assure la publication régulière des résultats de chaque centre d'assistance médicale à la procréation, diligente des missions d'appui et de conseil, voire propose des recommandations d'indicateurs chiffrés à certains centres ;
- délivre les autorisations d'importation et d'exportation des cellules reproductives (i.e. les gamètes : spermatozoïdes et ovules) ou de déplacement d'embryons ;
- met en place un suivi de la santé des personnes ayant recours à l'assistance médicale à la procréation et des enfants qui en sont issus, ainsi que des donneuses d'ovocytes ;
- développe l'information sur le don de gamètes et met en œuvre la promotion de ce don.

*L'agrément par l'Agence de la biomédecine des praticiens pour les activités cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation est supprimé dans la nouvelle loi.*

**Dans le champ du diagnostic anténatal et de la génétique postnatale**, l'Agence de la biomédecine :

- délivre les autorisations d'activité des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal et des centres de diagnostic préimplantatoire et exerce le contrôle de leurs activités (mission d'inspection) ;
- donne un avis aux agences régionales de santé qui délivrent les autorisations d'activité des laboratoires de cytogénétique, y compris moléculaire, et de génétique moléculaire ;
- agréé les praticiens pour les activités de diagnostic préimplantatoire et de génétique humaine (*l'agrément des praticiens pour les activités de diagnostic prénatal est supprimé dans la nouvelle loi*) ;



- délivre les autorisations de diagnostic préimplantatoire associé au typage HLA (*ce diagnostic est possible de façon pérenne et non plus expérimentale dans la nouvelle loi*) ;

**Dans le champ de la recherche sur les cellules souches embryonnaires et l'embryon humains,** l'Agence de la biomédecine :

- délivre les autorisations de protocoles de recherche *in vitro* sur l'embryon et les cellules embryonnaires ;
- délivre les autorisations d'importation, d'exportation et de conservation de cellules souches embryonnaires à des fins de recherche (*les tissus et les cellules embryonnaires ou fœtaux entrent dans le droit commun*) ainsi que les autorisations de conservation d'embryons à des fins de recherche ;
- s'assure que les travaux sont menés en conformité

avec les conditions de délivrance de l'autorisation et les règles éthiques (mission d'inspection) ; elle peut suspendre ou retirer les autorisations qu'elle a délivrées ;

- évalue l'état d'avancement des recherches sur les cellules souches embryonnaires et l'embryon humains ; cette évaluation inclut un comparatif avec les recherches concernant les cellules souches adultes, les cellules pluripotentes induites et les cellules issues du sang de cordon, du cordon ombilical et du placenta, ainsi qu'un comparatif avec la recherche internationale.

*L'Agence de la biomédecine se voit par ailleurs confier par le législateur une nouvelle mission d'information permanente du Parlement et du Gouvernement sur les neurosciences.*



## DES MISSIONS EXERCÉES SOUS LE CONTRÔLE STRICT DE L'ÉTAT

L'Agence de la biomédecine fait régulièrement l'objet de missions de contrôle, en particulier au cours de l'année 2011.

L'Agence a été directement concernée, au même titre que d'autres agences, par la **mission d'inspection du dispositif de contrôle interne des agences sanitaire** effectuée par l'inspection générale des affaires sociales (IGAS).

Il s'agissait, à la demande de la ministre, d'évaluer la cartographie des risques et de vérifier l'effectivité et la maturité de leur contrôle. Un plan d'action de mise en œuvre des recommandations sera élaboré dans le cadre du prochain contrat de performance.

Une autre **mission de l'IGAS, sur l'expertise sanitaire**, a montré que l'Agence est peu concernée par ce type d'expertise destinée à éclairer une décision en santé publique. Il a été rappelé l'importance de faire participer des associations représentant les usagers dans les expertises et les travaux des agences.

L'IGAS a également été chargée d'une **mission d'évaluation de la mise en œuvre du contrat de performance 2007-2011** de l'Agence.

La **Cour des comptes** a quant à elle établi en 2011 son rapport définitif sur les exercices budgétaires de 2005 à 2009.

Enfin, l'Agence a été auditionnée par la **mission d'information parlementaire sur les agences sanitaires**. Celle-ci a remis son rapport à l'Assemblée nationale en juillet 2011.

## COMPÉTENCES JURIDIQUES DE L'AGENCE DE LA BIOMÉDECINE EN MATIÈRE D'AUTORISATIONS ET D'INSPECTION

Activité autorisée	Entités ou acteurs autorisés	Compétence de l'Agence de la biomédecine	Le cas échéant, autre autorité compétente pour l'autorisation
<b>Domaine du prélèvement et de la greffe</b>			
Prélèvement d'organes	Établissements	avis	ARS
Prélèvement de tissus et de cellules	Établissements et laboratoires	avis	ARS
Greffe d'organes et de cellules souches hématopoïétiques	Établissements (équipes de greffe)	avis	ARS
Préparation, conservation et utilisation de tissus, cellules et préparation de thérapie cellulaire	Banques de tissus (établissements publics et privés) et unités de thérapie cellulaire	avis	ANSM*
Préparation, conservation, distribution, cession, importation, exportation des préparations de thérapie cellulaire xénogénique	Établissements ou organismes	avis	ANSM*
Importation et exportation de tissus, cellules, produits de thérapie génique et cellulaire à des fins thérapeutiques	Banques de tissus (établissements publics et privés) et unités de thérapie cellulaire	avis	ANSM*
Importation et exportation d'organes, tissus et cellules à des fins scientifiques	Établissements publics et privés	avis	ministère de la recherche
Procédés tissus	Banques de tissus (établissements publics et privés)	avis	ANSM*
Procédés cellules	Établissements, laboratoires et unités de thérapie cellulaire	information	ANSM*
Produits thérapeutiques annexes – autorisation de mise sur le marché (AMM)	Établissements et laboratoires	avis sur demande d'AMM	ANSM*
Recherches biomédicales portant sur la greffe ou l'utilisation d'organes, tissus, cellules humaines ou animales	Établissements, équipes de greffe et de recherche	avis	ANSM*
<b>Domaine de la procréation, l'embryologie et la génétique humaines</b>			
Activités cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation (AMP)**	Établissements et laboratoires	avis	ARS
	Techniques d'amélioration des procédés biologiques utilisés en AMP	autorisation et contrôle	
Activités de diagnostic prénatal (DPN)**	Établissements et laboratoires	avis	ARS
	Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN)	autorisation et contrôle	
Activités de diagnostic préimplantatoire (DPI)	Centres de diagnostic préimplantatoire (CPDPI)	autorisation et contrôle	
	Praticiens	agrément et contrôle	
Extension du diagnostic préimplantatoire (DPI associé au typage HLA)**	Couples	autorisation et contrôle	
Réalisation d'examens des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales	Établissements et laboratoires	avis	préfet de région / ARS***
	Praticiens	agrément et contrôle	
Déplacements d'embryons	Couples	autorisation et contrôle	
Importation et exportation de cellules reproductives (gamètes)	Établissements et laboratoires	autorisation et contrôle	
Produits thérapeutiques annexes – autorisation de mise sur le marché (AMM)	Établissements et laboratoires	avis sur demande d'AMM	ANSM*
Protocoles d'études ou de recherches <i>in vitro</i> sur les cellules souches embryonnaires et l'embryon humains	Équipes de recherche	autorisation et contrôle	
Importation et exportation de cellules souches embryonnaires humaines à des fins de recherche*	Équipes de recherche	autorisation et contrôle	
Conservation des embryons et des cellules souches embryonnaires humaines à des fins de recherche**	Équipes de recherche	autorisation et contrôle	

\* L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) s'est substituée à l'Afssaps le 1<sup>er</sup> mai 2012.

\*\* Les dispositions indiquées sont celles de la loi de bioéthique du 7 juillet 2011.

\*\*\* Les compétences des préfets de région seront transférées aux ARS lorsque les schémas régionaux d'organisation des soins de la génétique seront arrêtés.



**RAPPELS**

**Greffe d'organes** : traitement de suppléance de la défaillance terminale d'un organe, sans alternative thérapeutique à ce jour, sauf pour le rein dont la dialyse peut suppléer la fonction.

**Greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)** : traitement principalement indiqué pour les leucémies, les lymphomes non hodgkiniens et les myélomes, ainsi que les drépanocytoses et les bêta-thalassémies. Les CSH ont la capacité de proliférer et de se différencier en cellules sanguines et en cellules du système de défense immunitaire.

**Produits thérapeutiques annexes (PTA)** : tout produit entrant en contact avec le greffon dans le cadre d'une activité de prélèvement ou greffe d'organes, tissus et cellules ou avec les gamètes et les embryons dans le cadre d'une activité d'assistance médicale à la procréation.

**Assistance médicale à la procréation (AMP)** : fécondation *in vitro* (FIV), conservation des gamètes, des tissus germinaux et des embryons, transfert d'embryon, insémination artificielle et toute autre pratique clinique ou biologique permettant la procréation en dehors du processus naturel, incluant le don de gamètes et l'accueil d'embryon.

**Diagnostic prénatal (DPN)** : ensemble de pratiques médicales ayant pour but de détecter *in utero* chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité (d'origine génétique, infectieuse,

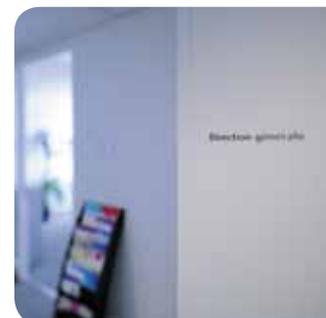
ou autre). Ces pratiques s'entendent tant de l'utilisation des techniques d'imagerie (échographie) que des analyses de biologie faites à partir de liquide amniotique.

**Diagnostic préimplantatoire (DPI)** : diagnostic biologique effectué à partir de cellules prélevées sur l'embryon *in vitro*, réalisé avant implantation dans l'utérus. Il est autorisé à titre exceptionnel lorsqu'un couple présente une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique grave et incurable et ne peut avoir d'autre objet que de rechercher l'affection en cause ainsi que les moyens de la prévenir et de la traiter.

**Extension du diagnostic préimplantatoire (DPI associé à un typage HLA)** : diagnostic préimplantatoire effectué en vue de la conception d'un enfant indemne de la maladie génétique recherchée et susceptible de soigner de façon décisive son aîné malade grâce aux cellules souches du sang placentaire prélevé dans le cordon ombilical ou, plus tard, de la moelle osseuse.

**Déplacement d'embryons** : entrée ou sortie d'embryons sur le territoire national aux fins de poursuite d'un projet parental.

**Laboratoires** : laboratoires effectuant des analyses sur les tissus, cellules et PTA ; laboratoires pratiquant les activités biologiques d'AMP et les activités de DPN, DPI et génétique dont on trouvera la liste en page 80.



## 1.2

# L'ORGANISATION

Le siège de l'Agence de la biomédecine est situé à La Plaine-Saint-Denis (93) et regroupe l'ensemble des directions. L'Agence s'appuie en région sur un réseau déconcentré constitué de quatre services de régulation et d'appui.

La directrice générale de l'Agence de la biomédecine est assistée de deux directeurs généraux adjoints, l'un chargé des ressources, l'autre de la politique médicale et scientifique.

**La direction générale médicale et scientifique** est organisée en trois directions « métiers » couvrant l'ensemble des champs médicaux et sept pôles transversaux concourant aux missions de l'Agence :

- la direction du prélèvement et de la greffe d'organes et de tissus (DPGOT) ;
- la direction de la procréation, de l'embryologie et de la génétique humaines (DPEGH) ;
- la direction du prélèvement et de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (DPGCSH) ;
- les pôles Évaluation ; Sécurité-Qualité ; Réseau épidémiologie et information en néphrologie (REIN) / simulation ; Relations internationales / Éthique ; Recherche / Projets européens ; Organisation et financement des activités de soins ; Formation des professionnels de santé.

Outre l'élaboration et le suivi de la stratégie d'amélioration de l'accès à la greffe, en relation avec les professionnels concernés, les deux directions du prélèvement et de la greffe assurent des missions opérationnelles. Ainsi la DPGOT assure la gestion des listes nationales des patients en attente de greffe d'organe ou de cornée ainsi que la gestion du registre des refus de prélèvement, la régulation des prélèvements d'organes et la répartition et l'attribution des greffons. La DPGCSH gère quant à elle le fichier national des donneurs de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et le fichier national des unités de sang placentaire disponibles et assure leur interrogation et leur interconnexion avec les registres étrangers. Elle réalise ainsi la recherche de donneurs compatibles avec les patients nationaux et internationaux pour lesquels une indication d'allogreffe de CSH non apparentée a été posée.

**La direction générale des ressources** est organisée en quatre directions « support » transversales et assure la communication interne :

- la direction des systèmes d'information définit et met en œuvre le schéma directeur des systèmes d'information ; elle assure le maintien en conditions opérationnelles de l'ensemble des équipements, réseaux et logiciels ;

- la direction administrative et financière a en charge l'élaboration et la gestion financière et comptable du budget, le contrôle de gestion, les achats, les marchés et les services généraux ;

- la direction juridique assure l'expertise de l'Agence en matière de droit de la santé et de bioéthique. Elle pilote tous les travaux sur la réglementation des activités encadrées par l'Agence. Elle gère les procédures d'autorisations, d'agrèments et d'avis sur autorisations. Elle conseille juridiquement l'ensemble des services de l'Agence (droit des contrats, assurances, CNIL, contentieux...) ;

- la direction des ressources humaines a en charge la politique de ressources humaines, la gestion individuelle des agents et le dialogue social ;

- la communication interne pilote le site intranet de l'Agence et organise des manifestations destinées à l'information des collaborateurs.

**La mission d'inspection et la direction de la communication** sont quant à elles directement placées sous la responsabilité de la directrice générale :

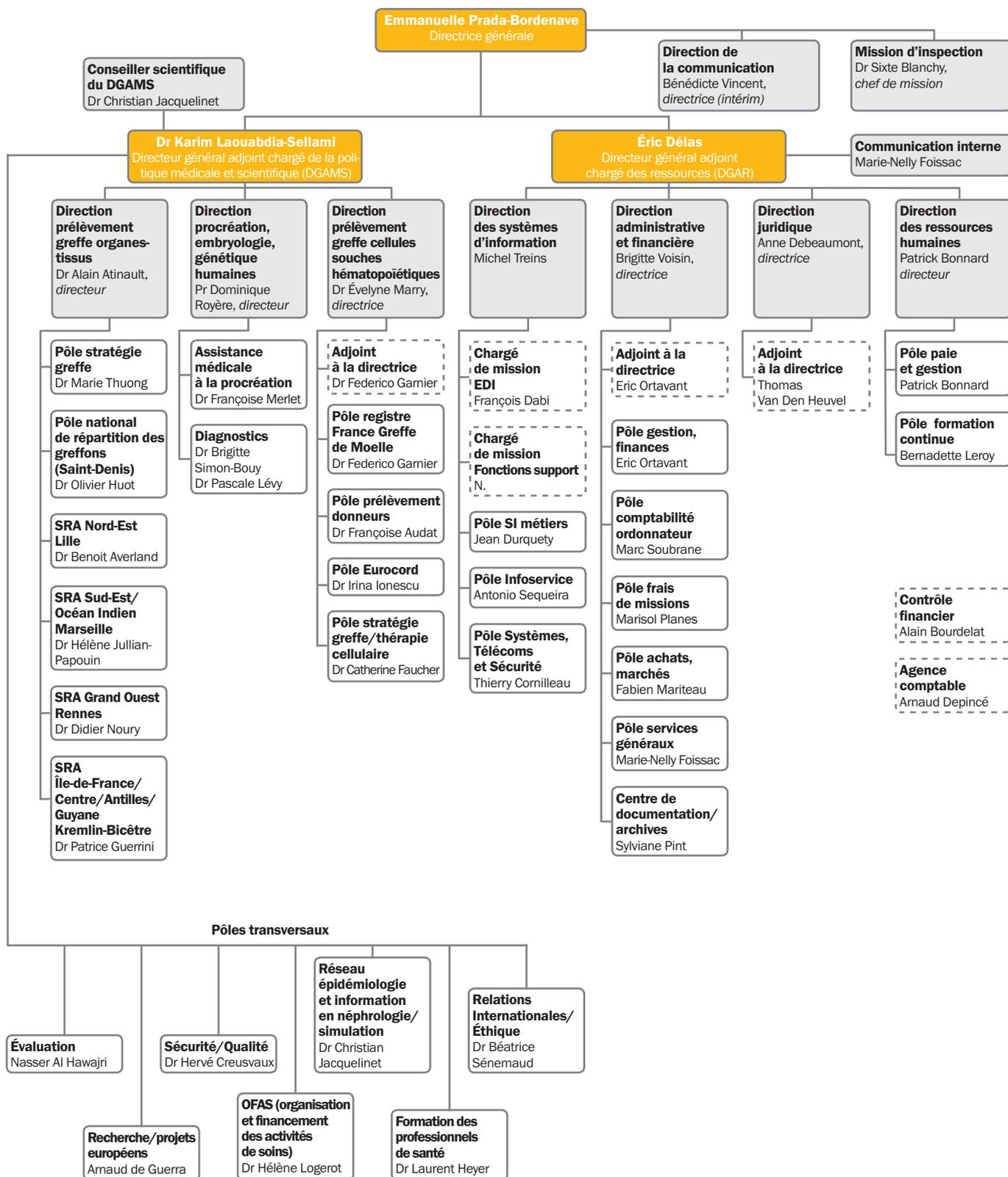
- la mission d'inspection, placée sous la responsabilité d'un médecin inspecteur de santé publique, participe à l'instruction des dossiers de demande d'autorisation et contrôle les activités qui relèvent d'une autorisation de l'Agence ;

- la direction de la communication définit et met en œuvre la politique d'information et de communication vers les professionnels et le grand public, les actions de promotion du don constituant l'essentiel de son activité.

De plus, l'Agence s'appuie sur ses **instances délibérantes** pour ses principales décisions et orientations et pour organiser ses échanges avec les professionnels de santé, les scientifiques, les autorités publiques et la société : le conseil d'administration, le conseil d'orientation et le comité médical et scientifique. Le rôle et l'action de ces instances sont développés dans le chapitre 3 qui leur est consacré et leur composition détaillée est donnée en annexe.



**ORGANIGRAMME DE L'AGENCE**



## UNE NOUVELLE ORGANISATION DE LA POLITIQUE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE, PLUS EFFICACE ET PLUS LISIBLE

Héritée de l'Établissement français des Greffes et adaptée progressivement au développement des missions (champ de la PEGH, intégration du registre France Greffe de Moelle) puis à la réorganisation sanitaire sur le territoire français (SIOS), l'organisation de la politique médicale et scientifique de l'Agence devait être revue car elle était devenue peu lisible et tendait à un fonctionnement vertical préjudiciable à la coordination et donc potentiellement porteur de risque.

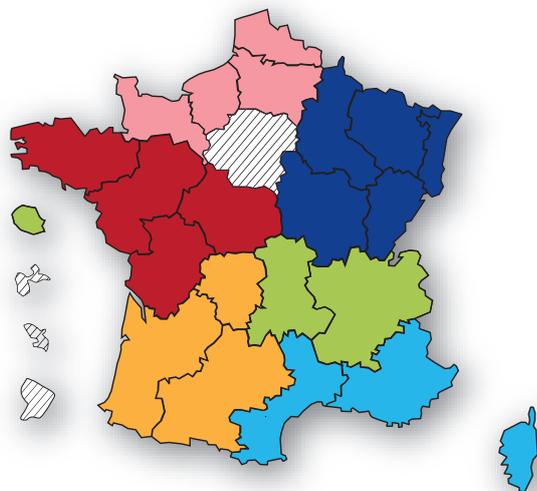
Après la création de deux directions générales adjointes (conseil d'administration du 6 avril 2011), l'une chargée des ressources, l'autre de la politique médicale et scientifique, la réflexion sur cette organisation a conduit à la création (conseil d'administration du 29 novembre 2011) de trois directions métiers (la greffe d'organes, la greffe de CSH, la PEGH) et sept pôles transversaux.

Le rapprochement des composantes stratégiques et opérationnelles de l'action de l'Agence en matière de greffe au sein de chaque direction métier leur permettra de mieux s'articuler.

## DÉONTOLOGIE DE L'EXPERTISE

Afin de mieux organiser l'amélioration de ses règles déontologiques et la gestion des déclarations d'intérêts, l'Agence de la biomédecine s'est dotée en 2011 d'une cellule de déontologie de l'expertise. Elle s'assure que les principes fondamentaux d'indépendance, d'impartialité et de transparence de l'expertise sont respectés aussi bien par ses agents que par les membres des comités, conseils et groupes de travail travaillant avec elle. Elle a adopté une charte de déontologie de l'expertise et demande à tous les experts apportant leur contribution à ses travaux de renseigner et mettre à jour chaque année une déclaration d'intérêts qu'elle analyse en vue de prévenir et gérer des situations de conflits d'intérêts potentielles. Depuis le 1<sup>er</sup> septembre 2011, aucun expert ne peut participer à une réunion pilotée par l'Agence s'il n'a pas renseigné sa déclaration.

## ORGANISATION TERRITORIALE DE L'AGENCE DE LA BIOMÉDECINE



SRA Grand Ouest

- ZIPR 6 (Ouest)
- ZIPR 5 (Sud-Ouest)

SRA Ile-de-France/Centre/Antilles/Guyane

- ▨ ZIPR 7

SRA Nord-Est

- ZIPR 1 (Nord-Ouest)
- ZIPR 2 (Est)

SRA Sud-Est/Océan Indien

- ZIPR 3 (Sud-Est)
- ZIPR 4 (Sud-Méditerranée)

Organisation territoriale de l'Agence de la biomédecine



## 1.3

# LES FAITS MARQUANTS DE L'ANNÉE 2011

- 25 janvier **Le projet de cohorte CKD-REIN (Chronic Kidney Disease – Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie), qui permettra d'étudier la maladie rénale chronique et à laquelle l'Agence de la biomédecine apporte un important soutien, est lauréat de l'appel à projets « Cohortes » du programme Investissements d'avenir du Gouvernement.**
- 26 janvier **Naissance du premier enfant du « double espoir » (DPI-HLA) en France, à l'hôpital Antoine Béclière de l'Assistance publique – Hôpitaux de Paris.**
- février **L'IGAS rend son rapport de mission sur l'état des lieux et les perspectives du don d'ovocytes en France.**
- 4 mars **La communauté des Veilleurs de vie, qui regroupe les hommes et les femmes donneurs de cellules souches hématopoïétiques, est créée lors de la semaine de mobilisation pour le don de moelle osseuse.**
- 18 mars **La directrice générale de l'Agence de la biomédecine remet à la ministre en charge de la Santé des propositions pour donner un nouvel élan à la greffe. Annoncé par la ministre à l'occasion de la journée nationale de réflexion sur le don d'organes le 22 juin, le nouveau plan pour la greffe sera lancé officiellement le 7 mars 2012 à la veille de la Journée mondiale du rein.**
- 23 & 24 mai **La deuxième édition des Journées de l'Agence de la biomédecine, qui se déroule à la faculté de médecine des Saints-Pères à Paris, a pour thème transversal la qualité de vie.**
- 7 juillet **La nouvelle loi de bioéthique est promulguée. Elle réaffirme le rôle de l'Agence, renforce ses objectifs et lui confie de nouvelles missions.**
- septembre **Le guide à l'attention des autorités compétentes des États membres devant mettre en place un dispositif d'AMP vigilance, finalisé par l'Agence dans le cadre du projet européen Soho V&S, est remis à la Commission européenne.**
- 10 novembre **L'état des lieux du prélèvement sur donneur décédé après arrêt cardiaque dressé par l'Agence cinq ans après son démarrage en France ouvre de nouvelles perspectives pour cette activité.**
- 17 novembre **Le Comité national des registres rend un avis favorable au renouvellement de la qualification du registre du Réseau épidémiologie et information en néphrologie (REIN) pour une période de quatre ans (2012-2015).**
- 12 décembre **Le Conseil de l'Europe débute des travaux d'élaboration d'une convention internationale de prévention et de répression du trafic d'organes, de tissus et de cellules et de protection de ses victimes.**
- 12 décembre **L'activité de prélèvement et de greffe en Nouvelle-Calédonie va pouvoir démarrer : la convention cadre de coopération entre le gouvernement de ce territoire et l'Agence de la biomédecine est approuvée par le Congrès de Nouvelle-Calédonie et bientôt signée par le président.**
- 13 décembre **La France ratifie la Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine du 4 avril 1997, dite convention d'Oviedo.**



## 1.4

# LA LOI DE BIOÉTHIQUE DU 7 JUILLET 2011

Le processus de révision de la loi de bioéthique du 6 août 2004 s'est achevé à l'issue des débats parlementaires avec le vote de la nouvelle loi publiée au Journal officiel du 8 juillet 2011 : la loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique.

L'Agence de la biomédecine s'est fortement mobilisée et a mis au service de ce processus son expertise d'agence sanitaire et ses compétences techniques.

La nouvelle loi maintient les principes éthiques des précédentes lois de bioéthique tout en apportant des aménagements à l'encadrement juridique dans les domaines de la greffe, de la reproduction, de l'embryologie et de la génétique humaines et, par là, une évolution des missions de l'Agence. Les principales modifications apportées sont rapportées ci-après. Les changements qu'elles induisent dans les missions de l'Agence de la biomédecine ont été intégrés au chapitre « Les missions » page 8).

### Mesures générales

- La loi inscrit dans son article premier la ratification de la convention du Conseil de l'Europe pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : la *Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine* du 4 avril 1997, dite *convention d'Oviedo*. La France a ratifié officiellement ce texte à Strasbourg le 13 décembre 2011, ainsi que les deux protocoles additionnels consacrés l'un au prélèvement et à la greffe d'organes et de tissus d'origine humaine (24 janvier 2002) et l'autre aux tests génétiques à des fins médicales (27 novembre 2008).

- La périodicité de la révision de la loi de bioéthique est élargie de 5 à 7 ans et le législateur impose l'organisation, avant la révision, d'un débat public sous forme d'états généraux et l'évaluation par l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) de l'application de la loi. En outre, la directrice générale et le président du conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine peuvent demander à être entendus par l'OPECST si de nouvelles questions éthiques sont soulevées.

- Le rapport d'activité de l'Agence de la biomédecine fera désormais l'objet d'un débat devant les deux assemblées dans le cadre du contrôle de l'action du Gouvernement et de l'évaluation des politiques publiques.

- La loi mentionne spécifiquement l'obligation de déclaration de conflits d'intérêts, à actualiser chaque année, pour tous les personnels de l'Agence et tous les membres de ses instances délibérantes, comités d'experts et groupes de travail, en cohérence avec la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

### Dans le domaine de la greffe

- Le don d'un organe de son vivant est favorisé par le nouvel élargissement du cercle des donneurs aux liens d'amitié, l'autorisation du don croisé et l'interdiction de toute discrimination liée à un don d'organes en matière d'assurance (voir le chapitre relatif à la greffe à partir de donneur vivant page 30).

- L'information sur le don d'organes est renforcée. Elle doit en particulier être dispensée dans les lycées, les établissements d'enseignement supérieur et à l'occasion de la journée défense et citoyenneté. Après avoir délivré l'information, le médecin doit indiquer sur la carte vitale et dans le dossier médical de son patient que celui-ci a été informé sur ce don. De plus, la journée annuelle de réflexion sur le don d'organes devient aussi celle de la reconnaissance aux donneurs.

- Le principe de l'utilisation allogénique des cellules souches hématopoïétiques (CSH) du sang placentaire est affirmé. Leur prélèvement doit être anonyme et non dirigé, ce qui interdit la conservation de cellules de sang placentaire en vue d'un usage autologue. Les banques proposant cette activité ne peuvent pas être autorisées en France. La conformité de cette disposition a été confirmée par le Conseil constitutionnel (décision n° 2012-249 QPC du 16 mai 2012).

- Les CSH extraites du sang périphérique ont désormais le même statut juridique que celles issues de la moelle osseuse et du sang placentaire.

### Dans le domaine de la reproduction

- La loi confirme, en l'exprimant explicitement, la finalité médicale de l'assistance médicale à la procréation (AMP).

- Le caractère exceptionnel de l'accueil d'embryons est supprimé, il est désormais considéré comme une activité d'AMP à part entière proposée aux couples pour des indications précises.

- Les résultats de chaque centre d'assistance médicale à la procréation (AMP), au regard notamment de la patientèle et de l'âge des femmes, doivent être évalués



et publiés par l'Agence de la biomédecine. Celle-ci peut diligenter des missions d'appui et de conseil dans certains centres ou proposer des recommandations d'indicateurs chiffrés.

- La loi ouvre la possibilité de réaliser des études sur l'embryon et de transférer (implantation dans l'utérus) un embryon en vue d'une gestation avant ou après une étude. Le champ de ces études, qui ne doivent pas porter atteinte à l'embryon, est restreint au développement des soins au bénéfice de l'embryon et à l'amélioration des techniques d'AMP.

- La liste des procédés biologiques utilisés en AMP est fixée par arrêté et toute technique permettant d'améliorer les résultats, la qualité et la sécurité de ces procédés fera l'objet d'une autorisation délivrée par l'Agence. La technique de congélation ultra-rapide des ovocytes est d'emblée autorisée par la loi. Les procédés de conservation des gamètes et des tissus germinaux en vue de la préservation ou de la restauration de la fertilité après un traitement médical sont inclus dans cette liste.

- L'agrément par l'Agence des praticiens en AMP est supprimé. C'est dans le cadre de la demande d'autorisation (délivrée par les ARS) des établissements et laboratoires pour exercer des activités cliniques et biologiques d'AMP que leur compétence devra être prouvée. Par ailleurs, la loi ouvre la possibilité pour les sages-femmes de concourir aux activités d'AMP.

- Le don de gamètes, dont la loi a maintenu le principe d'anonymat, est favorisé. D'une part, il n'est plus soumis à la condition d'avoir déjà eu un enfant et, d'autre part, les médecins généralistes et les gynécologues doivent informer régulièrement leurs patients sur le don de gamètes.

- Afin d'améliorer la qualité de cette pratique et la sécurité des donneuses et des patientes, la loi soumet la stimulation ovarienne, étape préalable au don d'ovocytes et à la fécondation *in vitro*, à des règles de bonnes pratiques qui seront fixées par arrêté ministériel. Des règles de bonnes pratiques de l'AMP avec tiers donneur sont également prévues par la loi.

- Enfin, le législateur a souhaité limiter le nombre d'embryons surnuméraires conçus dans le cadre de l'AMP et qui sont conservés par les centres d'AMP. Les pratiques et les procédés qui les limitent doivent être privilégiés et l'Agence de la biomédecine doit rendre compte dans son rapport annuel d'activité des méthodes utilisées et des résultats obtenus.

### Dans le champ du diagnostic anténatal

- L'échographie obstétricale et fœtale est désormais encadrée par la loi comme les autres pratiques médicales de diagnostic prénatal (analyses de cytogénétique et de biologie) afin de renforcer l'information et l'accompagnement des femmes enceintes.

- Le diagnostic préimplantatoire associé à un typage HLA en vue de guérir un aîné (une définition complète de ce diagnostic particulier est donnée page 81) conserve son caractère exceptionnel mais sort du cadre expérimental dans lequel il avait été introduit en 2004.

- L'agrément par l'Agence des praticiens pour exercer des activités de diagnostic prénatal est supprimé (leur compétence devra être prouvée dans le cadre de l'autorisation des établissements et laboratoires délivrée par les ARS), mais il est maintenu pour les activités de diagnostic préimplantatoire.

### Dans le domaine de la génétique postnatale

- La loi prévoit un nouveau dispositif d'information de la parentèle en cas de diagnostic d'une anomalie génétique grave chez une personne, dispositif dans lequel l'Agence n'intervient pas.

- Les règles de bonnes pratiques en génétique seront proposées conjointement par l'Agence et la Haute autorité de santé.

### En matière de recherche sur l'embryon

- Le régime dérogatoire à l'interdiction d'effectuer des recherches sur l'embryon est reconduit, mais n'est plus assorti d'une durée. Les conditions de l'autorisation des recherches sont légèrement modifiées. La loi précise que les recherches alternatives à celles sur l'embryon humain et conformes à l'éthique doivent être favorisées.

- L'interdiction de la conception *in vitro* d'embryons et de la constitution par clonage d'embryons humains à des fins de recherche (loi de 2004) est maintenue. La nouvelle loi interdit la création d'embryons transgéniques ou chimériques.

- Enfin, la loi introduit une clause de conscience qui permet à toute personne de refuser de travailler sur des recherches utilisant des embryons humains ou des cellules souches embryonnaires humaines.



## 1.5

# LE CONTRAT DE PERFORMANCE 2007-2011

### LES 9 ORIENTATIONS STRATÉGIQUES DU CONTRAT DE PERFORMANCE 2007-2011

- 1.A. Poursuivre l'amélioration de l'accès à la greffe
- 1.B. Contribuer à l'amélioration des conditions de prise en charge de l'assistance médicale à la procréation, du diagnostic prénatal et des examens des caractéristiques génétiques à des fins médicales
2. Développer et assurer la qualité, la sécurité et l'évaluation des activités et des pratiques
3. Assurer la police sanitaire dans son champ de compétence
4. Contribuer à la réflexion éthique, à la diffusion et au respect des principes éthiques dans les activités relevant de son champ de compétence
5. Promouvoir la recherche, dans le respect des principes éthiques, dans les domaines de compétence de l'Agence et en particulier dans celui de la recherche sur l'embryon
6. Assurer l'information des citoyens et des professionnels de santé
7. Apporter dans son champ de compétence une contribution efficace à l'activité réglementaire et aux politiques de santé publique, ainsi qu'à l'action internationale
8. Structurer l'Agence de la biomédecine au meilleur coût

guident l'action de l'Agence. Il a été prolongé jusqu'au terme de l'année 2011 par voie d'avenant. Cette prolongation a été l'occasion de fixer à l'Agence, dans le cadre des orientations stratégiques rappelées ci-après, trois objectifs supplémentaires : le développement de la conservation du sang placentaire, l'extension du programme REIN et l'intégration du registre Eurocord. Elle a aussi permis d'intégrer pleinement les dispositions de la loi de bioéthique promulguée le 7 juillet 2011 dans la réflexion sur un nouveau contrat.

Confiée à l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS), la mission d'évaluation de la mise en œuvre du contrat a débuté en juillet 2011 et abouti à un « diagnostic partagé » entre l'État et l'Agence de la biomédecine. Le bilan du contrat de performance 2007-2011 est positif. Il a donné, tant à l'État qu'à l'Agence, une vision globale des missions et des ressources nécessaires à leur conduite sur toute la durée du contrat et structuré l'action de l'Agence.

Les objectifs de performance de l'Agence de la biomédecine pour le contrat 2012-2015 ont été définis lors du comité de pilotage de décembre 2011. Tirant les enseignements du précédent contrat, ils s'inscriront dans quatre orientations stratégiques :

- la mise en œuvre du nouveau plan pour la greffe lancé officiellement en mars 2012 par la ministre en charge de la Santé ;
- la définition d'un plan stratégique équivalent dans le domaine de la procréation, l'embryologie et la génétique humaines ;
- les relations entre l'Agence et les opérateurs nationaux (autres agences sanitaires) et locaux (hôpitaux, ARS) ;
- l'efficacité et la performance de l'Agence (ressources humaines, achats publics, déontologie, gestion des risques...).

Le contrat de performance 2007-2010, signé le 22 mars 2007 par les ministres chargés du budget et de la santé et la directrice générale de l'Agence engage réciproquement l'Agence de la biomédecine et l'État sur les orientations stratégiques et les objectifs opérationnels qui



## 1.6

# LES JOURNÉES DE L'AGENCE DE LA BIOMÉDECINE

La deuxième édition des Journées de l'Agence de la biomédecine, journées de travail, d'échanges et d'information, se sont déroulées les 23 et 24 mai au centre universitaire des Saints-Pères à Paris. Les professionnels de santé de tous les domaines d'activité dont l'Agence a la responsabilité y ont porté des « regards croisés sur la qualité de vie », thème transversal à toutes les sessions proposées.

Au-delà des actes de soins, l'attention apportée au malade est en effet essentielle, que ce soit lors de l'annonce du diagnostic, durant les traitements, lorsque la phase aiguë est passée pour laisser la place à la maladie chronique ou lorsque les soins ont laissé des traces. Prendre en compte la qualité de vie des patients à tous les stades de leur maladie contribue à leur autonomie, à leur guérison et les aide à retrouver une vie la plus normale possible.

Les dimensions médicales, humaines, éthiques, psychologiques, sociologiques ou encore économiques

de la qualité de vie ont été abordées dans l'ensemble du champ des missions de l'Agence de la biomédecine. Au cours des sessions de travail thématiques, une place importante a été donnée à la parole des patients tandis que les deux séances plénières ont amené chacun à réfléchir au bonheur et à l'innovation au regard de la qualité de vie. « La qualité de vie est-elle une expression du bonheur ? » a demandé le docteur Christophe André en ouverture des Journées, suivi le lendemain par le professeur Marc Giget qui a montré comment l'innovation se mettait aujourd'hui au service de la qualité de vie.

Les 730 participants ont exprimé une large satisfaction quant à la qualité des interventions et la pertinence des thèmes et problématiques.

Le programme et les actes des Journées de l'Agence de la biomédecine sont disponibles sur son site Internet [www.agence-biomedecine.fr](http://www.agence-biomedecine.fr).



## Conseil des ministres



20.  
10.  
10



Le projet de loi est soumis au **Conseil des ministres**. Le Conseil des ministres est la réunion collégiale de l'ensemble des ministres sous la présidence du chef de l'État. En tant que principale instance décisionnelle du Gouvernement, le Conseil des ministres adopte certains des actes principaux du pouvoir exécutif comme le dépôt des projets de loi du Gouvernement ou les ordonnances dans le domaine de la loi et certains décrets relatifs aux nominations de hauts fonctionnaires. Il se réunit une fois par semaine ; toutefois, au besoin, des séances spéciales peuvent être organisées. À l'issue des séances, les décisions sont prises et les décrets nécessaires au fonctionnement de l'État sont signés.

---

## 02.

---

# L'ACTION DE L'AGENCE

---

- Améliorer l'accès à la greffe
- Améliorer les conditions de prise en charge des activités d'assistance médicale à la procréation et de diagnostic prénatal, préimplantatoire et génétique
- La recherche sur l'embryon
- L'action internationale
- La formation des personnels de santé
- La communication et la promotion du don

## 2.1

# AMÉLIORER L'ACCÈS À LA GREFFE

### NOMBRE DE STRUCTURES EN ACTIVITÉ (au 31 décembre 2011)

Coordonnations hospitalières de prélèvement	200
<i>dont situées dans un établissement autorisé au prélèvement d'organes</i>	161
Centres autorisés au prélèvement d'organes et de tissus	223
<i>dont autorisés au prélèvement d'organes</i>	184
Équipes médico-chirurgicales de greffe	109
<i>dont greffe de cœur</i>	26
<i>dont greffe de cœur-poumons</i>	14
<i>dont greffe de poumons</i>	13
<i>dont greffe de foie</i>	23
<i>dont greffe de rein</i>	44
<i>dont greffe de pancréas</i>	16
<i>dont greffe d'intestin</i>	47

### 2.1.1 INSCRIRE LES MALADES EN ATTENTE D'UNE GREFFE D'ORGANE ET RÉPARTIR LES GREFFONS

#### La gestion de la liste d'attente

L'inscription des malades sur la liste nationale des malades en attente de greffe d'organes comprend deux étapes. Le patient est tout d'abord inscrit dans le système informatique Cristal par l'équipe médico-chirurgicale de greffe. Ensuite, la direction de l'établissement de santé confirme administrativement cette inscription après avoir vérifié l'identité du patient et les conditions de prise en charge financière de l'opération. Le pôle national de répartition des greffons (PNRG) de l'Agence de la biomédecine valide ensuite l'inscription, ce qui met le malade en position d'attente de l'attribution d'un greffon. Cette procédure d'inscription se déroule en quelques jours et environ 30 malades sont inscrits sur la liste d'attente par jour ouvré. Dans les situations d'urgence prévues dans les règles de répartition, l'inscription ou la mise en priorité d'un malade déjà inscrit peut être réalisée très rapidement (parfois en moins de vingt minutes), à toute heure du jour et de la nuit, après demande d'avis aux experts indépendants qui constituent les collègues d'experts pour les organes.

#### La régulation, la répartition et l'attribution des greffons

La régulation des prélèvements d'organes ainsi que la répartition et l'attribution des greffons sont assurées par les services de régulation et d'appui interrégionaux (SRA) et le pôle national de répartition des greffons (PNRG), réunis au sein de la direction du prélèvement et de la greffe d'organes et de tissus (DPGOT) de l'Agence de la biomédecine.

Chacun des quatre SRA a la responsabilité d'une ou deux des sept zones interrégionales de prélèvement et de répartition des greffons (ZIPR), découpage géographique destiné à assurer la continuité des prélèvements et des greffes sur l'ensemble du territoire national :

- SRA Nord-Est : ZIPR 1 – Nord-Ouest (Basse-Normandie, Haute-Normandie, Nord-Pas-de-Calais, Picardie) et ZIPR 2 – Est (Alsace, Bourgogne, Champagne-Ardenne, Franche-Comté, Lorraine).
- SRA Sud-Est / Océan Indien : ZIPR 3 – Sud-Est (Auvergne, La Réunion, Rhône-Alpes) et ZIPR 4 – Sud-Méditerranée (Corse, Languedoc-Roussillon, PACA).
- SRA Grand Ouest : ZIPR 5 – Sud-Ouest (Aquitaine, Limousin, Midi-Pyrénées) et ZIPR 6 – Ouest (Bretagne, Centre hors Eure-et-Loir et Loiret, Pays de la Loire, Poitou-Charentes).
- SRA Île-de-France / Centre / Antilles / Guyane : ZIPR 7 (Antilles-Guyane, Ile-de-France, Eure-et-Loir, Loiret).

Toute personne décédée en état de mort encéphalique recensée comme donneur potentiel est signalée au régulateur du SRA par la coordination hospitalière de l'établissement de santé préleveur. Celle-ci demande l'interrogation du registre national des refus, géré par le PNRG, et prend contact avec les proches du défunt. Elle recueille les éléments cliniques, biologiques et paracliniques (ainsi que les éventuelles contre-indications au prélèvement) qui constituent le dossier du donneur et permettront d'évaluer les différents organes pouvant être prélevés. Le SRA qualifie et valide le dossier du donneur potentiel en concertation avec la coordination hospitalière et le médecin en charge du donneur.

Après cette première phase de régulation interviennent la répartition et l'attribution des greffons,



qui consistent à éditer, pour chaque greffon, la liste d'aide au choix des receveurs (produite par le logiciel Cristal, elle résulte de l'application des règles de répartition à la liste des malades en attente) et à proposer le greffon aux équipes de greffe dans l'ordre de la liste, jusqu'à son attribution à un patient ou une équipe. C'est la plateforme nationale de répartition des greffons, située au siège de l'Agence de la biomédecine, qui appelle les différentes équipes de greffe qui sont invitées à se connecter au logiciel Cristal pour consulter les données médicales du donneur. Lorsqu'un greffon n'est adapté à aucun receveur en attente à ce moment-là en France, il est proposé à l'échelon international aux organismes européens homologues de l'Agence. Dès lors que le greffon est accepté pour un patient, l'équipe de coordination hospitalière organise le prélèvement chirurgical.

Au total, il s'écoule environ 24 heures entre le recensement d'un donneur potentiel et l'implantation des greffons chez les différents receveurs. Intervenant tout au long du processus, l'Agence de la biomédecine contribue à ce que la réglementation et les règles de sécurité sanitaires soient respectées. L'anonymat du donneur et la traçabilité sont assurés grâce à l'attribution automatique d'un numéro de donneur dès que la personne recensée est enregistrée dans Cristal, numéro qui suit les greffons durant la procédure de prélèvement d'organes et après la greffe.

L'Agence s'est engagée dans une démarche de **certification du système de management de la qualité des activités de régulation-répartition** selon la norme ISO 9001:2008. Son objectif est d'obtenir la certification dans le courant de l'année 2012 pour une meilleure gestion des risques.



## LE SYSTÈME FRANÇAIS DE RÉPARTITION DES ORGANES : LA RECHERCHE D'UN ÉQUILIBRE ENTRE ÉQUITÉ ET EFFICACITÉ

Les règles de répartition des greffons prélevés sur personne décédée sont fondées sur un objectif de répartition la plus équitable possible et d'attribution au meilleur receveur en tenant compte de l'urgence de la greffe ou de la difficulté particulière d'y accéder pour certains malades, tout en recherchant l'utilisation optimale des greffons.

Pour y parvenir, ces règles font référence à la notion de priorité et à la dimension territoriale. Elles tiennent compte des contraintes techniques et logistiques liées au prélèvement, aux possibilités de transports des greffons et à leur durée et au maintien de la qualité du greffon.

Le système s'appuie sur des **priorités pour certaines catégories de patients**. Un greffon peut notamment être proposé prioritairement et successivement au bénéfice des receveurs dont la vie est menacée à très court terme, des receveurs dont la probabilité d'obtenir un greffon est très faible et des enfants.

En l'absence de patients prioritaires, l'attribution se fait soit à un patient à l'aide d'un score\* (foie, rein), soit à une équipe de greffe par échelons géographiques successifs : local – interrégional – national, selon les règles spécifiques à chaque organe, la France étant divisée en sept zones interrégionales de prélèvement et de répartition des greffons (ZIPR).

Quel que soit l'organe, l'équipe médico-chirurgicale de greffe est en droit de refuser une proposition de greffon pour des raisons logistiques, de qualité du greffon ou d'un appariement insuffisant entre le donneur et le receveur.

Des collègues d'experts examinent les demandes individuelles d'inscription de malades en liste d'attente dans une catégorie

prioritaire. Ils sont consultés 24 heures sur 24 pour les inscriptions dans les catégories « super-urgence » (qui donnent une priorité au niveau national) de malades dont la vie est menacée à très court terme. Les experts sont également sollicités pour chaque demande individuelle de dérogation aux règles d'attribution, dont la dérogation de groupe sanguin qui consiste à attribuer un greffon à un receveur dont le groupe sanguin est compatible – et non pas identique – avec celui du donneur ou encore l'attribution d'une priorité à l'échelon régional ou national en cas de difficultés particulières d'accès à la greffe. Les experts sont aidés dans leur appréciation par des informations médicales détaillées concernant le malade transmises par l'équipe médicale et, si nécessaire, par des simulations des chances d'accès à la greffe réalisées par l'Agence.

Les collègues d'experts sont renouvelés tous les deux ans et chaque collègue est réuni une fois par an pour dresser le bilan de l'activité des experts.

Les demandes d'avis aux collègues d'experts en 2011 :

- 379 pour une greffe thoracique qui ont donné lieu à 457 appels d'experts ;
- 526 pour une greffe hépatique (dont 336 demandes de composante « experts » – voir page 35) qui ont donné lieu à 1 021 appels d'experts ;
- 107 pour une greffe rénale ou pancréatique qui ont donné lieu à 153 courriers aux experts.

\* Le score est une grandeur, exprimée en points, affectée à chaque receveur potentiel d'un greffon donné. C'est la somme d'un ensemble de composantes, chaque composante étant définie par un critère et sa pondération. Il permet le classement des receveurs potentiels selon un rang qui déterminera l'ordre des propositions de greffons.

## 2.1.2 GÉRER LE REGISTRE NATIONAL DES REFUS

La France applique en matière de prélèvement le principe du consentement présumé, mais réserve à chacun la possibilité d'exprimer son opposition par tout moyen, notamment en s'inscrivant sur le registre national des refus (RNR). L'opposition peut concerner le prélèvement d'organes ou de tissus à des fins thérapeutiques (c'est-à-dire en vue de greffe), le prélèvement à des fins diagnostiques (autopsie médicale – non judiciaire – pour identifier les causes du décès) ou le prélèvement à des fins scientifiques (recherche).

L'Agence de la biomédecine a pour mission de gérer le registre national des refus. Elle reçoit et enregistre les demandes d'inscription. Afin de la tenir à jour, elle contrôle quotidiennement la liste des personnels hospitaliers autorisés par délégation *nominative* de chaque directeur d'établissement de santé à interroger le registre national des refus. Elle répond aux demandes d'information sur le fonctionnement du registre, qui émanent des citoyens et des personnels hospitaliers. L'interrogation du registre en vue d'un prélèvement d'organes ou de tissus fonctionne sans interruption 24 heures sur 24 pour ne pas entraver l'activité de prélèvement.

### ARTICLE L1232-1 DU CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

« Le prélèvement d'organes sur une personne dont la mort a été dûment constatée ne peut être effectué qu'à des fins thérapeutiques ou scientifiques.

Ce prélèvement peut être pratiqué dès lors que la personne n'a pas fait connaître, de son vivant, son refus d'un tel prélèvement. Ce refus peut être exprimé par tout moyen, notamment par l'inscription sur un registre national automatisé prévu à cet effet. Il est révoquant à tout moment.

Si le médecin n'a pas directement connaissance de la volonté du défunt, il doit s'efforcer de recueillir auprès des proches l'opposition au don d'organes éventuellement exprimée de son vivant par le défunt, par tout moyen, et il les informe de la finalité des prélèvements envisagés.

Les proches sont informés de leur droit à connaître les prélèvements effectués.

L'Agence de la biomédecine est avisée, préalablement à sa réalisation, de tout prélèvement à des fins thérapeutiques ou à des fins scientifiques. »

L'interrogation du registre national des refus en vue d'un prélèvement est opérationnelle depuis 1998. Au total, le registre comptait **84 491 oppositions valides au 31 décembre 2011** et **124 refus** ont été identifiés lors

d'interrogations, conduisant à l'arrêt de toute procédure. **En 2011, 2 869 inscriptions** au registre national des refus ont été enregistrées.

### EN 2011 :

**Le RNR a reçu 3 894 courriers, ce qui a généré :**

- 2 869 inscriptions validées
- 895 modifications d'inscriptions et demandes d'accès CNIL
- 73 annulations

**Il a fait l'objet de 16 909 interrogations :**

- 9 996 pour un prélèvement à but thérapeutique
- 6 312 pour un prélèvement à but scientifique
- 601 pour un prélèvement à but d'autopsie

**12 refus ont été identifiés :**

- 6 de prélèvement à but thérapeutique
- 6 de prélèvement à but scientifique

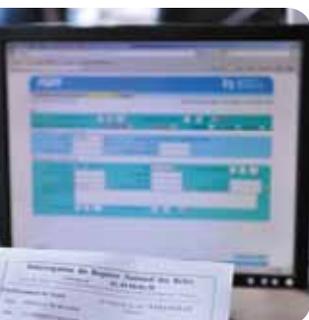
## 2.1.3 ASSURER UN RÔLE D'APPUI ET D'ANIMATION EN RÉGION

Outre la régulation des prélèvements d'organes, les services de régulation et d'appui (SRA) de l'Agence de la biomédecine assurent l'animation et l'appui de l'ensemble des acteurs de santé et des institutions impliqués dans l'identification des donneurs potentiels, la prise en charge de ces donneurs et de leurs proches. En effet, si les prélèvements d'organes et de tissus s'effectuent dans les établissements de santé autorisés (plus de 200 à la fin 2011), l'activité de recensement peut, quant à elle, être mise en œuvre dans tous les établissements de santé en France.

Les personnels des SRA sont les interlocuteurs privilégiés des coordinations hospitalières de prélèvement, des équipes de réanimation, d'urgence, de soins intensifs, de SAMU et de SMUR, des équipes médico-chirurgicales de greffe, des établissements de transfusion sanguine, des banques de tissus et des laboratoires, mais aussi des directions des établissements de santé et des agences régionales de santé, ainsi que des associations de patients ou d'usagers.

Les SRA tissent avec ces acteurs des contacts permanents et personnalisés. Ils animent la vie régionale en informant, formant et mobilisant les professionnels de santé. Ils accompagnent les coordinations hospitalières et les réseaux de prélèvement.

Ainsi, ils organisent les séminaires de formation des personnels de santé impliqués dans le prélèvement, ils portent au niveau régional la campagne de communication « Un réflexe pour la greffe » (en Champagne-Ardenne



en fin 2010-début 2011 et Midi-Pyrénées fin 2011). Ils sont particulièrement attentifs aux moyens hospitaliers dédiés au recensement et au prélèvement et au maintien d'effectifs dans les coordinations hospitalières de prélèvement en adéquation avec le recensement. Ils assurent de nombreuses activités d'enseignement et d'information auprès des élèves infirmiers, des étudiants en médecine, des personnels hospitaliers ou des collégiens et lycéens. Ils dynamisent également la vie régionale en participant à l'organisation de congrès régionaux ou en animant des réunions avec les médecins et les infirmiers de coordination, les responsables des banques de tissus, les directeurs de soins infirmiers ou les équipes de greffe.

Pour améliorer la visibilité de l'Agence dans toutes ces missions, la fonction de référent pour chaque région administrative ou réseau de prélèvement a été formalisée et confiée, au sein de chaque SRA, à des binômes médecin-cadre infirmier animateur de réseau (CIAR).

Les SRA ont également en charge le secrétariat des neuf comités « donneur vivant », instances extérieures à l'Agence dont l'existence est prévue par la loi de bioéthique. Répartis en région, ces comités autorisent les prélèvements sur donneurs vivants d'organes et, si le donneur potentiel est mineur, de moelle osseuse.

Afin d'étendre les possibilités de greffe pour des patients

progressé. En revanche, le taux d'opposition au prélèvement, bien qu'il ait légèrement baissé par rapport à 2010, reste stable au-dessus de 30 %.

#### PRÉLÈVEMENT D'ORGANES EN 2011

Personnes en état de mort encéphalique recensées	3 174	soit 48,7 par million d'habitants
Donneurs en état de mort encéphalique prélevés	1 572	soit 24,1 par million d'habitants
Pourcentage d'opposition	32,4%	des personnes recensées
Donneurs décédés après arrêt cardiaque prélevés	58	
Donneurs vivants prélevés	316	

#### Le donneur décédé en état de mort encéphalique

L'Agence s'appuie sur le réseau des **coordinations hospitalières de prélèvement**, auxquelles elle apporte un soutien constant. Elle favorise les échanges entre elles par des groupes de travail regroupant médecins et infirmiers, elle propose des formations nationales et interrégionales, elle consolide au niveau national leur rapport annuel d'activité, elle les accompagne dans leur démarche de certification.

Ainsi, le référentiel « métier » des coordinations hospitalières, achevé fin 2011, qui positionne la formation comme un enjeu majeur dans l'amélioration de la transplantation, permettra d'élaborer un parcours de formation susceptible de déboucher sur une certification reconnue de type master.

### 2.1.4 AUGMENTER LE PRÉLÈVEMENT D'ORGANES

toujours plus nombreux, l'Agence de la biomédecine met tout en œuvre pour que progressent, dans les établissements de santé, le recensement et le prélèvement de donneurs décédés en état de mort encéphalique ou après un arrêt cardiaque (organes et tissus) et de donneurs décédés après un arrêt cardio-respiratoire persistant (tissus, prélevés en chambre mortuaire) et pour que se développe le prélèvement de donneurs vivants.

Pour relancer les activités de prélèvement et de greffe, qui avaient atteint un plateau en 2008, l'Agence a lancé en décembre 2010 deux grands **projets stratégiques 2012-2013**, l'un consacré au donneur décédé, l'autre au donneur vivant. Ces deux projets ont pour ambition de définir des stratégies d'action pour accroître les prélèvements, et donc les greffes, et améliorer la qualité et la sécurité dans le cadre des directives européennes (2004/2006/2010). Le nouveau plan greffe 2012-2016 élaboré par l'Agence en 2011 prolonge les objectifs de ces deux projets.

Résultat de cette implication des équipes dans la mise en œuvre des projets stratégiques, l'activité de prélèvement d'organes, qui semblait se stabiliser depuis 2008, est repartie à la hausse en 2011 et l'activité de greffe a

#### Tendre vers l'exhaustivité du recensement

Pour atteindre son objectif d'exhaustivité du recensement des donneurs potentiels au sein des établissements de santé autorisés, l'Agence mise sur un déploiement très large et pérenne de « **Cristal action** » dans les établissements de santé. Cet outil d'évaluation de l'activité et des pratiques participe à la démarche qualité. Il est mis à la disposition des hôpitaux depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2010 (en remplacement de l'ancien programme *Donor Action*). Destiné à augmenter le recensement des donneurs d'organes et à améliorer la qualité de leur prise en charge et de celle de leurs proches, Cristal action comprend une analyse de la prise en charge des donneurs potentiels à partir de l'étude des décès hospitaliers, une enquête sur les connaissances, attitudes et pratiques des professionnels de santé et un outil informatique accessible par le portail sécurisé de l'Agence de la biomédecine. Celle-ci accompagne les hôpitaux qui s'engagent dans la démarche : ses



services de régulation et d'appui en région assurent les formations, aident à la mise en place du programme, le suivent et participent au contrôle qualité.

Soixante et onze établissements ont adhéré à Cristal action en 2011 (contre 39 en 2010) et 39 coordinations hospitalières ont été formées. Les équipes de coordination ont mesuré tout l'intérêt de cet outil en tant qu'outil d'évaluation mais aussi de démarche qualité (certification et évaluation des pratiques professionnelles). Il faut s'attendre en 2012 à une dynamique plus forte qui permettra de dresser un premier bilan sur la potentialité du don et les pratiques professionnelles. L'outil informatique sur lequel s'appuie Cristal action évolue régulièrement vers une plus grande simplicité et un meilleur contrôle de la saisie : les efforts devront porter en 2012 sur son ergonomie et la qualité des données. Il est associé à un outil statistique qui permet aux coordinations d'analyser dans le détail les grandes étapes du processus de prélèvement. L'opération de communication **Un réflexe pour la greffe** s'adresse aux personnels des hôpitaux non autorisés à prélever ou à faible activité de prélèvement. Réunions d'information, exposition et distribution de documentations pendant plusieurs semaines visent à les sensibiliser au prélèvement et à la greffe d'organes et les inciter à recenser les donneurs potentiels en vue de greffe. Débutée en 2004 dans l'ouest de la France, elle poursuit son développement dans les régions françaises. Enfin, dans l'optique de mieux évaluer le potentiel de donneurs, un travail d'**analyse des disparités régionales du recensement et du prélèvement** a débuté en 2011 avec l'élaboration et la mise en place d'indicateurs de suivi qui seront utiles pour en comprendre les raisons.

### Diminuer le taux d'opposition au prélèvement

De nombreuses questions sur l'abord des proches de patients en état de mort encéphalique, notamment sur les modalités de l'entretien, l'importance de la présence du médecin réanimateur ou le moment opportun pour le mener se posent : c'est ce qu'avait montré fin 2009 une enquête d'un groupe de travail des coordinations hospitalières sur les conditions de réalisation des entretiens par comparaison au référentiel établi par l'Agence. Pour compléter ces travaux, l'Agence a dressé en 2011 un état des lieux des différentes enquêtes sur l'abord des proches de patients en état de mort encéphalique et sur les déterminants du refus et posé les bases d'une nouvelle étude sur les déterminants de la prise de décision des proches lors de l'entretien. Elle sera menée en 2012-2013.

L'évolution de la formation et la professionnalisation de l'abord des proches par les personnels des coordinations hospitalières est une autre voie de progression du prélèvement retenue par l'Agence de la biomédecine.

### Élargir les critères de prélevabilité des donneurs

Pour étendre les possibilités de greffe, l'Agence entretient en permanence une réflexion active sur les critères de prélevabilité des donneurs et des greffons, à la lumière des pratiques et des résultats dans différents pays. Ces critères sont ainsi amenés à évoluer, notamment vers les donneurs porteurs d'un marqueur sérologique positif ou vers les donneurs âgés ou présentant des comorbidités, en particulier vasculaires. Le vieillissement de la population et les progrès dans le domaine du prélèvement et de la greffe conduisent à prélever des donneurs « à critères élargis » dont les caractéristiques cliniques et biologiques peuvent avoir pour conséquence une performance moindre de la greffe.

Un effort considérable a été porté en 2011 sur les **propositions d'organes** de donneurs « à critères élargis » aux équipes de greffe, notamment pulmonaires, effort récompensé par une très forte augmentation des taux de prélèvement par donneur recensé, et donc du nombre de greffes.

Le prélèvement de **donneurs porteurs de marqueurs infectieux** a évolué sur le plan juridique fin 2010. Le décret n° 2010-1625 du 23 décembre 2010 relatif aux règles de sécurité sanitaire portant sur le prélèvement et l'utilisation des éléments et produits du corps humain a mis fin au dispositif dérogatoire et expérimental qui avait été mis en place cinq ans plus tôt. Ce décret et les arrêtés qui l'accompagnent ouvrent la possibilité d'utiliser des greffons issus de donneurs porteurs de marqueurs infectieux des hépatites B et C.

Selon le greffon (rein, cœur, poumons, foie, cellules souches hématopoïétiques), le type d'hépatite (B ou C) ainsi que le profil d'infection du donneur pour l'hépatite B (ancienne et guérie, contact avec le virus), le dispositif juridique distingue :

- la sortie du régime dérogatoire pour les donneurs d'organes autres que le foie porteurs de marqueurs d'une hépatite B ancienne et guérie : les organes peuvent être utilisés dans la pratique courante ;
- le maintien du régime dérogatoire sans évaluation pour les donneurs de foie quel que soit leur statut viral vis-à-vis de l'hépatite B et pour les donneurs d'organes autres que le foie ayant été en contact avec le virus de l'hépatite B ;
- le maintien du régime dérogatoire avec poursuite de l'évaluation pour les donneurs porteurs de marqueurs de l'hépatite C : compte tenu du trop faible nombre de données recueillies (13 greffes seulement sur la période d'évaluation), l'évaluation du risque de transmission du virus est poursuivie selon les mêmes modalités que l'évaluation précédente pendant 5 ans.

L'Agence a mis tout en œuvre pour favoriser l'**utilisation des machines de perfusion**, qui améliore les résultats cliniques de la greffe de rein : d'une part, ce type de



perfusion préserve la qualité des greffons exposés aux effets potentiellement délétères de l'ischémie et d'autre part, ces machines permettent de tester la viabilité de l'organe prélevé avant de le greffer. La littérature internationale révèle une meilleure survie du greffon, à un an et à trois ans, ces bénéficiaires étant particulièrement marqués pour les greffons rénaux issus de donneurs décédés dits à critères élargis. En situation de pénurie, l'utilisation de ces machines devrait permettre de prélever des greffons aujourd'hui écartés sans augmenter le risque d'échec primaire de la greffe. La modélisation de l'impact macroéconomique de l'utilisation de ces machines selon différents scénarios montre qu'elle réduirait le recours à la dialyse et la durée moyenne de séjour après la greffe, sans compter les années de dialyse épargnées par l'amélioration de la survie des greffons. Sur ces arguments, le ministère chargé de la Santé a validé l'intégration du coût de la perfusion (temps de prélèvement augmenté et coût des machines proprement dit), dans les modalités de financement des activités de prélèvement et de greffe dès 2012 (voir le chapitre consacré au financement des activités page 57). Les critères de mise sur machine à perfusion des greffons rénaux ainsi que les règles d'attribution du financement ont été validés début 2012 par le comité médical et scientifique de l'Agence. Des essais de machines de perfusion comparables dans leur modalité de fonctionnement et leur finalité sont en cours pour la greffe pulmonaire et cardiaque en France. Tout comme pour la

greffe rénale, on espère une amélioration de la qualité des organes dits non optimaux et du taux de prélèvement de ces greffons avec un moindre risque de dysfonction primaire et, par là, de mortalité précoce.

### Améliorer le prélèvement

Études, travaux et mesures de divers ordres concourent à l'objectif d'améliorer le prélèvement.

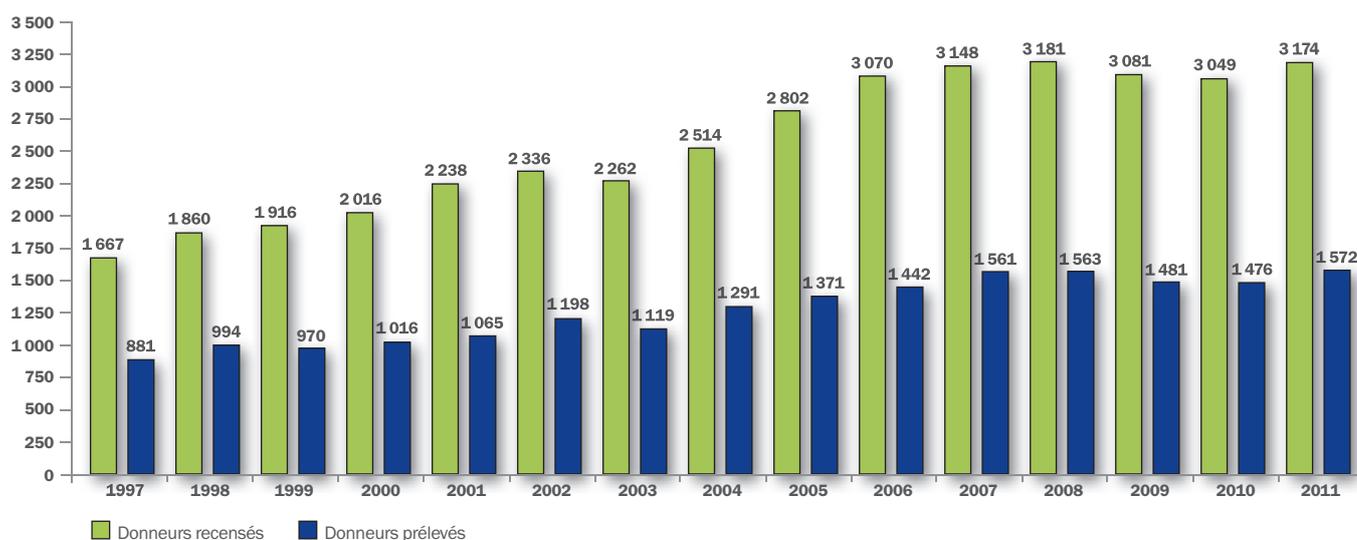
L'Agence de la biomédecine a notamment établi en 2011 un **état des lieux du prélèvement pédiatrique** des dix dernières années, en collaboration avec les coordinations hospitalières de prélèvement, les services de réanimation pédiatrique ainsi que les équipes de greffe pédiatrique. Les actions qui en découlent seront mises en place en 2012, mais cette démarche à elle seule a permis une progression du prélèvement pédiatrique.

### Promouvoir le don

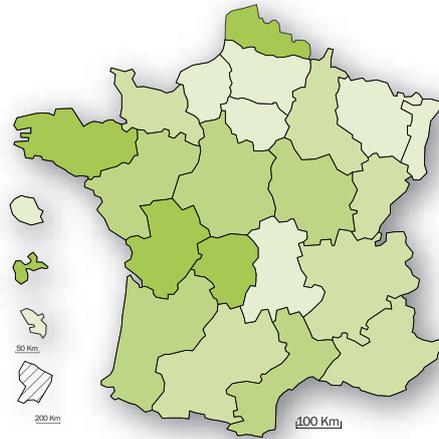
Afin d'explorer en finesse les raisons pour lesquelles une partie du public, même correctement informé, ne transmet pas son choix sur le don de ses organes à ses proches, l'Agence a lancé une étude dont les résultats sont attendus en 2012 (voir le chapitre « La communication et la promotion du don » page 106).



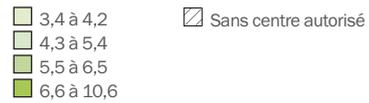
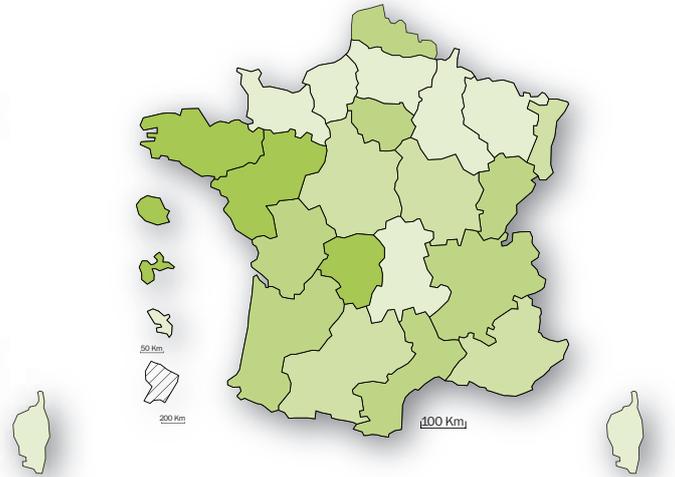
## ÉVOLUTION DU NOMBRE DE DONNEURS EN ÉTAT DE MORT ENCÉPHALIQUE RECENSÉS ET PRÉLEVÉS



**TAUX DE DONNEURS EN ÉTAT DE MORT ENCÉPHALIQUE PRÉLEVÉS PAR MILLION D'HABITANTS DANS LES RÉGIONS EN FRANCE EN 2011**

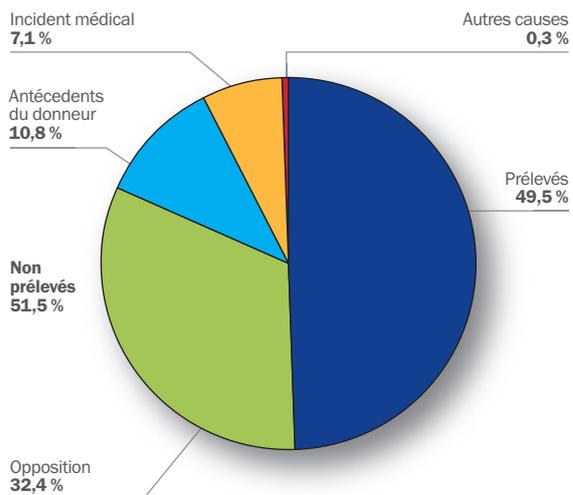


**TAUX DE DONNEURS EN ÉTAT DE MORT ENCÉPHALIQUE PRÉLEVÉS PAR MILLIER DE DÉCÈS HOSPITALIERS DANS LES RÉGIONS EN FRANCE EN 2011**



Si le taux de donneurs par million d'habitants est un standard international qui permet des comparaisons entre pays, le taux de donneurs par millier de décès hospitaliers est un indicateur plus pertinent pour comparer les régions françaises entre elles, sur la base du potentiel de décès hospitaliers.

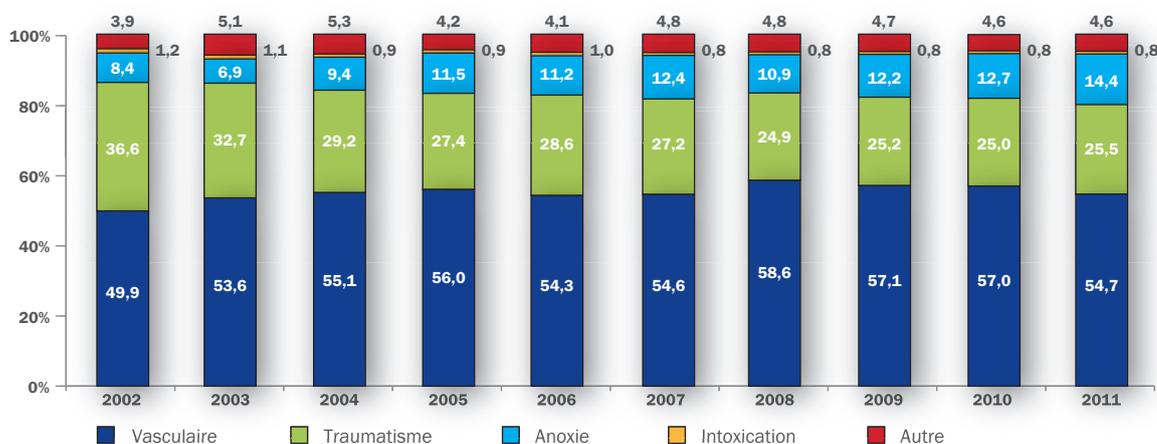
**DEVENIR DES PERSONNES EN ÉTAT DE MORT ENCÉPHALIQUE RECENSÉES EN 2011**



*Opposition : opposition au prélèvement d'organes (du défunt ou médico-légale).*

*Incident médical : problèmes de maintien de l'homéostasie du donneur, essentiellement hémodynamiques.*

*Antécédents du donneur : âge, sérologies positives, infections, antécédents pathologiques de la personne décédée.*

**ÉVOLUTION DES PROPORTIONS DES CAUSES DE DÉCÈS DES PERSONNES EN ÉTAT DE MORT ENCÉPHALIQUE RECENSÉES**

Depuis plusieurs années, la part de décès par traumatisme (cause de décès plus fréquente chez les personnes jeunes) diminue au profit des décès d'origine cardiovasculaire (cause de décès plus fréquente chez les personnes âgées). Parallèlement à cette évolution

de l'épidémiologie des décès, la part des donneurs âgés de moins de 50 ans tend à diminuer au profit des donneurs âgés de 50 à 64 ans et surtout des donneurs âgés de plus de 65 ans (augmentation de 511 % en dix ans).

### Le donneur décédé après arrêt cardiaque

Le prélèvement d'organes sur des donneurs décédés après arrêt cardiaque (et non en mort encéphalique) a démarré en France en 2006 pour le rein et en 2010 pour le foie. Les établissements volontaires pour réaliser ce type de prélèvement doivent signer une convention les engageant à suivre les protocoles validés par l'Agence notamment en termes de moyens matériels et humains, de respect de la procédure médicale et chirurgicale commune à tous les centres et de transmission des données de suivi à des fins d'évaluation. Le protocole du **prélèvement de foie** impose la mise en place chez le défunt d'une circulation régionale normothermique comme modalité de perfusion *in situ* pour préserver l'organe. Cette technique diminue les très fortes contraintes de délai de ce type de prélèvement et améliore le taux de reprise immédiate de fonction du greffon après la greffe. Pour le **prélèvement de rein**, les centres sont incités à la choisir préférentiellement, compte tenu là aussi des meilleurs taux de reprise immédiate de fonction des greffons et de survie globale. Le bénéfice de cette stratégie est aussi économique.

Sur les **15 centres** qui ont au total signé la convention et sont donc autorisés à pratiquer ce type de prélèvement, 12 ont effectivement débuté l'activité et 11 ont été actifs en 2011. Un centre a été réactivé et deux nouveaux centres ont signé la convention. Pour le prélèvement de foie, trois hôpitaux ont signé un avenant en vue de débiter l'activité, dont un en mars 2011.

Si le nombre de donneurs recensés en 2011 est comparable à celui enregistré en 2010, le taux de donneurs prélevés d'un rein parmi eux et surtout le taux de reins prélevés et greffés sont en baisse sensible ces deux années. Cela reflète les difficultés rencontrées par les équipes pour respecter les délais impartis et évaluer en un temps très court la qualité des reins lors de la prise en charge du donneur. Seulement **66 greffes** rénales ont été réalisées en 2011 (-16 %). L'analyse des résultats des greffes réalisées depuis le début de l'activité en 2006 montre une survie du greffon à un an de 91 %, comparable aux résultats européens publiés récemment. Elle s'avère toutefois un peu moins bonne que celle observée, sur la même période et dans les mêmes centres de greffe, pour les greffes réalisées à partir de donneurs décédés en état de mort encéphalique « optimaux » et reste comparable à la survie après les greffes issues de donneurs « à critères élargis ». Il est probable que l'amélioration des performances techniques de la perfusion et de la conservation des organes permette dans l'avenir d'améliorer les résultats.

Le programme de prélèvement du foie, qui a débuté en 2010, s'est poursuivi avec 6 nouveaux prélèvements ayant abouti à **5 greffes hépatiques**, soit un total de 8 greffes en deux ans, avec un cas de non fonction primaire et de décès du patient après retransplantation.

Afin d'en comprendre les écueils, l'Agence de la biomédecine a réalisé en 2011 un **état des lieux du prélèvement sur donneur décédé après arrêt cardiaque** en France,

auprès des 20 centres qui se sont positionnés pour démarrer cette activité. Les secours pré-hospitaliers sont un maillon crucial au cœur de la chaîne du prélèvement et du don, d'où l'importance des recommandations sur l'abord des proches en intra- et extrahospitalier, publiées début 2012. La diffusion des recommandations sur les indications thérapeutiques de l'assistance circulatoire dans la prise en

charge des patients en arrêt cardiaque réfractaire auprès des secours pré-hospitaliers, la publication des résultats du registre de suivi des malades ayant bénéficié de l'assistance circulatoire à visée thérapeutique ainsi qu'une communication plus large auprès des professionnels devraient permettre un nouvel essor de cette activité.

#### LA GREFFE À PARTIR DE DONNEURS DÉCÉDÉS APRÈS ARRÊT CARDIAQUE

	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Donneurs recensés	1	78	122	108	121	122
Donneurs prélevés	1	39	47	62	62	58
Greffes de rein	1	43	52	70	79	66
Greffes de foie	-	-	-	-	3	5

#### La greffe à partir de donneurs vivants d'organes

Le don d'organe de son vivant concerne essentiellement la greffe de rein et dans une moindre mesure la greffe d'un lobe de foie. La greffe rénale à partir de donneur vivant, qui constitue un complément pertinent à la greffe

rénale à partir de donneur décédé, est encore faible en France (10 % des greffes en 2011) et doit prendre son essor. Pour la greffe hépatique, le risque de complications graves après un don de foie entre adultes est trop élevé et les greffes pédiatriques, résultant de dons de parents à enfants, sont donc privilégiées pour cet organe.

#### ÉVOLUTION DU NOMBRE DE GREFFES À PARTIR DE DONNEURS VIVANTS

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Total des greffes de rein	2 572	2 731	2 912	2 937	2 826	2 892	2 976
Greffes avec donneurs vivants apparentés	197 (7,7 %)	246 (9,0 %)	235 (8,1 %)	221 (7,5 %)	223 (7,9 %)	283 (9,8 %)	301 (10,1 %)
Total des greffes de foie	1 024	1 037	1 061	1 011	1 047	1 092	1 164
Greffes avec donneurs vivants apparentés	49 (4,8 %)	36 (3,5 %)	18 (1,7 %)	10 (1,0 %)	12 (1,1 %)	17 (1,6 %)	14 (1,2 %)



La procédure de don, définie par le code de la santé publique, pose les conditions permettant l'expression libre et éclairée du consentement du donneur. Ce dernier est auditionné par un comité d'experts qui donne, *in fine*, l'autorisation de prélèvement. Le cercle des donneurs et l'ensemble de la procédure sont rappelés en encadré.

**Le développement de la greffe à partir de donneurs vivants est une des priorités de l'Agence, qui l'a placée parmi ses quatre projets stratégiques des années 2011-2013.** Elle s'efforce, par différents moyens, de favoriser ce type de greffe pour les patients et d'en améliorer les conditions de réalisation pour les équipes tout en s'assurant des mesures de protection pour les donneurs. Les axes de sa stratégie et les principales actions poursuivies ou engagées en 2011 sont rapportés plus loin.

#### La loi évolue pour favoriser la greffe à partir de donneurs vivants

Confirmant la volonté du législateur de répondre aux attentes des patients et de leurs familles et de favoriser ce type de greffe, la loi de bioéthique du 7 juillet 2011 **élargit encore le cercle des donneurs et autorise le don croisé d'organes** (articles L1231-1 à L1231-4 du CSP). En effet, restreinte par la loi de 1994 à la famille au premier degré du receveur et, en cas d'urgence, à son conjoint, la possibilité de donner un organe a été étendue une première fois en 2004 à l'ensemble de la parentèle du receveur, y compris toute personne vivant en couple avec lui. La loi de 2011 prend en considération les liens d'amitié en incluant dans le cercle des donneurs toute personne pouvant apporter la preuve d'un lien affectif étroit et stable depuis au moins deux ans avec le receveur.

**Le don croisé** intervient quant à lui en cas d'incompatibilité immunologique entre le receveur et son donneur : il est possible d'y recourir dès lors qu'un autre couple receveur-donneur est dans la même situation et qu'il y a compatibilité en « croisant » les deux couples. Par ailleurs, la loi de bioéthique du 7 juillet 2011 **interdit toute discrimination** du donneur d'organes au regard de l'emprunt de la part des compagnies d'assurance. Elles refusaient en effet de garantir le risque encouru ou appli-

quaient des tarifs fortement majorés, en raison de l'opération chirurgicale subie par le donneur.

La loi prévoit également la remise de deux rapports au gouvernement, l'un sur l'amélioration des conditions de remboursement de l'ensemble des frais engagés par les donneurs vivants d'organes, de tissus et de cellules du corps humain à l'occasion de leur prélèvement, l'autre sur l'amélioration de l'indemnisation des personnes victimes de dommages liés au prélèvement.



## LE DON DU VIVANT : UNE PROCÉDURE STRICTEMENT ENCADRÉE PAR LA LOI

Les parents d'un malade en attente de greffe, son conjoint ou toute personne apportant la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans avec lui, ses frères et sœurs, ses fils ou filles, ses grands-parents, oncles et tantes, cousins germains ou cousines germaines ou encore le conjoint d'un de ses parents peuvent lui faire don du greffon attendu. Depuis la loi de bioéthique du 7 juillet 2011, le donneur peut aussi être toute personne pouvant apporter la preuve d'un lien affectif étroit et stable depuis au moins deux ans avec lui. Le donneur doit être majeur.

La procédure prévue par la loi (articles R1231-1 à R1231-10 du CSP) encadre de façon rigoureuse l'expression du consentement du donneur et l'autorisation de prélèvement :

- l'équipe de greffe effectue tous les examens médicaux nécessaires et explique au donneur potentiel les modalités de l'intervention et ses conséquences ; elle saisit le comité donneur vivant de la région où habite le donneur ;

- le comité donneur vivant reçoit le donneur, s'assure qu'il a bien mesuré les risques et les conséquences du prélèvement et répond à toutes ses questions ;
- le donneur est ensuite entendu par un magistrat du tribunal de grande instance qui s'assure que son consentement est libre et éclairé ;
- le comité donneur vivant prend alors une décision collégiale et délivre, ou non, l'autorisation de prélèvement (lorsque le donneur est le père ou la mère, l'autorisation du comité n'est pas requise).

Neuf comités donneur vivant répartis sur le territoire auditionnent les donneurs potentiels. Chaque comité est composé de cinq membres nommés par arrêté ministériel : trois médecins, une personne qualifiée en sciences humaines et sociales et un psychologue. Le comité a la possibilité de recourir, pour éclairer sa décision, à une expertise extérieure. L'avis de cet expert extérieur reste confidentiel.

Une procédure spécifique est prévue en cas d'urgence vitale.

Le décret n°2005-443 du 10 mai 2005 définissant cette procédure sera modifié prochainement pour prendre en compte le don croisé d'organes.

## Les « comités donneur vivant »

Les comités d'experts, dénommés « comités donneur vivant », sont des instances collégiales dont l'existence et le rôle sont prévus par la loi de bioéthique. Chargés d'auditionner le donneur et de vérifier qu'il est bien informé, ils délivrent l'autorisation de prélèvement. L'Agence de la biomédecine est chargée du secrétariat de ces comités qui sont répartis sur tout le territoire. Elle favorise également les échanges entre eux et avec les équipes de greffe.

En 2011, les comités ont auditionné 346 personnes. Ces donneurs potentiels appartiennent dans leur très grande majorité, à la famille au premier degré du receveur (parents, enfants, frères et sœurs, conjoints). Deux personnes ayant un « lien affectif étroit et stable » avec le receveur ont été auditionnées en application de la nouvelle loi de bioéthique du 7 juillet 2011.

### EN 2011 les comités donneurs vivants ont auditionné 346 donneurs potentiels d'organes :

Parents	100
Conjoints	79
Frères et sœurs	115
Enfants	16
Vie commune > 2 ans	21
Grands-parents, oncles et tantes, cousins	13
Lien affectif étroit et stable	2

3 auditions ont abouti à une décision négative.

Les donneurs potentiels ayant fait l'objet d'une procédure de don du vivant se répartissent, selon les organes, en :

Rein	328
Lobe de foie	18

## Développer la greffe à partir de donneurs vivants : une priorité pour l'Agence

L'engagement de l'Agence en faveur du développement de la greffe à partir de donneurs vivants se poursuit, s'amplifie et se diversifie en 2011 dans le cadre d'un projet stratégique 2011-2013. Elle s'appuie notamment sur l'analyse des résultats d'une enquête menée auprès des équipes médico-chirurgicales de greffe rénale qui a permis de mieux comprendre les mécanismes du faible recours au donneur vivant de rein : les professionnels faisaient état de difficultés de fonctionnement, de freins éthiques et de problèmes de remboursement des donneurs. Elle prend également en compte l'évolution de la loi en faveur du don du vivant.

Elle se déploie autour de différents axes :

- mettre en œuvre le don croisé d'organes qui élargit les possibilités de greffe ;
- faciliter le développement de l'activité dans des sites volontaires ;
- privilégier le don de foie de parent à enfant ;
- améliorer le financement de cette activité et garantir la neutralité financière pour le donneur ;
- suivre l'état de santé des donneurs ;
- communiquer auprès des professionnels et des patients pour faire connaître la greffe rénale à partir de donneurs vivants ;
- améliorer l'interface entre les comités donneur vivant et les équipes de greffe.

Après le vote de la loi autorisant **les dons croisés d'organes**, l'Agence a engagé les travaux de réflexion et d'études préparatoires à leur mise en œuvre. La procédure est en effet complexe et doit être définie précisément, depuis le consentement spécifique à ce type de don jusqu'à la greffe, en passant par les critères d'appariement des paires donneur-receveur. Les outils existants (module Cristal de gestion des donneurs vivants, registre de suivi des donneurs vivants) doivent être modifiés et le décret 2005-443 du 10 mai 2005 réglementant la procédure de don d'organe par une personne vivante révisé.

Parmi les actions destinées à développer cette activité de greffe dans **les sites volontaires**, l'Agence a poursuivi en 2011 son analyse des points de blocage organisationnels identifiés dans le parcours du donneur vivant (la méthode est fondée sur des logigrammes) et la visite des équipes pour dégager les possibilités d'amélioration de l'organisation.

La démarche de l'Agence auprès du ministère chargé de la Santé pour créer un tarif de prestation spécifique de **financement des soins hospitaliers pour le prélèvement rénal chez le donneur vivant** a porté ses fruits en 2011 : le tarif est majoré de 16 % depuis le 1<sup>er</sup> mars 2012, à acte chirurgical comparable, lorsque le prélèvement est effectué chez un donneur vivant. Le tarif précédent était en effet peu propice au développement de l'activité de don :

financé au même niveau que diverses pathologies, il était insuffisamment incitatif et n'offrait pas de visibilité de la prise en charge aux acteurs administratifs et de soins. Ce n'est pas tant la difficulté de la chirurgie, ni la complexité organisationnelle (utilisation simultanée de deux blocs opératoires pour le prélèvement du donneur vivant et la greffe de son receveur), que le signal donné en faveur du développement de cette possibilité supplémentaire de greffe qui a motivé l'obtention de cette valorisation par les pouvoirs publics. Il reste à proposer une tarification plus incitative encore pour le recours à la technique de coelioscopie, moins invasive pour le donneur.

L'Agence s'attache à réduire les difficultés de **remboursement des frais engagés par les donneurs** qui constituent un autre frein à l'activité. Elle suit avec attention l'application, pas encore effective dans tous les services de facturation des établissements de santé, du décret du 24 février 2009 visant à améliorer la prise en charge des frais des donneurs par l'établissement et le remboursement de leurs dépenses. En 2011, elle a également engagé la mise au point d'une procédure de traitement et de suivi des courriers de donneurs.

Pour **suivre l'état de santé des donneurs vivants d'organes**, sans limite dans le temps, l'Agence a mis en place un registre des donneurs vivants d'organes (initié au 1<sup>er</sup> mai 2004). Les informations post-opératoires et de suivi annuel transmises par les équipes de greffe permettent à l'Agence d'évaluer le risque encouru par les donneurs en analysant chaque année les conséquences du prélèvement sur leur santé (complications liées à l'acte chirurgical et fonction de l'organe après le prélèvement). L'exhaustivité des données conditionnant la fiabilité statistique des résultats, l'Agence s'attache à réduire, par des relances régulières, le taux de donneurs que les équipes de greffe ont perdu de vue car ils sont en bonne santé et ne résident pas toujours à proximité. En date du 1<sup>er</sup> juillet 2011, 93 % des donneurs étaient suivis par les équipes de greffe, soit 1 730 sur les 1 866 prélevés depuis le 1<sup>er</sup> mai 2004. Ce registre sera amené à évoluer pour intégrer le don croisé.

L'Agence a lancé en 2010, en partenariat avec une équipe d'épidémiologie de l'Inserm une étude prospective sur **la qualité de vie du donneur vivant de rein (QVDV-R)**. La cohorte étudiée inclut 300 donneurs ayant donné un rein entre le 1<sup>er</sup> octobre 2009 et le 1<sup>er</sup> novembre 2011 et compte trois évaluations du donneur (avant le don puis 3 mois et 12 mois après le prélèvement) et une évaluation du receveur à 12 mois. L'objectif est de mieux appréhender les conséquences du don sur la qualité de vie du donneur en prenant en compte les aspects psychologiques, socioprofessionnels, financiers et médicaux. Une analyse rétrospective de la qualité de vie des donneurs réalisée en collaboration avec le CHU de Nancy complète cette étude au long cours. Rendus publics à l'occasion des Journées de l'Agence de la biomédecine en mai 2011, ses résultats



montrent que l'état de santé des donneurs est meilleur que celui de la population générale, ce qui s'explique aisément par la sélection médicale très rigoureuse dont ils sont l'objet, et que 98 % d'entre eux seraient prêts à refaire leur geste.

Déployé en 2011, le **plan de communication** de l'Agence à destination des néphrologues et du monde hospitalier en général sera poursuivi en 2012. Il s'agit, pour lever les freins vis-à-vis de la greffe rénale à partir

de donneur vivant, souvent mal connue et mal perçue au sein de l'hôpital, de lui donner plus de visibilité et de mettre en valeur ses bons résultats associés à un faible risque pour le donneur tout en soutenant le développement de l'activité des équipes. Le dispositif de ce plan de communication est diversifié : affiches, témoignages sur Internet, courriers et brochures d'information diffusés à l'hôpital et dans les centres de dialyse, encarts d'information dans les revues professionnelles et sur les sites des sociétés savantes...



## 2.1.5 AMÉLIORER L'ÉQUITÉ D'ACCÈS À LA GREFFE D'ORGANES

À l'initiative de l'Agence de la biomédecine, la politique d'inscription en liste d'attente et les pratiques d'allocation des greffons sont en constante évolution pour améliorer l'efficacité de la répartition des organes et pour réduire les inégalités d'accès à la greffe entre les malades. L'Agence de la biomédecine analyse

la répartition des greffons et son impact sur la liste d'attente pour ensuite déterminer, en concertation avec les professionnels de la greffe, les évolutions nécessaires des règles de répartition des greffons.

Afin de susciter le cas échéant des mesures correctrices, l'Agence étudie aussi les difficultés spécifiques d'accès à la greffe de certains patients comme les patients immunisés, les patients de groupe sanguin B ou les ressortissants des départements ou territoires d'outre-mer. Elle formule des propositions et évalue les dispositifs mis en place.

### LA GREFFE D'ORGANES EN 2011

	Malades restant en attente de greffe au 1 <sup>er</sup> janvier	Nouveaux malades inscrits en attente de greffe dans l'année	Malades greffés (a)	Malades décédés en attente de greffe	Malades sortis de liste d'attente (b)	Porteurs d'un greffon fonctionnel le 31 décembre (c)
<b>Cœur</b>	284	514	398	60	38	4 086
<b>Poumon</b>	164	325	312	17	15	1 253
<b>Cœur-poumons</b>	21	18	12	3	4	186
<b>Foie</b>	932	1 530	1 164 (14)	135	222	10 381
<b>Rein</b>	8 436	3 884	2 976 (302)	-	202	32 362
<b>Pancréas</b>	148	92	73	-	18	783
<b>Intestin</b>	12	11	10	1	0	36
<b>Total</b>	9 997	6 374	4 945 (316)	216	499	49 087

(a) Entre parenthèses : le nombre de malades greffés à partir d'un donneur vivant. Il est inclus dans le total des malades greffés indiqué. Par le pancréas, les greffes d'îlots de Langerhans ne sont pas comptées.  
 (b) Hormis la greffe ou le décès, les malades sortent de liste d'attente lorsqu'une aggravation de leur maladie ou des complications médicales rendent la greffe incompatible avec leur état. Dans une moindre mesure, les patients peuvent sortir de la liste d'attente lorsque leur maladie est en amélioration et ne justifie plus le recours à la greffe ou lorsqu'ils en décident pour des raisons personnelles.  
 (c) Nombre estimé (certains malades dont la greffe est ancienne étant perdus de vue). Le total s'exprime en nombre de greffons fonctionnels et non de personnes du fait des greffes multiples dont un rein ou un pancréas peut n'être plus fonctionnel (traitement de suppléance).

### LA GREFFE PÉDIATRIQUE EN 2011

	Nouveaux malades inscrits sur liste d'attente	Malades greffés selon l'âge à la greffe	
		moins de 18 ans	plus de 18 ans
<b>Cœur</b>	44	43	1
<b>Poumon</b>	8	8	0
<b>Cœur-poumons</b>	4	3	1
<b>Foie</b>	88	87	1
<b>Rein</b>	103	98	5

## La greffe cardiaque

Les principaux travaux menés par l'Agence de la biomédecine en 2011, et qui se poursuivront en 2012, portent sur l'efficacité du prélèvement des greffons cardiaques chez les donneurs décédés en mort encéphalique, les déterminants des résultats de la greffe cardiaque ainsi que l'accès à la greffe cardiaque et, en amont, à la liste d'attente. Ils sont réalisés en partenariat avec une société savante et des instituts de recherche.

Une enquête visant à évaluer l'impact d'une coronarographie systématique sur l'efficacité du prélèvement cardiaque chez les donneurs à risque cardiovasculaire intermédiaire ou élevé débutera en mars 2012. Il s'agit d'une enquête nationale prospective comparant les centres pratiquant une coronarographie systématique aux donneurs à risque à ceux pratiquant cette exploration à la demande et en fonction de sa disponibilité. La période d'inclusion prévue durant une année, les premiers résultats sont attendus en juin 2013 et les résultats complets avec un suivi d'un an après la greffe fin 2014.

L'Agence a établi un partenariat avec la Société francophone de transplantation (SFT) pour un projet d'étude de l'impact des facteurs de risque cardiovasculaire et non cardiovasculaire sur la survie après greffe. Coordonnée par la SFT avec le soutien méthodologique et financier de l'Agence, cette étude vise à mettre en évidence les facteurs de risque d'échec de la greffe non saisis dans la base de données de l'Agence (Cristal) dans la perspective de l'élaboration d'un score de perte du greffon. Par ailleurs, l'Agence a lancé en 2010 une étude prospective dans l'objectif de déterminer la faisabilité du calcul du bénéfice individuel de la greffe cardiaque ainsi que sa place dans la répartition des greffons. Ses résultats seront disponibles en 2014.

Enfin, l'Agence projette de constituer une cohorte d'insuffisants cardiaques aigus systoliques de moins de 71 ans issus de quatre régions françaises couplée à la cohorte lorraine EPICAL 2 (Épidémiologie de l'insuffisance cardiaque avancée en Lorraine). Les objectifs sont de décrire le devenir des malades et ses déterminants, leur parcours de soins, les besoins en termes de greffe et d'assistance circulatoire mécanique et d'étudier les déterminants de l'accès à la liste d'attente et à la greffe dans les cinq régions.

### ÉVOLUTION DE LA LISTE D'ATTENTE ET DEVENIR DES CANDIDATS EN GREFFE CARDIAQUE

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>Liste d'attente</b>						
Malades restant en attente au 1 <sup>er</sup> janvier	240	268	298	304	284	302
Nouveaux inscrits dans l'année	508	508	485	462	514	
Décédés dans l'année	72	66	72	76	60	
Sortis de la liste d'attente	42	52	48	51	38	
<i>dont sortis pour aggravation de la maladie</i>	8	18	12	14	14	
<b>Greffes</b>	366	360	359	356	398	
Greffes par million d'habitants	5,8	5,7	5,6	5,5	6,1	

L'année 2011 a été marquée par une augmentation du nombre de greffes réalisées (+12 %), particulièrement importante dans la population pédiatrique (+64 %)

associée à une augmentation du nombre de nouveaux inscrits en liste d'attente (+11 %). Le nombre de décès sur la liste d'attente a diminué (-21 %).



## La greffe pulmonaire et cardio-pulmonaire

L'activité de greffe pulmonaire a nettement augmenté en 2011 (+28 %), ce qui s'explique pour l'essentiel par une politique volontariste de proposition aux équipes des greffons de donneurs « à critères élargis ». Ainsi leur proportion pour la période janvier-septembre est passée de 40 % en 2009 à 58 % en 2011. Le nombre de donneurs à critères élargis prélevés dans le même temps a augmenté mais dans une moindre proportion. Ces évolutions donnent lieu à des mises au point et à des ajustements réguliers au sein du groupe de travail « thorax » qui réunit les professionnels tous les semestres.

Cette diffusion des propositions de greffons pulmonaires

issus de donneurs à critères élargis se produit alors que l'évaluation de la place des machines à perfusion susceptibles de permettre une évaluation et une réhabilitation *ex vivo* des greffons s'étend. L'étude menée par 2 centres franciliens sur la réhabilitation des greffons pulmonaires à critères élargis refusés par les équipes est en avance sur son calendrier et laisse espérer des résultats positifs en termes d'extension d'utilisation des greffons pour des résultats après greffe identiques. D'autres études avec d'autres machines et d'autres liquides de perfusion doivent être initiées en 2012, par d'autres centres.

Alors que le nombre de malades en liste d'attente a diminué de 12 % entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 1<sup>er</sup> janvier 2012, se pose la question des besoins en termes de greffe et de

l'accès à la liste d'attente de greffe pulmonaire. Les outils permettant de connaître l'épidémiologie de l'insuffisance respiratoire varient d'une indication à l'autre. Ils sont très complets pour la mucoviscidose, avec un dépistage néonatal systématique, un suivi organisé pour l'essentiel dans les centres de ressource et de compétence de la mucoviscidose et l'existence du registre français de la mucoviscidose. À l'opposé, la connaissance de l'épidémiologie et du parcours

de soins des malades atteints de bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO) et d'emphysème souffre de la dispersion des acteurs et de l'absence de base de données nationale. L'Agence souhaite mener une réflexion en collaboration avec les professionnels experts dans le domaine sur l'utilisation de systèmes d'information existants et sur la possibilité de mettre en place des outils nouveaux dans le cadre de la constitution d'une cohorte.



## ÉVOLUTION DE LA LISTE D'ATTENTE ET DEVENIR DES CANDIDATS EN GREFFE PULMONAIRE ET CARDIOPULMONAIRE

POUMON	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>Liste d'attente</b>						
Malades restant en attente au 1 <sup>er</sup> janvier	131	139	173	178	164	145
Nouveaux inscrits dans l'année	256	277	275	271	325	
Décédés dans l'année	32	30	28	21	17	
Sortis de la liste d'attente	13	17	11	20	15	
<i>dont sortis pour aggravation de la maladie</i>	4	9	4	12	7	
<b>Greffes</b>	203	196	231	244	312	
Greffes par million d'habitants	3,2	3,1	3,6	3,8	4,8	
<b>CŒUR-POUMONS</b>						
<b>Liste d'attente</b>						
Malades restant en attente au 1 <sup>er</sup> janvier	35	30	35	26	21	20
Nouveaux inscrits dans l'année	30	45	25	24	18	
Décédés dans l'année	12	15	10	5	3	
Sortis de la liste d'attente	3	6	3	5	4	
<i>dont sortis pour aggravation de la maladie</i>	1	2	1	1	0	
<b>Greffes</b>	20	19	21	19	12	
Greffes par million d'habitants	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	

Avec 312 greffes pour 325 nouveaux inscrits, l'activité de greffe pulmonaire est sur le point de couvrir la demande. Le nombre de décès en liste d'attente a continué de diminuer. Les indications et le nombre de greffes

pulmonaires réalisées dans la population pédiatrique continuent de baisser (10 greffes). Par ailleurs, le nombre de nouveaux inscrits en liste d'attente et le nombre de greffes du bloc cœur-poumons diminuent.

## La greffe hépatique

L'attribution des greffons hépatiques s'effectue selon un score depuis mars 2007. Intervenant en complément des priorités de super-urgence, le score prend en compte à la fois des logiques d'accès à la greffe adaptées à la maladie initiale (indicateur MELD pour les cirrhoses, complété de la prise en compte de la durée d'attente pour les autres maladies) et les aspects logistiques (distance entre les lieux de prélèvement et de greffe). Une composante « expert » (elle implique le recours au collège d'experts en greffe hépatique) a été ajoutée au score en juillet 2007 pour répondre à des situations cliniques particulières dans lesquelles le score n'octroyait pas suffisamment de points pour accéder à la greffe dans le temps imparti par la gravité de la maladie.

S'il n'y a pas de malade prioritaire dans le cadre des

super-urgences, tout greffon hépatique prélevé sur le territoire national est proposé au malade ayant le score le plus élevé en France.

Le score foie est régulièrement évalué afin de mesurer son efficacité. En concertation avec les équipes de greffe hépatique, ses différents paramètres sont adaptés ou modulés en fonction des résultats.

L'indicateur MELD (*Mayo End Stage Liver Disease*) permet d'identifier à la fois les malades les plus exposés au risque de décès en attente de greffe de foie et les malades dont l'état ne justifie pas encore de prendre le risque lié au geste chirurgical majeur et à l'immunosuppression que représente la greffe de foie.



Des ajustements des paramètres du score foie ont été réalisés en 2011 dans le but d'accélérer l'accès à la greffe pour les malades présentant une tumeur évoluée sans cirrhose décompensée et de mieux prendre en compte le risque de décès en liste d'attente selon la valeur du MELD quelle que soit l'indication de greffe. Ces ajustements ont permis une compétition plus juste entre les différentes indications de greffe.

Un **modèle de score géographique « isochrone »** (tenant compte des distances *horaires* entre les centres de prélèvement et de greffe) **et gravitaire** a été mis en place en février 2011 (version V4). Il remplace la priorité locale qui était donnée, à moins qu'un malade ne soit prioritaire à l'échelon national, aux malades d'une équipe de greffe lorsqu'elle réalisait un prélèvement hépatique sur son propre réseau de prélèvement (prélèvement local). Dorénavant, plus la gravité d'un malade en attente est estimée sévère par le score, plus son « aire géographique d'influence » pour la proposition de greffons est large.

Ce nouveau score foie comprend par ailleurs une modélisation différente de l'accès à la greffe pour les patients présentant un carcinome hépatocellulaire (CHC), qui deviendra ainsi progressivement indépendant du MELD. La gravité de ces patients est en effet en majorité liée à la progression tumorale plutôt qu'à l'insuffisance hépatocellulaire, en attendant des paramètres plus discriminants que la durée d'attente.

Le bilan intermédiaire, réalisé 7 mois après la mise en place du modèle gravitaire, est plutôt positif. L'analyse révèle que les greffes « prématurées » (pour cirrhose isolée, c'est-à-dire sans cancer, à un stade où le risque de

décès lié à la maladie est inférieur au risque de décès lié à la greffe) ont quasiment disparu, que les malades atteints d'un carcinome hépatocellulaire « longs attendus » (c'est-à-dire inscrits en liste d'attente depuis plus de 12 mois voire plus de 2 ans) ont eu un meilleur accès à la greffe et que le taux de décès en attente ou de sortie de liste pour aggravation de la maladie baisse (de 8,9 % à 7,3 %).

L'identification de variables objectives de progression tumorale d'une part et de récurrence du carcinome hépatocellulaire après la greffe d'autre part, intégrées à terme dans le calcul du score, permettrait d'accélérer l'accès à la greffe des patients présentant un risque élevé de sortie de liste pour progression tumorale, de temporiser pour ceux mis en rémission grâce aux traitements d'attente (chirurgie, chimioembolisation...) et d'identifier les malades à haut risque de récurrence après la greffe. Le groupe technique « score foie » augmenté d'experts mandatés par les sociétés savantes concernées a élaboré un arbre décisionnel pour mieux définir les critères d'inscription et d'évolution en liste d'attente. L'application des consignes de cet arbre décisionnel repose principalement sur l'adhésion des équipes, qui doivent d'une part renseigner les caractéristiques morphologiques tumorales et le projet thérapeutique pendant la phase d'attente et d'autre part mettre des malades en contre-indication provisoire pour rémission. Elle fera l'objet d'une évaluation périodique. Cette démarche devrait permettre, comme cela a été le cas de l'indicateur MELD pour les cirrhoses, de greffer plus de patients « juste à temps ».

## ÉVOLUTION DE LA LISTE D'ATTENTE ET DEVENIR DES CANDIDATS EN GREFFE HÉPATIQUE

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>Liste d'attente</b>						
Malades restant en attente au 1 <sup>er</sup> janvier	540	574	669	806	932	941
Nouveaux inscrits dans l'année	1 346	1 372	1 466	1 580	1 530	
Décédés dans l'année	116	107	136	170	135	
% de décès parmi les inscrits*	6,2 %	5,5 %	6,4 %	7,1 %	5,5 %	
Sortis de la liste d'attente	135	159	146	192	222	
<i>dont sortis pour aggravation de la maladie</i>	51	85	81	112	105	
<b>Greffes</b>	1 061	1 011	1 047	1 092	1 164	
<i>dont greffes avec donneur vivant</i>	18	10	12	17	14	
<i>dont greffes avec donneur décédé après arrêt cardiaque</i>				3	5	
<b>Greffes par million d'habitants</b>	16,8	15,9	16,4	16,9	17,9	

\* receveurs en attente au 1<sup>er</sup> janvier + nouveaux inscrits dans l'année

L'activité de greffe hépatique poursuit sa progression pour la troisième année consécutive avec 1 164 greffes en 2011 contre 1 011 en 2008 (+15 % en 4 ans) grâce à l'amélioration du taux de prélèvement en 2011 (+6 %) ainsi qu'au maintien de l'efficacité

du prélèvement hépatique au taux atteint en 2010 (supérieur à 75 %). Ce taux de donneurs prélevés du foie parmi les donneurs prélevés d'au moins un organe avait en effet baissé progressivement jusqu'à 67,2 % en 2008.

## La greffe rénale

Pour mémoire, le « **score rein** », appliqué depuis 2004 en Île-de-France et généralisé en 2007 à l'ensemble de la France, prend en compte pour chaque patient l'ancienneté d'inscription sur la liste nationale d'attente, la difficulté d'accès à la greffe, la qualité de l'appariement en âge et en HLA entre donneurs et receveurs et la distance entre les sites de prélèvement et de greffe. Ce système de répartition intervient après application des priorités éventuelles. Un des reins est attribué à un receveur de l'équipe locale déterminé par application du score à la liste des patients de cette équipe (avec possibilité de dérogation à justifier), l'autre est attribué, sans dérogation possible, au receveur ayant le score le plus élevé sur l'ensemble de la zone interrégionale de prélèvement et de répartition (ZIPR).

L'introduction des scores a permis de converger vers des pratiques plus homogènes, de définir des critères d'évaluation de la répartition des greffons (équité, efficacité) et d'améliorer l'appariement en âge entre donneur et

receveur. Il est nécessaire de les réévaluer et de les améliorer régulièrement.

C'est ainsi que la durée de dialyse a été intégrée au score en 2010 et le paramètre d'appariement HLA modifié. Un score pédiatrique national établi avec les équipes de greffes rénales pédiatriques est en application depuis juillet 2010.

En 2012, les critères d'appariement en âge seront réajustés dans certaines régions et des modifications visant à améliorer l'accès à la greffe des jeunes adultes seront étudiées.

Par ailleurs, pour réduire l'inégalité d'accès à la greffe des malades du groupe sanguin B, qui attendent plus longtemps un greffon, avec un écart plus important dans certaines régions, une attribution nationale avec un score spécifique appliqué au deuxième rein pour les receveurs du groupe sanguin B en attente de greffe est envisagée.

Devant l'augmentation du nombre de donneurs âgés, considérés comme des donneurs à critères élargis, une utilisation plus large des machines à perfuser est proposée par l'Agence de la biomédecine (voir page 26).

### ÉVOLUTION DE LA LISTE D'ATTENTE ET DEVENIR DES CANDIDATS EN GREFFE RÉNALE

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>Liste d'attente</b>						
Malades restant en attente au 1 <sup>er</sup> janvier	6 157	6 481	6 869	7 585	8 436	8 942
Nouveaux inscrits dans l'année	3 546	3 726	3 898	4 132	3 884	
Décédés dans l'année	152	218	206	212	200	
Sortis de la liste d'attente	158	183	150	177	202	
<b>Greffes</b>	2 912	2 937	2 826	2 892	2 976	
<i>dont greffes avec donneur vivant</i>	236	222	223	283	302	
<i>dont greffes avec donneur décédé après arrêt cardiaque</i>	43	52	70	79	65	
Greffes par million d'habitants	46,1	46,2	44,2	44,7	45,7	

La greffe de rein est quantitativement la plus importante. Après un recul en 2009, cette activité de greffe qui augmentait continûment d'année en année a repris sa progression avec 2 976 greffes réalisées en 2011 (+ 2,9 %), grâce notamment à l'augmentation du nombre de greffes réalisées à partir de donneurs vivants (+6,7 %, 302 greffes).

Pour autant, le nombre de patients en attente continue d'augmenter : le total des candidats (patients restant en attente au 1<sup>er</sup> janvier et nouveaux inscrits) atteint 12 320 en 2011 (+33 % en 5 ans et +5 % en 2011). Pour la première fois cependant, on observe une baisse du nombre des nouveaux inscrits dans l'année (-6 %).





## LA DURÉE D'ISCHÉMIE, UN ENJEU IMPORTANT

L'arrêt de la circulation du sang dans un organe, ou ischémie, entraîne une destruction plus ou moins importante de ses cellules et l'altération de ses fonctions. La durée d'ischémie étant un des principaux facteurs prédictifs de la survie des greffons, il est crucial de la réduire le plus possible lors du prélèvement pour améliorer l'efficacité de la greffe.

Le temps d'ischémie froide est le délai entre le clampage de l'artère de l'organe considéré et le déclampage de cette même artère après la réalisation des anastomoses chez le receveur de l'organe. Cette ischémie est dite froide car, durant ce laps de temps, le greffon est placé en hypothermie dans un conteneur isotherme pour diminuer les conséquences de l'absence de perfusion de l'organe par du sang oxygéné. La durée d'ischémie froide tolérable varie selon l'organe : moins de 4 heures

pour le cœur ou les poumons, elle peut aller jusqu'à 20 heures pour une greffe de rein optimale.

Le greffon est en **ischémie chaude** lorsqu'il n'est plus perfusé du fait d'un arrêt cardiaque ou du clampage de l'artère irriguant, sans mise en hypothermie consécutive. Les conséquences de l'interruption de la perfusion de l'organe par du sang oxygéné en l'absence d'hypothermie sont beaucoup plus graves et les dommages souvent irréversibles au-delà de 30 minutes. Chez un donneur décédé après arrêt cardiaque, ce délai peut être porté à 150 minutes au maximum lorsqu'une perfusion de faible débit est maintenue par un massage cardiaque efficace.

L'expérience a montré qu'il est possible de réduire la durée d'ischémie d'au moins 30 % par des auto-évaluations de toutes les étapes du processus de prélèvement. L'Agence propose aux équipes un soutien méthodologique et logistique pour les réaliser.

## La greffe pancréatique

La greffe combinée de rein-pancréas est considérée comme le meilleur traitement de l'insuffisance rénale préterminale chez les diabétiques de type I.

**Les règles de répartition** des greffons pancréatiques ont été modifiées en janvier 2011 avec l'orientation préférentielle des greffons vers les receveurs attendant un pancréas entier ou vers l'isolement d'îlots de Langerhans, en fonction de l'âge et de l'éventualité d'une surcharge pondérale. En effet, les îlots peuvent être isolés à partir de pancréas à critères plus larges que la greffe de pancréas entier.

De plus, la catégorie des malades prioritaires pour laquelle le rein suit le pancréas (greffe combinée de rein-pancréas) a été élargie aux patients en attente d'une première greffe, âgés de moins de 55 ans (au lieu

de 47 ans) et en acceptant une faible immunisation (au lieu d'une absence d'immunisation).

Malgré ces aménagements, une diminution nette de l'activité est enregistrée en 2011. Soixante-treize greffes de pancréas entier ont été réalisées en 2011, associées à une greffe de rein dans 67 cas (89 %). Le nombre de greffes, stable depuis 5 ans, chute ainsi de 23 %. Le nombre de malades inscrits sur la liste d'attente baisse également (-21 %) alors que le nombre de diabétiques de type I en attente d'une greffe de rein seul augmente. Le nombre restreint de donneurs de pancréas et les difficultés techniques du prélèvement et de la greffe de pancréas expliquent probablement cette situation. Il est cependant nécessaire de relancer cette activité pour répondre aux besoins des patients en attente.

### ÉVOLUTION DE LA LISTE D'ATTENTE ET DEVENIR DES CANDIDATS EN GREFFE PANCRÉATIQUE

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>Liste d'attente</b>						
Malades restant en attente au 1 <sup>er</sup> janvier	171	150	154	159	148	144
Nouveaux inscrits dans l'année	105	116	125	119	92	
Décédés dans l'année	7	6	7	9	5	
Sortis de la liste d'attente	20	22	24	25	18	
<b>Greffes*</b>						
Greffes par million d'habitants	1,6	1,3	1,4	1,5	1,1	

\* hors îlots de Langerhans

La greffe d'îlots de Langerhans isolés à partir de pancréas prélevés est encadrée en France par trois protocoles de recherche clinique. Les résultats à long terme de ces protocoles permettront de mieux préciser la place de la greffe d'îlots dans le traitement du diabète. Au 1<sup>er</sup> janvier 2011, 29 malades étaient en attente d'une greffe d'îlots, 16 malades ont été inscrits pendant

l'année et 12 malades ont bénéficié d'au moins une injection d'îlots de Langerhans pendant l'année. Le recensement, le prélèvement et l'acheminement des pancréas destinés à l'isolement d'îlots doivent être améliorés pour préserver cette voie de recherche indispensable. À l'avenir, cette activité de thérapie cellulaire pourrait entrer dans la pratique de routine.

## La greffe intestinale

La greffe intestinale est envisagée chez un malade porteur d'une insuffisance intestinale terminale d'origine anatomique ou fonctionnelle (anomalie de fonction de la paroi intestinale). Les causes anatomiques peuvent être

congénitales, comme l'atrésie intestinale touchant les enfants, ou acquises, comme dans les résections intestinales. Cette indication de greffe est exceptionnelle et concerne des receveurs pédiatriques dans la majorité des cas : 8 sur les 10 greffes réalisées en 2011.

### ÉVOLUTION DE LA LISTE D'ATTENTE ET DEVENIR DES CANDIDATS EN GREFFE INTESTINALE

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>Liste d'attente</b>						
Malades restant en attente au 1 <sup>er</sup> janvier	13	20	26	21	12	12
Nouveaux inscrits dans l'année	14	20	7	7	11	
Décédés dans l'année	1	1	2	3	1	
Sortis de la liste d'attente	0	0	3	4	0	
<b>Greffes</b>	6	13	7	9	10	

## Les patients immunisés

L'immunisation des patients est au cœur de la problématique de la greffe rénale et dans une moindre mesure de la greffe thoracique : elle est responsable de difficultés particulières de choix d'un donneur compatible, allonge les durées d'attente et expose à un risque de rejet du greffon plus élevé. Les patients en attente d'une greffe se sont immunisés à la suite d'une grossesse, d'une transfusion ou d'une greffe antérieure.

Pour répondre à ces difficultés, des recommandations pour le suivi immunologique des patients greffés ou en attente de greffe d'organe ont été élaborées progressivement à partir de 2005. Elles ont fait l'objet d'une actualisation complète en 2010 et sont disponibles sur le site Internet de l'Agence de la biomédecine.

### Accès à la greffe des patients immunisés

Depuis juillet 2009, le taux de greffons incompatibles (TGI), nouvelle mesure de la difficulté d'accès à la greffe des patients hyperimmunisés, leur ouvre un accès à la priorité nationale et au « programme antigènes permis » (programme HAP), qui avait quant à lui été mis en place en avril 2005. Le programme HAP a pour but d'améliorer l'accès à la greffe des patients hyperimmunisés et la survie des greffons. Il donne une priorité nationale à des patients hyperimmunisés répondant à des conditions

d'incompatibilité HLA.

En 2011, 259 patients ont pu être greffés grâce au programme HAP, contre 296 en 2010. Cette évolution est le fruit des mesures correctives à ce programme, devenu source de déséquilibres. En effet, l'introduction du TGI avait entraîné, hormis les effets bénéfiques qui en étaient attendus (augmentation importante du nombre de patients hyperimmunisés bénéficiant de la priorité nationale, baisse significative du recours au collège d'experts et plus grande équité entre les patients), une hausse excessive du nombre de greffes réalisées via le programme HAP, outrepassant le but d'amélioration de l'accès à la greffe.

Dans un contexte d'accès à la greffe de plus en plus difficile pour les jeunes receveurs, **le nouveau programme HAP mis en place en 2011** impose un appareillage d'âges pour les receveurs de plus de 54 ans et, pour améliorer la survie des greffons, un meilleur niveau de compatibilité HLA entre donneur et receveur. Enfin, le greffon doit être adressé dans les plus brefs délais à l'équipe de greffe, mais seulement après réception du résultat négatif du crossmatch et confirmation du choix du receveur par l'équipe.

L'Agence s'oriente pour l'année 2012 vers une **réflexion nationale sur les protocoles de désensibilisation**.



Cette stratégie thérapeutique fait l'objet de deux protocoles de recherche clinique. Elle consiste à tenter de faire disparaître de manière durable le plus possible d'anticorps anti-HLA présents dans les sérums des malades et dirigés contre les donneurs potentiels. Ces traitements de désensibilisation ne pouvant pas être administrés sur de longues périodes, il est important de pouvoir proposer un greffon aux patients entrant dans ces protocoles de recherche dans un délai de quelques mois après le début du traitement. Cela nécessite le recours à une priorité régionale. Les conditions d'accès à cette priorité sont en cours de définition.

Enfin, pour faciliter le travail considérable des laboratoires HLA alors que la cohorte des malades immunisés augmente et que l'intérêt du suivi de ces anticorps est démontré dans la survenue de rejets après la greffe, un important chantier d'échanges de données informatisées a débuté en 2011. Il est prévu d'expérimenter ce système début 2012 entre le laboratoire HLA de la région Île-de-France et l'Agence (logiciel Cristal Immuno exclusivement réservé aux laboratoires HLA pour la mise à jour des données relatives à l'histocompatibilité) avant de le proposer aux autres laboratoires.

### 2.1.6 ALLOGREFFE DE TISSUS COMPOSITES

L'Agence de la biomédecine est très impliquée dans la préparation, la réalisation et le suivi des greffes de tissus composites vascularisés pour lesquelles la France est en position de pointe. Elle veille aux conditions médicales, psychologiques et éthiques de ces greffes qui obéissent aux définitions et impératifs s'appliquant au prélèvement et à la greffe d'organes.

L'Agence assure le suivi des dossiers d'autorisation des greffes de tissus composites vascularisés qui s'inscrivent dans des essais de recherche clinique qui doivent être autorisés par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (l'ANSM s'est substituée à l'Afssaps le 1<sup>er</sup> mai 2012) après avis de l'Agence de la biomédecine. Elle informe et mobilise les coordinations hospitalières de prélèvement impliquées dans le prélèvement de ces tissus. Elle a élaboré avec les équipes de greffe les fiches opérationnelles d'information et de prélèvement qui leur sont destinées et défini les règles de répartition de ces tissus en prévision d'une progression de ces greffes.

Le protocole de recherche clinique encadrant **les greffes d'avant-bras** réalisées par l'équipe des Hospices civils de Lyon, qui a pris fin en 2009, a obtenu une prolongation de son autorisation. Dans l'intervalle, l'Agence s'attache à définir les conditions médico-économiques d'exercice de ces allogreffes afin qu'elles soient

autorisées et financées en routine. Cette activité très spécialisée et rare a pu bénéficier jusqu'en 2011 d'un financement par une enveloppe spécifique dite de « recours exceptionnel » accordée par la DGOS. D'autres essais cliniques devraient faire l'objet d'une demande d'autorisation en 2012 sur une population très ciblée de patients porteurs de séquelles graves de brûlures.

Toutes **les greffes de face** ont été réalisées par les équipes des CHU d'Amiens (en partenariat avec l'équipe de l'hôpital Édouard Herriot des Hospices civils de Lyon) et de l'hôpital Henri Mondor de l'Assistance publique - Hôpitaux de Paris à Créteil. Sur les 18 greffes de face réalisées dans le monde, 9 l'ont été en France, dont 2 en 2011.

#### HISTORIQUE DES GREFFES DE TISSUS COMPOSITES EN FRANCE (31 décembre 2011)

Avant-bras (mains)	23 septembre 1998	Lyon
	13 janvier 2000	Lyon
	30 avril 2003	Lyon
	19 février 2007	Lyon
	4 juillet 2008	Lyon
	11 juillet 2009	Lyon
Face	27 novembre 2005	Amiens
	21 janvier 2007	Créteil
	27 mars 2009	Créteil
	19 août 2009	Créteil
	27 novembre 2009	Amiens
	27 juin 2010	Créteil
	12 avril 2011	Créteil
	16 avril 2011	Créteil
Face et deux avant-bras	5 avril 2009	Créteil

### 2.1.7 GREFFE DE TISSUS

L'Agence de la biomédecine est responsable de l'élaboration de la stratégie de développement de la greffe de tissus, de la promotion des activités de don et de prélèvement de tissus ainsi que du suivi des activités de préparation, conservation et cession de tissus par les banques de tissus compétentes.

Sa mission d'expertise sur les tissus consiste notamment à :

- participer au développement de la qualité et de la sécurité des pratiques et animer le groupe de travail des banques de tissus ;
- contribuer à l'activité réglementaire en s'appuyant sur les propositions et les attentes des professionnels de santé ;
- évaluer les activités médicales et veiller à l'adéquation entre l'activité de transformation et de conservation des tissus dans les banques et les besoins des malades en France ;



- favoriser les prélèvements de tissus ;
- gérer la liste nationale des malades en attente de greffe de cornées.

L'Agence a initié en 2009 **un diagnostic approfondi du prélèvement et des besoins de tissus en France**. Il repose sur un état des lieux, tissu par tissu et région par région, qui croise les informations recueillies auprès des coordinations hospitalières de prélèvement, des banques de tissus et des greffeurs, ainsi que les données disponibles par ailleurs comme le PMSI.

À la suite de l'enquête auprès des coordinations hospitalières, premier volet de ce diagnostic, l'Agence a mené en 2010 une enquête auprès des banques de tissus. Elle a permis d'affiner leur bilan annuel d'activité, et notamment d'évaluer les causes d'élimination des tissus, et d'analyser les flux des tissus sur le territoire (des lieux de prélèvement aux banques, entre les banques et des banques aux services de greffe). Elle a également montré la nécessité de mettre en place des groupes techniques de travail, tissu par tissu, afin d'aborder les sujets spécifiques à chaque domaine.

Le troisième volet de ce diagnostic, l'enquête auprès des équipes de greffe, est intégré au **projet stratégique 2011-2013** relatif au donneur décédé d'organes et de tissus. Préparée en 2011, cette enquête s'oriente sur les besoins en peau. Elle vise à la fois les sociétés savantes, les prescripteurs et les données PMSI des actes codés et aboutira à des résultats courant 2012.

L'Agence accompagne les dossiers de **délégation de compétence** des médecins vers le personnel paramédical pour le prélèvement de cornée et de peau, dossiers qui sont soumis par les hôpitaux aux ARS. Elle a participé avec la Haute autorité de santé à la préparation d'un protocole national commun pour cette coopération entre professionnels de santé qui sera mis à disposition de toutes les ARS.

Pour améliorer la cohérence des décisions tout en maintenant l'indépendance des activités de prélèvement, préparation, conservation et délivrance, et de greffe, l'Agence s'attache à se rapprocher des autres autorités compétentes en matière de tissus : l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (qui s'est substituée à l'Afssaps le 1<sup>er</sup> mai 2012) qui autorise les activités de préparation et de délivrance des tissus et la Haute autorité de santé qui délivre des avis sur les tarifs de cession des tissus.

Parallèlement, l'Agence de la biomédecine fait progressivement évoluer ses outils informatiques de mesure de l'activité, en concertation avec les banques de tissus, les équipes de coordination et les équipes de greffe de cornée. Elle a pour objectif de disposer d'une vision de l'état des stocks en temps réel pour être en mesure d'agir concrètement et de façon appropriée en faveur du prélèvement.

#### ACTIVITÉ DE RÉCEPTION, DISTRIBUTION, IMPORTATION ET EXPORTATION DE TISSUS HUMAINS EN 2011

	Réceptionnés	Distribués	Importés	Exportés
Cornées	9 998	3 846	0	133
Peau (m <sup>2</sup> )	34,7	31,0	4,0	0
Membranes amniotiques	2 290	2 289	0	0
Artères	667	647	40	16
Veines	3 369	613	0	12
Valves cardiaques	361	200	72	0
Os massif	162	203	61	0
Têtes fémorales	21 098	10 767	247	575

Source : rapport annuel d'activité des banques de tissus françaises.

#### ÉVOLUTION DU PRÉLÈVEMENT DE TISSUS

	2007	2008	2009	2010	2011
Nombre de cornées prélevées	8 079	8 285	8 867	9 780	9 985
Nombre de donneurs prélevés de :					
os	54	65	77	60	86
peau	94	119	158	184	189
vaisseaux	211	257	264	277	276
valves	171	175	192	147	165

Source : rapport des coordinations hospitalières (2007), Cristal (2008-2011).

#### BANQUES DE TISSUS SELON LE TYPE DE TISSU CONSERVÉ EN 2011



L'activité de prélèvement de tissus sur donneur décédé est marquée, sur une période de 5 ans, par :

- le prélèvement de près de 2 000 cornées supplémentaires (8 079 en 2007 à 9 985 en 2011) pour un nombre de cornées greffées par an stabilisé aux alentours de 3 800 (3 732 en 2007 et 3 846 en 2011) ;
- l'augmentation continue des prélèvements de peau et de vaisseaux ;

- Le prélèvement d'os et de valves cardiaques augmente à nouveau en 2011 après une diminution préoccupante observée en 2010.

En 2011, 30 banques ou sites de tissus ont participé à l'activité de conservation de tissus dont 8 de l'Établissement français du sang, 12 en CHU, 6 en structure privée, 3 en association et 1 rattachée au ministère de la Défense.

## 2.1.8 APPUI AUX TERRITOIRES D'OUTRE-MER

Depuis plus de dix ans, l'Agence de la biomédecine s'attache à permettre le développement de la greffe rénale dans les territoires d'outre-mer où l'accès à cette thérapeutique est limité.

Sur le plan juridique, une ordonnance signée le 18 décembre 2008 portant sur l'extension et l'adaptation à la Nouvelle-Calédonie, la Polynésie française et Wallis-et-Futuna de dispositions sur la protection des droits des personnes en matière de santé a rendu possible l'élaboration du décret n° 2011-806 du 5 juillet 2011 qui étend à ces territoires les dispositions réglementaires relatives au don et à l'utilisation d'organes, de tissus ou de cellules à des fins thérapeutiques. Ce texte ne concerne qu'une partie limitée du champ de l'ordonnance compte tenu de l'urgence de disposer d'une base réglementaire permettant de débiter l'activité de prélèvement et de greffe dans ces territoires.

Faisant suite à la publication de ce décret, une délibération du congrès de la Nouvelle-Calédonie en date du 10 décembre 2011 porte approbation de la convention cadre de coopération entre le gouvernement de ce territoire et l'Agence de la biomédecine. Celle-ci a dès lors pu ainsi être signée fin décembre par le président de la Nouvelle-Calédonie.

En Polynésie française, l'ordonnance du 18 décembre 2008 est encore en cours d'examen par les différentes instances.

Sur le plan médico-technique, l'Agence avait, en 2009 et 2010, formé les professionnels de Nouvelle-Calédonie et de Polynésie à la coordination des prélèvements, adapté l'application informatique Cristal (gestion des donneurs et des receveurs d'organes) à la problématique des territoires d'outre-mer et intégré les deux territoires dans le logiciel Diadem (recueil des données de la dialyse). L'utilisation de Cristal a pu

démarrer en Nouvelle-Calédonie en 2011, une fois tous les paramétrages et tests de bon fonctionnement réalisés.

## 2.1.9 AMÉLIORER L'ACCÈS À LA GREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

L'Agence de la biomédecine gère le registre France Greffe de Moelle, registre national des donneurs de moelle osseuse et des unités de sang placentaire ainsi que des patients nationaux et internationaux pour lesquels une indication de greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) non apparentées a été posée. Elle assure la recherche de donneurs et d'unités compatibles avec ces patients dans les registres français et étrangers et coordonne l'organisation du prélèvement des donneurs et/ou la cession des unités. Pour cela, elle s'appuie sur les laboratoires d'histocompatibilité de l'Établissement français du sang (EFS) et de certains CHU chargés de réaliser, de l'inscription à la sélection finale du donneur, les typages HLA des donneurs, des unités de sang placentaire et des patients. Elle s'appuie également sur les registres internationaux avec lesquels le registre français est interconnecté afin d'accéder à l'ensemble des donneurs et unités inscrits dans ces registres du monde entier.

L'Agence de la biomédecine pilote, en collaboration étroite avec l'EFS, le réseau français de sang placentaire (RFSP) qui regroupe l'ensemble des banques françaises de sang placentaire et des maternités partenaires de ces banques où sont effectués les prélèvements.

L'Agence a également pour mission d'élaborer la stratégie de développement de la greffe de CSH, d'assurer le suivi, l'encadrement et l'évaluation des activités ainsi que des pratiques médicales en matière de CSH et de participer à la promotion de la recherche sur ces activités.

**L'Agence a placé parmi ses objectifs prioritaires** de tenter de fournir d'ici 2015 des greffons nationaux à plus de 35 % des patients français qui ont besoin d'une greffe allogénique – c'est-à-dire dans laquelle les cellules proviennent d'une personne autre que le patient lui-même –, quel que soit le type de greffon : cellules prélevées dans la moelle osseuse, le sang périphérique, le sang placentaire.



## Le registre France Greffe de Moelle

### DONNEURS DE MOELLE OSSEUSE ET UNITÉS DE SANG PLACENTAIRES DANS LE REGISTRE FRANCE GREFFE DE MOELLE (au 31 décembre 2011) :

196 391	donneurs volontaires inscrits sur le registre national France Greffe de Moelle
dont 14 571	inscrits en 2011 (augmentation nette de 8 872 donneurs, compte tenu des donneurs retirés du fichier actif pour atteinte de la limite d'âge ou raisons médicales)
16 155	unités de sang placentaire du réseau français de sang placentaire inscrites
dont 5 434	stockées en 2011 (augmentation nette de 5 249 unités, compte tenu des cessions et des annulations de l'année)

### DANS LE MONDE :

18,8 millions	de donneurs volontaires inscrits sur l'ensemble des registres internationaux
666 000	unités de sang placentaire dans l'ensemble des banques internationales

### Le développement quantitatif et qualitatif du registre des donneurs volontaires de moelle osseuse et la coordination des centres donneurs

La probabilité de trouver un donneur compatible est extrêmement faible chez deux individus pris au hasard (une chance sur un million en moyenne), mais elle varie selon les caractéristiques génétiques de chacun. Compte tenu de la diversité génétique de la population française, il est nécessaire de développer le registre français des volontaires au don de moelle osseuse afin de donner aux patients une chance plus grande de bénéficier d'un donneur. L'objectif quantitatif d'un registre constitué en 2015 de 240 000 donneurs s'accompagne donc d'un objectif qualitatif, la priorité étant aussi de rajeunir et rééquilibrer le fichier national, constitué majoritairement de femmes et dans lequel certaines populations, notamment issues de l'immigration, sont sous-représentées.

Pour parvenir à cet objectif, l'Agence s'appuie sur les centres donneurs de l'EFS et des CHU, qui reçoivent les donneurs et effectuent les typages HLA. Pour mieux assurer leur coordination, elle a créé le **réseau national des centres donneurs (RNCD)** qu'elle a réuni pour la première fois le 8 novembre 2011.

Au 31 décembre 2011, on comptait **196 391 donneurs volontaires** inscrits sur le registre national France Greffe de Moelle : 14 571 ont été inscrits en 2011, ce qui a permis de l'enrichir de **8 872 nouveaux donneurs**, compte tenu des donneurs retirés du fichier actif pour atteinte de la limite d'âge ou raisons médicales.

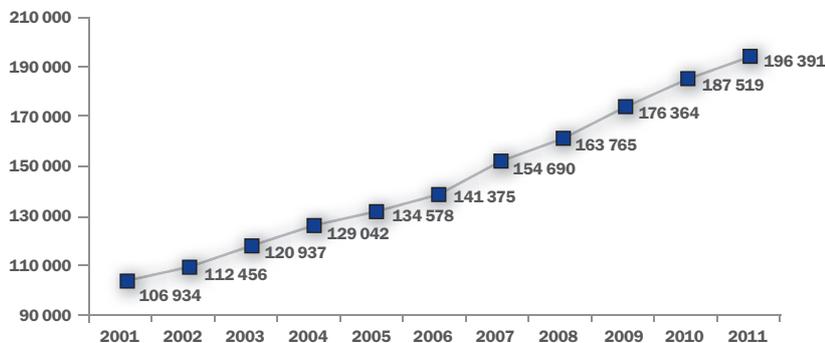
La sensibilisation du grand public au don de moelle osseuse est un maillon essentiel du recrutement de donneurs. L'Agence organise chaque année une semaine nationale de mobilisation pour le don de moelle osseuse : celle de 2011 a mis en avant l'engagement des donneurs en les regroupant dans une communauté, les Veilleurs de vie (voir le chapitre sur la communication et la promotion du don page 106).

L'Agence s'attache aussi à **fidéliser et fédérer les donneurs inscrits**, notamment en envoyant régulièrement des courriers électroniques, des SMS et un bulletin national d'information et de liaison. Elle a mené en 2011 une série d'actions concourant à fiabiliser les adresses des donneurs pour éviter qu'ils ne soient considérés comme perdus de vue et retirés du registre, avec notamment la mise en place d'un contrôle automatisé et régulier du fichier des adresses, et la recherche active et l'enregistrement des changements d'adresse. Pour aller plus loin dans ce sens, l'Agence lancera en 2012 un projet de site Internet spécifique entièrement dédié à la communauté des donneurs, qui sera disponible à compter de 2013, et envisagera de nouvelles approches de recrutement des donneurs.

**Le typage HLA** des donneurs est effectué avec un niveau de précision optimal permettant d'identifier rapidement des donneurs nationaux parfaitement compatibles pour des patients dont la pathologie hématologique évolue vite. Le typage rétrospectif selon ce même degré de précision se poursuit pour les donneurs déjà inscrits. Dans une volonté d'homogénéisation des pratiques, un sous-groupe de travail sur l'histocompatibilité a été constitué au début de l'année 2011 à l'initiative de la DGOS dans le cadre de la déclinaison du contrat de performance de l'EFS. Piloté par l'Agence, il comprend des représentants de l'EFS et des CHU. Quinze recommandations pour les laboratoires HLA ont été élaborées et validées.



**ÉVOLUTION DU NOMBRE DE DONNEURS VOLONTAIRES DE MOELLE OSSEUSE INSCRITS SUR LE REGISTRE FRANCE GREFFE DE MOELLE DE 2001 À 2011**  
(le 31 décembre)



**ÉVOLUTION DE L'ACTIVITÉ DE PRÉLÈVEMENT DE DONNEURS POUR LES PATIENTS NATIONAUX SELON L'ORIGINE DU DONNEUR (NATIONAL/INTERNATIONAL) ET LE TYPE DE GREFFON**

Pour les patients nationaux	2007	2008	2009	2010	2011
<b>Greffons nationaux</b>	<b>127 (22 %)</b>	<b>136 (23 %)</b>	<b>146 (22 %)</b>	<b>141 (19 %)</b>	<b>166 (21 %)</b>
Moelle osseuse	55 (43 %)	56 (41 %)	47 (32 %)	50 (35 %)	57 (34 %)
Cellules du sang périphérique	72 (57 %)	80 (59 %)	99 (68 %)	91 (65 %)	109 (66 %)
<b>Greffons internationaux</b>	<b>438 (78 %)</b>	<b>467 (77 %)</b>	<b>508 (78 %)</b>	<b>596 (81 %)</b>	<b>643 (79 %)</b>
Moelle osseuse	140 (32 %)	136 (29 %)	140 (28 %)	170 (29 %)	180 (28 %)
Cellules du sang périphérique	298 (68 %)	331 (71 %)	368 (72 %)	426 (71 %)	463 (72 %)
<b>Total des greffons</b>	<b>565</b>	<b>603</b>	<b>654</b>	<b>737</b>	<b>809</b>

**Le fonctionnement du registre**

Lorsqu'un patient n'a pas de donneur familial compatible, le médecin greffeur a la possibilité de faire appel au registre France Greffe de Moelle (FGM), registre national de l'Agence de la biomédecine, pour l'aider à identifier soit un donneur non apparenté compatible susceptible de donner sa moelle osseuse, soit une unité de sang placentaire et permettre ainsi au patient d'être greffé.

La base de données du registre FGM, gérée par l'application informatique spécifique Syrenad, est composée de 4 fichiers :

- le fichier des donneurs volontaires non apparentés de moelle osseuse ;
- le fichier des unités de sang placentaire non apparentées ;
- le fichier des patients nationaux inscrits pour une recherche de donneurs ou d'unités compatibles sur le registre français et les registres internationaux ;
- le fichier des patients internationaux inscrits pour une recherche de donneurs ou d'unités dans le registre français.

Le médecin greffeur adresse les caractéristiques médicales et biologiques de son patient au registre FGM qui les saisit dans la base de données. Les recherches de donneurs ou d'unités de sang placentaire débutent aussitôt en temps réel, à la fois au niveau national et

international. Lorsqu'un donneur potentiel ou une unité de sang placentaire est localisé, des tests de compatibilité complémentaires sont réalisés. Si la compatibilité s'avère suffisante, le médecin greffeur le sélectionne et le registre FGM coordonne alors l'organisation du prélèvement du donneur ou la cession de l'unité de sang placentaire.

Le registre FGM est donc une interface opérationnelle active entre le médecin greffeur et l'ensemble des centres donneurs nationaux et des registres internationaux, garantissant la qualité des informations et la rapidité de leur transmission dans le respect de l'anonymat entre le donneur et le receveur.

Easymatch, **un outil statistique d'aide à la décision thérapeutique** destiné aux laboratoires d'histocompatibilité des médecins greffeurs a été développé et intégré au système d'information du registre en 2011. Il aide le clinicien à sélectionner le meilleur donneur potentiel et à définir sa stratégie de demande de typage HLA. Pour les médecins greffeurs, l'Agence a également développé en 2011 BestCord, un outil d'aide à la sélection de la meilleure unité de sang placentaire, selon des critères prédéfinis (HLA, cellularité...). Accélérer le choix du clinicien contribue à accélérer la greffe des patients.

Enfin, des outils destinés à optimiser le travail des coordinatrices du registre FGM et faciliter les échanges d'information avec les centres greffeurs sont en cours de développement.



## L'ACTIVITÉ DU REGISTRE FRANCE GREFFE DE MOELLE EN 2011

- 3 057 patients nationaux étaient inscrits le 31 décembre 2011 sur le registre français pour une recherche de greffon ; 1 636 ont été inscrits au cours de l'année 2011.
- 17 006 patients internationaux étaient inscrits le 31 décembre 2011 sur le registre français pour une recherche de greffon (donneurs nationaux ou unités de sang placentaire nationales).
- 809 donneurs non apparentés ont été prélevés pour des patients nationaux en 2011, soit :  
166 donneurs nationaux.  
643 donneurs internationaux.
- 224 greffons de sang placentaire (nationaux ou internationaux), constitués d'une seule ou de deux unités de sang placentaire, ont été cédés pour des patients nationaux en 2011.
- 164 greffons nationaux ont été cédés pour des patients internationaux en 2011, soit :  
108 donneurs,  
56 unités de sang placentaire.

### Les échanges internationaux

Grâce aux interconnexions et aux échanges développés par le registre français avec l'ensemble des registres internationaux et des banques de sang placentaire (respectivement 65 et 44 répertoriés à ce jour), les recherches sont automatisées et les donneurs ou greffons potentiellement compatibles localisés en moins de 24 heures. Ces connexions performantes permettent aujourd'hui d'accéder à 90 % des donneurs inscrits dans le monde. Chaque année, de nouveaux registres se connectent à ce réseau international appelé **EMDIS (European Marrow Donor Information System)**, accroissant ainsi la rapidité d'accès aux donneurs ou greffons du monde entier.

Chaque registre national organise, là encore, pour le compte des médecins greffeurs nationaux, la coordination et l'organisation des prélèvements de donneurs internationaux et les cessions d'unités de sang placentaire internationales. L'Agence de la biomédecine accueille régulièrement les réunions d'EMDIS. Afin de partager leur expertise, fédérer leurs moyens, édicter des recommandations internationales en matière de don non apparenté et faciliter les échanges internationaux de greffons, les registres de donneurs de CSH non apparentés se sont associés au sein d'une organisation internationale, la

WMDA (World Marrow Donor Association), créée en 1993. Des groupes de travail réfléchissent aux aspects éthiques, réglementaires, organisationnels et à la qualité du don non apparenté. Une **accréditation internationale** certifie la qualité de l'ensemble des prestations fournies par les registres. L'accréditation du registre français, à laquelle sont associés les centres donneurs qui travaillent avec lui, obtenue dès 2004, a été renouvelée en novembre 2009. Le registre français a initié en 2009 un **projet international de mutualisation des unités de sang placentaire**, le projet EmdisCord, pour permettre aux médecins greffeurs d'identifier rapidement les meilleures unités où qu'elles se trouvent dans le monde. Sa phase pilote, alliant 6 registres internationaux, devrait aboutir d'ici juin 2012.

### Les donneurs non apparentés et le don

Pour s'inscrire sur le registre national France Greffe de Moelle, les donneurs non apparentés doivent être âgés de 18 à 50 ans révolus, être en parfaite santé et accepter le principe de la gratuité et de l'anonymat total du don qu'ils sont susceptibles d'effectuer. Il s'agit d'une démarche de don très spécifique, puisque les donneurs doivent s'engager sur le long terme et signaler leurs changements de coordonnées éventuels. Une fois inscrits, ils ne seront sollicités que s'ils s'avèrent compatibles avec un patient.

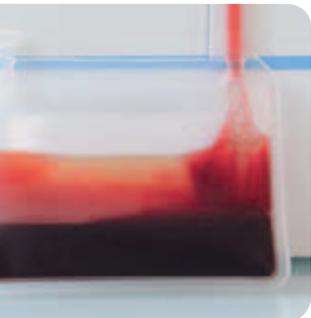
Lorsque les donneurs sont sollicités pour effectuer un don en vue de greffer un patient, deux types de prélèvement peuvent leur être proposés, en fonction de l'âge, de la pathologie, du stade de la maladie du receveur et du type de conditionnement à la greffe prévu par le clinicien.

- *Le prélèvement de moelle osseuse* s'effectue sous anesthésie générale et les cellules nécessaires à la confection du greffon sont prélevées directement dans les os du bassin (crêtes iliaques postérieures).

- *Le prélèvement des cellules souches périphériques* s'effectue à partir du sang du donneur. Un médicament, stimulant la production des cellules de la moelle osseuse, est injecté au donneur dans les jours qui précèdent le recueil. Il permet la sortie des cellules souches de la moelle osseuse vers le sang. Un séparateur de cellules trie les éléments du sang, recueille les cellules souches de la moelle osseuse dans une poche qui constitue le greffon. Les autres éléments du sang sont, eux, restitués en totalité au donneur.

Avant le don, les donneurs bénéficient d'un bilan complet et d'une consultation médicale, afin de s'assurer qu'ils ne présentent aucune contre-indication : seuls seront prélevés les donneurs qui satisfont aux critères de sécurité requis pour eux-mêmes et pour le patient.





## Le réseau français de sang placentaire

L'Agence pilote le réseau français de sang placentaire (RFSP) qui regroupe l'ensemble des banques françaises de sang placentaire, qu'elles appartiennent à l'Établissement français du sang (EFS) ou à des structures hospitalières, ainsi que les maternités partenaires de ces banques. Le RFSP se développe sous la responsabilité de l'Agence en collaboration étroite avec l'EFS.

Augmenter le nombre d'unités de sang placentaire (USP) conservées par les banques est un **projet stratégique de l'Agence de la biomédecine pour les années 2011-2013** : elle met tout en œuvre pour porter le nombre d'unités disponibles dans le registre français à 30 000 d'ici 2013. L'objectif est d'augmenter la diversité génétique des unités dans le registre et de couvrir 50 % des besoins nationaux (actuellement, 70 % des unités greffées proviennent de l'étranger, pour un coût deux à trois fois supérieur).

À cette fin, elle finance depuis plusieurs années un important **plan de développement des banques** (réouverture d'anciennes banques ou création de nouvelles banques). **L'appui du « plan cancer »**, qui a apporté en 2010 et 2011 d'importants crédits, a permis d'obtenir une réelle montée en charge de l'activité des banques soutenues. Avec les banques de Poitiers et Lille qui se sont ouvertes dans l'année, **le réseau compte 10 banques à fin 2011**. Celle de Nancy devrait ouvrir dans le courant de l'année 2012.

Le nombre de maternités associées aux banques, qui progresse d'année en année, a doublé en 2011 avec **60 maternités**. Il devrait se stabiliser autour de 70 à fin 2012.

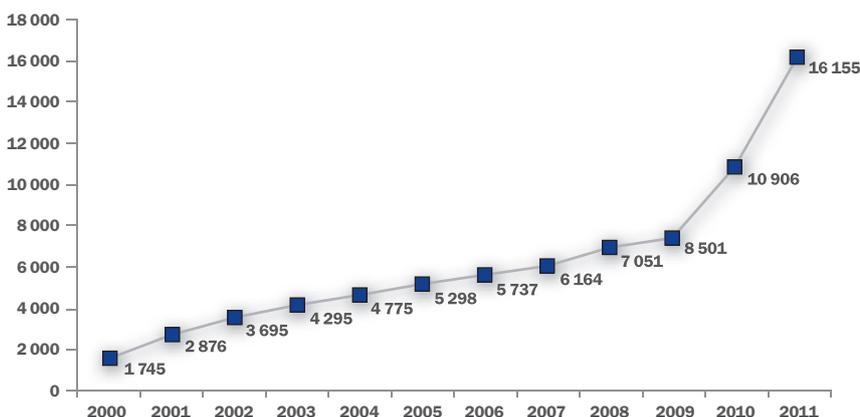
La première session d'une **formation annuelle des sages-femmes référentes** des maternités du réseau, organisée par l'Agence en partenariat avec l'EFS, a été

dispensée en 2011. En collaboration avec le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) et à l'occasion de ses 35<sup>es</sup> journées nationales, l'Agence a également organisé une réunion de partage d'information et d'expérience sur le recrutement des donneuses et le prélèvement avec les sages-femmes et gynécologues-obstétriciens des maternités du réseau. Les banques ont stocké **5 434 unités de sang placentaire en 2011, portant de 10 906 à 16 155 le nombre d'unités inscrites au 31 décembre 2011**, soit un accroissement net sur l'année de 5 249 unités (compte tenu des cessions et des annulations de l'année).

Toutes les banques du RFSP ont reçu en 2011 l'approbation de la *Food and Drug Administration* (FDA) qui avait institué, à partir du 20 octobre 2011, l'exigence d'une autorisation pour les banques de sang placentaire susceptibles de fournir des unités aux patients américains. Les banques du RFSP peuvent donc exporter vers les États-Unis sans restriction.

Par ailleurs, l'Agence informe depuis 2009 **sur le don et la greffe de sang placentaire** pour accompagner son développement en France et apporter dans l'opinion, par le canal des praticiens, des associations et de son site Internet, les clarifications nécessaires sur l'usage et l'utilité spécifiques de ce type de greffon. Toutes les maternités de France reçoivent régulièrement un document d'information destiné aux professionnels élaboré en collaboration avec l'EFS et les sociétés savantes, document actualisé en fonction de l'extension du réseau. En direction du grand public, des fiches pédagogiques sont disponibles sur le site Internet de l'Agence et un document spécifique d'information des mères et des familles est en cours d'élaboration. Il sera disponible dans les maternités partenaires du réseau, pour une information la plus précoce possible des familles sur ce don.

ÉVOLUTION DU NOMBRE D'UNITÉS DE SANG PLACENTAIRE INSCRITES SUR LE REGISTRE FRANCE GREFFE DE MOELLE DE 2001 À 2011 (le 31 décembre 2011)

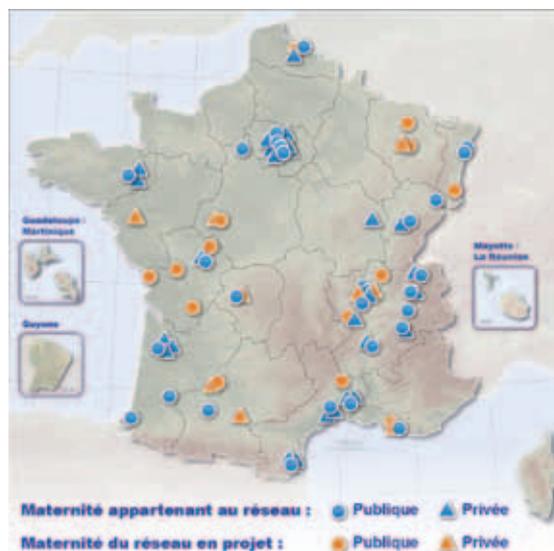


**ÉVOLUTION DE L'UTILISATION D'UNITÉS DE SANG PLACENTAIRE (USP) POUR LES PATIENTS NATIONAUX SELON L'ORIGINE DU GREFFON (NATIONAL OU INTERNATIONAL)**

Pour les patients nationaux	2007	2008	2009	2010	2011
USP nationales	121 (36 %)	138 (36 %)	118 (30 %)	86 (24 %)	106 (30 %)
USP internationales	215 (64 %)	247 (64 %)	272 (70 %)	270 (76 %)	245 (70 %)
<b>Total</b>	<b>336</b>	<b>385</b>	<b>390</b>	<b>356</b>	<b>350</b>

**NOMBRE D'UNITÉS DE SANG PLACENTAIRE INSCRITES EN 2011 PAR LES BANQUES DU RÉSEAU SUR LE REGISTRE FRANCE GREFFE DE MOELLE**

Besançon	1 073
Bordeaux	560
Paris / Saint-Louis	620
Rhône-Alpes (Lyon-Grenoble)	1 292
Créteil	623
Montpellier	681
Marseille	175
Rennes	380
Poitiers	30
<b>Total</b>	<b>5 434</b>

**LOCALISATION DES BANQUES ET DES MATERNITÉS DU RÉSEAU FRANÇAIS DE SANG PLACENTAIRE (le 31 décembre 2011)**


## La greffe de cellules souches hématopoïétiques

Les principales indications de greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), cellules à l'origine des différentes cellules sanguines, sont les leucémies, les lymphomes non hodgkiniens et les myélomes. Les CSH greffées proviennent de la moelle osseuse, du sang périphérique et du sang placentaire.

Lorsqu'une greffe allogénique de CSH est envisagée, la compatibilité génétique (caractérisée par le système HLA) entre le receveur et le greffon est une préoccupation majeure dans la recherche d'un donneur. La recherche est effectuée en premier lieu dans la fratrie du patient, au sein de laquelle la probabilité d'identifier un donneur HLA compatible est d'environ 25 %. En l'absence de donneur familial, l'équipe de greffe fait appel au registre France Greffe de Moelle de l'Agence

de la biomédecine pour rechercher soit un donneur non apparenté dont le système HLA doit être le plus proche possible de celui du receveur, soit un greffon de sang placentaire non apparenté pour lequel la compatibilité HLA est moins stricte, mais où la richesse en CSH est primordiale.

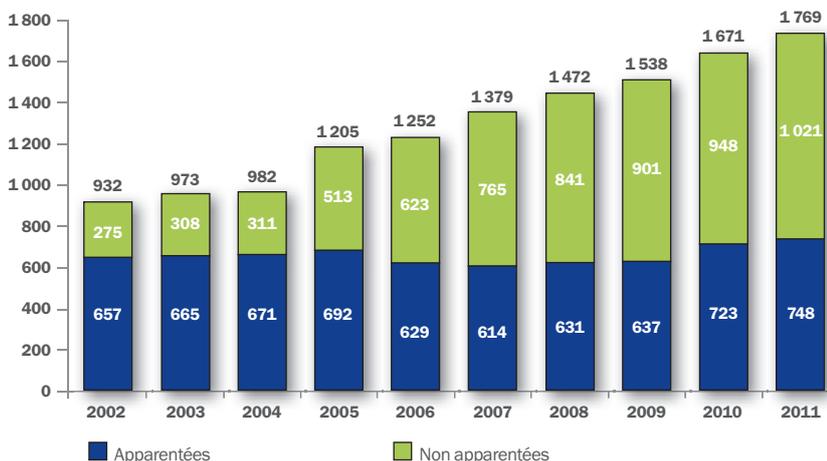
En collaboration avec le groupe de travail de professionnels qu'elle anime (« Stratégie et développement des greffes de CSH / Immunogénétique ») et la Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC), l'Agence élabore **une politique d'aide à la greffe de CSH** la plus efficace possible. À cette fin, le groupe de travail analyse la place respective des greffes de CSH d'origine médullaire et placentaire, leur évolution probable et leurs résultats. C'est la réflexion stratégique de ce groupe de travail qui a conduit l'Agence à développer le réseau français de sang placentaire (RFSP) et notamment à fixer l'objectif de 30 000 unités de sang placentaire à fin 2013 pour couvrir 50 % des besoins des patients français. Le développement important du RFSP participe aussi à la solidarité internationale dont bénéficient les équipes pour trouver des greffons adaptés à leurs patients : l'autonomie complète en matière de

greffons de CSH est en effet impossible du fait de la grande complexité du système HLA.

Par ailleurs, **les résultats des allogreffes par équipe** sont évalués à l'Agence, en collaboration avec les professionnels de la SFGM-TC, afin d'aider les équipes à améliorer leurs pratiques et offrir aux patients une qualité de soins toujours plus grande. La dernière évaluation a montré une grande homogénéité des résultats par équipe, aussi bien en greffe adulte que pédiatrique, et une nouvelle étude est en cours.

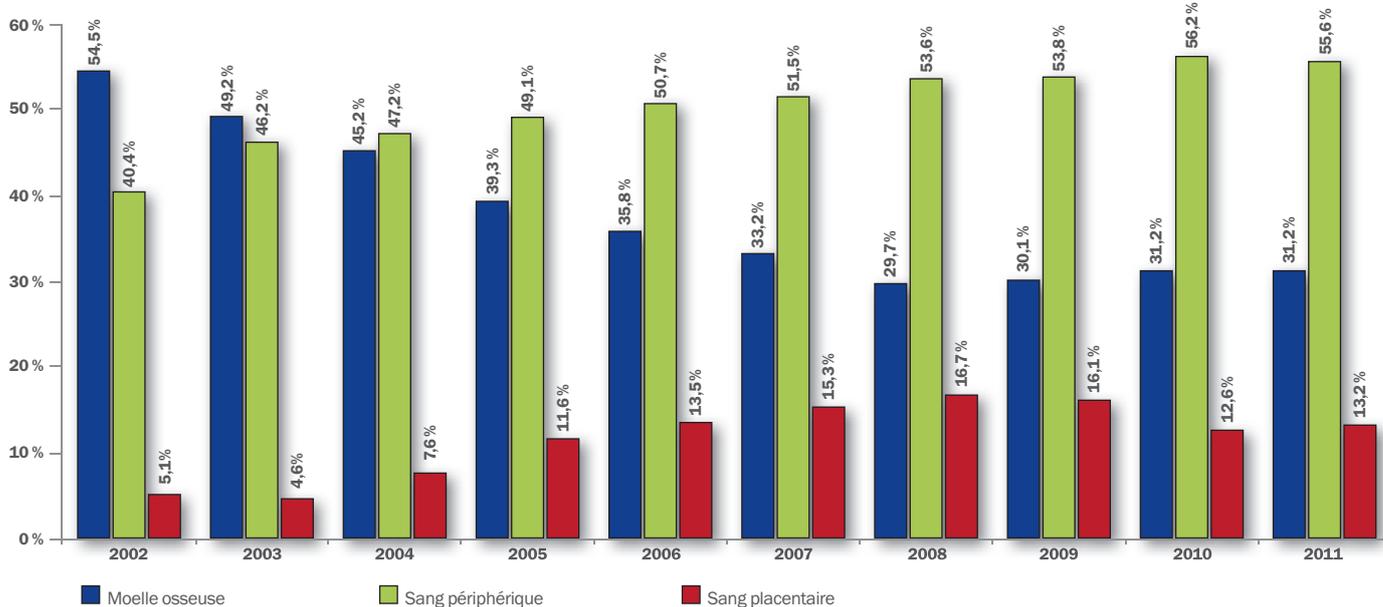
Enfin, pour répondre à l'augmentation de l'activité de greffe allogénique, principalement non apparentée, l'Agence a contribué à **la réévaluation des financements de l'activité**, notamment du forfait annuel greffe (FAG) qui permet la prise en charge des frais liés à la recherche de donneurs et à l'acquisition des greffons non apparentés. Ces travaux ont permis d'obtenir une meilleure lisibilité du financement avec une revalorisation du financement des greffons et des unités de sang placentaire (les coûts d'acquisition des greffons sont différenciés et pris en compte dans le FAG intégralement et exclusivement), ainsi qu'une description des types d'allogreffes au travers du PMSI (création de codes spécifiques dans la version française de la classification internationale des maladies).

#### ÉVOLUTION DU NOMBRE D'ALLOGREFFES DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES SELON LE TYPE DE DONNEUR



En 2011, 36 centres ont eu une activité d'allogreffe de CSH. La progression constante de cette activité depuis 2005 est principalement due aux allogreffes non

apparentées qui augmentent de 99 % entre 2005 et 2011. Dans le même temps, les greffes intrafamiliales augmentent de 8,1 %.

**ÉVOLUTION DE LA RÉPARTITION DES SOURCES DE GREFFONS DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES ALLOGÈNIQUES**

Avec 13,2 % (234 en nombre absolu), la proportion des greffes de sang placentaire dans l'activité globale de greffe allogénique se stabilise en 2011 (12,6 % et 210 en 2010) après une période de forte croissance de 2003 à 2008. Le sang placentaire représente encore 21,7 % des greffes non apparentées. Les indications et la place des greffes de sang placentaire dans le parcours thérapeutique d'un patient ayant besoin d'une greffe allogénique se précisent et s'affinent au fil des études prospectives menées en France et dans le monde.

Ce sont les greffes avec donneurs adultes volontaires compatibles qui ont le plus augmenté : on obtient avec ce type de greffe les meilleurs résultats sur le contrôle de la maladie initiale, quasiment à égalité avec les résultats des greffes avec donneur familial. En 2011, 799 greffes à partir de donneurs adultes volontaires ont été réalisées (745 en 2010).

L'analyse des 10 dernières années montre plusieurs évolutions importantes :

- les trois sources de CSH sont complémentaires : aucune n'est abandonnée ;
- la place des CSH issues du sang périphérique est prépondérante (elle évolue parallèlement aux greffes avec conditionnement d'intensité réduite), mais la greffe de sang placentaire et la greffe de moelle osseuse, toujours indi-

quées dans certaines situations (aplasie, greffes pédiatriques), conservent une place importante et stable ;

- les patients âgés de plus de 55 ans, qui représentent maintenant le tiers des patients greffés en France, ont le plus bénéficié de l'élargissement des indications des greffes grâce à l'utilisation des conditionnements d'intensité réduite.

**La chimiothérapie intensive avec support de cellules souches hématopoïétiques**

Certaines maladies hématologiques et certaines tumeurs solides sont sensibles à une forte augmentation de la dose de chimiothérapie. En chimiothérapie de traitement, on a généralement recours à une chimiothérapie « intensive » après plusieurs cycles de chimiothérapie « classique ». Lorsque la chimiothérapie intensive est indiquée – dans la plupart des cas les patients souffrent d'une hémopathie (myélome ou lymphome) –, on réinjecte au patient ses propres cellules souches hématopoïétiques (prélevées auparavant en phase de rémission de sa maladie) pour raccourcir le plus possible la période d'aplasie consécutive à la chimiothérapie. Dans ce cas, la réinjection des CSH autologues (autogreffe) n'a aucun effet curatif sur la maladie, mais sert simplement de support à la chimiothérapie intensive.



## ÉVOLUTION DE L'ACTIVITÉ D'AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Nombre d'autogreffes	2 949	2 860	2 951	2 675	3 047	3 003
Nombre de patients	2 669	2 627	2 786	2 528	2 890	2 837
Proportion d'hémopathies (%)	88,6	88,8	89,4	90,2	90,5	89,2
Proportion de tumeurs solides (%)	11,4	10,9	10,3	9,5	9,3	10,6
Proportion de maladie auto-immune (%)	0	0,3	0,3	0,3	0,2	0,02

77 centres d'autogreffe ont été répertoriés en 2011. Parmi eux, 43 centres ont réalisé uniquement des autogreffes.

### Le registre Eurocord

L'Agence de la biomédecine a repris depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2010 la gestion du registre Eurocord qui correspond pleinement à sa mission d'évaluation. Les missions principales de ce registre sont :

- le recueil et l'enregistrement des données relatives aux suites cliniques des greffes de cellules souches hématopoïétiques réalisées à partir d'unités de sang placentaire (USP) apparentées et non apparentées en Europe et hors Europe, avec pour objectif l'amélioration de la qualité des greffons conservés dans les banques publiques, conformément aux standards internationaux ;
- l'analyse de résultats de la greffe dans le cadre des études d'efficacité et de qualité des greffons, l'envoi aux banques et registres sous convention des résultats de greffes réalisées avec leurs unités.

Cette activité est financée grâce à la facturation de ces données cliniques de suivi des patients greffés aux principales banques internationales. Les banques sont en effet dans l'obligation de disposer de ces données en vertu de la directive européenne « tissus-cellules » (2004/23/CE) et des standards internationaux de l'accreditation FACT (*Foundation for Accreditation of Cellular Therapy*). Les premières conventions entre l'Agence et les banques et registres ont été signées en 2011.

Outre le registre France Greffe de Moelle et les 10 banques du réseau français de sang placentaire, le registre Eurocord collabore avec 555 centres de greffes dans 51 pays, 45 banques de sang placentaire.

À fin 2011, les données concernant plus de 8 800 greffes de sang placentaire étaient enregistrées dans le registre Eurocord, dont 92 % greffes non apparentées. Les greffes pédiatriques représentent 55 % des greffes, les greffes réalisées avec une unité de sang placentaire 65 % et les greffes avec deux unités 21 %.



Un développement informatique de restructuration, évolution et migration de la base de données vers des technologies plus adaptées a été engagé en 2011.

Un projet de convention pour formaliser les relations du registre Eurocord avec l'EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*) et sa base de données de greffe (Promise) est en cours de finalisation.

### 2.1.10 AVIS SUR LES AUTORISATIONS

L'Agence de la biomédecine donne un avis préalable aux autorisations d'activité de prélèvement et de greffe d'organes et de tissus, d'importation et d'exportation de tissus et cellules, de thérapie cellulaire.

L'Agence participe à la commission de thérapie cellulaire de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (l'ANSM s'est substituée à l'Afssaps le 1<sup>er</sup> mai 2012). Cette commission regroupe les experts chargés d'analyser les dossiers de demande d'autorisation présentés par les établissements de thérapie cellulaire concernant les procédés de routine comme la préparation des greffons de moelle osseuse, sang périphérique, sang de cordon, lymphocytes allogéniques...

La loi de bioéthique du 7 juillet 2011 reconnaissant un statut unique aux trois types de cellules souches hématopoïétiques : moelle osseuse, cellules souches périphériques et cellules souches issues de sang placentaire, l'activité d'importation et d'exportation de ces cellules prend désormais en compte la moelle osseuse.

## AVIS SUR AUTORISATIONS DÉLIVRÉS EN 2011 DANS LE DOMAINE DE LA GREFFE

	Destinataire de l'avis	Nombre
Établissement pour le prélèvement d'organes et de tissus	ARS	18
Établissement pour le prélèvement de cellules	ARS	31
Établissement pour la greffe d'organes	ARS	19
Banques pour l'importation et l'exportation de tissus et de cellules à des fins thérapeutiques	ANSM*	4
Établissement pour l'importation et l'exportation d'organes, de tissus et de cellules à des fins scientifiques	ministère de la Recherche	56
Protocole de recherche biomédicale (prélèvement d'éléments du corps humain à des fins scientifiques)	ANSM*	11
Banques de tissus pour la conservation	ANSM*	19
Banques de tissus pour des « procédés »	ANSM*	13
Établissements pour la thérapie cellulaire	ANSM*	17
Établissement et laboratoires pour des procédés de thérapie cellulaire	ANSM*	46
Établissement et laboratoires pour des « produits thérapeutiques annexes »	ANSM*	1
Importation de cellules souches hématopoïétiques non apparentées en vue d'une greffe (cellules du sang périphérique, unités de sang placentaire, lymphocytes)	ANSM*	833

\* L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) s'est substituée à l'Afssaps le 1<sup>er</sup> mai 2012.

### 2.1.11 SÉCURITÉ ET QUALITÉ DES GREFFES

L'Agence de la biomédecine agit à plusieurs niveaux pour contribuer à renforcer la sécurité des patients et améliorer la qualité des greffes, depuis le prélèvement jusqu'à la greffe.

Elle est tout d'abord un acteur important, sous l'autorité de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (l'ANSM s'est substituée à l'Afssaps le 1<sup>er</sup> mai 2012), de la biovigilance relative aux receveurs d'organes, tissus et cellules, aux donneurs vivants et aux greffons. Elle intervient dans le cadre de la gestion des alertes sanitaires en préparant et diffusant des recommandations et informations sur le risque lié au prélèvement et à la greffe et en participant à l'évaluation du risque lié aux greffons avec l'ANSM, les centres nationaux de référence, l'InVS et la direction générale de la santé. Elle participe également à différentes instances nationales en apportant un éclairage spécifique sur les vigilances sanitaires et la sécurité des patients, notamment dans le cadre de la commission spécialisée sécurité des patients du Haut conseil de la santé publique.

L'approche qualité qu'elle développe passe par la formation des professionnels à la qualité et le soutien aux démarches de certification dans les hôpitaux. Dans le domaine du prélèvement et de la greffe, ses objectifs et ceux de la Haute autorité de santé sont synergiques et complémentaires.

### Améliorer la sécurité des greffes

#### Vigilance

Le décret du 12 décembre 2003 relatif à la **biovigilance** donne compétence à l'ANSM en la matière, l'Agence participant au dispositif et étant membre de droit de la Commission nationale de biovigilance.

En interne à l'Agence, les questions de sécurité sanitaire et de biovigilance sont traitées au sein de la commission de vigilance (COVI), qui analyse à la fois **les signalements d'incidents et d'effets indésirables** (tels que définis dans l'article R1211-31 du CSP) dans le domaine du prélèvement et de la greffe notifiés à l'ANSM ainsi que **les autres événements indésirables** qui ne répondent pas aux critères de signalement de l'ANSM. Elle s'est réunie 4 fois en 2011.

En 2011, l'Agence de la biomédecine a reçu **190 déclarations d'effets et incidents indésirables** relatifs au prélèvement et à la greffe d'organes, dont 105 graves.

L'Agence de la biomédecine s'appuie en région sur ses services de régulation et d'appui pour encourager les coordinations hospitalières et les équipes de greffe à déclarer les événements indésirables : c'est ainsi que le nombre de déclarations d'événements indésirables est passé de 123 en 2010 à 190 en 2011. Elles se répartissent en 104 déclarations d'incidents et 86 déclarations d'effets indésirables. La proportion d'événements indésirables graves (EIG) est passée d'environ 50 % les années précédentes à 55 % en 2011, augmentation qui peut être rapprochée des actions d'incitation à la déclaration des EIG,



notamment les décès et les détransplantations per- et péri-opératoires, conduites par l'Agence de la biomédecine auprès des correspondants locaux de biovigilance des établissements de santé.

Par ailleurs, on dénombre en 2011, 57 signalements d'événements indésirables qui ne répondent pas aux critères de déclaration établis par l'ANSM, parmi lesquels figurent ceux relatifs au conditionnement et au transport des greffons et des échantillons biologiques. Le bilan 2011 des **liquides de conservation des organes** contaminés par des micro-organismes (bactéries ou agents fongiques) s'établit à 1 398 positifs dont 2 avec effets indésirables graves chez le receveur (imputabilité vraisemblable).

L'Agence analyse individuellement les cas signalés et met en œuvre des mesures de correction spécifiques. Elle publie chaque année sur son site Internet le rapport annuel de biovigilance relative aux organes dont l'ANSM lui a confié la charge. Elle élabore également des recommandations et des outils d'aide à la décision thématiques.

L'Agence mène une politique interne visant à un meilleur **management des risques** liés à l'activité de prélèvement et de la greffe et à leur maîtrise. Elle développe à cette fin une **culture de la qualité et de la sécurité des soins** dans le domaine du prélèvement et de la greffe. Il s'agit de recenser, gérer et analyser les événements indésirables (avec ou sans effets sur le donneur, le greffon ou le receveur) survenus au cours du processus de prélèvement et greffe grâce à un outil informatique (Cristal Green). L'analyse des incidents et de leurs effets (gravité et criticité) sera un moyen de piloter la gestion des événements indésirables et de prioriser la mise en place des actions (amélioration de la politique de formation de l'Agence, rappels des bonnes pratiques ou des recommandations auprès des professionnels, élaboration de recommandations ou d'enquêtes).

L'Agence a également participé au volet « management de la sécurité » du **projet européen Efreto** (décrit page 100).

### Alertes sanitaires liées à des agents pathogènes émergents

Des mises en alerte spécifiques ont concerné en 2011 le domaine du prélèvement d'organes, de tissus et de cellules, notamment :

- des signalements itératifs liés à l'extension du risque épidémique de fièvre à virus West-Nile affectant les pays du pourtour méditerranéen (l'Albanie, la Grèce, la Turquie, la Palestine et Israël notamment, mais aussi certaines régions du nord de l'Italie) ainsi que des pays d'Europe centrale et orientale (Roumanie, Hongrie, Russie) et du Maghreb (Tunisie) ;
- l'épidémie à *Escherichia coli* producteurs de shiga-toxines en Allemagne durant l'été 2011 ;

- le maintien des mesures de prévention concernant l'épidémie de dengue affectant l'île de Saint-Martin dans la zone Caraïbes-Antilles.

Ces alertes épidémiques ont entraîné la mise en place de mesures de gestion élaborées au sein de la cellule d'aide à la décision des produits de santé d'origine humaine à laquelle l'Agence de la biomédecine participe. Ces mesures ont été diffusées aux équipes concernées dans le domaine du prélèvement et de la greffe d'organes, aux banques de tissus et aux centres préleveurs de cellules souches hématopoïétiques.

### Promouvoir l'approche qualité et la gestion des risques du prélèvement et de la greffe

Pour améliorer la qualité des greffes, l'Agence accompagne et soutient les équipes hospitalières dans leurs démarches qualité : les coordinations de prélèvement d'organes et de tissus pour l'obtention de la certification que l'Agence délivre, les équipes médicochirurgicales de greffe d'organes pour leur auto-évaluation, les équipes de greffe de cellules souches hématopoïétiques pour la certification européenne JACIE.

### Certification des coordinations hospitalières de prélèvement d'organes et de tissus

La certification, par l'Agence de la biomédecine, des coordinations hospitalières de prélèvement est reconnue depuis 2006 par la Haute autorité de santé (HAS) dans le cadre de la certification des établissements. Un nouveau dispositif de certification, qui concrétise la mise en œuvre des axes d'amélioration identifiés, a été mis en place en 2010 et de nouveau reconnu par la HAS. Il s'inscrit dans la certification V2010 des établissements de santé et la HAS a élargi à cette occasion le champ de cette reconnaissance du « don d'organes et de tissus à visée thérapeutique » aux « vigilances et veille sanitaires ».

Guide de préparation à la certification, référentiel d'auto-évaluation et brochure synthétique du dispositif de certification ont été diffusés et publiés sur le site Internet de l'Agence de la biomédecine.

**Seize coordinations** hospitalières se sont engagées dans la démarche de certification en 2011, soit deux fois plus que les années antérieures. Cette augmentation des demandes est probablement liée à la conjonction de la mise en œuvre du nouveau dispositif de certification et de l'extension aux vigilances de sa reconnaissance par la HAS parallèlement à la montée en charge de la V2010 de la certification des établissements. L'Agence a formé et missionné 28 auditeurs professionnels (personnels de ses services de régulation et d'appui et des coordinations hospitalières de prélèvement) pour conduire les audits externes.



Depuis le début des travaux de la commission de certification des coordinations hospitalières mise en place par l'Agence en 2007 et dont la composition et les règles de fonctionnement font l'objet de décisions publiées au bulletin officiel, **58 coordinations sont entrées dans la démarche de certification** ce qui représente 32 % des coordinations. En 2012, 8 coordinations préparent leur auto-évaluation dans l'objectif d'une obtention de la certification.

### COORDINATIONS HOSPITALIÈRES ENTRÉES DANS LA DÉMARCHE DE CERTIFICATION



### Auto-évaluation des équipes de greffe

Engagées en 2003, les premières actions de l'Agence participant à l'auto-évaluation des équipes de greffe, qui concernaient la greffe pulmonaire, ont largement atteint leurs objectifs d'amélioration du taux de prélèvement des donneurs recensés et d'organisation de l'activité sur le territoire. Dans la continuité, un audit des équipes de greffe pulmonaire a été réalisé par le Centre national de l'expertise hospitalière (CNEH) et l'Agence a mis en place une démarche d'auto-évaluation des équipes de transplantation pulmonaire.

Tirant les enseignements de ces auto-évaluations, l'Agence a entrepris en 2010 le développement d'un **manuel d'auto-évaluation** centré sur l'organisation structurelle des équipes de greffe chez l'adulte qui contribue à améliorer la qualité de la prise en charge des patients, la sécurité des soins et les résultats d'activité. Publié sur le site Internet de l'Agence en janvier 2012, ce manuel est axé sur l'évaluation des ressources et des moyens nécessaires à l'activité de greffe et sur l'organisation de la prise en charge du patient tout au long de son parcours, qu'il soit candidat à la greffe ou greffé. Les organisations propices à prévenir et traiter

les risques associés aux soins, particulièrement dans le domaine de la greffe, activité complexe porteuse de nombreux risques potentiels, sont également traitées dans le manuel. Ainsi, la concertation pluridisciplinaire, l'organisation de l'éducation thérapeutique du patient, acteur à part entière dans les soins qui lui sont prodigués et l'information des médecins traitants sont autant de domaines participant à la prévention des risques, de même que la mise en place d'une organisation visant à analyser et réduire les risques (par exemple une revue de morbidité-mortalité).

### Participation à la mise en œuvre de la gestion des risques dans les établissements de santé

L'Agence a participé aux travaux réglementaires de la direction générale de l'organisation des soins relatifs aux événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé ainsi qu'aux travaux de la Haute autorité de santé qui est chargée d'élaborer un « Guide pour la mise en œuvre de la gestion des risques associés aux soins dans les établissements de santé ».

### Partenariat avec la Haute autorité de santé

L'Agence de la biomédecine et la Haute autorité de santé ont signé le 14 décembre 2010 une convention de partenariat qui consacre un programme d'actions communes dont un grand nombre sont en lien avec la certification des établissements de santé, l'évaluation des pratiques professionnelles, la prévention des risques, l'élaboration de recommandations et le suivi des protocoles de coopération entre professionnels.

## 2.1.12 ÉVALUATION

L'Agence a pour mission de suivre et évaluer les activités de greffe et leurs résultats (art. L1418-1-4 du CSP). Elle produit des études spécifiques et des évaluations régulières qu'elle s'attache à rendre plus fiables en améliorant la qualité et le contrôle des données recueillies. Elle veille à la diffusion des résultats de ces études et évaluations.

### L'exhaustivité et la qualité des données

La surveillance constante de l'exhaustivité et de la qualité des données permet à l'Agence d'assurer ses missions de suivi et d'évaluation des activités. Elle représente une charge de travail importante. Cela concerne le recueil des données cliniques de suivi des patients greffés et des personnes ayant fait un don de

leur vivant mais aussi les données collectées en amont de la greffe sur le prélèvement et la gestion des organes, des tissus et des cellules souches hématopoïétiques (CSH). Ces informations sont essentielles pour analyser les indications et les résultats des greffes et ainsi alimenter la réflexion stratégique.

L'audit annuel de la qualité des données saisies dans Cristal (prélèvement et greffe d'organes), réalisé par un prestataire externe, est reconduit tous les ans, celui de 2006 servant de référence pour mesurer l'évolution de la qualité des données saisies. Ces audits ont permis d'améliorer la qualité en définissant mieux ou remplaçant certaines variables. L'audit réalisé en 2010 montre un très faible taux de discordance (7,49 %).

Un audit de la qualité des données saisies dans la base de données européenne Promise (greffe de CSH) est également effectué depuis 2009 auprès de toutes les équipes de greffe de CSH allogénique. Dans un échantillon aléatoire de plus de 500 dossiers de malades, les données du registre Promise sont évaluées par comparaison aux données sources. L'audit réalisé en 2011 montre là aussi un très faible taux de discordance (4,29 %).

Dans le but d'améliorer l'exhaustivité et la qualité des données saisies, l'Agence apporte un appui aux techniciens d'études cliniques (TEC) des établissements de santé pour l'enregistrement des données relatives aux patients en attente ou greffés. De plus, lors de journées professionnelles biennuelles, l'Agence assure la formation et l'information des TEC afin de faciliter leurs missions auprès de leur équipe de greffe. Des visites sur site régulières des assistants de recherche clinique de

l'Agence complètent ces rencontres nationales. En 2011, ils se sont déplacés dans 59 centres de greffe d'organes pour former les TEC à la saisie dans les modules « receveur » et « donneur vivant » de Cristal, mais aussi faire le point sur les difficultés de recueil des données.

## Les rapports publiés

L'Agence de la biomédecine met en place un nouveau rapport annuel qui décrit **l'activité des établissements de santé autorisés à effectuer des prélèvements de cellules à des fins thérapeutiques**. Son contenu a été fixé par un arrêté du 31 mars 2010. Il concerne l'activité de trois types d'établissements : les centres de prélèvement par cytophérèse qui prélèvent les cellules souches hématopoïétiques (CSH) du sang périphérique, les unités d'hématologie ou de greffe qui prélèvent les CSH de la moelle osseuse et les maternités qui prélèvent les CSH du sang placentaire.

Le trop grand nombre de données manquantes ou incohérentes n'a pas permis de publier en 2011 l'activité de prélèvement de 2010. L'Agence a mis en place des actions correctrices afin de se préserver de ces difficultés pour l'activité de l'année 2011 : vérification de l'exhaustivité des listes de centres de prélèvement, amélioration des questionnaires, organisation du contrôle des données reçues, notamment à partir des informations détenues par le registre France Greffe de Moelle et le réseau français de sang placentaire.

### LES RAPPORTS MÉDICAUX ET SCIENTIFIQUES PUBLIÉS PAR L'AGENCE DE LA BIOMÉDECINE DANS LE DOMAINE DE LA GREFFE

- Rapport national du prélèvement et de la greffe en France (organes, cellules, tissus)
- Activité régionale de prélèvement et de greffe : fiches régionales et synthèse nationale
- Rapports annuels interrégionaux des services de régulation et d'appui
- Synthèse nationale annuelle des rapports d'activité des coordinations hospitalières
- Rapports d'activité des équipes de greffe d'organes

- Indicateurs de résultats, conformes aux standards internationaux, comparant l'activité de greffe (d'organes et de cellules) de chaque équipe à l'activité nationale
- Rapport annuel du registre France Greffe de Moelle
- Rapport annuel du REIN (Réseau épidémiologie et information en néphrologie)
- Courbes mensuelles de prédiction du prélèvement d'organes

À l'exception des rapports annuels des équipes de greffe, tous ces rapports sont disponibles sur le site Internet de l'Agence de la biomédecine ([www.agence-biomedecine.fr](http://www.agence-biomedecine.fr)).

## Les études sur le prélèvement et la greffe d'organes et de tissus

Chaque année, des études sont réalisées pour soutenir la stratégie d'augmentation du prélèvement et

d'amélioration de l'accès à la greffe. Les facteurs de risque impactant la survie après greffe sont également étudiés afin d'aider les professionnels à améliorer leurs pratiques. Certaines études consistent à évaluer des modifications des règles de répartition des greffons



(impact sur la liste d'attente et l'accès à la greffe) et à évaluer la survie des greffons et des patients.

On citera notamment :

- échanges européens de pratiques professionnelles en analyse de données avec les équipes du *National Health Service – Blood and Transplant* (Royaume-Uni) ;
- accès à la greffe selon les groupes sanguins ;
- caractéristique des inscriptions des équipes de greffe rénale ;
- analyse des propositions, du prélèvement et de la greffe de pancréas et d'îlots de Langerhans ;
- analyse des bigreffes rénales ;
- résultat de la greffe à partir de donneur décédés après arrêt cardiaque ;
- état des lieux des contre-indications temporaires sur liste nationale d'attente pour tous les organes ;
- évaluation du bénéfice du programme « hyperimmunsés » (HAP) ;
- état des lieux des greffes hépatiques pédiatriques ;
- décès en liste nationale d'attente des ascites réfractaires/encéphalopathies ;
- étude des demandes de super-urgences pour hépatites fulminantes ;
- étude de l'accès à la greffe et de la survie post-greffe des malades atteints de carcinome hépatocellulaire ;
- étude des donneurs limites de foie ;
- enquête auprès des banques de tissus ;
- mise en place de l'étude de la place de la coronarographie dans l'évaluation des donneurs à critères élargis de greffon cardiaque ;
- évolution des résultats post-greffe cardiaque sur la période 2000 – 2008 ;
- étude des comorbidités des malades greffés de cœur ;
- évolution de l'accès à la greffe rénale en France des patients étrangers ou résidant outremer ;
- étude descriptive des décès et des disparités régionales en liste d'attente pulmonaire ;
- validation d'une grille de lecture des scanners corps entier des donneurs potentiels dans la confirmation de la mort encéphalique ;
- étude des caractéristiques des donneurs décédés en mort encéphalique selon la présence d'une opposition au don ;
- impact de l'information sur le don d'organe en milieu scolaire ;
- état des lieux des déplacements des équipes de prélèvement en vue de greffe rénale en région ouest ;
- étude des caractéristiques du prélèvement pédiatrique en France ;
- suivi des caractéristiques du prélèvement pulmonaire.

Toutes ces études sont exposées aux professionnels dans les groupes de travail de l'Agence et régulièrement, pour certaines d'entre elles, présentées en congrès.

## La cartographie

L'Agence de la biomédecine utilise la carte et l'information géographique comme supports de communication, d'analyse et d'information synthétique au service des professionnels de santé et des décideurs stratégiques. Elle a professionnalisé la cartographie et la géographie de la santé depuis 2007.

De nombreuses études sont aujourd'hui effectuées en analyse spatiale, notamment en 2011 :

- suivi de l'optimisation spatio-temporelle des règles de répartition des greffons hépatiques ;
- atlas de l'offre de soins de l'insuffisance rénale chronique terminale ;
- étude des disparités géographiques du suivi des malades greffés par une équipe de greffe ;
- étude et déplacement des équipes de greffe ;
- études des disparités d'accès à la greffe en France ;
- étude des déterminants de l'incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale ;
- état des lieux des déplacements des équipes de prélèvement en vue de greffe rénale en région ouest ;
- analyse des déplacements des greffons rénaux dans le protocole HAP ;
- modélisation géographique des caractéristiques des donneurs décédés en mort encéphalique selon la présence d'une opposition au don ;
- suivi du développement du réseau français de sang placentaire.

### 2.1.13 LE REGISTRE DU REIN ET LA COHORTE CKD-REIN

#### Le réseau épidémiologie et information en néphrologie (REIN) et son registre

Améliorer l'accès à la greffe, c'est aussi se soucier des besoins de santé de la population, des traitements alternatifs, de leur accès à la liste d'attente de greffe et du bénéfice individuel que la greffe peut offrir aux malades dans ses différentes indications. Cela nécessite de disposer de connaissances épidémiologiques sur les filières de soins en amont de la greffe.

**Le réseau épidémiologie et information en néphrologie (REIN) et son registre** s'inscrivent dans cette démarche qui pourrait utilement s'étendre aux autres défaillances d'organe. Le REIN a pour objectif de fournir une image fiable de la prise en charge de l'insuffisance rénale terminale en France pour orienter les politiques sanitaires régionales ou nationales et faire évoluer au besoin les pratiques médicales, dans le but de garantir la qualité des soins à un nombre croissant de malades de plus en plus âgés. L'Agence de la biomédecine constitue le support institutionnel du réseau et assure sa coordination.



Le réseau s'appuie sur une collaboration étroite entre un ensemble de partenaires nationaux et régionaux. Il dispose d'un instrument d'observation : le **registre français de l'insuffisance rénale terminale traitée par dialyse ou par greffe**. Il a organisé le recueil des informations sur la filière de soins de la dialyse et ainsi complété celui sur la greffe rénale, déjà géré par l'Agence. Le registre du REIN repose, pour la dialyse, sur la participation volontaire des régions et des néphrologues. Sa **qualification par le Comité national des registres** a été renouvelée pour la période 2012-2015.

REIN est organisé selon trois niveaux géographiques. L'échelon local est constitué par les centres de dialyse et de greffe qui recueillent les informations. L'échelon régional est animé par un néphrologue-coordonateur. Il comporte un groupe de pilotage régional et une cellule d'appui épidémiologique. L'échelon national comporte une cellule de coordination nationale, un groupe de pilotage et un conseil scientifique.

L'Agence de la biomédecine prend en charge le financement de l'ensemble du dispositif depuis 2009.

Le registre du REIN assure :

- le dénombrement de l'ensemble des patients dialysés ou greffés pour insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) en France, ce qui permet d'en mesurer l'incidence, la prévalence, les taux de mortalité et leurs variations temporelles et géographiques ;
- le suivi de la cohorte des patients pour décrire les trajectoires dans la filière de soin, la répartition des différentes modalités de traitement et la survie ;
- l'évaluation de la qualité et de l'efficacité des soins, au regard notamment des recommandations de bonnes pratiques cliniques, ainsi que d'évaluation de la qualité de vie des patients ;
- le développement de travaux de recherche clinique, épidémiologique et économique sur l'insuffisance rénale chronique ;
- la contribution de la France au registre de l'*European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association* (ERA-EDTA) et à des études internationales.

**La couverture nationale du réseau s'est achevée en 2010** avec l'intégration de la Guyane, dernière des 26 régions françaises à intégrer le réseau. La Nouvelle-Calédonie et la Polynésie française ont aussi rejoint le réseau en 2011.

**Le système d'information du REIN** est composé d'un module de recueil de données pour la dialyse, Diadem, qui complète les données de Cristal sur la greffe rénale, d'un module de contrôle de la qualité des données et d'un Infoservice qui permet d'éditer plus facilement des rapports de synthèse comportant des tableaux de bords, des figures et des cartes. Il sera

prochainement complété par des fonctionnalités d'échanges de données avec les logiciels intégrés dans les générateurs de dialyse afin de recueillir de façon automatique dans Diadem, sans double saisie, un certain nombre de données sur les patients.

Pour favoriser la réalisation d'études sur la maladie rénale chronique à partir des données du registre, l'Agence de la biomédecine organise chaque année depuis 2008 un **appel à projets** de recherche, sous le contrôle du conseil scientifique du REIN. Son budget annuel est de 100 k€. En 2011, 4 projets ont été financés.

Les rapports annuels sont mis en ligne sur les sites Internet de l'Agence de la biomédecine, de la Société de néphrologie et de la Société francophone de dialyse. Ils sont aussi publiés dans la revue *Néphrologie et Thérapeutique*.

REIN a apporté en 2011 un appui aux directions du ministère chargé de la Santé (DGOS et DSS), aux ARS et à l'Assurance maladie pour la préparation du volet « insuffisance rénale chronique terminale » des SROS-PRS et du plan de gestion du risque assurantiel lié à l'insuffisance rénale chronique. Rappelons que l'Assurance maladie a estimé en 2007 le coût global de la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique en France à plus de 4 milliards d'euros, dont 3,2 pour la dialyse. Ces travaux ont abouti à une instruction aux ARS, en date du 27 janvier 2012. Cette instruction est à mettre en perspective avec le plan greffe 2012-2016 : en effet elle demande explicitement aux ARS d'orienter l'offre de soins pour la prise en charge de l'IRCT, en intégrant à la fois la dialyse et la greffe. Elle présente des propositions d'**objectifs chiffrés**, établis par le registre REIN, tout en tenant compte des disparités régionales : cible différenciée du taux de patients greffés rapportée au nombre de patients en IRCT traités, selon la part actuelle de la greffe et la médiane d'attente des patients inscrits sur liste nationale d'attente. La poursuite du développement de la greffe rénale est donc une priorité en raison de son bénéfice non seulement en termes médico-économiques, mais aussi en termes de qualité de vie par rapport à la dialyse.

Enfin, REIN est le partenaire de la Haute autorité de santé pour son programme d'évaluation médico-économique des stratégies de prise en charge des patients en IRCT en France. Cette étude aborde l'IRCT par trajectoire de soins, c'est-à-dire la succession des modalités de traitement et le temps passé dans chaque modalité, sans comparer les différentes modalités de traitement les unes aux autres : une approche globale, considérant les modalités de traitement comme complémentaires, sera privilégiée.



## REIN : QUELQUES CHIFFRES-CLÉS DE L'ANNÉE 2010

En 2010, 9 400 nouveaux malades résidant dans l'une des 22 régions métropolitaines ou à la Réunion ont débuté un premier traitement de suppléance pour insuffisance rénale chronique. Leur âge médian était de 71 ans. Parmi ces malades, 3,3 % ont bénéficié d'une greffe préemptive, c'est-à-dire sans passage par la dialyse. L'incidence brute globale de l'insuffisance rénale terminale dans ces 23 régions était de 149 par million d'habitants (pmh) et semble pour la première fois se stabiliser. Des différences significatives entre régions persistaient après standardisation sur le sexe et l'âge (de 109 à 396 pmh). À l'initiation du traitement, plus d'un malade sur deux avait au moins une comorbidité cardiovasculaire et 41 % un diabète (diabète type 2 dans 92 % des cas).

Au 31 décembre 2010, 37 430 malades résidant dans ces 23 régions étaient en dialyse (âge médian 70,9 ans) et 29 841 étaient porteurs d'un greffon rénal fonctionnel (âge médian 55 ans).

La prévalence brute a été estimée pour ces 23 régions à 590 pmh pour la dialyse et à 470 pour les malades porteurs d'un greffon rénal,

soit une prévalence brute globale de 1 060 par million d'habitants, avec des différences entre régions persistant après standardisation (de 841 à 2 745 pmh).

Dans la cohorte des 53 436 malades ayant débuté un traitement de suppléance entre 2002 et 2010, 83 % étaient en vie à un an et 51 % à 5 ans.

La probabilité de survie diminue avec l'âge : elle était de 90 % à un an et 70 % à 5 ans chez les moins de 65 ans, contre respectivement 65 % et 15 % chez les plus de 85 ans.

Dans la cohorte des malades de moins de 60 ans ayant débuté un traitement de suppléance entre 2002 et 2010, dans 20 régions, la probabilité d'être au moins une fois inscrit sur la liste d'attente d'une greffe rénale était de 50 % à 16 mois.

En 2010, 2 875 malades ont été greffés d'un rein par les équipes des 23 régions, qui comptaient 8 180 malades en attente de greffe de rein au 31 décembre 2010.

L'analyse des flux montre que la part de la greffe dans l'ensemble des modalités de traitement de suppléance est en augmentation et qu'elle s'alimente essentiellement à partir de l'hémodialyse autonome.

## La cohorte CKD-REIN

L'Agence de la biomédecine, qui gère déjà les registres des greffés et des dialysés, va contribuer de façon importante au recueil, au contrôle de la qualité des données et à la mise en place du système d'information dans le cadre de la mise en place de la **cohorte CKD-REIN** (*Chronic Kidney Disease - Réseau épidémiologie et information en néphrologie*), lauréate de l'appel à projets « Cohortes » du programme Investissements d'avenir du Gouvernement.

Coordonnée par l'Université Paris-Sud et l'Inserm, en collaboration avec l'Agence de la biomédecine, les centres hospitalo-universitaires de Bordeaux, Lyon, Nancy et Amiens, l'Université Lyon 1, le Centre National de Génotypage et *Arbor Research* (USA), la cohorte CKD-REIN a pour objectif principal de mieux comprendre les facteurs influençant l'évolution et l'efficacité des mesures de prévention de la maladie rénale chronique, avant le stade de la dialyse ou de la greffe rénale.

La cohorte CKDREIN inclura 3 600 patients atteints d'une maladie rénale chronique. Ils seront suivis pendant au moins 5 ans pour mieux comprendre comment le mode de vie, l'environnement, la génétique et les pratiques médicales interagissent sur la progression de leur maladie. Les patients de 50 consultations néphrologiques représentatives des modes d'exercice (privé, public) et réparties sur l'ensemble du territoire seront invités à participer à l'étude. Un grand nombre de données seront recueillies sur les patients, l'organisation des soins, les modalités de prise en charge et les coûts.

Des échantillons biologiques seront conservés par la biobanque de Picardie et le Centre national de génotypage. Ils permettront de mener des recherches sur les tests biologiques, diagnostiques ou pronostiques de demain. Ces données épidémiologiques et biologiques seront accessibles aux équipes de recherche après validation des projets par le conseil scientifique de CKD-REIN. Elles permettront d'identifier les pratiques médicales et les modes d'organisation les plus efficaces pour ralentir l'évolution de la maladie, améliorer la qualité de vie et réduire les coûts pour la collectivité.

### 2.1.14 FINANCEMENT DES ACTIVITÉS

L'Agence de la biomédecine se mobilise auprès des pouvoirs publics (DGOS) pour la définition des outils de financement de l'activité de prélèvement et de greffe et veille à la meilleure valorisation possible des prestations et forfaits. Depuis 2008, la tarification à l'activité (T2A) remplace intégralement la dotation annuelle des établissements publics de santé conformément à la réforme du financement prévue dans le plan Hôpital 2007.

Les mécanismes de financement des activités de prélèvement et de greffe présentent des spécificités liées à leur caractère continu (24h sur 24) et multidisciplinaire. Le champ et le calcul des forfaits et prestations du prélèvement et de la greffe ont donc été définis année



après année, pour aboutir à un éventail de modalités, afin de rémunérer les établissements au plus près des différentes missions et obligations de tous les professionnels impliqués, depuis le recensement des donneurs potentiels jusqu'au suivi des patients porteurs de greffons, en tenant compte de l'évolution des pratiques. L'Agence édite depuis 2009, à destination des professionnels hospitaliers, une **brochure d'information sur les modalités de financement** des activités de soins qu'elle encadre. Un addendum intégrant les données tarifaires de la nouvelle campagne a été mis en ligne en 2011 sur son site Internet.

Le financement des activités de prélèvement et de greffe est marqué en 2012 par trois avancées majeures :

- de nouveaux financements pour l'activité de perfusion des greffons rénaux prélevés sur des donneurs dits à critères élargis, décédés en état de mort encéphalique : prélèvement, acquisition et mise à disposition de machines à perfusion des reins ;
- un tarif « groupe homogène de séjour » (GHS) spécifique et majoré de 16 % pour le prélèvement de rein chez le donneur vivant ;
- une réévaluation du financement des greffons et des unités de sang placentaire pour la greffe de CSH.

### Création d'un financement des machines à perfusion des greffons rénaux

Dans l'optique d'une amélioration de la performance de la greffe, l'Agence a soutenu depuis 2009 un projet de déploiement d'un parc de machines à perfusion des reins de donneurs dits à critères élargis, accompagné de propositions de financements fléchés.

Ce projet est en cohérence avec les travaux menés par le ministère chargé de la Santé et l'Assurance maladie, en lien avec l'Agence de la biomédecine, sur la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT). Le bénéfice en termes d'utilité économique de la greffe *versus* la dialyse dans le traitement de l'IRCT n'est plus à démontrer. Ces aspects ne sont pas à négliger dans la mesure où, du point de vue des pouvoirs publics, les estimations macro-économiques viennent étayer les décisions, notamment dans le cadre du programme de gestion du risque (au sens de l'Assurance maladie), qui inclut l'IRCT. Ainsi, l'instruction aux ARS du 27 janvier 2012 inscrit le projet de déploiement de machines à perfusion porté par l'Agence de la biomédecine parmi les plans d'action régionaux dans le cadre de l'amélioration des prises en charge et de soutien au développement de la greffe rénale (voir le chapitre consacré au registre REIN page 55). Par ailleurs, les demandes de financement formulées par l'Agence ont été arbitrées favorablement lors de la préparation de la campagne budgétaire 2012 et sont donc entrés en vigueur le 1<sup>er</sup> mars 2012.



En ce qui concerne le déploiement du parc de machines de perfusion, l'Agence de la biomédecine préconise qu'à terme, chacun des 35 établissements de santé autorisés à la greffe soit équipé de machines permettant ainsi une organisation compatible avec les besoins en termes de prélèvement. Ces machines devront s'ajouter à celles utilisées pour les donneurs décédés après arrêt cardiaque et dont l'usage doit être réservé.

Les machines sont amenées à transporter les reins prélevés du lieu de prélèvement vers le lieu de greffe (un rein est greffé localement et l'autre peut être greffé dans la région ou en dehors selon les règles nationales de répartition des greffons). Le nombre de machines à disposition dans les CHU ou en cas de mutualisation du parc de machines entre plusieurs équipes, par site de stockage et de maintenance, est à décliner par centre et selon les modalités d'organisation locale choisies.

Le prélèvement de rein est actuellement financé par les forfaits « prélèvement d'organes » (PO). Le « groupe homogène de séjour » (GHS) du séjour de greffe et le forfait annuel greffe (FAG) complètent le dispositif pour les établissements autorisés à la greffe. Deux nouvelles déclinaisons des modalités de financement existantes, également basées sur l'activité réalisée, sont proposées pour le financement des machines à perfusion : un nouveau forfait de type PO et une nouvelle ligne du FAG.

**Le nouveau forfait POA pour le prélèvement avec mise sous machine à perfusion** permet de tenir compte du temps opératoire supplémentaire lié à la mise sous machine. À l'instar du forfait PO5 pour le prélèvement de rein, ce forfait POA a pour vocation d'indemniser l'établissement qui met à disposition l'équipe chirurgicale réalisant le prélèvement. Il obéit aux mêmes règles d'attribution. Son montant est doublé par rapport au prélèvement simple.

**La nouvelle ligne du FAG pour le stockage de machines** a pour but de couvrir les charges des établissements qui ont investi dans l'achat de machines de perfusion et assument notamment la maintenance et l'achat des consommables : ils utilisent et mettent à disposition des machines de perfusion des reins. Le financement leur sera exclusivement alloué, qu'ils soient organisés en tête de réseau – avec 3 machines en stock à terme – ou en plateforme avec mutualisation entre sites.

Des règles d'attribution des greffons perfusés sous machine ont été définies avec les professionnels et validées par le comité médical et scientifique de l'Agence. Elles prévoient notamment que les deux reins soient systématiquement perfusés afin que les deux receveurs bénéficient de la même qualité de greffe. Cette condition éthique voulue par l'Agence fera l'objet d'une attention particulière.

Ces avancées répondent aux attentes sur la performance de la greffe voulue par l'Agence et s'intègrent dans le programme de gestion du risque cité plus haut. Dans ce cadre, les tutelles ont clairement affiché leur implication dans ce projet en intégrant notamment aux directives adressées aux ARS l'objectif que 45 % des greffons rénaux devaient bénéficier de cette technique à l'horizon 2016.

### **Création d'un tarif spécifique et majoré pour le prélèvement de rein chez le donneur vivant**

Jusqu'en 2011, le prélèvement de rein chez le donneur vivant ne faisait pas l'objet d'une description spécifique ni d'un financement incitatif. En 2011, l'Agence de la biomédecine s'est employée à faire évoluer la tarification en GHS : dès lors qu'à acte chirurgical égal, le patient est un donneur vivant de rein, le séjour est financé par un GHS majoré de 16 %, par rapport au GHS équivalent (niveau 1 de gravité). Ceci constitue un signal accordé par les pouvoirs publics pour l'incitation à la pratique et permet une meilleure visibilité de cette activité au travers du PMSI.

### **Revalorisation du financement de la greffe de cellules souches hématopoïétiques**

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est financée au travers d'un forfait annuel greffe (FAG) et au travers du PMSI *via* un GHM-GHS pour le séjour d'hospitalisation du receveur.

Le FAG permet de couvrir les charges de coordination de la greffe, de recherche d'un donneur familial et, le cas échéant, de recherche d'un donneur non apparenté. Dans le cas des allogreffes non apparentées, le forfait couvre les charges d'inscription en liste des receveurs, les droits d'entrée sur les registres de donneurs nationaux et internationaux et les coûts d'acquisition des greffons et des unités de sang placentaire (USP). Ce forfait, qui concerne donc exclusivement le processus pré-greffe, est versé une fois par an aux établissements autorisés à la greffe sur la base de l'activité réalisée au cours de l'année précédente. Au moment de la greffe, c'est un tarif GHS qui est versé au fil de l'eau pour chaque greffe réalisée. Il est à noter que jusqu'en 2011 le tarif GHS incluait le coût d'acquisition des greffons.

Au cours de l'année 2011, les montants du FAG consacrés aux greffes de CSH ont été réévalués sur la base des données de facturation du registre France Greffe de Moelle et à partir d'informations sur les pratiques communiquées par les professionnels de la greffe et les

administrateurs des hôpitaux (notamment facturation des examens de laboratoire et d'achat des greffons). Les calculs ont montré que les coûts induits par la recherche d'un donneur familial (4 900 € en moyenne) étaient très inférieurs aux moyens engagés pour une greffe non apparentée (16 897 € en moyenne pour les greffons de moelle osseuse ou les CSH prélevées dans le sang périphérique et 35 618 € pour les USP). Ce coût plus élevé s'explique en partie par le recours plus fréquent à des donneurs étrangers (en raison de l'évolution des techniques et de l'extension des indications) car les prix d'achat des greffons et des USP sont plus élevés qu'au niveau national.

La greffe non apparentée a donc pesé plus lourdement sur les finances hospitalières ces dernières années sans que le FAG ni les GHS ne permettent de compenser les coûts engagés, d'autant que les allogreffes non apparentées ne cessent d'augmenter.

La réévaluation du financement a été engagée conjointement entre la DGOS et l'Agence de la biomédecine dans l'objectif d'intégrer les évolutions des pratiques et de couvrir les dépenses engagées pour l'acquisition de greffons et des USP. Basé sur une approche moyennée des coûts nationaux et internationaux, le modèle tarifaire intègre également la montée en charge progressive de l'offre nationale à l'horizon 2016. Enfin, le modèle distingue les allogreffes selon leur type, ce qui n'était pas le cas jusqu'à présent (la création de codes spécifiques dans la classification internationale des maladies, afin de décrire les séjours, a été menée en parallèle).

Ainsi, le FAG permet de rémunérer dès 2012 chaque greffe, et non un nombre de greffes par palier de 10 comme c'était le cas auparavant. S'accompagnant d'un éclatement en trois sous-catégories pour distinguer les greffes apparentées et non apparentées à partir d'un greffon ou d'une USP, le nouveau FAG permet de mieux tenir compte du coût réel des prises en charge.

Les charges couvertes par le nouveau FAG correspondent :

- au droit d'entrée sur les registres nationaux et internationaux (greffe non apparentée) ;
- au coût de recherche d'un donneur (typage HLA) ;
- à l'achat des greffons, des USP et au coût de transport (greffe non apparentée) ;
- à la prise en charge des donneurs vivants (greffe apparentée) ;
- et à la coordination de la greffe.

Le tarif de greffe (GHS) a été diminué en parallèle afin de garantir qu'il n'y a pas de double financement des greffons.

Au final, les nouvelles modalités 2012 permettront d'augmenter le financement de l'activité de greffe de CSH et d'améliorer sa lisibilité puisque la totalité des moyens engagés avant la greffe sont forfaitisés et déclinés en fonction du type de donneur.



**TABLEAU RÉCAPITULATIF DU FINANCEMENT DU PRÉLÈVEMENT ET DE LA GREFFE DANS LA TARIFICATION À L'ACTIVITÉ**  
(circulaire DHOS du 3 mars 2008, modifiée par l'arrêté du 14 février 2012)

Recensement du donneur et prise en charge en réanimation	<b>Forfait de coordination des prélèvements d'organes (CPO)</b> à 6 niveaux (A+, A, A2, B, C, D) + journée de réanimation
Prélèvement d'organes et de tissus	<b>Prestations de prélèvement d'organes et de tissus (PO)</b> • facturables par l'établissement où a lieu le prélèvement : tarifs PO1, PO2 et PO3 (selon le type et le nombre d'organes prélevés), PO4 (donneur décédé après arrêt cardiaque), POA (lorsqu'il y a mise sous perfusion de greffons rénaux) • facturables par l'établissement dont dépend le chirurgien préleveur : tarifs PO5, PO6, PO7, PO8, PO9 (selon l'organe prélevé)
Greffes d'organes et de CSH	<b>Forfaits des groupes homogènes de séjour (GHS)</b> <b>Forfait annuel de greffe (FAG)</b> pour financer les charges liées au caractère transversal de la greffe. Il comprend entre autres les activités d'inscription et de suivi des patients en liste nationale d'attente, de prise en charge du donneur vivant et les bilans immunologiques (typage HLA)

**FORFAITS ANNUELS DE COORDINATION DES PRÉLÈVEMENTS D'ORGANES (CPO)**

Catégories	Conditions relatives aux missions et à l'activité de l'établissement	Tarifs 2011	Tarifs 2012
A+	Animation du réseau et mission d'études cliniques et au moins 20 donneurs d'organes recensés et au moins 10 prélèvements de tissus	403 731 €	404 377 €
A2	Animation du réseau et au moins 20 donneurs recensés et au moins 10 prélèvements de tissus et au moins 20 organes prélevés par les équipes locales	286 754 €	287 213 €
A	Autorisation de prélèvement d'organes et de tissus Animation du réseau et au moins 20 donneurs recensés et au moins 10 prélèvements de tissus	276 754 €	277 197 €
B	Entre 10 et 19 donneurs recensés et plusieurs prélèvements de tissus	195 698 €	196 011 €
C	Entre 1 et 9 donneurs recensés et plusieurs prélèvements de tissus	115 352 €	116 037 €
D	Autorisation de prélèvement de tissus uniquement	23 421 €	23 458 €

**FORFAITS ANNUELS DE COORDINATION DES PRÉLÈVEMENTS D'ORGANES (CPO) – MONTANTS DÉTERMINÉS EN FONCTION DU NOMBRE DE DONNEURS PRÉLEVÉS DE CORNÉES**

N	Tarifs 2011	Tarifs 2012
5 à 9	12 500 €	12 520 €
10 à 19	21 875 €	21 910 €
20 à 34	28 906 €	28 952 €
35 à 54	34 180 €	34 235 €
55 et +	38 135 €	38 196 €

N = nombre de donneurs prélevés de cornées.

**FORFAITS ANNUELS DE COORDINATION DES PRÉLÈVEMENTS D'ORGANES (CPO) – MONTANTS DÉTERMINÉS EN FONCTION DU NOMBRE DE DONNEURS PRÉLEVÉS D'AUTRES TISSUS**

N	Tarifs 2011	Tarifs 2012
5 à 9	12 500 €	12 520 €
10 à 14	21 875 €	21 910 €
15 à 24	28 906 €	28 952 €
25 à 39	34 180 €	34 235 €
40 et +	38 135 €	38 196 €

N = nombre de donneurs prélevés d'os et de tissus mous de l'appareil locomoteur + nombre de donneurs prélevés de vaisseaux (veines et artères) + nombre de donneurs prélevés de valves cardiaques + nombre de donneurs prélevés de peau.

**PRESTATIONS DE PRÉLÈVEMENT D'ORGANES (PO)**

Forfait	Description du prélèvement	Tarifs 2011	Tarifs 2012
<b>facturables par l'établissement siège du prélèvement d'organes (organisation du prélèvement)</b>			
PO 1	Prélèvement du ou des reins et/ou du foie	7 321 €	7 333 €
PO 2	Prélèvement du ou des reins, du foie, du pancréas, du cœur, des poumons et/ou de l'intestin ou prélèvement d'au moins 7 organes	10 304 €	10 321 €
PO 3	Autres prélèvements d'organes	8 473 €	8 486 €
PO 4	Prélèvement d'organes sur donneur décédé après arrêt cardiaque	11 240 €	11 258 €
<b>facturables par l'établissement dont dépend le chirurgien préleveur (acte chirurgical)</b>			
PO 5	Prélèvement de rein(s)	404 €	405 €
PO 6	Prélèvement du foie	404 €	405 €
PO 7	Prélèvement de poumon(s)	515 €	516 €
PO 8	Prélèvement du bloc « cœur-poumons »	485 €	487 €
PO 9	Prélèvement du pancréas	606 €	607 €
PO A	Prélèvement et mise sous machine à perfusion des deux reins	-	808 €

**FORFAIT ANNUEL GREFFE (FAG) EN 2011**

	Tarifs 2011	
	Rein	Autres organes
Par tranche de 10 greffes (avec un minimum de 5 greffes)	36 672 €	32 088 €
Par tranche de 10 patients inscrits (avec un minimum de 5 greffes)	9 397 €	8 480 €
Par tranche de 5 donneurs vivants (moyenne sur 3 années, elle doit au moins être égale à 1)	22 920 €	
La tranche des 10 premières allogreffes de moelle	45 840 €	
Par tranche de 10 allogreffes de moelle, après la première tranche	91 680 €	

**FORFAIT ANNUEL GREFFE (FAG) EN 2012**

	Tarifs 2012	
	Rein	Autres organes
<b>Greffe d'organes</b>		
Par tranche de 10 greffes (avec un minimum de 5 greffes)	36 731 €	32 139 €
Par tranche de 10 patients inscrits (avec un minimum de 5 greffes)	9 412 €	8 494 €
Par tranche de 3 utilisations de machines à perfusion, pour la perfusion des deux reins	8 814 €	
Par tranche de 5 donneurs vivants (moyenne sur 3 années, elle doit au moins être égale à 1)	22 957 €	
<b>Greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)</b>		
Une allogreffe apparentée de CSH	4 908 €	
Une allogreffe non apparentée de CSH à partir de moelle osseuse ou de sang périphérique	16 924 €	
Valorisation à l'unité des allogreffes non apparentées de CSH, à partir d'unités de sang placentaire	35 675 €	

**TARIFS DES GROUPES HOMOGÈNES DE SÉJOUR POUR LA GREFFE D'ORGANES ET DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES EN 2012**

	Tarifs 2012 en fonction de 4 niveaux de sévérité			
	1	2	3	4
Foie	21 987 €	31 044 €	40 232 €	47 693 €
Pancréas	11 380 €	16 842 €	20 656 €	28 020 €
Poumons	18 060 €	34 607 €	43 180 €	62 667 €
Cœur-Poumons	21 672 €	41 528 €	51 751 €	75 188 €
Cœur	19 778 €	24 833 €	41 171 €	58 626 €
Cœur + assistance	39 654 €	44 709 €	61 047 €	78 502 €
Rein	11 651 €	14 664 €	20 470 €	32 106 €
Autres	25 600 €	43 941 €	59 504 €	74 251 €
Allogreffe de CSH	23 851 €	26 559 €	54 328 €	81 435 €
Greffe de CSH en ambulatoire	1 151 €			
Autogreffe de CSH	20 277 €			

## 2.1.15 SOUTIEN ET PROMOTION DE LA RECHERCHE

L'action de l'Agence de la biomédecine pour promouvoir la recherche médicale et scientifique dans le domaine du prélèvement, de la greffe et de la thérapie cellulaire se décline essentiellement par le financement de projets de recherche sélectionnés *via* son appel d'offres «recherche et greffe» et l'aide à la diffusion de l'information sur ces recherches.

Par ailleurs, l'Agence assure une veille scientifique en s'appuyant sur son comité médical et scientifique et ses groupes de travail stratégiques. Elle entretient des relations avec d'autres organismes financeurs de la recherche et les opérateurs (Inserm, EFS...), dans le but d'optimiser les stratégies de soutien à ces disciplines. L'Agence assure également une mission d'information auprès des chercheurs en matière de réglementation : elle les conseille ou les dirige vers les instances pertinentes quant aux dispositifs dans lesquels elle intervient (utilisation d'éléments du corps humain pour la recherche, conservation, exportation ou importation d'éléments du corps humain à visée de recherche).

### L'appel d'offres « recherche et greffe »

L'appel d'offres annuel destiné à financer des projets de recherche en matière de prélèvement et de greffe d'organes, de tissus et de cellules est, pour l'Agence de la biomédecine, un outil majeur de promotion de la recherche dans le domaine de la greffe. Depuis 2005, le budget annuel de cet appel d'offres est fixé à 400 k€ et 2011 en constitue la dix-septième édition. **Au total, depuis 1995, 347 projets de recherche ont été subventionnés sur 1 048 soumis, pour un montant total de 6,6 millions d'euros.**

Les thèmes de l'appel d'offres sont proposés par le comité médical et scientifique de l'Agence et validés

par son conseil d'orientation. L'ensemble du domaine est soutenu, mais une attention particulière est accordée, tout au long du processus d'évaluation, au financement de projets très spécifiques du secteur, difficiles à financer dans le cadre d'autres appels d'offres à thématiques plus vastes. À titre d'exemple, les projets de sciences humaines et sociales s'intéressant aux problématiques de la transplantation ou encore les projets concernant l'amélioration du prélèvement et la conservation des greffons sont encouragés et ils sont toujours considérés spécifiquement par la commission d'évaluation. Enfin, le comité médical et scientifique peut proposer de cibler une thématique de recherche spécifique sur une seule édition de l'appel d'offres. C'est le cas en 2011 du thème de la prévention des risques sanitaires.

**La procédure d'attribution des financements** implique une évaluation écrite de chaque projet par deux experts externes (en cas de divergence trop importante entre les deux évaluations, une troisième expertise est sollicitée), puis le passage de chaque projet en commission d'évaluation. Le comité médical et scientifique (CMS) de l'Agence est étroitement associé aux évaluations des projets reçus. Dans la mesure du possible, chaque projet est évalué par au moins un membre du CMS (conjointement avec un expert extérieur indépendant). Le comité d'évaluation, composé du CMS et des experts évaluateurs extérieurs, a été réuni pour une session unique d'examen de projets le 17 mai 2011.

Avec 98 projets reçus, le nombre de candidatures a très nettement augmenté par rapport à l'édition précédente (77 projets reçus). En 2011, **17 projets de recherche** ont été subventionnés (soit un taux de sélection de 17,3 %), pour des financements s'étendant de 17 000 à 30 000 €. Cent quarante-quatre experts de toutes disciplines ont été sollicités pour évaluer les projets proposés.

Les conventions de recherche doivent être exécutées dans les deux ans, à l'issue desquels les équipes bénéficiaires sont tenues d'adresser à l'Agence un rapport final détaillant la recherche effectuée.

### LES THÈMES DE L'APPEL D'OFFRES « RECHERCHE ET GREFFE » EN 2011 ET LE NOMBRE DE PROJETS REÇUS ET FINANCÉS PAR THÈME

Thème	Projets évalués	Projets retenus
1) Sciences humaines, économiques et sociales : études dans le domaine de la santé publique et/ou de l'éthique	12	1
2) Amélioration du prélèvement et de la qualité des greffons, modalités de conservation	20	4
3) Immunologie de la transplantation	34	7
4) Pharmacologie et greffe	12	1
5) Insuffisance terminale d'organes : études en épidémiologie, santé publique, besoin et offre de soins	4	0
6) Ingénierie cellulaire et tissulaire comme alternative à l'allogreffe	13	3
7) Prévention des risques sanitaires dans les domaines du prélèvement et de la greffe	3	1
<b>Total</b>	<b>98</b>	<b>17</b>

En 2011, 12 projets de sciences humaines et sociales ont été déposés, chiffre élevé et comparable à celui de 2010 (11). Ces dossiers ont fait l'objet d'une attention particulière de la part du comité de sélection. En dépit de cette revue soignée, seul un projet a pu être retenu. Le nombre le plus important de projets retenus concerne le thème de l'immunologie de la transplantation et atteste de projets et d'équipes d'excellente qualité. Les résumés de l'ensemble des projets financés sont disponibles sur le site de l'Agence ([www.agence-biomedecine.fr](http://www.agence-biomedecine.fr)), ainsi que les références de publications qui en découlent. En revanche, les bilans des projets ne sont pas rendus publics pour des raisons de confidentialité.

### 2.1.16 LUTTE CONTRE LE TRAFIC D'ORGANES

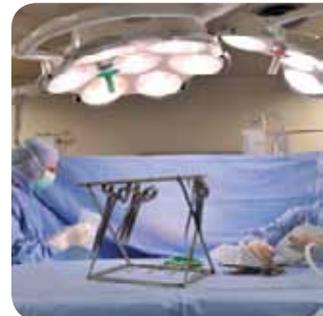
L'Agence de la biomédecine reste très attentive à l'évolution de la situation internationale en matière de commerce d'organes et de tourisme de la greffe. Elle suit en continu l'information disponible dans ce domaine.

**Au plan national**, aucun cas de greffe pratiquée à l'étranger à partir d'un donneur vivant non apparenté rémunéré n'a été rapporté lors de l'enquête quantitative annuelle auprès des équipes de greffe rénale et des centres de dialyse pour l'année 2011. Par ailleurs, un projet de recherche financé par l'Agence vise à recenser les patients greffés à l'étranger et à décrire leur devenir après leur greffe et les complications éventuelles de celle-ci. Ses résultats complets seront publiés en 2012.

**Au plan international**, un groupe de suivi de l'application de la *Déclaration d'Istanbul sur le trafic d'organes et le tourisme de transplantation* (2008), constitué d'experts internationaux, a été mis en place en 2010. Il veille à la mise en œuvre des recommandations de la déclaration en travaillant avec les organisations professionnelles, les journaux médicaux et scientifiques, les compagnies pharmaceutiques et autres sponsors de la recherche, les patients, les gouvernements et les institutions sanitaires.

Le Conseil de l'Europe suit ces questions avec attention, tant au niveau de ses instances éthiques que de son groupe de travail sur la transplantation d'organes (CD P TO). En 2011, l'Agence a participé aux travaux d'un groupe ad hoc constitué par le CD P TO, le Comité de bioéthique (CDBI) et le Comité européen pour les problèmes criminels (CDPC) pour élaborer un instrument juridique international de prévention et de répression du trafic d'organes, de tissus et de cellules et de protection de ses victimes.

Enfin, la France a ratifié en décembre 2011 la convention du Conseil de l'Europe pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine, dite *convention d'Oviedo*, qu'elle avait signée le 4 avril 1997. Cette *Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine* est le seul instrument international juridiquement contraignant dans ce domaine. La France a également ratifié les deux protocoles additionnels de cette convention, le premier étant relatif à la transplantation d'organes et de tissus d'origine humaine. Convention et protocoles sont entrés en vigueur en France le 1<sup>er</sup> avril 2012.



## 2.2

# AMÉLIORER LES CONDITIONS DE PRISE EN CHARGE DES ACTIVITÉS D'ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION ET DE DIAGNOSTIC PRÉNATAL, PRÉIMPLANTATOIRE ET GÉNÉTIQUE

Dans le domaine de l'assistance médicale à la procréation (AMP), du diagnostic prénatal (DPN), du diagnostic préimplantatoire (DPI) et de l'examen des caractéristiques génétiques à des fins médicales, l'action de l'Agence de la biomédecine s'organise autour de deux axes de travail complémentaires, l'encadrement et l'amélioration des pratiques d'une part, l'amélioration des conditions d'accès et de prise en charge d'autre part. Il s'agit de promouvoir une prise en charge et un suivi équitables, adaptés et sûrs pour les personnes qui ont recours à ces techniques.

L'Agence veille donc à l'application des dispositions réglementaires et propose les modifications rendues nécessaires par l'évolution des techniques. Elle élabore et fait évoluer avec les professionnels les recommandations et règles de bonnes pratiques. Elle développe des stratégies d'amélioration des conditions d'accès et de prise en charge propres à chaque activité.

L'Agence met son expertise concernant l'organisation territoriale des activités d'AMP, de conservation (gamètes, tissus germinaux, embryons) et de diagnostic (DPN, DPI, génétique) à la disposition des agences régionales de santé (ARS). Elle leur apporte notamment un soutien technique dans l'élaboration des volets « périnatalité » et « génétique » (génétique postnatale) des SROS-PRS (schémas régionaux d'organisation des soins intégrés aux projets régionaux de santé).

L'expertise médicale de l'Agence s'appuie sur deux groupes de travail composés de professionnels, les groupes « Stratégie en AMP » et « Stratégie en diagnostics », tous deux actifs depuis 6 ans. L'Agence établit par ailleurs des collaborations avec les autorités compétentes pouvant participer à ces objectifs (HAS, INCa, ANSM, Anses).

L'Agence de la biomédecine doit également mettre en place les différents instruments de suivi prévus par la loi de bioéthique : suivi de l'état de santé des personnes ayant bénéficié d'une AMP, des enfants qui en sont issus et des donneuses d'ovocytes.

La loi de bioéthique du 7 juillet 2011 accroît sensiblement les responsabilités de l'Agence de la biomédecine en matière d'AMP : elle devient en effet compétente

pour délivrer les autorisations des techniques visant à améliorer l'efficacité, la reproductibilité et la sécurité des procédés biologiques utilisés d'une part et les autorisations d'études sur l'embryon *in vitro* d'autre part.

### NOMBRE DE SITES AUTORISÉS (au 31 décembre 2011)

Établissements ou laboratoires autorisés pour les activités biologiques d'AMP*	188
Établissements autorisés pour les activités cliniques d'AMP*	109
Laboratoires autorisés pour une ou plusieurs activités biologiques de DPN*	131
Centres pluridisciplinaires de DPN (CPDPN)	47
Centres de DPI (CDPI)	4
Établissements ou laboratoires autorisés pour les activités de génétique postnatale*	104

\* selon les informations transmises par les agences régionales de santé

### 2.2.1 ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION

L'Agence s'attache à améliorer les conditions d'accès à l'assistance médicale à la procréation (AMP), en prenant en compte les différents procédés et techniques. Elle assure une évaluation continue du bénéfice individuel de la prise en charge de l'AMP. Elle porte notamment une attention particulière aux personnes porteuses de virus ou subissant des traitements stérilisants. Enfin, elle élabore et met en œuvre des stratégies d'information des couples en démarche d'AMP. Elle analyse les raisons de la pénurie de don d'ovocytes afin de proposer des mesures correctives.

**22 401 enfants sont nés en France grâce aux tentatives d'AMP réalisées en 2010.** Ils représentent environ **2,7 % des enfants** nés de la population générale cette même année, estimés par l'Insee à 832 799 enfants. Ils comptent parmi eux 6 % d'enfants nés grâce à un don de spermatozoïdes, d'ovocytes ou d'embryons (1 331 enfants).



**RAPPELS**

Différents types d'assistance médicale à la procréation (AMP) sont pratiqués en France.

**L'insémination artificielle** est l'AMP la plus simple et la plus ancienne. Les spermatozoïdes sont déposés à l'intérieur de l'utérus (insémination intra-utérine) ou au niveau du col de l'utérus (insémination intracervicale) et la fécondation se fait selon le processus naturel *in vivo*.

**La fécondation *in vitro* (FIV)** se compose de plusieurs étapes : la stimulation ovarienne, la ponction folliculaire (ovocytes entourés de cellules nourricières), la préparation des gamètes (ovocytes et spermatozoïdes) au laboratoire, la mise en fécondation *in vitro* des gamètes et le transfert embryonnaire dans l'utérus de la patiente.

Dans la FIV « classique », les spermatozoïdes et les ovocytes sont simplement mis en contact tandis que dans l'ICSI (intra-cytoplasmic sperm injection), un seul spermatozoïde est injecté dans le cytoplasme de chaque ovocyte fécondable.

Si le nombre d'embryons obtenus est supérieur au nombre d'embryons transférés, les embryons « surnuméraires » qui présentent des critères de développement satisfaisants sont congelés et pourront être utilisés ultérieurement par le couple pour un nouveau transfert embryonnaire : c'est le **transfert d'embryons congelés**.

Par **tentative**, on entend un cycle d'insémination artificielle, une ponction d'ovocytes pour une fécondation *in vitro* (FIV classique, ICSI) ou un transfert d'embryons congelés.

Les spermatozoïdes et les ovocytes du couple sont utilisés dans 95 % des tentatives. C'est seulement dans 5 % des cas que les tentatives d'AMP font appel à un tiers donneur qui aura donné auparavant, anonymement, ses spermatozoïdes, ses ovocytes ou ses embryons.

NB : les données d'activité d'AMP recueillies au 31 décembre de chaque année concernent toujours l'année antérieure (N-1) afin de pouvoir établir le lien entre les tentatives et les naissances.

**RÉSUMÉ DE L'ACTIVITÉ D'ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION ET DE SES RÉSULTATS EN 2010**

Technique	Tentatives	Grossesses échographiques	Accouchements	Enfants nés vivants
<b>Intraconjugal</b>				
Insémination intra-utérine	55 873	7 016	5 483	5 925
Fécondation <i>in vitro</i> classique	21 391	5 158	3 969	4 457
Injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI)	36 700	9 356	7 361	8 127
Transfert d'embryons congelés	18 426	3 365	2 425	2 561
<b>Spermatozoïdes de donneur</b>				
Insémination intra-utérine	4 024	827	696	764
Insémination intracervicale	460	88	70	70
Fécondation <i>in vitro</i> classique	392	101	78	81
Injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI)	709	203	150	160
Transfert d'embryons congelés	324	67	52	54
<b>Don d'ovocytes</b>				
Fécondation <i>in vitro</i> classique	196	46	34	38
Injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI)	488	124	89	101
Transfert d'embryons congelés	262	51	45	49
<b>Accueil d'embryons</b>				
Transfert d'embryons congelés	99	20	18	14
<b>Total</b>	<b>139 344</b>	<b>26 422</b>	<b>20 470</b>	<b>22 401</b>

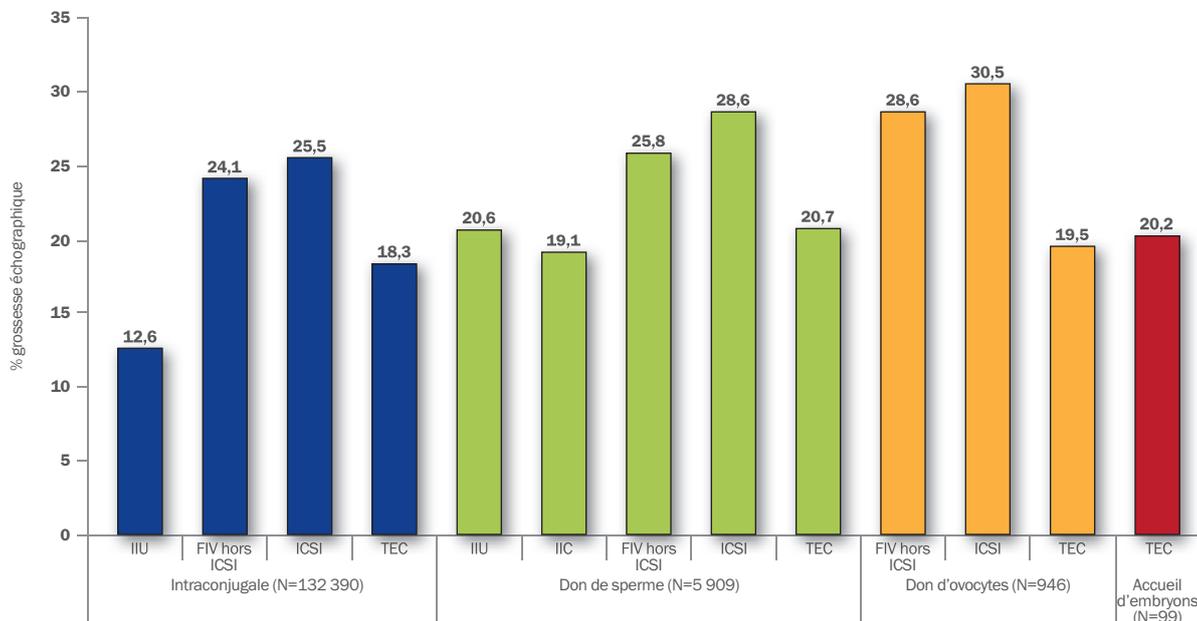
En 2010, les tentatives d'AMP se répartissent en 43 % d'inséminations artificielles, 43 % de fécondations *in vitro* (dont 63 % de FIV ICSI) et 14 % de transferts d'embryons congelés.

Les meilleurs taux de grossesse sont obtenus après don de gamètes quel que soit le type d'AMP réalisé, ce qui

s'explique aisément par la bonne qualité des gamètes prélevés chez les donneurs fertiles.

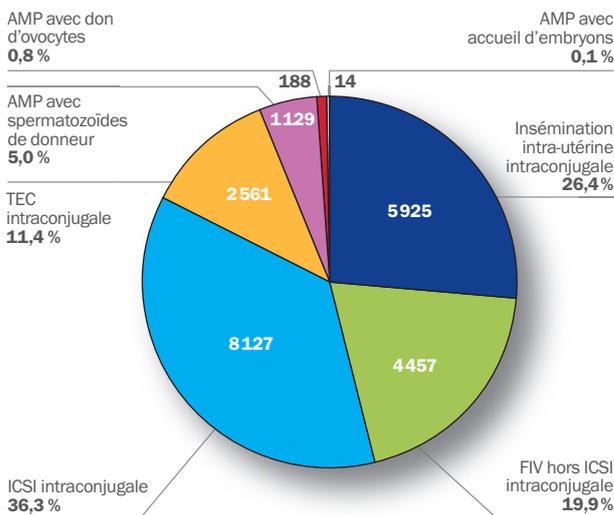
Les chances de grossesse après fécondation *in vitro* intraconjugale sont en moyenne de 25 % par tentative et les taux de naissance de 19 %.

**TAUX DE GROSSESSE ÉCHOGRAPHIQUE APRÈS TENTATIVE D'ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION SELON LE TYPE D'ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION ET L'ORIGINE DES GAMÈTES EN 2010**



IIU : insémination intra-utérine, IIC : insémination intracervicale, FIV : fécondation *in vitro*, ICSI : injection intracytoplasmique de spermatozoïdes, TEC : transfert d'embryons congelés

**LA PART DES ENFANTS NÉS APRÈS AMP EN 2010 SELON LE TYPE D'ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION ET L'ORIGINE DES GAMÈTES (N = 22 401)**



**CONSERVATION D'EMBRYONS ET PROJET PARENTAL AU 31 DÉCEMBRE 2010**

	Total	Projet parental en cours	Abandon du projet parental	Défaut de réponse ou désaccord du couple
<b>Embryons conservés</b>	171 417	109 971	29 779	31 667
<i>Embryons conservés (%)</i>		64,2 %	17,4 %	18,5 %
<b>Couples dont les embryons étaient en cours de conservation au 31 décembre</b>	51 433	33 238	8 517	9 678
<i>Couples (%)</i>		64,6 %	16,6 %	18,8 %

Fin 2010, on dénombrait 171 417 embryons conservés dans les centres d'AMP. Ce nombre est à mettre en regard du nombre dix fois plus élevé d'embryons obtenus, transférés, congelés et décongelés par les centres

au cours des dernières années. Pour la plupart (64 %), les embryons sont destinés à être décongelés et transférés pour les 33 238 couples qui vont poursuivre leur parcours en AMP dans les mois ou années suivantes.

L'Agence de la biomédecine a coordonné et en partie rédigé le dossier consacré en juin 2011 à l'AMP par la revue trimestrielle du Haut conseil en santé publique : **ADSP, actualité de dossier en santé publique**. Très complet et pédagogique, ce dossier appréhende l'AMP dans toutes ses dimensions, épidémiologique,

juridique, économique, sociologique et institutionnelle. L'Agence a rédigé dans le même temps l'article décrivant le dispositif de vigilance relatif à l'AMP pour le numéro 23-24 (14 juin 2011) de la revue **BEH, bulletin épidémiologique hebdomadaire** de l'InVS, qui était également consacré à l'AMP.

## Les décrets d'application de la nouvelle loi de bioéthique

Dès la promulgation de la loi de bioéthique du 7 juillet 2011, l'Agence a participé activement, avec la direction générale de la santé, à la réflexion sur son application réglementaire.

Concernant **les procédés et les techniques utilisés en AMP**, un rapport préliminaire établit la liste des procédés et la liste des techniques permettant d'améliorer les résultats, la qualité et la sécurité de ces procédés ainsi que les modalités et critères d'inscription sur la liste (portant notamment sur le respect des principes fondamentaux, l'efficacité, la reproductibilité et la sécurité). Il a permis d'aboutir à la parution du décret n° 2012-360 du 14 mars 2012 qui fixe les conditions d'établissement de la liste des procédés et de mise en oeuvre des techniques pouvant être utilisés dans le cadre de l'AMP. Ce rapport doit être complété en 2012, avec le concours des professionnels, par la description détaillée de chaque procédé et chaque technique.

La réflexion sur **les études sur l'embryon**, qui peuvent être autorisées si elles visent le développement des soins au bénéfice de l'embryon ou l'amélioration des techniques d'AMP, s'est concrétisée dans un nouveau décret d'application : le décret n° 2012-467 du 11 avril 2012 précise le régime applicable aux études.

## La préservation de la fertilité

Une augmentation du nombre de cas de cancer est observée en France depuis les années 1980, à la fois chez l'adulte et chez l'enfant. Associant diversement chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie, les traitements altèrent la fonction de reproduction. Mener à bien un projet parental concourt à la qualité de vie des jeunes patients après le cancer, aussi la préservation de la fertilité est-elle devenue une préoccupation des patients, de leur famille et des équipes médicales ainsi qu'un droit prévu par la loi (art. L2141-11 du CSP).

Si le risque d'altération de la fertilité est assez bien pris en compte chez les hommes atteints d'un cancer, il n'en est pas de même pour la femme, l'enfant et l'adolescent, fille ou garçon, et des disparités importantes existent en France selon les équipes médicales assurant le suivi oncologique de ces patients (niveau d'information ou de formation).

Sollicités par les professionnels de la reproduction et les patients, l'INCa et l'Agence de la biomédecine dressent un **état des lieux** des connaissances actuelles sur les stratégies possibles de préservation de la fertilité et d'amélioration de la qualité de l'offre de façon homogène sur tout le territoire. Il s'agit surtout d'informer les professionnels impliqués dans la prise en charge du cancer ainsi que les patients et leur famille des solutions concrètes de préservation. Le rapport sera validé par les instances de l'Agence et de l'INCa en 2012.

## AUTOCONSERVATION DE GAMÈTES ET DE TISSUS GERMINAUX DE 2006 À 2010 (EN NOMBRE DE PATIENTS)

	2006	2007	2008	2009	2010
<b>Gamètes</b>					
<b>Spermatozoïdes</b>					
Nouvelles autoconservations	4 424	4 071	4 079	5 523	4 463
État des autoconservations au 31 décembre	34 827	37 804	34 803	39 450	40 051
<b>Tissus ovariens</b>					
Nouvelles autoconservations	119	145	155	224	235
État des autoconservations au 31 décembre	509	661	773	1 006	1 296

Depuis plus de 30 ans, la préservation de la fertilité a essentiellement concerné la congélation des spermatozoïdes, réalisée dans les CECOS. Chez la femme, les premières conservations de tissu ovarien en France datent de 1995. L'autoconservation d'ovocytes est numériquement très faible en raison de la faible efficacité de la technique de congélation lente, seule disponible en France. La loi de 2011 ayant autorisé la vitrification, technique de congélation récente et particulièrement efficace pour cryoconserver les ovocytes, la congélation ovocytaire peut dorénavant être mise en oeuvre dans le cadre de la préservation de la fertilité.

Des médecins français ont annoncé début 2012 avoir réussi, grâce à une autogreffe de fragments ovariens, à induire une puberté chez une jeune fille qui avait subi 3 ans plus tôt, à l'âge de 10 ans, un traitement myéloablatif préalable à une greffe de cellules souches hématopoïétiques en vue de guérir la drépanocytose dont elle était atteinte.

### Le don de gamètes et l'accueil d'embryons

**Le don d'ovocytes** n'est pas développé en France à hauteur des demandes, entraînant pour les couples infertiles de longs délais d'attente. Les raisons en sont multiples et l'Agence de la biomédecine a mené avec les professionnels de l'AMP une réflexion globale sur les actions possibles en vue d'améliorer la situation et de conduire à l'autosuffisance nationale. Tout d'abord, l'Agence s'attache à pallier le défaut d'information du public et des médecins gynécologues sur cette activité, notamment par des campagnes de communication.

L'Agence s'est aussi fortement impliquée dans une réflexion sur les moyens dédiés à l'activité de don d'ovocytes particulièrement exigeante et qui ne peut s'ajouter

à moyens constants aux autres activités d'AMP des établissements de santé. En s'inspirant de ce qui a été proposé par l'IGAS en février 2011, le ministère chargé de la Santé et l'Agence de la biomédecine ont établi de nouvelles modalités de financement du don d'ovocytes qui pourraient entrer en vigueur dès 2012. La revalorisation des activités de don devrait ainsi permettre aux établissements, malgré les difficultés conjoncturelles, d'améliorer l'offre sur tout le territoire et de pallier la pénurie actuelle.

Enfin, alertés par l'Agence et les professionnels, les pouvoirs publics ont pris en compte la problématique de la neutralité financière du don qui devrait trouver des solutions au cours de l'année 2012. Souvent, le décret du 24 février 2009 relatif au remboursement des frais engagés à l'occasion d'un don n'est en effet pas appliqué, en pratique, au don d'ovocytes.

**Le don de spermatozoïdes** semble quant à lui plus en adéquation avec la demande que le don d'ovocytes, même si la diversification nécessaire des dons génère une augmentation des besoins.

**L'accueil d'embryons** n'a pas pour objectif de constituer un ultime recours après l'échec des autres techniques d'AMP ou de se substituer à l'adoption. Cette activité d'AMP est autorisée depuis la loi de bioéthique de 1994 mais particulièrement complexe, elle reste peu développée en France. La loi du 7 juillet 2011 a retiré à l'accueil d'embryon son caractère exceptionnel et il apparaît désormais comme une activité d'AMP à part entière avec des indications précises.

Le groupe de travail qui a permis en 2010 l'élaboration et la diffusion de recommandations de bonnes pratiques en accueil d'embryons, travail totalement nouveau et sans équivalent international, a participé à la rédaction de trois **documents d'information à destination des patients**, sur la conservation des embryons, sur le don d'embryons (pour le couple donneur) et sur l'accueil d'embryons (pour le couple receveur). Ces documents, devraient être édités et mis à disposition des centres d'AMP au cours de l'année 2012.



**DON DE GAMÈTES (SPERMATOZOÏDES ET OVOCYTES) ET D'EMBRYONS DE 2006 À 2010**

	2006	2007	2008	2009	2010
<b>Don de spermatozoïdes</b>					
<b>Donneurs</b>					
Donneurs acceptés dont le sperme a été congelé dans l'année	248	228	285	400	299
<b>Dons</b>					
Paillettes congelées dans l'année issues des donneurs acceptés dans l'année	16 266	13 278	14 359	22 734	15 824
<b>Couples receveurs</b>					
Demandes d'AMP avec spermatozoïdes de donneur dans l'année	2 837	2 073	1 990	2 314	2 942
<b>Don d'ovocytes</b>					
<b>Donneuses</b>					
Ponctions réalisées dans l'année	228	247	265	328	345
<b>Couples receveurs</b>					
Nouvelles demandes acceptées	647	556	753	921	814
Couples receveurs en attente de don d'ovocytes au 31 décembre de l'année	1 162	1 296	1 639	1 673	1 285
<b>Accueil d'embryons</b>					
<b>Couples donneurs</b>					
Couples ayant confié leurs embryons à l'accueil	85	96	105	151	107
Couples dont les embryons ont été accueillis	54	93	86	82	71
<b>Couples receveurs</b>					
Couples ayant bénéficié d'un accueil d'embryons	53	116	89	88	85
Couples en attente d'accueil d'embryons au 31 décembre de l'année	121	94	133	90	86

En 2010, le prélèvement de 345 donneuses a permis de réaliser 684 tentatives de fécondations *in vitro* pour des couples receveurs. Avec 262 transferts d'embryons congelés issus de don d'ovocytes dans l'année, c'est au total 188 enfants qui ont été conçus en 2010 grâce à un

don d'ovocytes. Malgré une augmentation progressive de l'activité depuis plusieurs années, elle reste encore très inférieure à la demande : de l'ordre de 1 300 couples sont inscrits sur les listes d'attente des centres français.

**L'AMP en contexte viral**
**PRISE EN CHARGE DES PATIENTS EN CONTEXTE VIRAL EN 2010**

	Homme VIH+*	Femme VIH+*	Homme et femme VIH+*	Homme ou femme VHB+ ou VHC+
Tentatives**	536	378	97	1 092
Grossesses évolutives	124	49	9	146
Accouchements	94	42	7	123
Enfants nés vivants	106	46	7	116

\* avec ou sans co-infection avec d'autres virus  
 \*\* inséminations, ponctions ou décongélations

L'Agence suit avec attention la pratique de l'AMP pour les couples infertiles dont l'un des membres est porteur du virus du sida (VIH) ou du virus de l'hépatite B ou C (VHB ou VHC) en tenant compte des conditions d'accès aux soins et de sécurité sanitaire pour les patients et les personnels impliqués.

Avec 1 011 tentatives réalisées en 2010 et 159 enfants nés, l'activité d'AMP dans un contexte VIH est stable depuis 2004, confirmant l'équilibre entre l'offre et la demande. Il

persiste toutefois une mauvaise répartition de l'activité sur le territoire imposant des déplacements importants à certains couples, plus particulièrement lorsque la femme est elle-même porteuse du VIH. 116 enfants sont nés d'AMP réalisées en 2010 dans un contexte d'hépatite B ou C.

**Le registre des fécondations *in vitro***

Le développement du registre national des fécondations *in vitro* (FIV) s'inscrit dans la lignée des rapports annuels d'activité des centres qui se limitent aujourd'hui à des données agrégées par centre. Le principe du registre est de recueillir les données des centres tentative par tentative de FIV afin d'analyser plus précisément l'activité et mieux saisir le parcours des couples. Il associe l'analyse des tentatives, des transferts d'embryons congelés et de l'évolution des grossesses. Ces analyses intégreront les paramètres qui ont le plus d'influence sur les résultats de l'AMP dans une optique d'amélioration de la qualité des soins, mission essentielle de l'Agence.

Les données transmises à l'Agence sur les tentatives réalisées en 2009 représentent 72 % des prélèvements ovocytaires en vue de fécondation *in vitro* et



62 % des transferts d'embryons congelés déclarés dans les rapports annuels d'activité. Sur les 106 centres ayant déclaré une activité en 2009, 80 centres ont participé au registre. Toutes les fiches reçues n'ont cependant pas pu être intégrées dans la base de données de l'Agence en raison d'un format inadéquat.

La loi du 7 juillet 2011 prévoit la publication annuelle, par l'Agence, de l'évaluation des résultats de chaque centre. Pour que l'évaluation de l'activité de fécondation *in vitro* soit juste, pertinente et rigoureuse, le déploiement complet du registre est nécessaire : le recueil des données est désormais obligatoire réglementairement pour tous les centres d'AMP, dans un format défini par l'Agence (le format de la base FIVNAT utilisée jusqu'en 2006 est de ce fait exclu). Cette obligation s'impose aux centres d'AMP dès 2011 pour la transmission des données portant sur l'activité de l'année 2010.

La montée en charge du registre des fécondations *in vitro* est un **projet prioritaire** de l'Agence pour les années 2011-2014. L'objectif est d'atteindre une quasi-exhaustivité de recueil.

### ■ Le suivi des enfants issus d'une AMP

Élaborer une démarche pour suivre l'état de santé des enfants issus d'une AMP, mission confiée par la loi à l'Agence de la biomédecine, est complexe. Il est possible d'établir un état des lieux global de l'état de santé à *la naissance* des enfants nés d'une AMP au moyen des données globales des rapports annuels d'activité des centres et le registre national des fécondations *in vitro* permettra d'approfondir le sujet en apportant des données individuelles. Pour disposer d'informations sur l'état de santé à *plus long terme* des enfants, l'Agence conduit une réflexion en collaboration avec les professionnels de santé et avec ses instances. Elle cherche à éviter des biais méthodologiques (notamment sur le recrutement des enfants) tout en respectant les principes éthiques de respect et non stigmatisation de ces enfants et de respect de la liberté des parents quant à la révélation du mode de conception. L'Agence envisage une approche qui lui semble répondre aux critères qu'elle s'est fixés ainsi qu'aux moyens dont elle dispose. Il s'agirait d'étudier l'impact des fécondations *in vitro* sur la santé des enfants en exploitant les données des fichiers de l'Assurance maladie, du PMSI et des registres des pathologies ou en croisant ces fichiers avec le registre de l'Agence. Cependant, un tel suivi longitudinal des enfants issus de l'AMP dépend largement de la



L'Agence consacre plusieurs sites Internet aux thématiques liées à l'AMP :

**[www.procreationmedicale.fr](http://www.procreationmedicale.fr) informe les couples sur la démarche d'AMP, [www.dondovocytes.fr](http://www.dondovocytes.fr) et [www.dondespermatozoides.fr](http://www.dondespermatozoides.fr) informent ceux qui ont besoin d'un don ainsi que les donneurs éventuels et [www.lampmafemmeetmoi.fr](http://www.lampmafemmeetmoi.fr), ouvert en 2011, regroupe des témoignages d'hommes en démarche d'AMP.**

faisabilité technique et juridique de ces approches. Le rapprochement avec l'Assurance maladie (base SNIIR-AM) s'est concrétisé début 2012.

### ┌ Lutte contre le tourisme procréatif

Les longs délais d'attente pour un don d'ovocytes poussent des couples français, en dépit de coûts très élevés, à y recourir dans des pays étrangers où des établissements n'hésitent pas à faire une large publicité sur la rapidité de leur prise en charge et leur taux de réussite, tant auprès des couples en attente que des professionnels français. Les conditions dans lesquelles sont effectués ces dons, notamment le recrutement et la prise en charge des donneuses, suscitent parfois des interrogations. L'ampleur de ce phénomène reste difficile à évaluer mais semble aller croissant. L'amélioration de l'activité de don d'ovocytes en France constitue la première réponse pour enrayer son extension. Ainsi l'IGAS met en exergue dans son rapport sur le don d'ovocytes (février 2011) l'absolue nécessité de développer une autosuffisance nationale. En parallèle, l'Agence continue à communiquer activement sur les risques potentiels du recours à une AMP dans un pays étranger : information des institutions, mise en garde « s'informer avant une AMP à l'étranger » publiée sur son site Internet, rédaction d'articles dans des revues scientifiques, communications auprès de sociétés savantes et lors de congrès, notamment de la Fédération française d'étude de la reproduction.

L'Agence recommande qu'à l'instar des professionnels de la greffe d'organes, une réflexion entre pays européens soit initiée afin d'établir des règles communes sur les indications, l'utilisation et les bonnes pratiques liées aux activités d'AMP et de don d'ovocytes en particulier. Ce travail pourrait être mené dans les années à venir par les autorités compétentes dans le cadre du programme « santé » de la Commission européenne. Une proposition de projet lui a été soumise par l'Agence de la biomédecine à travers le ministère chargé de la Santé.

## 2.2.2 DIAGNOSTIC PRÉNATAL

Pour améliorer les conditions d'accès au diagnostic prénatal (DPN) et de prise en charge des couples, l'Agence veille à la continuité de la prise en charge prénatale et néonatale, à la diminution des risques auxquels sont

exposées les femmes ayant recours à un DPN et à l'optimisation des différents moyens diagnostiques. Elle suit avec attention le nombre et les motifs d'autorisation ou de refus d'autorisation d'interruption de grossesse pour motif médical afin de maintenir une homogénéité et une équité dans la prise en charge des couples qui y sont confrontés.



### RAPPELS :

Le diagnostic prénatal recouvre les différentes explorations médicales permettant de détecter *in utero*, chez l'embryon ou le fœtus, une affection d'une particulière gravité. Le diagnostic prénatal a bénéficié ces 15 dernières années de nombreuses avancées scientifiques : en imagerie (notamment de l'échographie fœtale mais également de l'IRM), en biochimie (notamment les marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 et l'hormonologie), en biologie infectieuse (parasitologie, virologie...) et en génétique (cytogénétique, génétique moléculaire et, tout récemment, la possibilité d'explorations pangénomiques).

De plus en plus précoce, fiable et précis, le diagnostic prénatal fonde le développement de la médecine fœtale. L'information qu'il apporte aux parents leur permet de choisir ce qu'ils considèrent comme le mieux pour leur enfant et pour eux, avec l'encadrement éthique et médical des équipes des **centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN)**, dont la mission est d'aider les équipes médicales et les couples dans l'analyse, la prise de décision et le suivi de la grossesse lorsqu'une malformation ou une anomalie fœtale est détectée ou suspectée et lorsqu'une transmission héréditaire de maladie dans une famille conduit à envisager un diagnostic prénatal ou préimplantatoire. En cas d'affection particulièrement grave et incurable, seuls les CPDPN sont compétents pour délivrer une attestation en vue d'une interruption de la grossesse pour motif

médical. Les parents prennent alors la décision d'interrompre la grossesse ou de la poursuivre.

Cependant, plus de 80 % des diagnostics prénatals conduisent à améliorer la prise en charge fœto-maternelle par un suivi spécifique, une orientation vers les établissements appropriés pour une intervention chirurgicale néonatale précoce (cardiologique, rénale, urogénitale, orthopédique, maxillofaciale...) ou des actes de médecine fœtale médicamenteux ou instrumentaux qui ne cessent d'augmenter en nombre et en efficacité (exsanguinotransfusions *in utero*, drainages amniotiques, pleuraux, urinaires, péritonéaux, laser, amnio-infusions...) et une prise en charge pendant l'enfance adaptée à la pathologie.

Les parents sont également accompagnés tout au long de leur parcours lorsqu'une attestation en vue d'une interruption de la grossesse est délivrée. S'ils choisissent de laisser se poursuivre la grossesse et que la pathologie va entraîner la mort de l'enfant dans les premiers jours de sa vie, ils sont accompagnés jusqu'au décès de leur enfant (mise en place de soins palliatifs néo-natals). La proportion des interruptions de grossesse pour motif médical diminue chaque année : elles représentent actuellement moins de 20 % des dossiers qui sont présentés aux CPDPN. Plus de 90 % des interruptions médicales de grossesse sont liées à des syndromes malformatifs graves ou à des maladies génétiques.

## Les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal

L'Agence de la biomédecine a de nouveau procédé, pour les données de l'année 2010, à quelques restructurations et reformulations du rapport annuel d'activité des centres pour pallier à une certaine hétérogénéité des réponses due aux difficultés de compréhension de certains items. Les centres n'ayant pas la même compréhension des indicateurs malgré ces modifications, l'Agence de la biomédecine prévoit d'engager un travail de fond avec eux pour tendre vers une harmonisation du remplissage de ce rapport. Par ailleurs, un travail de réévaluation de la mission d'intérêt général (MIG) CPDPN est en cours avec le ministère chargé de la Santé (DGOS), prévoyant notamment un financement en partie structurel et un financement basé sur l'activité réalisée par les centres.

Le nombre de dossiers examinés dans les CPDPN augmente d'environ 20 % tous les ans, dans une bien plus grande proportion que le nombre d'attestations délivrées en vue d'une interruption médicale de grossesse (IMG), qui augmente de 2 % environ. La part des femmes qui choisissent de poursuivre la grossesse avec le diagnostic d'une pathologie grave qui aurait pu faire autoriser une IMG augmente tous les ans. Elle est passée de 6,7 % (494 sur 7 370) en 2008 à 8,6 % (668 sur 7 809) en 2010, montrant que le recours des patientes au CPDPN pour un avis est de plus en plus souvent sollicité indépendamment du choix qu'elles feront ensuite. Le type d'indication ayant fait l'objet d'une autorisation d'IMG a quant à lui peu évolué entre 2009 et 2010.

### RÉSUMÉ DES ACTIVITÉS DES CENTRES PLURIDISCIPLINAIRES DE DIAGNOSTIC PRÉNATAL

	2006	2007	2008	2009*	2010*
Nombre de dossiers examinés	24 389	28 292	29 779	35 783	42 082
Nombre d'attestations délivrées en vue d'une IMG	6 790	6 645	6 876	6 993	7 141
Nombre de refus d'autorisation d'IMG	122	112	125	109	119
Nombre de grossesses poursuivies avec une pathologie qui aurait pu faire autoriser une IMG	402	475	494	578	668
Nombre de réunions pluridisciplinaires décisionnelles annuelles	2 465	2 554	2 452	2 466	2 358
Nombre moyen de réunions annuelles	52,4	53,2	52,2	50,3	50,2

IMG : interruption médicale de grossesse.

\* Le nombre de dossiers examinés en 2009 n'est pas comparable avec les années passées car l'intitulé de la question a été modifié et de ce fait compris différemment des années précédentes par les centres.

### ÉVOLUTION DES INDICATIONS DES ATTESTATIONS DÉLIVRÉES EN VUE D'UNE INTERRUPTION DE GROSSESSE POUR MOTIF MÉDICAL

	2006		2007		2008		2009		2010	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Indications chromosomiques	2 433	35,8	2 546	38,3	2 706	39,4	2 738	39,2	2 748	38,5
Indications géniques	379	5,6	444	6,7	448	6,5	377	5,4	442	6,2
Indications infectieuses	77	1,1	72	1,1	67	1,0	95	1,4	60	0,8
Malformations ou syndromes malformatifs	2 924	43,1	2 789	42	2 990	43,5	3 013	43,1	3 145	44,0
Autres indications fœtales	602	8,9	621	9,3	505	7,3	545	7,8	554	7,8
Indications maternelles	180	2,7	170	2,6	160	2,3	225	3,2	192	2,7
Indication non renseignée	192									
<b>Total</b>	<b>6 787</b>		<b>6 642</b>		<b>6 876</b>		<b>6 993</b>		<b>7 141</b>	

## Les activités de diagnostic prénatal

### RÉSUMÉ DE L'ACTIVITÉ DE DIAGNOSTIC PRÉNATAL EN 2010

Techniques d'analyse	Laboratoires autorisés	Laboratoires ayant eu une activité en 2010	Fœtus étudiés	Diagnostics positifs
Cytogénétique	72	69*	55 568	3 957
Génétique moléculaire	53	50*	2751	544
Biologie infectieuse	49	46		
Parasitologie seule		20	1 533	124
Virologie seule		23	4 667	121
Parasitologie et virologie		3		
Hématologie / Immunologie	2	0	0	0
Biochimie fœtale et marqueurs sériques maternels	101	97*		
Maladies héréditaires		5	88	18
Hormonologie		5	67	37
Défaut de fermeture du tube neural		23	6 640	132
Marqueurs sériques maternels		87	714 928 <sup>(a)</sup>	709 <sup>(b)</sup>

\* données manquantes. (a) Nombre de femmes testées. (b) Nombre de trisomies 21 diagnostiquées.

#### RAPPELS

L'exploration prénatale la plus pratiquée est l'imagerie par échographie. Sur le plan biologique, le diagnostic prénatal se rapporte à des prélèvements soit sur le fœtus ou ses annexes (liquide amniotique, villosités choriales, sang fœtal), soit sur le sang de la mère. Ces explorations permettent d'obtenir un diagnostic ou une probabilité d'atteinte du fœtus.

Les techniques employées sont la cytogénétique pour l'étude du nombre et de la forme des chromosomes, la génétique moléculaire pour les études de l'ADN fœtal et toutes les autres disciplines biologiques (hématologie, immunologie, bactériologie, virologie, biochimie fœtale) qui mettent en évidence une pathologie fœtale délétère.

prélèvements invasifs qui présentent des risques de perte du fœtus. Elle a profondément modifié l'organisation du dépistage, qui peut être demandé par les femmes enceintes dès la 12<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée. Le calcul du risque combine trois paramètres : l'âge de la femme, l'épaisseur de la nuque du fœtus (clarté nucale) en fonction de sa longueur crano-caudale et les dosages des marqueurs sériques maternels (PAPPA et hCGb). Le nouveau dispositif confirme le rôle fondamental de l'imagerie fœtale. Il implique la coordination des échographistes et des biochimistes pour l'obtention d'un calcul unique rendu à la femme enceinte, la contribution des réseaux de santé en périnatalité (RSP) et des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal pour l'organisation, le suivi et le contrôle qualité des échographistes.



#### Le nouveau dispositif de dépistage de la trisomie 21

Depuis l'arrêté du 23 juin 2009 (modifié le 19 février 2010) et la décision du 6 juillet 2009 de l'Assurance maladie modifiant la nomenclature des actes médicaux, les femmes enceintes peuvent choisir un dépistage précoce de la trisomie 21. Ce **dépistage au premier trimestre** de la grossesse évalue par un test non invasif le risque de cette maladie. Seules les femmes à risque se verront proposer un diagnostic, qui sera effectué sur un prélèvement de liquide amniotique (amniocentèse) ou de villosités choriales. Le but de cette nouvelle modalité de dépistage est de diminuer le nombre de ces

#### DÉPISTAGE ET DIAGNOSTIC : DEUX NOTIONS DISTINCTES

Bien qu'elles soient parfois confondues, le dépistage et le diagnostic sont deux notions bien distinctes, tout particulièrement en matière de génétique. Le dépistage permet d'évaluer le risque de développer une maladie et non pas son existence avérée. C'est un calcul de probabilité. Si les seuils critiques de probabilité sont atteints, la possibilité est établie et on procède alors au diagnostic, qui consiste à confirmer ou infirmer, par des moyens biologiques et cliniques, la présence de la maladie.

La montée en charge de ce nouveau dispositif a été progressive. L'Agence a mis en place un suivi de la qualité des paramètres permettant le calcul de risque, c'est-à-dire les mesures biochimiques (marqueurs sériques) et les mesures échographiques (clarté nucale en particulier). Les données relatives au calcul de risque du premier trimestre réalisé au cours de l'année 2010 et des six premiers mois 2011 ont été recueillies et analysées. Environ 30 % des femmes enceintes ont choisi ce dépistage, elles seront probablement 60 % en 2011. L'analyse des rapports de cytogénétique prénatale montre que les deux principaux objectifs de ce dépistage ont été atteints :

- le nombre de prélèvements invasifs (amniocentèses et biopsies de villosités chorales) à visée diagnostique a diminué de 30 % ;
- le nombre de trisomies 21 et d'anomalies chromosomiques déséquilibrées et graves diagnostiquées est resté stable malgré un nombre de prélèvements invasifs plus faible.

Alors que les médianes de clarté nucale (en moyenne autour de 0,84 au lieu du 1 théorique attendu) pouvaient laisser craindre une moindre efficacité, ces résultats sont encourageants. Il reste à évaluer le taux de dépistages faussement négatifs : une étude du parcours obstétrical des femmes qui ont mis au monde un enfant atteint de trisomie 21 depuis la mise en place de ce nouveau dépistage a été lancée à cette fin en partenariat avec l'association des cytogénéticiens de langue française (ACLF).

Dépassant les missions de l'Agence, le recueil exhaustif des mesures biochimiques et échographiques, test par test, a également fourni un appui stratégique aux réseaux de santé en périnatalité et aux organismes agréés pour l'évaluation des pratiques professionnelles. Ce soutien prendra fin en 2012 et la Haute autorité de santé et les organismes agréés prendront le relais sous une forme qui reste à définir.

#### DÉPISTAGE DES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES PAR MARQUEURS SÉRIQUES EN 2010, QUEL QUE SOIT LE TRIMESTRE DE DÉPISTAGE

Ensemble des tests 2010	Nb de femmes testées	% femmes à risque / femmes testées	Nb de caryotypes effectués*	Nb de trisomies 21**	% de trisomie 21 / caryotypes	% d'autres anomalies déséquilibrées / caryotypes
<= 34 ans	582 545	3,4 %	9 041	257	2,8 %	1,2 %
35-37 ans	84 009	12,6 %	4 449	162	3,6 %	1,1 %
<b>Total &lt; 38 ans</b>	<b>666 554</b>	<b>4,6 %</b>	<b>13 490</b>	<b>419</b>	<b>3,1 %</b>	<b>1,2 %</b>
>= 38 ans	48 374	30,5 %	6 600	292	4,4 %	1,7 %
<b>Total</b>	<b>714 928</b>	<b>6,3 %</b>	<b>20 107</b>	<b>709</b>	<b>3,5 %</b>	<b>1,3 %</b>

\*3 % des données sont manquantes (concerne 3 centres)

\*\*0,4 % des données sont manquantes (concerne 2 centres)

### Microbiologie (virologie et toxoplasmose)

Les analyses prénatales des différents parasites et virus n'ont pas significativement varié au cours de ces dernières années. Dans la grande majorité des cas, le diagnostic est posé par l'association d'une séroconversion et de signes d'appels échographiques. Ces derniers sont particulièrement utiles pour l'évaluation de la gravité de l'atteinte fœtale. Les agents infectieux (parasites ou virus) faisant le plus souvent d'objet d'un DPN sont respectivement, le cytomegalovirus, le parvovirus et le toxoplasme.

### Biochimie fœtale

La biochimie fœtale est une activité très spécialisée qui se décline dans plusieurs domaines. À titre d'exemple, la recherche de maladies héréditaires du métabolisme sur antécédent familial concerne 5 équipes qui possèdent un savoir-faire particulier. Elles regroupent les demandes

nationales dont le nombre reste stable d'une année sur l'autre. L'activité en hormonologie prénatale est réservée à des situations exceptionnelles, rarement prévisibles. Elle consiste essentiellement à compléter des bilans dans le cadre d'investigations faisant appel à d'autres moyens (génétique moléculaire, cytogénétique, imagerie) et est donc généralement peu conclusive en tant que telle.

### Génétique prénatale

L'activité de génétique prénatale et postnatale comprend deux grandes spécialités : la cytogénétique (étude des chromosomes) et la génétique moléculaire (étude de l'ADN). Les techniques de cytogénétique sont le plus fréquemment utilisées à l'heure actuelle, en particulier pour le diagnostic de la trisomie 21 après son dépistage. Deux évolutions principales sont à suivre : le type de prélèvement utilisé (villosités chorales versus liquide amniotique) et les diagnostics à partir d'ADN fœtal circulant dans le sang maternel. À titre

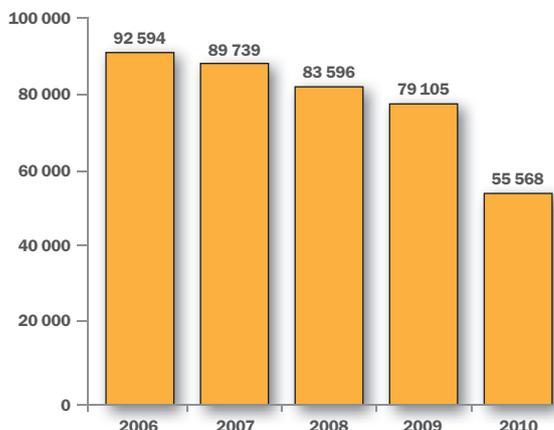
d'exemple, depuis février 2011, la détermination prénatale du sexe fœtal à partir du sang maternel est inscrite à la nomenclature des actes pour les indications : « fœtus à risque pour une maladie génétique liée à l'X » et « fœtus à risque pour l'hyperplasie congénitale des surrénales ».

L'Agence de la biomédecine a participé à un groupe de travail de la Haute autorité de santé sur la détermination prénatale du rhésus fœtal D à partir du sang maternel. Le rapport sur ces travaux a été publié en 2011 sur le site Internet de la HAS.

La modification des modalités de dépistage de la trisomie 21 a eu un impact important sur l'activité prénatale des laboratoires de cytogénétique.

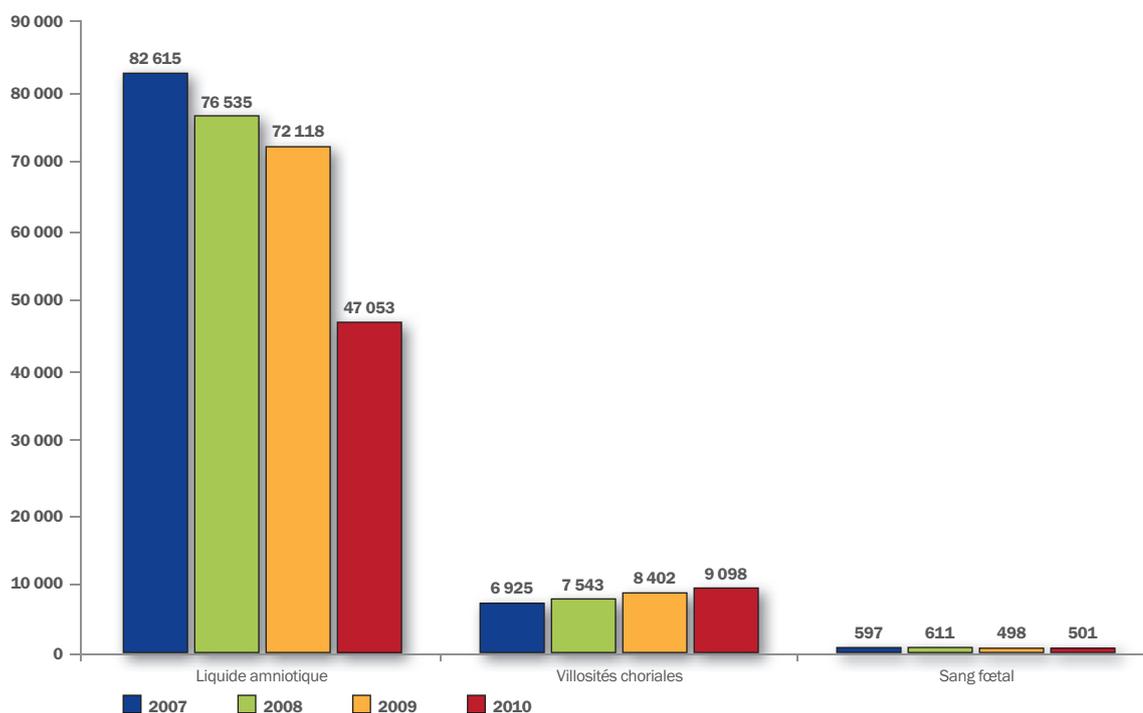
Le nombre total de caryotypes fœtaux réalisés a baissé de manière très significative (environ 30 %) entre 2009 et 2010. Malgré cette diminution, le nombre total d'anomalies déséquilibrées diagnostiquées est resté stable ces dernières années. Ce qui indique une meilleure prise en charge des femmes enceintes.

#### ÉVOLUTION DU NOMBRE DE FEMMES AYANT FAIT UN PRÉLÈVEMENT POUR CARYOTYPE FŒTAL



Le caryotype est une technique permettant d'appréhender les anomalies des chromosomes. Une anomalie déséquilibrée ne respecte pas la quantité de matériel chromosomique et l'enfant présentera en général un retard mental et des malformations.

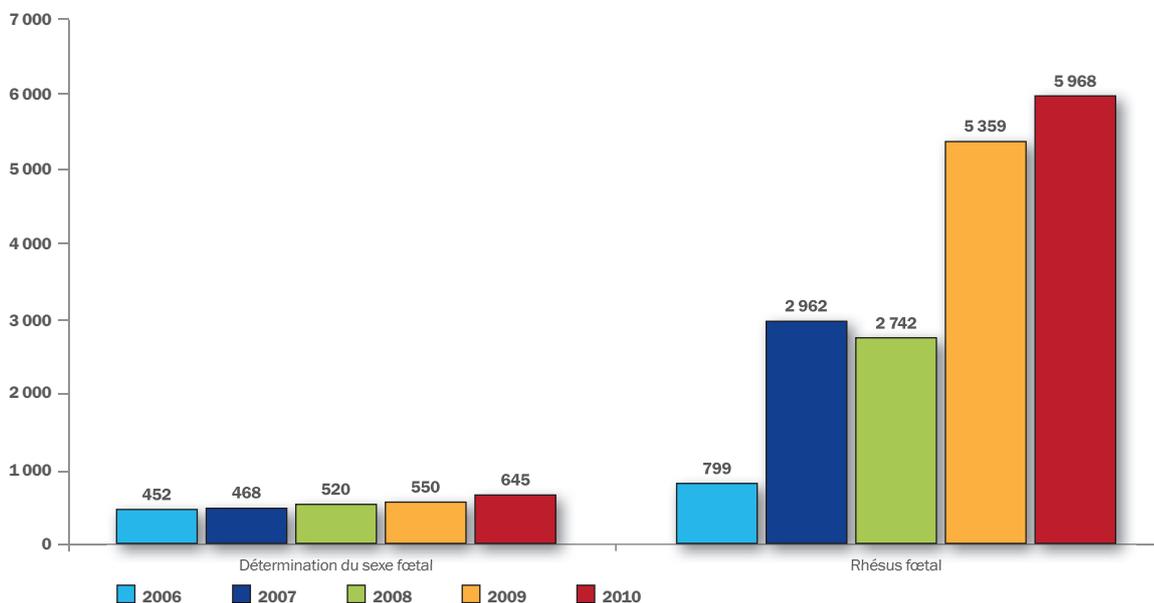
#### ÉVOLUTION DES DIFFÉRENTS MODES DE PRÉLÈVEMENT POUR L'ÉTABLISSEMENT DU CARYOTYPE



Le caryotype est effectué sur des prélèvements de liquide amniotique (amniocentèse) ou des prélèvements de villosités chorales, selon le terme de la grossesse et l'évaluation médicale. Or la diminution du nombre de prélèvements a porté exclusivement sur les premiers (-35 %) tandis que les seconds ont

augmenté (+8 %). Ce bouleversement de l'activité des laboratoires de cytogénétique fragilise l'équilibre économique de certains car à tarifs identiques, le caryotype sur villosités chorales est techniquement plus long et plus coûteux que celui sur liquide amniotique.

## ÉVOLUTION DU NOMBRE DE DIAGNOSTICS PAR ANALYSE DE L'ADN FŒTAL PRÉSENT DANS LE SANG MATERNEL



L'Agence devra anticiper les évolutions des pratiques des années à venir pour le rhésus fœtal. L'allo-immunisation fœto-maternelle se caractérise par la production d'anticorps maternels dirigés contre les hématies ou plaquettes du fœtus, en raison principalement, en dehors de la transfusion, du passage de sang fœtal dans la circulation maternelle. L'allo-immunisation peut être à l'origine d'anémies fœtales et néonatales sévères ainsi que d'ictères néonataux graves. Le DPN a pour objectif de déterminer le statut du rhésus fœtal D à partir du sang maternel. Seules les femmes de rhésus négatif portant un enfant de rhésus positif auront alors un traitement préventif.

Les augmentations respectivement légère et très importante du nombre de déterminations de sexe fœtal et du rhésus fœtal par analyse de l'ADN fœtal présent dans le sang maternel étaient attendues car ces deux analyses ont fait l'objet de rapports de la Haute autorité de santé validant leur intérêt médical et cadrant leur utilisation. Dès lors, certains laboratoires commencent à développer d'autres diagnostics par cette technique qui permet d'éviter un prélèvement invasif et les risques pour la grossesse qui y sont associés. L'Agence devra s'assurer que la facilité d'accès à ces analyses n'entraîne pas des dérives de prescription.

Si l'on exclut la détermination du rhésus fœtal, et que l'on se focalise sur les diagnostics de maladies rares, les analyses de génétique moléculaire sur ADN fœtal circulant dans le sang maternel sont encore exceptionnelles. Au total, durant l'année 2010, 2 751 tests ont été réalisés par génétique moléculaire sur prélèvements de tissus annexiels embryonnaires ou fœtaux, ce qui a permis la détection de 544 cas de fœtus atteints de maladie

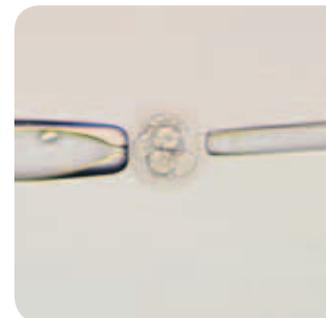
génétique. Plus de 224 maladies différentes ont fait l'objet d'un DPN, ce qui montre la diversité des analyses développées par les laboratoires et leur spécialisation.

### 2.2.3 DIAGNOSTIC PRÉIMPLANTATOIRE

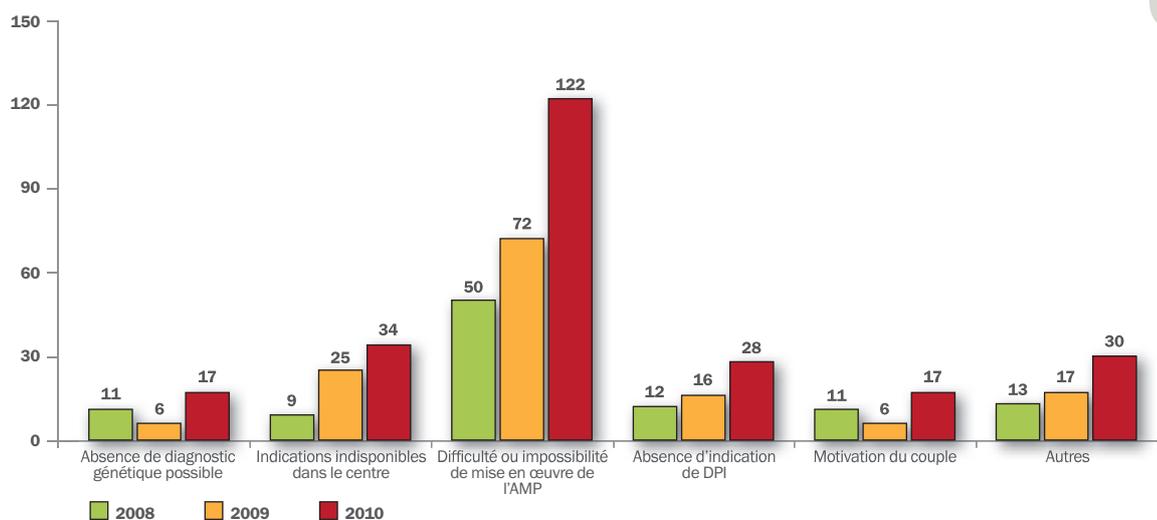
Un financement spécifique à l'activité de diagnostic préimplantatoire (DPI) a été créé par arrêté ministériel du 24 février 2010. Une enveloppe « mission d'intérêt général » (MIG) a ainsi été allouée aux trois centres de DPI. L'objectif de ce financement est de permettre la réduction des délais de prise en charge des couples demandeurs. La fécondité baissant avec l'âge, un délai d'attente trop long des patientes diminue leurs chances de bénéficier d'un diagnostic préimplantatoire. En accord avec les professionnels du DPI et les tutelles de santé, ces crédits sont alloués aux centres sur la base d'un contrat annuel d'objectifs qui prévoit le doublement de l'activité des centres, un recul substantiel des délais d'attente des couples et l'embauche de nouveaux professionnels du secteur. Ces financements sont parvenus aux centres en 2011, mais leurs effets sur l'activité ne sont pas encore manifestes en raison de multiples délais, notamment de recrutement et de formation de nouveaux personnels. L'Agence de la biomédecine a néanmoins procédé en 2011 à un premier état des lieux des recrutements réalisés depuis 2010 par les CHU de Montpellier, de Strasbourg et de Paris (AP-HP) et des perspectives de montée en charge de l'activité à court terme. Ce bilan sera effectué chaque année par l'Agence.

Par ailleurs, le CHU de Nantes a été autorisé à la pratique du DPI en 2011 selon des modalités de financement et de progression de l'activité identiques aux trois autres centres. **L'élaboration de bonnes pratiques en matière de diagnostic préimplantatoire**, engagée en relation avec les

professionnels, répond aux objectifs d'homogénéisation du fonctionnement des centres, d'aide à la prise en charge médicale des couples (en particulier en amont par la définition des indications) et d'accompagnement des femmes et des couples dans leur choix.



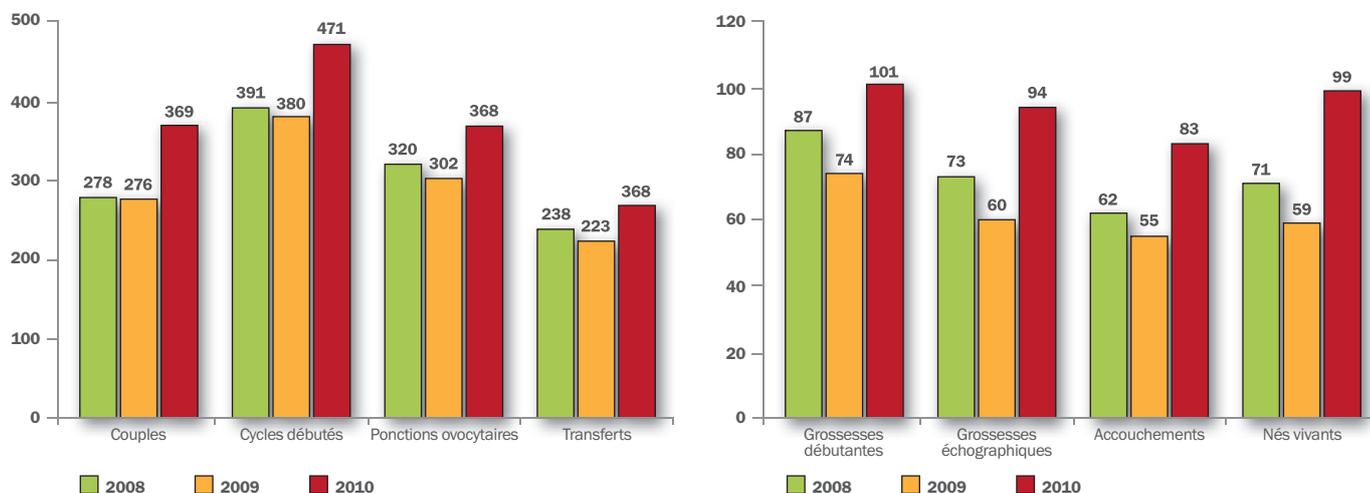
**ÉVOLUTION DES MOTIFS DE REFUS DES DEMANDES PRÉSENTÉES À LA CONSULTATION SPÉCIALISÉE AU COURS DE L'ANNÉE DANS LE CADRE D'UN DIAGNOSTIC PRÉIMPLANTATOIRE**



Le nombre de dossiers de demande de DPI examinés par les centres s'est accru de 33 % entre 2008 et 2010 et le nombre de couples pris en charge a augmenté de 25 % entre 2009 et 2010. La cause la plus fréquente de refus de réaliser un DPI est l'impossibilité

de mettre en œuvre l'assistance médicale à la procréation (AMP) pour le couple (qualité ovocytaire et réserve ovarienne insuffisante). L'autre cause importante est l'impossibilité technique de réaliser le diagnostic génétique.

**TENTATIVES D'ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION POUR DIAGNOSTIC PRÉIMPLANTATOIRE AVEC TRANSFERT D'EMBRYONS IMMÉDIAT EN FRANCE DE 2008 À 2010**



L'activité d'AMP pour DPI avec transfert d'embryons immédiat a sensiblement augmenté en 2010 par

rapport à 2009 (27 %) et a conduit à la naissance de 99 enfants en France.

## 2.2.4 GÉNÉTIQUE POSTNATALE

### LABORATOIRES AYANT EU UNE ACTIVITÉ DE GÉNÉTIQUE POSTNATALE EN 2011

Nombre de laboratoires proposant une activité de cytogénétique	77
Nombre de laboratoires proposant une activité de génétique moléculaire	185
• avec une activité à autorisation non limitée	106
• avec une activité à autorisation limitée à certaines maladies	79
Nombre total de laboratoires faisant état d'une activité de génétique postnatale*	244

\*un même laboratoire peut réaliser des actes de cytogénétique et de génétique moléculaire

#### RAPPELS

Le domaine des tests de génétique est large et les missions de l'Agence de la biomédecine ne concernent que la génétique constitutionnelle, qui étudie le patrimoine génétique d'une personne (héréditaire), excluant la génétique somatique, qui étudie le patrimoine génétique d'une tumeur (non héréditaire). Les caractéristiques de génétique constitutionnelle ont la particularité d'être définitives et les résultats des tests ont des conséquences non seulement pour la personne testée mais souvent aussi pour sa famille.

D'un point de vue technique, les analyses de génétique sont actuellement classées en deux grandes spécialités (avec des autorisations et des agréments séparés) : la génétique moléculaire (étude de l'ADN) et la cytogénétique (étude des chromosomes). La frontière est de plus en plus perméable car de nombreuses analyses sont utilisées par les deux types de laboratoires, comme par exemple les puces à ADN.

La génétique constitutionnelle intervient dans trois situations différentes : le diagnostic de maladies génétiques (géniques, chromosomiques) y compris le diagnostic pré-symptomatique, l'identification de facteurs de risque génétique ayant un impact soit sur la santé soit sur la prise en charge thérapeutique de la personne (pharmacogénétique) et la détection de porteurs sains dans le cadre du conseil génétique sur les risques de transmission à la descendance.

L'Agence de la biomédecine est particulièrement sollicitée pour la génétique postnatale en raison de la **préparation des SROS de la génétique**. Leur élaboration constitue en effet un enjeu important. Le décret du 4 avril 2008 relatif à la génétique prévoyait qu'ils soient arrêtés à l'échéance de 3 ans, mais les dispositions de la loi du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative au patient, à la santé et aux territoires (loi HPST), qui prévoit l'élaboration de projets régionaux de santé (PRS) dans lesquels les SROS doivent s'inscrire, a entraîné le report de cette échéance.

L'Agence de la biomédecine apporte aux ARS, à leur demande, un soutien en termes de formation et d'évaluation. À ce titre, les données chiffrées de son rapport annuel d'activité de diagnostic génétique postnatal sont particulièrement utiles. Elles alimentent l'état des lieux que les ARS doivent effectuer. Différents indicateurs régionaux ont été spécialement identifiés avec les professionnels lors de réunions auxquelles ont participé des représentants des directions du ministère chargé de la Santé, de sorte qu'un certain nombre de recommandations à propos de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ont pu être intégrées dans le *Guide méthodologique d'élaboration du SROS-PRS* de la direction générale de l'offre de soins (DGOS).

L'Agence de la biomédecine anime un groupe de travail associant des professionnels de la cytogénétique et la génétique moléculaire pour rédiger des **recommandations de bonnes pratiques en génétique**, dans l'objectif d'harmoniser les pratiques et d'améliorer la prise en charge et la qualité des soins. Elles devraient être finalisées courant 2012.

L'Agence apporte également son **expertise technique en génétique dans des groupes de travail externes**. Ainsi, elle participe à l'élaboration des recommandations de la Haute autorité de santé en matière de diagnostic génétique non invasif du sexe fœtal, de génotypage rhésus ou de stratégies de dépistage néonatal.

L'Agence est aussi partie prenante dans le suivi du nouveau **plan national maladies rares 2011-2014** piloté par le ministère chargé de la Santé : présente dans le comité de suivi, elle participe activement, sur le terrain, à certains groupes de travail qui exploitent les chiffres de son rapport annuel d'activité.



## RÉSUMÉ DE L'ACTIVITÉ DE GÉNÉTIQUE POSTNATALE

	2009	2010	2011
<b>Cytogénétique</b>			
Nombre total d'analyses	80 978	84 925	84 983
<i>par caryotype</i>	68 186	70 997	71 543
<i>par FISH (fluorescent in situ hybridization)</i>	12 792	13 928	13 440
<b>Génétique moléculaire (y compris pharmacogénétique)</b>			
Nombre de diagnostics de maladies différentes			
<i>disponibles</i>	1 060	1 205	1 282
<i>réalisés</i>	951	1 024	1 012
<b>Biochimie fœtale et marqueurs sériques</b>			
<i>disponibles</i>	1 143	1 242	1 337
<i>réalisés</i>	1 042	1 123	1 192
Nombre d'analyses réalisées	271 330	361 169	387 059
<b>Puces à ADN (CGH array ou autres analyses)</b>			
Nombre de dossiers rendus	6 596*	13 728**	10 104

\* chiffre non comparable aux années suivantes car le mode de recueil a été modifié

\*\* chiffre probablement surestimé (enquête en cours)

L'activité de génétique postnatale est recueillie en collaboration avec l'Inserm dans le cadre de l'encyclopédie Orphanet.

**Les données de cytogénétique** sont particulièrement stables depuis trois ans. Le caryotype est très pratiqué avec plus de 71 500 examens réalisés en 2011. Les analyses d'hybridations in situ (FISH) sont souvent faites en complément (près de 13 500).

Les laboratoires français ont développé en 2011 des tests diagnostics pour 1 170 maladies différentes (selon la classification Orphanet). Deux indications, l'hémochromatose et la thrombophilie non rare, représentent à elles seules plus de 40 % des analyses réalisées. Cependant, la charge de travail pour ces deux tests est bien inférieure à celle de l'analyse de gènes complexes. Développer des tests diagnostiques pour les maladies génétiques, qui sont majoritairement rares voire très rares, peut se révéler très complexe. Ainsi, les laboratoires se sont généralement spécialisés et plus de 726 maladies (62 %) ne sont diagnostiquées que dans un seul laboratoire en France.

**En génétique moléculaire**, l'activité de pharmacogénétique est particulière car il ne s'agit pas de tester des maladies mais d'étudier le lien entre les caractéristiques génétiques d'un individu et la réponse de l'organisme aux médicaments. Le nombre de tests proposés et d'analyses réalisées augmente. Il est important pour l'Agence de la biomédecine de suivre de près cette activité pour éviter le développement de tests qui pourraient être sans intérêt et, inversement, pour s'assurer de l'accès aux tests utiles. La difficulté réside dans la validation du passage des tests utiles de la recherche à la routine. En ce qui concerne **les puces à ADN** (CGH array ou autres analyses), la diversité des organisations – l'analyse est souvent réalisée en collaboration entre différents laboratoires et plateformes – complique le recueil des données. Afin d'harmoniser les données, le

dénombrement est donc effectué en dossiers rendus aux prescripteurs et non en puces réalisées techniquement. L'augmentation de l'activité correspond à la « démocratisation » de l'outil. Avec la mise en place du second plan maladies rares, cette tendance devrait s'accroître dans les prochaines années.

## 2.2.5 AUTORISATIONS, AGRÈMENTS ET CONTRÔLE

L'Agence de la biomédecine est compétente pour délivrer, au nom de l'État, les autorisations et procéder au contrôle (mission d'inspection) des activités des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) et des centres de diagnostic préimplantatoire (CDPI). Préalablement à une décision d'autorisation, la directrice générale de l'Agence de la biomédecine recueille l'avis de son conseil d'orientation et du directeur général de l'agence régionale de santé (ARS) compétente.

L'Agence rend des avis aux ARS sur les demandes d'autorisation des établissements de santé et des laboratoires pratiquant les activités cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation (AMP) et le diagnostic prénatal (DPN). Pour la génétique postnatale (l'examen des caractéristiques génétiques à des fins médicales), l'avis est rendu aux préfets de région, dont la compétence sera transférée aux ARS lorsque les SROS de la génétique seront arrêtés. Elle élabore, en concertation avec les services des ARS qui effectuent les inspections, les outils de contrôle (référentiels, guides d'inspection, questionnaires de contrôle) et contribue à la formation de ces services. L'Agence délivre également les agréments des praticiens prévus par la loi dans ses domaines de compétences. La loi



du 7 juillet 2011 n'a maintenu qu'une partie des agréments prévus par celle de 2004 : les agréments pour exercer les activités d'AMP et de DPN ont été supprimés. Les praticiens devront désormais être en mesure de prouver leur compétence dans le cadre de la demande d'autorisation (délivrée par les ARS) de l'établissement ou du laboratoire. En revanche, l'agrément des praticiens est maintenu pour les activités de diagnostic préimplantatoire et d'examen des caractéristiques génétiques à des fins médicales.

Les demandes de déplacement d'embryons ou d'exportation et importation de gamètes ainsi que les demandes de double diagnostic préimplantatoire (DPI associé au typage HLA), émanant de couples, sont également soumises à autorisation délivrée par l'Agence de la biomédecine, les secondes après avis de son conseil d'orientation.

Enfin, la loi du 7 juillet 2011 ayant introduit un régime d'autorisation des techniques visant à améliorer les procédés biologiques utilisés en AMP, l'Agence de la biomédecine délivrera les autorisations de telles nouvelles techniques.

#### AVIS, AGRÈMENTS ET AUTORISATIONS EN AMP ET DIAGNOSTIC DÉLIVRÉS EN 2011

<b>Agréments de praticiens</b>	<b>186</b>
Assistance médicale à la procréation (AMP)	76
Diagnostic prénatal	29
Diagnostic préimplantatoire	3
Génétiq ue	78
<b>CPDPN</b>	<b>18</b>
CDPI (nouveau centre de Nantes)	1
<b>Avis sur autorisations d'activité</b>	<b>29</b>
Assistance médicale à la procréation	8
Diagnostic prénatal	6
Génétiq ue	15

#### Agréments de praticiens, autorisations et avis sur autorisations d'activités

Au cours de l'année 2011, l'Agence a reçu 218 demandes d'agrément de praticiens et délivré, dans le délai réglementaire de deux mois, 202 décisions d'agrément ou de refus d'agrément, chacune d'entre elles pouvant comporter plusieurs activités (voir la liste ci-après).

La recevabilité et l'instruction des dossiers de demande d'agrément est assurée par la direction juridique de l'Agence, avec l'appui des médecins de la direction médicale et scientifique et, en cas de difficultés d'appréciation de la formation ou de l'expérience des praticiens, d'un collège d'experts « agréments », composé de professionnels reconnus dans les domaines de l'AMP, du DPN, du DPI et de la génétique.

Au total, l'Agence de la biomédecine a agréé 186 praticiens en 2011 dont 76 en AMP, 29 en DPN, 78 en génétique et 3 en DPI.

L'Agence a également délivré 18 autorisations de CPDPN, 1 autorisation pour le quatrième et nouveau

CDPI, ainsi que 29 avis sur les autorisations d'activité d'AMP, de DPN et de génétique aux agences régionales de santé en 2011.

### LES ACTIVITÉS D'AMP, DPN, DPI ET GÉNÉTIQUE SOUMISES À AGRÈMENT ET AUTORISATION

#### Activités cliniques d'AMP

- Prélèvement d'ovocytes en vue d'une AMP
- Prélèvement de spermatozoïdes
- Transfert des embryons en vue de leur implantation
- Prélèvement d'ovocytes en vue d'un don
- Mise en œuvre de l'accueil des embryons

#### Activités biologiques d'AMP

- Préparation et conservation du sperme en vue d'une insémination artificielle
- Activités relatives à la fécondation *in vitro* sans ou avec micromanipulation, comprenant notamment :
  - le recueil, le traitement et la conservation du sperme ;
  - le traitement des ovocytes et la fécondation *in vitro* sans ou avec micromanipulation
- Recueil, préparation, conservation et mise à disposition du sperme en vue d'un don
- Préparation, conservation et mise à disposition d'ovocytes en vue d'un don
- Conservation à usage autologue de gamètes et tissus germinaux [en application de l'article L2141-11]
- Conservation des embryons en vue d'un projet parental

- Conservation des embryons en vue de leur accueil et mise en œuvre de celui-ci

#### Activités de DPN

- Les analyses de cytogénétique, y compris les analyses de cytogénétique moléculaire
- Les analyses de génétique moléculaire
- Les analyses en vue du diagnostic de maladies infectieuses, y compris les analyses de biologie moléculaire
- Les analyses d'hématologie, y compris les analyses de biologie moléculaire
- Les analyses d'immunologie, y compris les analyses de biologie moléculaire
- Les analyses de biochimie, y compris les analyses portant sur les marqueurs sériques maternels

#### Activités de DPI

- Le prélèvement cellulaire sur l'embryon obtenu par fécondation *in vitro*
- Les analyses de cytogénétique, y compris moléculaire sur la ou les cellules embryonnaires
- Les analyses de génétique moléculaire sur la ou les cellules embryonnaires

#### Activités de génétique

- Les analyses de cytogénétique, y compris les analyses de cytogénétique moléculaire
- Les analyses de génétique moléculaire



## I Autorisations individuelles

Les autorisations de déplacement d'embryons et les autorisations d'importation ou exportation de gamètes sont délivrées à des équipes de soins pour répondre à la demande individuelle de couples qui souhaitent poursuivre leur projet parental après un changement de résidence.

Cinq autorisations de **déplacement d'embryons** ont été délivrées à des couples en 2011.

Cinquante-cinq dossiers d'**importation ou exportation de gamètes** ont été traités et 44 autorisations délivrées. Sept dossiers qui ne répondaient pas aux conditions posées par le législateur ont conduit à rendre des décisions de refus. Quatre dossiers ont été annulés à la demande des couples.

Cinq dossiers de demande d'autorisation de recourir au **double DPI** (DPI associé au typage HLA) ont été soumis à l'Agence de la biomédecine en 2011 : 4 demandes ont donné lieu à une décision favorable (l'instruction du cinquième dossier se poursuit en 2012). Ces 4 autorisations portent à 21 le total des autorisations délivrées depuis le décret d'application du 22 décembre 2006. Le premier enfant conçu en France dans ce cadre juridique est né en janvier 2011.

Pour mémoire, le double diagnostic préimplantatoire (DPI associé au typage HLA) a pour objectif de permettre la conception d'un enfant indemne de la maladie génétique familiale qui atteint son aîné et susceptible de soigner cet aîné malade de façon décisive grâce aux cellules souches du sang placentaire prélevé dans le cordon ombilical et/ou, plus tard, de la moelle osseuse. La demande de diagnostic, qui émane d'un couple, est adressée par le CPDPN qui le suit à l'Agence de la biomédecine. Celle-ci autorise, au cas par cas, ce double diagnostic si la situation du couple le justifie. Elle s'appuie sur son conseil d'orientation pour rendre sa décision. Le décret d'application relatif au diagnostic préimplantatoire pris le 22 décembre 2006 précise les conditions rigoureuses de réalisation de ce diagnostic, notamment le rôle de l'Agence.

La loi de bioéthique du 7 juillet 2011 a supprimé le caractère expérimental du DPI associé au typage HLA. Elle introduit par ailleurs une nouvelle condition : l'autorisation peut être délivrée sous réserve d'avoir épuisé toutes les possibilités de greffe non apparentée et de greffes intrafamiliales.

## I Inspection

L'Agence de la biomédecine travaille en synergie avec les agences régionales de santé (ARS) en pratiquant des **inspections conjointes** avec les inspecteurs des ARS (voir l'encadré).

Ainsi, la mission d'inspection de l'Agence a visité en 2011, accompagnée d'un inspecteur de l'ARS concernée, 17 centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal en vue du renouvellement de leurs autorisations et 2 centres de diagnostic préimplantatoire, le nouveau centre de Nantes en vue de son autorisation et le centre de Strasbourg à la demande du CHU et de l'ARS d'Alsace. Elle a accompagné les inspections par les ARS de 9 centres d'AMP et 4 laboratoires de génétique ayant une activité de diagnostic prénatal.

L'Agence a également établi la **synthèse des rapports d'inspection des ARS** que les textes d'application de la directive européenne « tissus-cellules » (art. R2141-34 du CSP) lui font obligation d'adresser chaque année au ministère. Cette synthèse porte sur 13 rapports d'inspection de centres clinico-biologiques d'AMP, 8 centres publics (dont 2 avaient une activité d'AMP en contexte viral, de don de gamètes et d'accueil d'embryons) et 5 centres privés. Ces rapports sont fondés sur la grille d'inspection proposée par l'Agence en 2009, qui couvre notamment le personnel, l'organisation, l'activité clinique et biologique et, le cas échéant, le don de gamètes et l'accueil d'embryons. L'attention des ARS a été attirée sur l'AMP vigilance et sur les questions posées par le don d'ovocytes et la conservation autologue de gamètes pour préserver la fertilité.

Enfin, l'Agence a **actualisé le guide d'inspection des activités cliniques et biologiques d'AMP** et proposé une méthode innovante d'inspection des dossiers permettant d'évaluer les bonnes pratiques mises en œuvre sur les 6 derniers mois en complémentarité des données qui seront recueillies lors de l'accréditation par le comité français d'accréditation (COFRAC) des activités techniques biologiques (cette démarche d'accréditation s'impose aux activités de biologie médicales à partir de 2013).

Par ailleurs, l'Agence est de plus en plus souvent sollicitée pour **participer à des formations** sur le contrôle sanitaire dans le champ de la procréation, l'embryologie et la génétique humaines. Ainsi, elle intervient lors de la journée annuelle de formation des médecins et pharmaciens inspecteurs de santé publique organisée par la direction générale de la santé et lors de formations régionales organisées par les ARS. Elle-même a réuni pour la seconde fois, en décembre 2011, pour une rencontre d'information, les référents de l'ensemble des ARS pour l'AMP, le DPN et la génétique.



## L'AGENCE DE LA BIOMÉDECINE ET LES AGENCES RÉGIONALES DE SANTÉ : autorisation et régulation des activités d'assistance médicale à la procréation (AMP), de diagnostic prénatal (DPN) et préimplantatoire (DPI) et de génétique constitutionnelle

Les activités d'AMP, de DPN, de DPI et de génétique constitutionnelle sont définies par la loi relative à la bioéthique dont la dernière révision date du 7 juillet 2011 : elles présentent des spécificités éthiques, notamment en ce qui concerne les indications et règles de prescription, l'information médicale des patients, qui doit être « loyale, claire et appropriée », le consentement « libre et éclairé sur ses conséquences », le rendu des résultats dans le cadre de consultations médicales individuelles s'agissant d'activités indissolublement clinico-biologiques.

L'Agence de la biomédecine et les agences régionales de santé (ARS) ont engagé en la matière un important travail de coordination et d'information mutuelle depuis la création de ces dernières en 2010. Il doit se poursuivre et se développer, notamment dans la perspective des SROS « génétique » et « périnatalité ».

En effet, les autorisations sont délivrées :

- au niveau national par l'Agence de la biomédecine, après avis de l'agence régionale de santé (ARS) concernée, pour les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) et les centres de diagnostic préimplantatoire (CDPI) ;
- au niveau régional par les ARS, après avis de l'Agence de la biomédecine, pour les activités d'AMP, de DPN et de génétique constitutionnelle.

Les autorisations délivrées par l'Agence, comme la régulation des activités dans les établissements de santé, ne peuvent s'appliquer qu'en étroite coopération avec les ARS qui ont les missions

de planification régionale (SROS), de tutelle et de financement des établissements et des activités des CPDPN et des CDPI par des crédits MIGAC (mission d'intérêt général et d'aide à la contractualisation).

De même, l'instruction des demandes d'autorisation par les ARS nécessite les compétences de l'Agence de la biomédecine pour l'analyse technique du dossier, des activités et des résultats, ainsi que pour la mise en perspective nationale.

L'inspection conjointe de ces activités rend compte de cette complémentarité : la mission d'inspection de l'Agence se fait accompagner par les inspecteurs des ARS pour le contrôle des CPDPN et CDPI et les inspecteurs des ARS demandent à la mission d'inspection de les accompagner pour les inspections très techniques des activités d'AMP, de DPN ou de génétique.

Ces inspections s'appuient sur des recommandations de bonnes pratiques et des guides d'inspection élaborés par l'Agence avec des groupes de travail réunissant des professionnels et des médecins et pharmaciens inspecteurs des ARS. Grâce à ces guides, les établissements peuvent s'autoévaluer et les inspections sont pratiquées de façon homogène sur le territoire, ce qui facilite les synthèses nationales ou régionales annuelles.

L'Agence tient à jour la liste des autorisations d'activités délivrées par elle-même et par les ARS et la met à la disposition du public et des professionnels sur son site Internet. La fiabilité de cette information repose essentiellement sur la bonne transmission par les ARS des autorisations qu'elles délivrent, renouvellent, suspendent ou retirent.

L'Agence publie également un rapport annuel, des fiches régionales, des synthèses et des analyses nationales ou régionales à partir des rapports annuels d'activité transmis par les centres et les laboratoires autorisés.

## 2.2.6 SÉCURITÉ ET QUALITÉ : LE DISPOSITIF D'AMP VIGILANCE

L'Agence de la biomédecine est chargée de mettre en œuvre le dispositif de vigilance des activités cliniques et biologiques de l'assistance médicale à la procréation (AMP vigilance). Elle participe aux autres vigilances qui s'articulent avec l'AMP vigilance et sont placées sous la responsabilité de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (l'ANSM s'est substituée à l'Afssaps le 1<sup>er</sup> mai 2012) : biovigilance pour les produits thérapeutiques annexes,

pharmacovigilance pour les médicaments, matériovigilance pour les dispositifs médicaux.

En matière de qualité, elle propose également des formations aux professionnels des centres d'AMP et des laboratoires et s'attache à promouvoir l'approche qualité pour favoriser, en lien avec la Haute autorité de santé, leur accréditation.

**L'AMP vigilance** a pour objet la surveillance des incidents relatifs aux gamètes, embryons et tissus germinaux utilisés à des fins thérapeutiques, ainsi que des effets indésirables chez les donneurs de gamètes ou chez les personnes qui ont recours à l'AMP. L'objectif de ce dispositif est de recueillir et d'analyser les effets indésirables et les incidents afin d'améliorer les pratiques et d'optimiser la sécurité des soins.



**ARTICLE R2142-41 DU CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE**

**Incident** : tout accident ou erreur susceptible d'entraîner un effet indésirable chez un donneur ou chez une personne qui a recours à l'AMP ou perte de gamètes, tissus germinaux ou embryons sans disparition des chances de procréation.

**Effet indésirable** : toute réaction nocive survenant chez un donneur ou chez une personne qui a recours à une AMP liée ou susceptible d'être liée aux activités concernant les gamètes, les tissus germinaux et les embryons (recueil, prélèvement, préparation, conservation, transport, mise à disposition, importation, exportation, greffe, insémination ou transfert).

**Incident grave** : tout incident susceptible d'entraîner des effets indésirables graves. Doit également être considéré comme incident grave tout incident susceptible d'occasionner une erreur d'attribution ou une perte de gamètes, tissus germinaux ou embryons avec disparition des chances de procréation.

**Effet indésirable grave** : tout effet indésirable susceptible d'entraîner la mort ou de mettre la vie en danger, d'entraîner une invalidité ou une incapacité, de provoquer ou de prolonger une hospitalisation ou tout autre état morbide ou susceptible de se reproduire chez un ou plusieurs donneurs ou personnes qui ont recours à l'AMP.

Le dispositif d'AMP vigilance est complet depuis l'installation, en juin 2010, de **la commission nationale d'AMP vigilance**, dont le secrétariat est assuré par l'Agence de la biomédecine (art. D2142-43 à D2142-46 du CSP). Celle-ci s'est réunie le 14 juin 2011 et a approuvé, conformément aux textes réglementaires, le rapport annuel 2010 d'AMP vigilance, qui a ensuite été adressé au ministre en charge de la Santé.

**La nouvelle application informatique AMP vigie**, mise en service depuis mars 2010, a été utilisée directement par les correspondants locaux d'AMP vigilance pour saisir en ligne, à travers le portail sécurisé du système d'information de l'Agence de la biomédecine, 74 % des déclarations d'AMP vigilance.

Dans l'objectif d'une bonne **articulation de l'AMP vigilance avec les autres systèmes de vigilance sanitaire**, l'Agence participe aux réunions mensuelles du comité de coordination des vigilances sanitaires pilotées par l'ANSM. Des procédures d'échanges de données ont aussi été mises en place avec l'ANSM pour la gestion des incidents et des effets indésirables impliquant la matériovigilance et sont en cours de développement pour la pharmacovigilance.

**En 2011, 78 centres ont effectué 409 déclarations d'AMP vigilance réparties en 333 effets indésirables et 76 incidents.**

L'Agence a reçu 409 déclarations en 2011 (contre respectivement 206 en 2008, 213 en 2009 et 350 en 2010) en provenance de 78 centres d'AMP. L'augmentation régulière du nombre de déclarations confirme la montée en puissance du dispositif et l'adhésion des professionnels. Ils apprécient en effet les retours d'information que l'Agence leur transmet sur les déclarations, les événements indésirables et les mesures correctives. Pour l'année 2011, la proportion d'événements graves est de 84 %, un taux similaire aux années précédentes. Parmi les événements indésirables les plus marquants, on retient les syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères, les thromboses et les erreurs d'attribution de gamètes ou d'embryons. Les syndromes d'hyperstimulation ovarienne sévères ont motivé la mise en place d'une étude qui vise à développer des outils d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) pour les professionnels concernés. En collaboration avec les professionnels de l'AMP, divers outils d'EPP comprenant notamment un référentiel, un guide, une classification des syndromes et des fiches ont été élaborés et mis à la disposition des professionnels en 2011. La phase de validation des outils a débuté en décembre 2011 dans 15 centres d'AMP volontaires.

Les thromboses artérielles et veineuses après AMP sont des effets indésirables très rares mais particulièrement graves. Un groupe de pilotage a été mis en place afin de rédiger des recommandations de prévention et de prise en charge des thromboses en AMP. Une demande de labellisation des recommandations selon la méthode du consensus formalisé d'experts a été faite auprès de la Haute autorité de santé.

Enfin, dans le prolongement du projet européen Eustite et dans le cadre du projet **Soho V&S** (décrit page 101), l'Agence de la biomédecine a finalisé **un guide pour la mise en place d'un dispositif d'AMP vigilance** à l'attention des autorités compétentes des pays de l'Union européenne.

**2.2.7 ÉVALUATION**

Pour être en mesure d'évaluer les activités et les résultats des équipes, l'Agence de la biomédecine construit des dispositifs de recueil et d'analyse des données dont elle établit les indicateurs d'activité et de résultats avec les professionnels.

**| L'exhaustivité et la qualité des données**

L'exhaustivité et la qualité des données conditionnent les évaluations et les rapports d'activité que produit l'Agence. L'Agence a mis en place des procédures de recueil, de saisie et de contrôle de la qualité des données d'activité



des centres clinico-biologiques d'AMP, des laboratoires autorisés à la préparation de sperme en vue d'une insémination artificielle, des laboratoires de DPN, des CPDPN et des CDPI. Pour l'activité de génétique postnatale, le recueil des données repose, pour les laboratoires inscrits dans la base Orphanet, sur une collaboration avec l'Inserm qui a créé cette base de données sur les maladies rares. En 2011, le retour des centres et laboratoires est quasi exhaustif mais varie suivant les activités.

Un assistant de recherche clinique a visité 30 centres d'AMP durant l'année, pour les accompagner dans le recueil et la transmission des données. Ces déplacements permettent de faire le point sur les difficultés rencontrées par les centres, mais aussi de favoriser l'envoi des données à l'Agence.

L'Agence rend compte aux centres de la qualité des données transmises au moyen de Gaia (outil informatique de l'Agence permettant le transfert informatique de fichiers des centres d'AMP et la saisie en ligne des données par les centres dépourvus de logiciel spécifique). En 2011, 81 % des centres d'AMP ont envoyé leurs données à l'Agence (60 % en 2010).

Un audit des données du registre des fécondations *in vitro* sera mis en place en 2012, sur le modèle des audits effectués dans le domaine de la greffe. Cet audit a pour but de vérifier la qualité des données en comparant les données sources (dossier médical des patients) et les données contenues dans la base de données Gaia mais également de comprendre le devenir de la donnée depuis le dossier médical jusqu'au registre (Gaia) afin de dégager des pistes d'amélioration de la qualité des données.

### Les rapports et les études

Pour répondre à la nouvelle exigence de la loi concernant l'évaluation de chaque centre d'AMP au regard notamment de la patientèle et de l'âge des femmes, l'Agence a défini un programme d'évaluation des résultats des fécondations *in vitro* et des facteurs prédictifs. Il se déroulera sur plusieurs années.

- Une analyse de faisabilité sur le registre des fécondations *in vitro* sera produite en 2012 afin d'évaluer l'approche méthodologique et les données nécessaires à la production de cette évaluation. Un rapport synthétique décrivant l'activité et fondé sur les données du registre sera également publié.

- Par la suite, une première analyse préliminaire des résultats par centre à partir des données agrégées des rapports d'activités transmis par les centres d'AMP sera réalisée.

- À terme, une évaluation de l'activité et des résultats de chaque centre d'AMP selon une méthodologie prenant en compte plus précisément les caractéristiques de leur patientèle sera produite à partir du registre des fécondations *in vitro*.

Toutes ces analyses seront exposées en toute transparence aux professionnels de santé dans les groupes de travail de l'Agence en vue d'améliorer les pratiques et la prise en charge des couples dans de bonnes conditions de qualité et de sécurité.

### LES RAPPORTS MÉDICAUX ET SCIENTIFIQUES PUBLIÉS PAR L'AGENCE DE LA BIOMÉDECINE DANS LE DOMAINE DE LA PROCRÉATION, L'EMBRYOLOGIE ET LA GÉNÉTIQUE HUMAINES

- **Rapport national** de la procréation et de la génétique humaine en France (AMP, AMP vigilance, diagnostic sur l'embryon et le fœtus, diagnostic génétique postnatal)
- **Activité régionale** d'AMP, diagnostic prénatal et préimplantatoire et génétique postnatale

### 2.2.8 FINANCEMENT DES ACTIVITÉS

L'Agence édite depuis 2009, à destination des professionnels hospitaliers, une **brochure d'information sur les modalités de financement** des activités de soins qu'elle encadre. Un addendum intégrant les données tarifaires de la nouvelle campagne a été mis en ligne en 2011 sur son site Internet.

### Centres d'assistance médicale à la procréation

Les activités d'assistance médicale à la procréation (AMP) sont financées *via* la facturation des actes de consultations, d'examen échographiques et d'actes de laboratoire. Une enveloppe mission d'intérêt général (MIG) intitulée « Recueil, traitement et conservation des gamètes et des embryons », dotée d'environ 15 M€, vient en complément depuis 2005.

Ces moyens ont permis de soutenir le développement de l'activité mais sans répondre à toutes les spécificités de la discipline. Les travaux pilotés par l'Agence sur les missions et les moyens des centres d'AMP publics et privés montrent que les missions parallèles à la prise en charge clinico-biologique sont particulièrement chronophages. La prise en charge en AMP comprend différentes missions, définies par l'arrêté du 11 avril 2008 relatif aux règles de bonnes pratiques cliniques et biologiques d'AMP et indispensables au déroulement des cycles : le suivi et l'information des couples ; la programmation des



cycles ; l'expertise des résultats et des examens par des équipes pluridisciplinaires. Or, elles ne sont pas facturables et ne bénéficient pas de financements fléchés.

De même, les autres activités d'AMP comme le don de gamètes, l'accueil d'embryons ou l'AMP en contexte viral n'ont pas été suffisamment prises en compte dans le système de financement actuel. Les ARS ont versé les crédits de cette MIG « Recueil... » afin de pérenniser les structures intégrant des CECOS mais sans cibler précisément des activités et sans proposer de contractualisation. Comme l'indique l'IGAS dans son enquête sur le don d'ovocytes, les règles d'allocation de cette enveloppe souffrent d'un manque de transparence et ne sont pas suffisamment incitatives.

Ainsi, en parallèle à la proposition de l'IGAS de financer intégralement la prise en charge des donneuses d'ovocytes, il a été décidé conjointement avec la DGOS de remettre à plat les règles d'allocation de la MIG « Recueil... », afin que les financements soient basés sur un découpage par domaine d'activité et sur des critères quantitatifs. Les domaines d'activités retenus sont le don de gamètes, l'accueil d'embryons, l'AMP en contexte viral et les surcoûts de l'AMP intraconjugal « classique » non facturables par la tarification à l'activité.

Les travaux menés par l'Agence de la biomédecine en collaboration avec les professionnels ont permis d'expertiser le temps de travail moyen, les dépenses transversales, etc., au cours des processus de prise en charge et d'objectiver des surcoûts pouvant être déclinés par indicateur d'activité.

Fin 2011, la MIG a été redéfinie et son périmètre élargi : « Surcoûts cliniques et biologiques de l'AMP, du don d'ovocytes et de spermatozoïdes, de l'accueil d'embryons et de la préservation de la fertilité ».

Les travaux se poursuivront en 2012 avec le ministère afin de définir les montants devant être alloués pour couvrir l'ensemble des surcoûts identifiés.

## Don d'ovocytes

Dans son rapport sur le don d'ovocytes remis en février 2011, l'IGAS recommandait « d'engager rapidement la remise à plat des modalités financières compte tenu de la vulnérabilité de l'activité de don d'ovocytes ». Les inspecteurs avaient évalué par ailleurs, grâce notamment aux travaux menés par l'Agence de la biomédecine, que le coût complet d'un don d'ovocytes, étant donné la nécessité de garantir la neutralité financière de la donneuse pour ses frais autant que pour la prise en charge des prestations de soins, et compte tenu également des surcoûts identifiés pour les centres autorisés, devait s'élever à environ 5 000 €. Ils recommandaient par ailleurs un financement à l'activité, moins aveugle et plus incitatif.

L'Agence s'est employée, en lien avec la DGOS, à mettre en œuvre ces recommandations. La description du

parcours de soins (incluant charge en soins pour les centres, actes et prestations de ville) a été affinée, ainsi que les mécanismes de financement possible. *In fine*, trois composantes ont été retenues :

- pour la donneuse : l'exonération du ticket modérateur pour tous les soins facturables qui lui sont délivrés (prise en charge à 100 %) ;
- pour le centre : un tarif GHS spécifique et majoré pour la ponction d'ovocytes dans le cadre d'un don ;
- un maintien de la MIG et une réévaluation du montant dédié au sein de la nouvelle MIG « Surcoûts cliniques et biologiques de l'AMP, du don d'ovocytes et de spermatozoïdes, de l'accueil d'embryon et de la préservation de la fertilité ».

Ces évolutions sont effectives pour le fonctionnement du don. Un nouvel item dans la classification internationale des maladies (CIM10) a été créé afin de coder la ponction d'ovocytes en vue de don, matérialisé par un GHS spécifique entré en vigueur au 1<sup>er</sup> mars 2012, majoré de 24 % par rapport à une ponction d'ovocytes en AMP « classique ». À noter qu'un nouvel item permettant de repérer les ponctions en vue d'un partage d'ovocytes ultérieur a également été créé dans la CIM10.

La prise en charge à 100 % doit encore être rendue effective par une lettre-réseau émanant de l'Assurance maladie. Enfin, les montants des différentes composantes entrant dans le périmètre de la nouvelle MIG doivent faire l'objet de travaux se prolongeant en 2012. L'avancée obtenue en 2011, si elle est importante pour les centres, ne permet toutefois pas encore de répondre totalement à la recommandation de l'IGAS.

Le financement des **centres de diagnostic préimplantatoire** et celui des **centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal** sont abordés dans les chapitres consacrés à ces sujets.

## 2.2.9 SOUTIEN ET PROMOTION DE LA RECHERCHE

Pour promouvoir la recherche dans le domaine de l'assistance médicale à la procréation, du diagnostic prénatal et du diagnostic génétique, l'Agence de la biomédecine lance chaque année depuis 2006 un appel d'offres de recherche dans ces domaines, sur le modèle de son appel d'offres « recherche et greffe ». Le budget de 400 k€ et la méthodologie d'évaluation sont identiques (voir page 62). Il est à noter que l'Agence ne finance pas de projet de recherche sur l'embryon humain préimplantatoire et les cellules souches embryonnaires humaines, puisqu'elle est aussi chargée de délivrer les autorisations de recherche sur ces sujets. Depuis la première édition en 2006, **un total de 96 projets ont été financés (sur 201 soumis), pour un montant de 2,4 M€.**



## THÈMES DE L'APPEL D'OFFRES ET NOMBRE DE PROJETS REÇUS ET FINANCÉS EN 2011

Thèmes	Projets soumis	Projets retenus
1) Sciences humaines, économiques et sociales : impact sanitaire, sociétal ou psychologique en matière d'AMP, de DPN, de DPI et de génétique	6	3
2) Sécurité et qualité des pratiques en AMP, DPN, DPI et génétique	2	0
3) Accès aux soins en matière d'AMP, de DPN, de DPI et de génétique	3	1
4) Amélioration des méthodes, techniques et pratiques en matière d'AMP, de DPN, de DPI et de génétique	21	11
5) Qualité des gamètes	8	1
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>16</b>

Quarante projets ont été reçus en 2011, soit légèrement plus que les années précédentes (36 en 2010, 38 en 2009). Seize projets ont été retenus (chiffre identique à 2010 et 2009), pour des financements s'étendant de 13 000 à 37 000 €. Le comité d'évaluation a par ailleurs décidé de considérer comme hors champs de l'appel d'offres les projets de diagnostic des mutations somatiques, ainsi que les projets de génétique visant à

étudier la physiopathologie d'une maladie ou d'une affection, décision confirmée ultérieurement par le comité médical et scientifique de l'Agence pour l'édition 2012.

Soixante-quatorze experts ont été sollicités pour évaluer les projets soumis (56 en 2010).

Les résumés des projets financés depuis 2006 sont disponibles sur le site de l'Agence ([www.agence-biomedecine.fr](http://www.agence-biomedecine.fr)).



## 2.3

# LA RECHERCHE SUR L'EMBRYON

L'Agence de la biomédecine est chargée de délivrer, après avis de son conseil d'orientation, les autorisations des protocoles de recherche sur les cellules souches embryonnaires et l'embryon humains ainsi que les autorisations de conservation d'embryons et de cellules souches embryonnaires humaines (CSEh) et d'importation ou exportation de cellules souches embryonnaires humaines à des fins de recherche. Elle assure également le suivi, l'évaluation et le contrôle de ces recherches.

Interdite par les lois de bioéthique successives, la recherche sur l'embryon humain, les cellules souches embryonnaires humaines et les lignées de cellules souches peut en effet être autorisée à titre dérogatoire. La loi du 6 août 2004 avait fixé une durée de 5 ans pour ce dispositif dérogatoire, qui est arrivé à échéance le 6 février 2011. La loi de juillet 2011 l'a rendu pérenne. La loi pose les conditions d'autorisation d'un projet de recherche, légèrement modifiées en 2011 par rapport à la loi de 2004 :

- la pertinence scientifique de la recherche est établie ;
- la recherche est susceptible de permettre des progrès médicaux majeurs ;
- il est expressément établi qu'il est impossible de parvenir au résultat escompté par le biais d'une recherche ne recourant pas à des embryons humains, des cellules souches embryonnaires ou des lignées de cellules souches ;
- le projet de recherche et les conditions de mise en œuvre du protocole respectent les principes éthiques relatifs à la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires humaines ;
- elles sont conduites sur des embryons surnuméraires conçus *in vitro* dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation (AMP). Ces embryons ne font plus l'objet d'un projet parental (le consentement du couple, dûment informé des possibilités d'accueil des embryons par un autre couple ou de leur destruction, est recueilli à deux reprises, à trois mois d'écart) ou leur qualité est jugée insuffisante pour un transfert *in utero*. Elles peuvent également être conduites sur des embryons porteurs d'une anomalie recherchée dans le cadre d'un diagnostic préimplantatoire (DPI).

L'Agence de la biomédecine encadre strictement ces travaux de recherche en s'assurant à chaque étape de leur conformité avec le cadre légal et les principes éthiques. En cas de non respect des conditions de délivrance de l'autorisation, elle peut la suspendre ou la retirer.

### 2.3.1 AUTORISATIONS, SUIVI ET CONTRÔLE

Depuis la publication du décret du 6 février 2006 fixant le cadre réglementaire des autorisations, l'Agence instruit les dossiers de demande et délivre les autorisations de recherches sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires humaines (CSEh), d'importation de lignées de cellules et de conservation. Auparavant, le dispositif transitoire prévu par la loi avait permis aux ministres de la Recherche et de la Santé de délivrer, après avis d'un comité *ad hoc*, les premières autorisations.

L'expertise de l'Agence s'articule autour de son **conseil d'orientation**, qui émet un avis préalable à toute décision. Le conseil d'orientation s'appuie sur l'expertise d'un **collège d'experts** spécifique, composé de chercheurs, qui examine la pertinence scientifique des projets soumis (la composition de ce collège est donnée en annexe). L'Agence peut faire, le cas échéant, appel à des experts scientifiques extérieurs au collège. La mission d'inspection de l'Agence participe également à l'instruction des dossiers en établissant un rapport sur les conditions matérielles et techniques de la recherche.

Seule autorité compétente pour le contrôle des activités de recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires humaines, l'Agence réalise les inspections sur site des équipes au démarrage des projets, le cas échéant lors du renouvellement de l'autorisation, ou encore si une difficulté intervient.

De leur côté, les équipes de recherche sont tenues de remettre annuellement à l'Agence un rapport rendant compte de l'état d'avancement de leur projet, ainsi qu'un rapport final.

En parallèle et conformément au décret du 6 février 2006, l'Agence de la biomédecine a mis en place le registre national des embryons humains et cellules embryonnaires humaines détenus par les établissements et organismes à des fins de recherche (R2151-11). On y distingue les lignées de CSEh, les embryons et les lignées de CSEh dérivées. L'Agence délivre aux équipes un code d'identification national qui contribuera à la traçabilité de ces éléments. Les équipes doivent s'y référer pour la tenue de leur propre registre.



La procédure complète d'examen des demandes d'autorisation, de suivi et de contrôle est accessible sur le site de l'Agence de la biomédecine ([www.agence-biomedecine.fr](http://www.agence-biomedecine.fr)).



## Autorisations

Le moratoire de cinq ans fixé par la loi du 6 août 2004 a pris fin le 6 février 2011. Dans l'attente de la modification du régime juridique introduit en 2004, l'Agence de la biomédecine n'a pas été en mesure de délivrer de nouvelles autorisations au cours de l'année 2011.

Au 6 février 2011, l'Agence avait rendu 148 décisions. Elles s'ajoutent aux 44 décisions qui avaient été rendues par les ministres en charge de la Santé et de la Recherche durant la période transitoire.

**Jusqu'au 6 février 2011, 173 autorisations ont été délivrées : 71 concernent des protocoles de recherche**

**(60 protocoles autorisés et 11 modifications substantielles), 24 la conservation de cellules souches embryonnaires et 46 l'importation de lignées de cellules souches embryonnaires.** En outre, 30 renouvellements d'autorisation (19 de protocoles de recherche et 11 de conservation) ont été accordés pour permettre aux équipes de terminer leurs recherches et 2 autorisations de prorogation délivrées pour les recherches dont le démarrage avait été différé par rapport à la date d'autorisation.

En 2011, l'Agence a autorisé 2 nouveaux protocoles de recherche (dont 1 sur l'embryon) et rendu 4 mesures de retrait d'autorisations précédemment délivrées. Quatre demandes de renouvellement ont été accordées.

Une fenêtre de dépôt a été ouverte du 1<sup>er</sup> au 30 septembre 2011, durant laquelle 5 dossiers ont été déposés. Compte tenu des délais d'instruction de ces demandes, les premières autorisations correspondantes ont été délivrées le 16 janvier 2012.

### DÉNOMBREMENT DES DÉCISIONS RENDUES AU 31 DÉCEMBRE 2011

	Décisions / arrêtés	Autorisations	Refus	Retraits	Protocoles de recherche	Conservation	Importation
du 1 <sup>er</sup> sept. 2004 au 6 fév. 2006 <sup>(1)</sup>	44	40	4	-	17 autorisations	9	14
6 fév. 2006 à fin 2006	25	24	1	-	12 autorisations (dont 4 sur l'embryon)	6	6
2007	26	24	2	-	8 autorisations (dont 3 sur l'embryon) + 7 modifications substantielles	3	6
2008	27	27	0	-	10 autorisations (dont 4 sur l'embryon) + 2 modifications substantielles	2	13
2009	13	7	0	6 <sup>(3)</sup>	2 autorisations + 2 modifications substantielles + 1 prorogation	1	1
2010	46	44	2	-	9 autorisations + 15 renouvellements + 1 prorogation	3 + 10 renvts	6
2011 <sup>(2)</sup>	11	7	0	4 <sup>(4)</sup>	2 autorisations (dont 1 sur l'embryon) + 4 renouvellements	1 renvit	0
<b>Total</b>	<b>192</b> dont 148 Agence	<b>173</b> dont 133 Agence	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>60 protocoles (dont 12 sur l'embryon) + 11 modifications substantielles + 19 renouvellements + 2 prorogations</b>	<b>24 autorisations + 11 renvts</b>	<b>46 autorisations</b>

(1) dispositif transitoire reposant sur un comité *ad hoc* (compétence des ministres chargés de la santé et de la recherche)

(2) le moratoire autorisant, à titre dérogatoire, les recherches sur les cellules souches embryonnaires et l'embryon humains a pris fin le 6 février 2011.

(3) retraits de quatre autorisations de protocoles de recherche et deux autorisations de conservation associées à deux d'entre eux (société Aboys, société Celegos, équipe J.Hatzfeld, équipe J.Melki)

(4) retraits d'autorisation en avril 2011 : trois autorisations de recherche et une autorisation de conservation associée à l'une d'elles (GenoSafe, Généthon, équipe M. Peschanski / S. Viville)

## Inspection

Pour mémoire, les inspections permettent, conformément à l'article R2151-2 du CSP :

- d'apprécier la conformité du projet aux autorisations délivrées (recherche, conservation, importation) ;
- de faire le point sur les conditions matérielles et techniques du projet (personnels, locaux, équipements et matériels, procédés et techniques...) ;
- d'apprécier les moyens et dispositifs garantissant la

sécurité, la qualité et la traçabilité des embryons et des cellules souches embryonnaires.

- de faire le point sur les résultats scientifiques et les éventuelles difficultés rencontrées ;

L'inspection sur place a lieu dans l'année suivant le démarrage du projet, à l'occasion d'une demande de renouvellement ou lorsqu'une difficulté est apparue. Pour assurer l'expertise scientifique des contrôles, le médecin inspecteur s'adjoit les compétences d'une

scientifique expérimentée dans le domaine de la recherche sur les cellules souches embryonnaires.

Aucune autorisation n'a été délivrée en 2011, compte tenu de l'expiration le 6 février des cinq années du régime dérogatoire et de l'attente de la nouvelle loi pour ouvrir en septembre une fenêtre de dépôt de demandes d'autorisation. Deux inspections ont cependant été menées pour contrôler la fin d'un projet et pour faire le point avec un laboratoire ayant des projets en cours et qui a déposé en septembre des demandes d'autorisation pour nouveaux projets de recherche.

### 2.3.2 BILAN DES RECHERCHES EN 2011 EN FRANCE ET DANS LE MONDE

#### RAPPELS

Une **cellule souche** se définit par ses propriétés de prolifération, de multipotence ou pluripotence et d'autorenouvellement, ce qui lui confère la capacité de reconstitution d'un tissu après greffe *in vivo*.

Une **cellule pluripotente** est une cellule ayant la capacité de donner, après différenciation, l'ensemble des tissus d'un organisme excepté les annexes embryonnaires (placenta et cordon ombilical entre autres).

Les **cellules souches embryonnaires (CSE)** sont au sens strict des cellules souches présentes chez l'embryon, mais on désigne ainsi, dans l'usage courant, les lignées de cellules obtenues à partir de la masse interne du blastocyste.

Le **blastocyste** représente un stade précis du développement embryonnaire (5-6 jours), stade auquel on peut obtenir les cellules souches embryonnaires.

Les **cellules souches adultes (CSA)** sont présentes dans la majorité des tissus en faible quantité (1 pour 100 000 cellules). Leur potentiel est restreint par rapport aux CSE : elles sont multipotentes, et non pas pluripotentes, et ont un faible potentiel de multiplication.

Les **progéniteurs/précurseurs** désignent les cellules filles des cellules souches, faiblement multipotentes. Ils sont souvent confondus avec les cellules souches adultes. Ils font l'objet de nombreux essais cliniques.

Les **cellules différenciées** sont des cellules spécialisées dans une fonction tissulaire précise. Elles représentent le stade terminal de la différenciation.

Les **cellules iPS (induced Pluripotent Stem cells, cellules souches pluripotentes reprogrammées)** sont des cellules adultes différenciées dans lesquelles l'expression de gènes responsables du maintien de la pluripotence entraîne la reprogrammation en cellules souches pluripotentes, ayant les mêmes attributs que des CSE.

L'année 2011 a été marquée, au niveau international, par deux séries d'évènements :

- les premiers essais cliniques utilisant des dérivés de cellules souches embryonnaires humaines (CSEh) : après un premier patient en octobre 2010, sept patients ont été inclus en 2011 ;
- quatre ans après la découverte de la technique de reprogrammation de cellules somatiques différenciées en cellules pluripotentes, les discussions autour de l'équivalence moléculaire et fonctionnelle des cellules iPS (*induced Pluripotent Stem cells*) et des cellules ES (*Embryonic Stem cells*) et, au-delà, sur l'avenir des cellules ES.

En France, l'actualité a été marquée par l'accroissement significatif du nombre des publications des équipes françaises, souvent dans des journaux d'excellent niveau. Elles concernent la plupart des protocoles autorisés par l'Agence, et témoignent de la qualité des recherches et de l'engagement à long terme des équipes dans ce domaine particulièrement difficile.

#### Essais cliniques avec les cellules souches embryonnaires humaines

Treize ans après la publication de la première lignée de CSE humaines aux États-Unis, la lignée H1, trois essais cliniques chez l'homme sont en cours. Tous les trois sont des essais de phase I, testant la sécurité et la faisabilité de l'approche et non l'efficacité du traitement (la conception de l'essai ainsi que le faible nombre de patients inclus ne permettent pas de tirer des conclusions sur ce point).

Le premier – utilisant la lignée H1 – a débuté en octobre 2010 aux États-Unis. Il est mené par la société *Geron Corporation*. L'indication est celle de traumatismes de la moelle épinière récents (14 jours au plus) localisés au niveau dorsal. Les cellules, des précurseurs d'oligodendrocytes (cellules qui synthétisent et sécrètent le manchon de myéline entourant l'axone des neurones), sont injectées directement au niveau de la lésion. Quatre patients ont été inclus, avant que l'essai ne soit arrêté par la société, en raison d'un changement de stratégie économique.

Les deux autres essais ont été autorisés en novembre 2010 et janvier 2011 aux États-Unis : ils sont menés par la société de biotechnologie ACT (*Advanced Cell Technology*) dans deux pathologies rétinienne très proches : la dystrophie maculaire de Stargardt (liée à une mutation génétique) et la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA, pathologie touchant plus d'un million de personnes en France). Toutes deux mènent à la cécité par dégénérescence des photorécepteurs qui composent pour partie la rétine. En septembre 2011, la compagnie ACT a reçu l'autorisation de traiter des patients européens (Londres) atteints de maladie de Stargardt dans



une extension de l'essai mené aux États-Unis. Dans ces essais, les cellules injectées sont des cellules de l'épithélium rétinien pigmentaire dérivées de CSEh. *In vivo*, celles-ci forment une couche de cellules étroitement imbriquées avec les neurones photorécepteurs, indispensables à leur développement et à leur bon fonctionnement. Douze patients sont prévus dans chaque essai, les cellules différenciées étant injectées dans un seul œil. Pour l'instant (mars 2012), 3 patients ont été inclus aux États-Unis, et un en Grande-Bretagne (premier patient européen bénéficiant de ce type de traitement). Les premiers éléments d'analyse viennent d'être publiés (mars 2012) pour deux patients américains (un atteint de la dystrophie de Stargardt, l'autre de DMLA) quatre mois après l'administration des cellules : ils confirment l'innocuité de l'injection (pas d'hyperprolifération, pas de tumeurs, pas d'inflammation, établissement en une couche régulière tendant à venir se superposer aux cellules lésées).

### **En quoi la découverte des iPS influe sur la recherche utilisant les cellules souches embryonnaires humaines (CSEh) ?**

Les iPS (*induced Pluripotent Stem cells*, cellules souches pluripotentes reprogrammées) sont des cellules adultes dans lesquelles on a induit artificiellement un état pluripotent *via* la surexpression transitoire de protéines responsables du maintien de l'état pluripotent (délivrées le plus souvent *via* un vecteur viral). Ces protéines entraînent une « reprogrammation » de l'organisation du noyau – c'est-à-dire de la structure de la chromatine *via*, entre autres, des modifications chimiques des protéines histones autour desquelles l'ADN s'enroule. Ces modifications épigénétiques « ouvrent » la chromatine et rendent accessibles des gènes qui ne le sont pas dans les cellules différenciées, en particulier les gènes contrôlant la pluripotence. Ils peuvent alors être transcrits, puis traduits en protéines, qui modifient le comportement de la cellule et lui confèrent alors des propriétés de pluripotence. Ces cellules ainsi « reprogrammées » de façon définitive et stable prolifèrent de façon indéfinie tout en conservant leur pluripotence, exactement comme le font des CSEh. Toutefois, ces cellules iPS sont des cellules adultes, et non embryonnaires : elles n'ont aucune contrepartie physiologique et résultent d'une manipulation artificielle.

Depuis 2006, date de la première description des cellules iPS, un travail considérable – essentiellement technique – a été fait pour comprendre ce processus de reprogrammation et en maîtriser les différentes étapes. Une question essentielle était de définir une stratégie à la fois efficace et compatible avec une éventuelle utilisation médicale des cellules, pour forcer l'expression de protéines pluripotentes exogènes et déclencher la reprogrammation (les lignées actuelles ont un génome

modifié les rendant inutilisables en thérapeutique). Ces approches ne sont encore ni maîtrisées ni standardisées, ce qui est un écueil pour une utilisation médicale, mais elles ont permis de confirmer la relative « facilité » avec laquelle on peut déclencher ce processus, même si l'efficacité de reprogrammation est très faible. En effet, il est aujourd'hui possible de reprogrammer, à tous les âges de la vie, à peu près n'importe quelle population de cellules somatiques en iPS, ce qui, compte tenu de l'absence de contrainte réglementaire majeure, explique que le nombre de lignées iPS actuellement utilisées se chiffre certainement en milliers.

On peut dès lors se demander si cette technique, donnant un accès non réglementé et relativement facile à des cellules pluripotentes, ne risque pas d'éclipser la recherche sur les CSEh. L'attitude de la communauté scientifique – qui s'est abondamment exprimée sur ce point *via* les journaux scientifiques – est consensuelle : elle insiste sur la nécessité de poursuivre la comparaison entre CSEh et iPS, considérant que se limiter aujourd'hui aux seules cellules iPS – dont on connaît et maîtrise encore mal les propriétés – pourrait compromettre les avancées scientifiques dans ce domaine. Une étude de la littérature (*Cell* 2011 ; 145 : 820) montre que si la pente de la courbe des publications scientifiques augmente plus vite pour les iPS que pour les CSEh, 68 % des équipes qui utilisent des iPS utilisent aussi des CSEh comme référence (y compris en France), et que peu d'articles peuvent se dispenser de cette comparaison. Il serait problématique d'abandonner une recherche sur les CSEh au profit des iPS dont personne aujourd'hui ne peut prédire l'avenir : celui-ci repose en grande partie sur l'identification de méthodes de reprogrammation non délétères et sur la preuve expérimentale de l'efficacité de la différenciation des iPS.

### **Les iPS sont-elles identiques aux CSEh ?**

La définition de cellules souches « pluripotentes » se fonde sur l'association de critères fonctionnels (quels types cellulaires différenciés cette cellule est-elle capable de produire?) et de critères moléculaires (quels sont les réseaux de gènes et de protéines qui assurent sa pluripotence?). Le critère fonctionnel est essentiel car il conditionne, entre autres, l'utilisation des cellules (thérapie cellulaire, modélisation de maladies, etc.), le critère moléculaire est essentiel pour analyser l'identité de cellules ou anticiper un possible risque de leur utilisation. Si l'on résume les multiples données publiées sur le sujet, il est indiscutable que les cellules iPS sont des cellules pluripotentes, sur des critères d'expression génique, épigénétique et de comportement fonctionnel évoqués ci-dessus. Cependant, les deux entités ne peuvent pas se confondre et on peut facilement distinguer une cellule ES d'une cellule iPS.



S'il ne fait aucun doute que les cellules iPS (complètement reprogrammées) sont capables de s'engager dans les voies de différenciation des 3 feuillets germinaux et de donner naissance à des cellules différenciées fonctionnelles de nombreux tissus *in vitro*, l'efficacité de cette différenciation est encore incertaine pour certains lignages et il faudra attendre les tests *in vivo* après greffe – encore peu nombreux – pour en apprécier la réalité. Un écueil majeur reste la grande hétérogénéité des lignées : toutes ne sont pas complètement reprogrammées et toutes ne sont pas testées avec la même rigueur, ce qui souligne l'importance d'une standardisation/validation internationale qui fait encore défaut.

Sur un plan moléculaire, CSEh et iPS expriment toutes deux les gènes fondamentaux responsables de l'état pluripotent. Si la reprogrammation a permis d'atteindre un stade pluripotent fonctionnel, elle n'a pas permis de mimer complètement l'état de pluripotence des CSEh. Ainsi, dans les iPS, un petit nombre de gènes ne s'expriment pas comme dans les CSEh ; on détecte également des modifications de certains gènes soumis à empreinte (un processus essentiel au cours du développement et dont les anomalies sont associées à des maladies humaines). Certaines méthylations aberrantes ou insuffisantes témoignent aussi d'un état épigénétique différent de celui des CSEh. On peut également détecter dans les iPS un certain degré de « mémoire » de leur cellule d'origine, qui s'exprime sous forme de caractéristiques épigénétiques ou transcriptionnelles des cellules différenciées utilisées pour la reprogrammation. Si ces modifications ne compromettent pas le potentiel pluripotent des iPS, on ne connaît toutefois pas leur impact à long terme. Il semblerait également que la qualité et le type de protocoles de reprogrammation utilisés conditionnent un certain nombre d'aspects ultérieurs de la lignée d'iPS, en particulier sa faculté à se différencier plus ou moins facilement.

Enfin, il existe dans les iPS des altérations génétiques : certaines sont aussi détectées dans les CSEh, mais d'autres semblent spécifiquement induites lors du processus de reprogrammation. En effet, ce processus est extrêmement « brutal » pour la cellule et induit un stress important. Il peut s'agir de l'induction de mutations ou de délétions, qui ciblent des gènes également impliqués dans les processus cancéreux, ou de variations du nombre de copies de gènes (il ne faut pas confondre ce phénomène, intrinsèque, avec la tumorigénicité due à l'utilisation de virus intégratifs). De plus, les iPS seraient plus sensibles à l'acquisition d'aberrations chromosomiques que les cellules ES, en raison de leur « vie antérieure ». Les conséquences sur la fonction des cellules n'en sont pas connues, mais c'est un élément d'instabilité susceptible d'entraîner un risque tumoral qu'il faut apprendre à connaître et maîtriser. Elles introduisent en outre des interrogations sur l'utilisation future des iPS en thérapie cellulaire.

Ces incertitudes, et l'absence de recul à long terme sur ces iPS, expliquent que leur application thérapeutique soit lointaine et encore incertaine. Pendant ce temps de recherche nécessaire, ce domaine ne peut que bénéficier des recherches précliniques et cliniques actuellement menées avec les CSEh.

En revanche, les iPS sont un outil intéressant pour la modélisation des maladies humaines, en particulier d'origine initiale génétique, surtout pour les maladies qui ne sont pas accessibles au diagnostic préimplantaire et pour lesquelles il n'existe donc pas de lignées de cellules CSEh porteuses de la mutation. Néanmoins, beaucoup d'obstacles devront être levés avant de conclure à la validité de cette modélisation par les iPS – c'est-à-dire à la reproduction des principales caractéristiques de la maladie humaine – compte tenu de la variabilité des lignées iPS et du biais introduit par le caractère artificiel de la reprogrammation. L'obtention d'iPS à partir de malades a un autre atout majeur : le phénotype (les symptômes) des malades, entraîné par la mutation génétique, est connu. Cela permettra une étude et une modélisation plus fine de ces pathologies, ce qui soulève un espoir important dans la communauté scientifique et médicale.

Les iPS seront également un outil de choix pour les approches de criblage à la recherche de nouveaux médicaments.

### 2.3.3 BILAN DE 5 ANNÉES DE RECHERCHE SUR LES CSEh EN FRANCE : PRINCIPAUX RÉSULTATS ET PERSPECTIVES

En 2011, 36 équipes ont un projet en cours utilisant des cellules souches embryonnaires humaines (CSEh) et certaines d'entre elles ont plusieurs autorisations (une même équipe doit demander une autorisation pour chaque nouveau protocole projeté). Douze équipes sont hors Île-de-France, dont 5 à Montpellier. La taille de ces unités est très variable : parmi ces unités, l'institut I-Stem (Evry) représente une exception par sa taille (environ 80 personnes) et parce que l'ensemble des programmes de cet institut est consacré entièrement à des recherches utilisant des cellules souches pluripotentes. C'est aussi le cas de l'Unité 935 (Villejuif) à une plus petite échelle. La taille des autres équipes est plus réduite (moins de 10 personnes, 1 à 2 statutaires) et sont pour la plupart insérées dans des unités Inserm/CNRS/universités qui mènent parallèlement d'autres programmes de recherche. Neuf équipes ne dépendent pas de l'Inserm (4 CNRS, 1 équipe Pasteur, 3 CHU, 1 structure privée).



L'état des lieux des équipes et protocoles engagés en France appelle deux remarques.

- 50 protocoles concernant les CSEh ont été autorisés depuis 2004 : cela indique que s'engager dans ces projets est un investissement lourd en termes financiers ou humains et que les premiers résultats ne peuvent pas être escomptés à court terme (plusieurs années en général). Compte tenu de cet investissement et pour ne pas compromettre les résultats, il est important qu'une stabilité réglementaire ait été assurée par la nouvelle loi de bioéthique et que leur légitimité ne soit pas remise en question.
- Le nombre de nouvelles équipes se lançant sur la thématique est faible, en France mais aussi à l'étranger. Les causes sont diverses et parfois difficiles à déterminer. L'existence de l'alternative des iPS, pour certains types de projets, joue probablement un rôle. La nécessité d'une maîtrise des techniques liées à la manipulation des CSEh et des embryons humains restreint aussi le nombre des équipes potentielles, qui sont déjà toutes engagées sur la thématique.

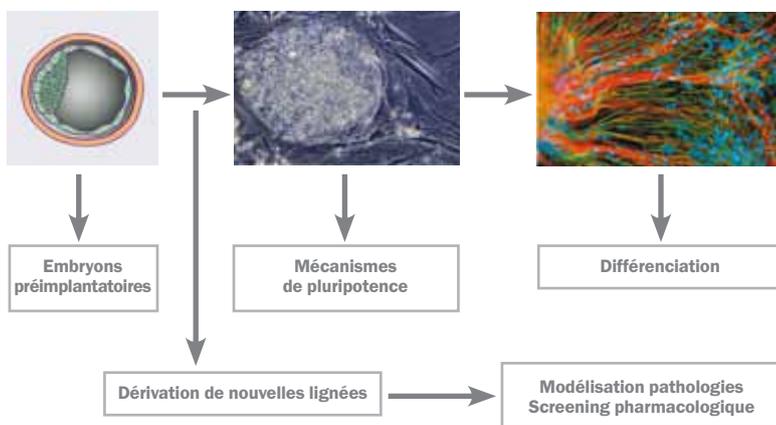
réalisations et formuler quelques conclusions sur l'évolution de ce secteur en France.

L'évolution des recherches en France est similaire à ce que l'on observe dans d'autres pays : on voit actuellement se mettre en place des projets précliniques (au nombre de trois pour l'instant) qui regroupent autour de l'équipe fondamentale initiale des équipes que l'on peut qualifier de « support » dont l'objectif est avant tout de mettre au point les conditions d'obtention d'un produit cellulaire répondant aux normes cliniques et d'assurer la sécurisation du produit (microbiologie et analyse génomique), en étroite collaboration avec l'équipe fondamentale. Les projets qui ont pour objectif une application de thérapie cellulaire font écho aux essais cliniques qui viennent de démarrer aux États-Unis et au Royaume-Uni (voir ci-dessus). En France, deux protocoles, concernant l'insuffisance cardiaque post-ischémique d'une part et les ulcères chroniques de la drépanocytose d'autre part, font déjà l'objet de discussions avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (l'ANSM s'est substituée à l'Afssaps le 1<sup>er</sup> mai 2012) dans la perspective d'une autorisation d'essai clinique de thérapie cellulaire.

#### RÉPARTITION DES ÉQUIPES AUTORISÉES SUR LE TERRITOIRE



#### RÉPARTITION THÉMATIQUE DES PROJETS DE RECHERCHE AUTORISÉS EN FRANCE



Seuls les travaux suffisamment avancés pour avoir donné lieu à des publications sont mentionnés dans le présent rapport (mars 2012).

### Principales réalisations depuis 2005

Dans la plupart des cas, les programmes impliquant l'utilisation d'embryons humains ou de CSEh sont difficiles, ils engagent à long terme des moyens humains et financiers importants et n'aboutissant à des résultats significatifs qu'après plusieurs années. Sept ans après l'autorisation des premiers protocoles de recherche, on peut tenter de dresser un bilan des principales

#### 1. Des cellules souches embryonnaires pluripotentes aux précurseurs différenciés : source de cellules thérapeutiques

La plupart des protocoles qui concernent la différenciation de CSEh en précurseurs différenciés tissulaires, sont développés par des équipes qui étaient déjà impliquées dans le domaine de recherche concerné, mais utilisaient des CSE murines et/ou des cellules souches fœtales/adultes. Nous détaillerons 5 exemples de ces

recherches en soulignant l'apport qu'a constitué l'accès aux CSEh, les difficultés rencontrées, en montrant comment elles ont enrichi nos connaissances et quelles sont les perspectives, éventuellement médicales, de ces travaux. De nombreuses autres équipes, que nous ne pouvons pas toutes citer, ont également obtenu des résultats intéressants.

Tous ces projets ont un objectif plus ou moins lointain d'application médicale. Pour tous également (sauf peut-être pour les cellules souches hématopoïétiques, qui se distinguent par leur fonctionnement unique) la justification de l'utilisation de CSEh vient de l'absence de sources de cellules souches humaines facilement accessibles et efficaces. Les exemples que nous détaillons illustrent bien les difficultés auxquelles se sont heurtées les équipes, principalement de trois ordres :

- la nécessité d'une connaissance approfondie de l'ontogenèse du tissu concerné, afin de reproduire *in vitro* la restriction progressive des cellules dans une seule voie de différenciation à partir d'un feuillet embryonnaire aux multiples potentialités ;
- l'obtention de cellules spécialisées fonctionnelles de type adulte. Pour chacun de ces projets en effet, le défi est de reconstruire des cellules intactes dans leur complexité et donc susceptibles de fonctionner *in vivo* chez un adulte, ce qui implique une connaissance approfondie du tissu concerné et le choix de la lignée adéquate, imposant l'essai de multiples lignées ;
- l'évaluation préclinique de l'efficacité de ces cellules *in vivo*, les modèles animaux étant très contraignants et ne reflétant que très imparfaitement la physiologie humaine.

### **1a. Production de cardiomyocytes (M. Pucéat, P. Ménasché, J. Larghero)**

Ce projet, dont les premières autorisations remontent à 2005, comprend deux volets :

- un aspect de compréhension des mécanismes de différenciation menant finalement aux progéniteurs cardiaques, puis aux cardiomyocytes, cellules musculaires du cœur ;
- un but de recherche clinique visant à utiliser des précurseurs myogéniques obtenus à partir de CSEh pour le traitement de certaines insuffisances cardiaques.

Ces deux volets sont étroitement imbriqués et se nourrissent mutuellement.

Dans la perspective clinique, le projet a dès le début inclus des structures d'accompagnement visant à satisfaire les contraintes particulières à une application clinique : une unité de thérapie cellulaire assurant la production d'un produit thérapeutique de grade clinique (J. Larghero), un laboratoire GMP de la société Mabgène (Alès) et un laboratoire privé de sécurité microbiologique (TexCell).

Les cardiomyocytes ont la particularité d'établir des connexions solides avec leurs voisins et de propager

ainsi, *via* un réseau tridimensionnel complexe, l'excitation qui assure la force de la contractilité du muscle cardiaque. Il est donc essentiel que les cellules produites soient capables de reproduire cette structure tissulaire complexe. Une solide connaissance de l'embryologie a permis à l'équipe de purifier un progéniteur mésodermique et ensuite de l'engager vers la voie cardiogénique, produisant *in vitro* un progéniteur probablement très proche des progéniteurs cardiogéniques embryonnaires humains normaux. Ce progéniteur est multipotent et produit, outre des cardiomyocytes, des précurseurs vasculaires, cellules endothéliales et musculaires lisses. Dans une perspective clinique, il peut être purifié grâce à l'identification d'un marqueur, réduisant les risques de contamination par des cellules CSE indifférenciées potentiellement tumorales. L'efficacité fonctionnelle de ces précurseurs a été testée dans des modèles d'infarctus de rat, de mouton et, plus récemment, chez le singe, dernière étape avant un essai clinique pilote chez un petit nombre de patients souffrant d'insuffisance cardiaque sévère. L'ensemble a été publié dans un journal international de haut niveau (*J Clin Invest* 2010 ; 120 : 1125-39).

Toujours dans l'optique d'un essai clinique à venir, deux autres paramètres ont été étudiés et ont donné lieu à des résultats publiés : l'immunogénicité des précurseurs cardiaques dérivés de CSEh et les conditions techniques de leur implantation thérapeutique. Contrairement à ce qui avait été initialement envisagé, les cellules myogéniques différenciées à partir des CSEh induisent une réponse immunitaire *in vitro* et il est probable que cette immunogénicité sera acquise aussi *in vivo* après transplantation. Mais, cette réponse peut être minimisée d'une part si les cardiomyocytes sont cultivés (et cotransplantés) avec des cellules souches mésenchymateuses adultes dont on connaît le pouvoir immunomodulateur et d'autre part par le relatif déficit immunitaire des patients cardiaques étudiés, ce qui suggère que le traitement immunosuppresseur pourrait être allégé (*J Cell Mol Med* 2011 ; sous presse Bel A, et al. *Circulation* 2010 ; 122 : S118-122). Enfin, chez le singe, les cellules mésenchymateuses autologues (tissu adipeux) peuvent être utilement associées aux précurseurs cardiogéniques qui fournissent substrat nutritif et stimulant pro-angiogénique et permettent un greffon épiscardique efficace. Toutes les étapes précliniques ont donc été franchies, permettant à l'équipe d'envisager un essai clinique chez l'homme.

### **1b. Production de cellules hépatiques (A. Weber, M.C. Daujat)**

Deux équipes travaillent sur la différenciation hépatique de CSEh avec des objectifs quelque peu différents. L'équipe de A. Weber cherche à obtenir des hépatocytes matures fonctionnels pouvant à terme être utilisés en thérapeutique. Les hépatocytes sont des cellules très



complexes, véritables petites usines chargées en particulier de détoxifier et/ou métaboliser médicaments et produits intermédiaires. L'équipe a identifié les conditions permettant de franchir successivement les étapes clés du développement hépatique : différenciation des CSEh en endoderme définitif (Vallier L et al, *Stem Cells* 2009 ; 27 : 2655-66 ; *PLoS One* 2009 ; 4 : e6082), puis intestin antérieur, puis spécification hépatique et enfin différenciation en hépatoblastes, qui sont les progéniteurs communs aux hépatocytes et aux cellules biliaires, et en hépatocytes fœtaux (Touboul T et al, *Hepatology* 2010 ; 51 : 1754-65). La progression d'une étape à une autre est assurée par une combinaison de facteurs de croissance et d'inducteurs et vérifiée par l'analyse des gènes transcrits. Une dernière étape importante (en cours en mars 2012) consiste à démontrer que ces cellules peuvent terminer, *in vivo* ou *in vitro*, leur maturation en hépatocytes adultes, ce qui nécessitera probablement la mise en place de cocultures car les hépatocytes fonctionnent *in vivo* en étroite interaction avec les autres cellules du foie. Mais si cette dernière étape est cruciale pour une utilisation de criblage en pharmacotoxicologie, elle l'est moins pour une application de thérapie cellulaire. On peut penser qu'il serait plus logique de greffer des hépatoblastes qui mûriraient *in situ* de façon plus efficace que *in vitro*. Les essais de greffe d'hépatoblastes issus de CSEh chez la souris ont conforté cette hypothèse. Ce projet a pris de l'ampleur depuis 2005 puisqu'il s'insère dans deux projets européens (LIV-ES, terminé en 2011, et INNOVALIV, tous deux coordonnés par l'équipe française) et, en France, intègre une nouvelle équipe (A. Corlu). À terme, ce programme devrait déboucher sur la proposition d'un essai clinique dans une pathologie hépatique.

L'équipe de M.C. Daujat-Chavanieu suit une stratégie similaire et a également réussi à différencier des CSEh en hépatocytes immatures (Funakoshi N et al, *Stem Cell Rev* 2011 ; 7 : 518-31). L'accent a été mis sur l'analyse de la fonction de détoxification du foie et, pour l'analyser, les cellules ES-Hep ont été transduites avec un lentivirus exprimant le xénorecepteur CAR. Plusieurs gènes impliqués dans la détoxification ont été induits dans ces cellules après transduction de CAR, notamment les CYP2B6, 2C9, 3A4, UDP-glycosyltransférase 1A1, SLC21A6, ainsi que la biotransformation de certains substrats spécifiques de ces enzymes.

Outre les publications, deux thèses ont été soutenues avec succès sur ce sujet.

### 1c. Production de précurseurs kératinocytaires (C. Baldeschi, G. Lemaitre, M. Peschanski, B. Dreno)

À ce jour, le principal traitement des grands brûlés passe par la greffe de lambeaux de peau obtenus et amplifiés à partir d'un prélèvement de peau saine du patient. Cependant, cela implique un délai de quelques semaines de culture cellulaire entre le prélèvement de

cellules autologues et l'obtention d'un greffon suffisant, et donc l'utilisation de pansements transitoires. L'équipe de C. Baldeschi, de l'Institut I-Stem (Inserm/CECS, Evry) a identifié les conditions d'obtention de deux populations de cellules cutanées à partir de CSEh : d'une part les kératinocytes, d'autre part les mélanocytes (synthétisant le pigment). La particularité des kératinocytes *in vivo* est qu'ils s'organisent en un épithélium pluristratifié à la base duquel se situent les progéniteurs, ceux-ci remplaçant en permanence les cellules matures qui desquament à sa surface. L'autre caractéristique est la cohésion nécessaire des kératinocytes entre eux pour assurer l'étanchéité de la peau. Comme pour les deux exemples précédents, la démarche de l'équipe a consisté à mimer avec les CSEh les différentes étapes de l'ontogenèse : induction de l'ectoderme, puis spécification en kératinocytes, avec ceci de nouveau que les précurseurs obtenus prolifèrent activement et peuvent reconstruire un épithélium stratifié en culture organotypique et *in vivo* chez la souris (*Lancet* 2009 ; 374 : 1745-53 ; *Dev Biol* 2011 ; 356 : 506-15). Les expériences sont actuellement en cours pour vérifier ces résultats dans des conditions de grade clinique (à partir d'une lignée de grade clinique importée d'Ecosse) et une collaboration a été établie avec un centre d'investigation clinique (UTCG, Unité de thérapie cellulaire et génique, CHU de Nantes), pour envisager la faisabilité d'un essai clinique qui consisterait en un feuillet épidermique allogénique de précurseurs de kératinocytes dans un but de pansement biologique temporaire. Outre les kératinocytes, l'équipe a également démontré l'obtention de mélanocytes fonctionnels à partir des CSEh (*Proc Natl Acad Sci USA* 2011 ; 108 : 14861-6), ce qui offre des perspectives dans d'autres pathologies de défaut de pigmentation cutanée. L'ensemble du projet est mené par un consortium associant des équipes de recherche fondamentale, un laboratoire de thérapie cellulaire et des cliniciens de l'hôpital Tenon, à Paris.

Toujours dans ce domaine, il faut mentionner qu'une autre équipe (D. Aberdam) avait, dès 2006, travaillé à l'obtention de progéniteurs issus de l'ectoderme à partir de CSEh et décrit les conditions de leur engagement vers la voie kératinocytaire (Aberdam E et al, *Stem Cells* 2008 ; 26 : 440-4).

### 1d. Production de cellules hématopoïétiques

Cet exemple se distingue des précédents par les caractéristiques des deux types de cellules hématopoïétiques qui pourraient être utiles pour un objectif thérapeutique en hématologie/immunologie : les cellules souches hématopoïétiques (CSH), telles qu'on les trouve déjà dans les greffons de moelle osseuse ou de sang de cordon et les cellules sanguines circulantes utilisées quotidiennement sous forme de transfusion de globules rouges (GR) ou de plaquettes. Cependant, si ces



produits thérapeutiques sont déjà disponibles et leur efficacité validée, que ce soit pour les CSH ou les globules rouges, le thérapeute est dépendant de donneurs rares et de greffons parfois insuffisants. Or, nous ne savons pas amplifier les CSH, ni encore produire des cellules sanguines « synthétiques » dans un but transfusionnel (quantité limitante).

Quatre équipes travaillent dans ce domaine (L. Douay, W. Vainchenker, A. Bennaceur et S. Garcia) à partir de CSEh. Si l'objectif est de définir les conditions d'obtention de CSH, et de cellules sanguines fonctionnelles, globules rouges, plaquettes ou lymphocytes, c'est encore souvent une recherche essentiellement cognitive, et la faisabilité de l'objectif transfusionnel à partir de CSEh est encore loin. L'équipe de L. Douay a réussi à produire des globules rouges en appliquant aux CSEh (Lapillone H et al, *Haematologica*. 2010 ; 95 : 1651-9) un protocole qui a fait ses preuves à partir de progéniteurs issus de sang de cordon (dans ce dernier cas, la fonctionnalité des globules rouges obtenus a été testée *in vivo* chez un receveur). Les GR étant des cellules anclées et à durée de vie limitée, le risque de leur utilisation est minime.

Les programmes de l'équipe de W. Vainchenker sont surtout cognitifs : cette équipe est connue mondialement pour sa connaissance de la physiologie des mégacaryocytes, précurseurs des plaquettes. Elle a réussi à reproduire, à partir de CSEh, l'ensemble des étapes aboutissant à la production en culture de ces mégacaryocytes, cellules très complexes, produisant des plaquettes par fragmentation de leur cytoplasme. Mais l'éventualité d'une production de plaquettes fonctionnelles est lointaine et se heurtera aux difficultés inhérentes aux caractéristiques uniques de ces éléments (Klimchenko O et al, *Blood*. 2009 ; 114 : 1506-17). Au cours de ses travaux, l'équipe de W. Vainchenker a en outre permis de comprendre certains aspects très originaux de l'hématologie embryonnaire : citons l'analyse des particularités des mégacaryocytes issus de CSEh – elles sont très différentes de mégacaryocytes adultes de la moelle osseuse – qui permettra peut-être de comprendre pourquoi deux types de leucémies à mégacaryoblastes surviennent exclusivement chez les nourrissons ou le jeune enfant. Citons aussi le rôle inattendu de monocytes dans la construction tissulaire chez l'embryon (Klimchenko O et al, *Blood*. 2011 Mar 17;117(11):3065-75) et une thèse soutenue avec succès sur ce sujet.

La différenciation lymphoïde des CSEh est étudiée par deux équipes. Celle de S. Garcia (Institut Pasteur) essaie d'induire la différenciation de CSEh en lymphocytes T *in vivo* dans un modèle de souris immunodéficientes exprimant certaines molécules HLA humaines (et donc capables d'assurer en partie la maturation de ces lymphocytes T). On injecte à des souris des progéniteurs hématopoïétiques dérivés de CSEh. Ce modèle sera

particulièrement utile pour modéliser les réponses immunitaires humaines à un agent infectieux. Celle d'A. Bennaceur travaille *in vitro* à l'induction de la différenciation de CSEh en cellules lymphoïdes NK (natural killer), B et dendritiques (article en révision, mars 2012). Cette équipe a aussi récemment démontré que des cellules souches mésenchymateuses – proches de celles qui sont purifiées de la moelle osseuse ou du tissu adipeux – issues de la différenciation de CSEh, pouvaient induire la tolérance *via* l'inactivation des fonctions NK (Giuliani M, et al, *Blood*. 2011; 118 : 3254-62). Enfin, des travaux des équipes de W. Vainchenker et A. Bennaceur sont en cours pour modéliser, à partir de CSEh, plusieurs hémopathies porteuses d'anomalies chromosomiques spécifiques, afin d'étudier les mécanismes de la leucémogénèse.

**D'autres protocoles autorisés examinent d'autres voies de différenciation en cellules tissulaires spécialisées, notamment différents types de neurones, cellules hématopoïétiques, (en particulier globules rouges), épithélium respiratoire. La perspective thérapeutique est cependant plus lointaine.**

### **1e. Autorisations liées à l'évaluation d'un produit thérapeutique issu de CSEh**

Avec la maîtrise progressive, en France et dans le monde, des protocoles de différenciation et l'anticipation d'essais cliniques, et au-delà des aspects de compréhension de la pluripotence, il est essentiel de mettre en place les outils pour obtenir des produits cellulaires de grade clinique, mais aussi pour évaluer les risques engendrés par l'utilisation de ces cellules.

Dans le cadre du passage aux essais cliniques, les équipes proches de cet objectif se sont rapprochées d'unités de thérapie cellulaire (J. Larghero, B. Dreno), mais aussi de sociétés spécialisées, qui assurent des prestations de services pour l'évaluation de la sécurité sanitaire (absence de contaminations bactériennes et virales) des préparations cellulaires (par exemple l'autorisation délivrée à TexCell).

Certaines équipes ont également analysé en détail les anomalies chromosomiques associées à la culture prolongée des lignées CSEh et une collaboration entre les équipes de M. Peschanski et A.L. Bennaceur a notamment permis de montrer que ces anomalies ciblaient un site particulier du génome (Lefort N et al, *Nat Biotech*, 2008, 26, 1364-7). Plus récemment, la description par l'équipe d'I-Stem d'anomalies chromosomiques dans les cellules souches neurales dérivées de CSEh incite également à la prudence (Varela C, et al *J Clin Invest* 2012, 122, 569-74).

### **2. Les CSEh comme modèles de maladies humaines**

Les modèles des maladies étudiées constituent un outil essentiel pour aborder la physiopathologie humaine. Il



est rarement possible d'en disposer avec des modèles animaux très imparfaits. La disponibilité de CSEh obtenues à partir d'embryons issus de diagnostic préimplantatoire (DPI), et donc porteuses de la mutation pathologique, offre une opportunité importante. Elle a motivé la dérivation en France de nombreuses lignées, dont certaines sont utilisées dans les exemples que nous détaillerons ici.

Rappelons qu'entre 2006 et 2009, 28 lignées de CSEh ont été dérivées en France, par quatre équipes autorisées. Parmi ces lignées, 3 ont un caryotype normal et 25 sont issues d'embryons DPI et sont donc porteuses des mutations pathologiques et potentiellement utiles à des protocoles de modélisation de maladies humaines. Les pathologies correspondantes sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

Pathologie	Nbre de lignées	Laboratoire	Utilisation dans protocole recherche
Neurofibromatose	3	Strasbourg	Oui
Huntington	1	Strasbourg	
VHL (maladie Von Hippel-Lindau)	1	Montpellier	
APC (polypose adénomateuse familiale)	2	Strasbourg	Envisagé
FRAXA (X fragile)	3	Strasbourg	Envisagé
CFTR (mucoviscidose)	4	Strasbourg, Montpellier	
Men2a (Néoplasie endocrinienne multiple de type 2a)	2	Strasbourg	
Sca2 (ataxie spino-cérébelleuse type 2)	1	Strasbourg	Oui
CMT-1a (Charcot Marie Tooth)	1	Strasbourg	
MFS (syndrome de Marfan)	1	Strasbourg	
Gla (syndrome de Fabry)	1	Strasbourg	
MTMX (myopathie myotubulaire liée à l'X)	2	Strasbourg	
Transl chromosomiques	3	Paul Brousse	Oui

Nous prendrons deux exemples ayant fait l'objet de publications : la dystrophie myotonique de Steinert et les maladies neurodégénératives, tous deux provenant de recherches réalisées à l'Institut I-Stem.

### 2a. Maladie de Steinert ou dystrophie myotonique (C. Martinat)

Cette maladie complexe se traduit par des anomalies musculaires (cœur) et neuronales principalement, conséquences de la présence d'agrégats ribonucléoprotéiques dans le noyau des cellules qui perturbent le métabolisme de nombre d'autres gènes et notamment l'épissage d'ARN. L'origine est une répétition de séquence ADN dans le gène DMPK. Dans cet exemple, la modélisation a utilisé des CSEh issues de DPI et porteuses de la mutation, mais aussi des CSEh normales dans lesquelles le transgène mutant est introduit. Les cellules ont été différenciées en cellules mésenchymateuses et neuronales. Grâce à ces modèles cellulaires, l'équipe a identifié plusieurs gènes dérégulés intervenant dans la régulation de l'insuline ou de gènes assurant la connexion entre motoneurons et cibles musculaires et correspondant à des symptômes cliniques. Au-delà de la compréhension mécanistique de la maladie, un crible a été fait (utilisant des microARN interférents ou des molécules chimiques) à la recherche de gènes modulateurs susceptibles de restaurer une fonction normale des gènes altérés. Un gène a été identifié qui module l'expression de transcrits déficitaires dans la maladie et qui peut être ciblé par une molécule

déjà utilisée en thérapeutique, ce qui peut en faciliter l'utilisation. Dans un crible mené en parallèle, un composé chimique a été identifié qui élimine aussi les agrégats nucléaires. Ce projet est une belle démonstration de validité de la démarche d'utilisation de CSEh pour la modélisation de maladies humaines et la recherche de molécules possiblement thérapeutiques (Marteyn A, et al. *Cell Stem Cell* 2011 ; 8 : 434-44).

### 2b. Maladies neurodégénératives (A. Perrier)

L'équipe de A. Perrier développe deux modèles : celui de la maladie de Huntington, une maladie héréditaire fatale et sans traitement, mais dont l'anomalie génétique (gène codant pour la huntingtine) et la région cérébrale atteinte sont bien caractérisés et celui de la maladie d'Alzheimer, plus diffuse. Dans les deux cas, l'objectif est de découvrir des médicaments novateurs. Une thérapie cellulaire pourrait également être envisagée, mais avec une faisabilité plus lointaine. De multiples étapes sont donc nécessaires : recréer les anomalies principales de la pathologie à l'aide de CSEh porteuses de la mutation dont on induit la différenciation neuronale, essayer d'identifier les molécules dysfonctionnelles, puis cribler des banques de composés chimiques à la recherche de ceux qui corrigeraient ces anomalies, tester une approche de thérapie cellulaire utilisant ces progéniteurs. Un prérequis est de maîtriser la différenciation de différentes lignées de CSEh en cellules souches neurales puis en neurones spécifiques de la région atteinte. Dans le modèle Huntington, le plus



abouti, l'équipe a induit la différenciation des CSN en neurones du striatum (région atteinte dans la maladie). Cette première étape a été franchie avec succès en 2008 (Aubry L, et al, PNAS, 2008, 105, 16707-12) et les essais se poursuivent maintenant dans des modèles animaux *in vivo*. Dans ce modèle, elle a comparé (analyse transcriptomique) l'expression des gènes dans les CSEh et cellules souches neurales normales et porteuses de la mutation Huntington et identifié les gènes dont l'expression diffère fortement entre cellules normales et malades, et montré leur liaison avec la présence de la protéine mutée. Le criblage à haut débit pourrait identifier d'éventuelles molécules thérapeutiques capables de restaurer un fonctionnement normal des gènes modifiés et donc des cellules.

L'approche expérimentale menée dans la maladie de Huntington, qui se poursuit avec succès depuis 5 ans, est emblématique des différentes approches thérapeutiques que permettent les CSEh : thérapie cellulaire avec des précurseurs différenciés, mécanisme de la maladie, identification de marqueurs et caractérisation de molécules thérapeutiques. Elle montre aussi l'importance et la lourdeur des recherches avant d'aboutir à un résultat objectif.

Les cellules souches neurales obtenues par l'équipe de A. Perrier, pourraient aussi être engagées vers différents lignages spécifiques d'autres régions du cerveau et possiblement d'intérêt dans d'autres pathologies. Elles ont été testées, par exemple chez le rat, dans un modèle d'accident ischémique cérébral, par l'équipe de B. Oteniente (*Stroke 2010 Oteniente*).

Plusieurs autres protocoles autorisés, débutés plus récemment, s'attachent aussi à modéliser des maladies humaines : anomalies de développement du cervelet chez les prématurés, neurofibromatose (maladie de Recklinghausen), pathologies rétinienne. Certains comprennent également une partie de criblage pharmacologique à la recherche de molécules chimiques potentiellement utiles, par exemple la recherche de molécules activant la prolifération de progéniteurs neuronaux pour la maladie d'Alzheimer.

### — 3. Recherche sur l'embryon. Un exemple d'étude d'un processus fondamental du développement embryonnaire : inactivation du chromosome X

Parmi les protocoles autorisés, seuls cinq concernent directement la biologie et le développement précoce de l'embryon.

L'équipe de C. Patrat analyse les importantes modifications épigénétiques qui surviennent lors des premières divisions de l'embryon pour effacer les marques associées à l'identité mâle ou femelle des gamètes et permettre la formation d'un nouvel individu. L'une de ces marques concerne le processus d'inactivation d'un des deux chromosomes X. Ce processus est fondamental

car il permet d'égaliser la quantité de protéines produites dans les cellules mâles (un seul X) et femelles (deux X). Rien n'était connu de ce processus chez l'humain, pourtant essentiel à analyser, notamment pour évaluer le retentissement des techniques d'assistance médicale à la procréation, et parce que ses anomalies peuvent conduire à des maladies humaines. Les résultats de cette équipe – publiés dans une revue prestigieuse (Okamoto I, et al. *Nature 2011, 472, 370-4*) – montrent, grâce à l'élaboration de techniques très délicates qu'elle est parmi les seules à maîtriser dans le monde, que chez l'humain, les deux X sont encore actifs au stade de blastocyste, même si certains régulateurs de l'inactivation sont déjà en place. Ce processus est donc fondamentalement différent chez l'humain et les autres mammifères. Le suivi du processus d'inactivation de l'X et des modifications chromatinienne associées sera particulièrement intéressant.

Il faut citer un autre projet en cours (équipe de C. Rougeulle, Université Paris Diderot) analysant ce processus d'inactivation de l'X non plus dans l'embryon, mais dans les CSEh où, contrairement à l'embryon, un des deux X est déjà sous forme inactivée dans la plupart des lignées testées (Mitjavila-Garcia M, et al. *J Mol Cell Biol, 2010, 2, 291-8*). Ces résultats peuvent par ailleurs avoir des retentissements dans l'évaluation de différentes lignées de CSEh dans une optique d'utilisation en thérapie cellulaire.

### — 4. Comprendre le processus de pluripotence

Outre la maîtrise de leur différenciation, la compréhension des mécanismes de maintien de l'état pluripotent des CSEh est un aspect essentiel du succès des recherches faites avec ces cellules. Parmi les équipes travaillant sur le sujet, certaines ont cherché à comprendre en amont comment améliorer leur autorenouvellement. L'équipe de J. de Vos (CHU Montpellier) utilise depuis plusieurs années l'analyse transcriptomique à large échelle pour décrypter d'une part les déterminants de la pluripotence – avec une approche originale de comparaison des transcrits des CSEh et des ovocytes (Assou S, et al. *Hum Reprod Update 2011 ; 17 : 272-90*), deux types de cellules capables d'induire une reprogrammation, et d'autre part, la cinétique de disparition de ces marqueurs lors de l'induction de la différenciation (Bai Q, et al. *Stem Cell Rev 2012 ; 8 : 150-62 ; Ramirez JM et al. *Stem Cells, 2011 29 : 1469-74**). Ces résultats offrent donc une palette de marqueurs particulièrement utiles pour suivre et contrôler l'état des cellules, critère essentiel dans les suspensions thérapeutiques.

La seconde équipe (P. Savatier, INSERM Lyon) essaie de comprendre pourquoi une des voies de signalisation essentielles à la pluripotence des CSE murines est inactive dans les CSE humaines. L'idée sous-jacente est de réactiver cette voie dans les CSEh, ce qui pourrait leur



conférer un potentiel identique à celui des CSEm, alors qu'elles sont considérées comme plus « matures » que ces dernières.

## ■ Conclusion

Cet aperçu rapide des travaux de recherche effectués en France en souligne la richesse, mais aussi la diversité (précisons à nouveau qu'il n'est fait état que des travaux qui ont abouti en 2011 à des publications et que de nombreuses équipes non citées obtiennent également des résultats tout à fait probants qui feront l'objet de nombreux articles). Une proportion très importante des projets de recherche autorisés durant les années 2005 et 2006 ont fait l'objet d'autorisations de renouvellement en 2010 et 2011, ce qui reflète la complexité scientifique et technique de ces projets supposant la maîtrise de plusieurs savoir-faire, mais aussi l'investissement à long terme indispensable en moyens financiers et humains, ce d'autant que des problèmes techniques et logistiques ont parfois entraîné des retards de plusieurs mois. Il est important de rappeler que, comme pour toute recherche qui débute sur une thématique nouvelle et contraignante, les résultats ne doivent pas être attendus avant 4 à 5 ans. La publication en 2010 et 2011 d'articles émanant de la plupart des équipes

françaises autorisées à travailler sur les CSEh dans des journaux internationaux d'excellente qualité prouve la valeur de leur recherche et justifie et valide la délivrance des autorisations initiales. Ce rythme devrait se poursuivre, puisque la plupart des équipes ont renouvelé leur autorisation récemment.

Plusieurs équipes n'ont pas encore exposé leurs résultats dans des journaux scientifiques internationaux, ce qui prouve qu'une durée de 5 ans peut être courte pour des projets utilisant des supports innovants, comme c'est le cas pour les CSEh. Dans plusieurs cas, depuis l'autorisation de renouvellement de leur protocole, des équipes ont été capables de publier dans des journaux d'excellente qualité (*Nature, Journal of Clinical Investigation, Journal of Molecular and Cellular Biology, Blood, Cell Stem Cell, PNAS*). Au vu de ces publications et des résultats exposés dans les rapports annuels d'activité envoyés par les équipes autorisées par l'Agence, il apparaît que la recherche dans le domaine des CSEh (et, dans une moindre mesure en raison du faible nombre d'équipes autorisées, dans le domaine de la recherche sur l'embryon humain) a atteint en France une maturité certaine, caractérisée par l'obtention et la publication régulière de résultats de valeur. La perspective d'application clinique de plusieurs de ces protocoles est également un marqueur de la vitalité de la recherche française dans ce domaine et bénéficiera de la qualité reconnue de la recherche clinique en France.



## 2.4

# L'ACTION INTERNATIONALE

Dans ses divers domaines de compétence, qu'il s'agisse du prélèvement et de la greffe ou des activités liées à la procréation, à l'embryologie et à la génétique humaines, l'Agence de la biomédecine contribue à représenter la France dans différentes organisations internationales et participe à l'activité réglementaire de la communauté européenne et internationale, en lien avec les tutelles (ministère de la Santé, ministère des Affaires étrangères). Elle agit pour la diffusion internationale des principes éthiques et de l'information dans ses domaines de compétence, tout en s'adaptant aux spécificités de contextes variés.

Elle entretient des relations, tant bilatérales que multilatérales avec les instances en charge de ses domaines de compétence dans différents pays européens et participe aux groupes de travail réunissant les agences de ces pays. Elle participe à de nombreux projets européens collaboratifs encourageant l'échange de bonnes pratiques et favorisant la recherche dans ses domaines de compétence.

Par ailleurs, elle s'engage dans des coopérations avec des pays souhaitant développer des politiques et des actions de santé publique dans le domaine du prélèvement et de la greffe.

### 2.4.1 UNION EUROPÉENNE ET ORGANISATIONS INTERNATIONALES

#### Union européenne

**La directive européenne 2004/23/CE, dite « tissus-cellules », et ses deux directives techniques,** transposées dans le droit national en 2008, fixent des normes de qualité et de sécurité pour les cellules et tissus humains afin d'assurer un niveau élevé de protection de la santé. Ces normes sont établies pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains et s'appliquent aux activités biologiques d'assistance médicale à la procréation (AMP).

L'Agence participe activement au comité de la Commission européenne chargé de suivre la transposition et l'application de ces directives dans les différents États

membres. Aux côtés de la direction générale de la santé et de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (l'ANSM s'est substituée à l'Afsaps le 1<sup>er</sup> mai 2012), compétents pour les autres types de tissus et cellules, elle y représente l'autorité compétente pour l'AMP.

En matière de don et de transplantation d'organes, l'Union européenne s'est fixé comme objectif de relever trois défis : améliorer la qualité et la sécurité des organes prélevés et greffés en Europe, accroître la disponibilité d'organes et rendre plus efficaces et plus accessibles les systèmes d'organisation de la greffe. Elle s'est dotée, pour y répondre, de deux mécanismes d'action : **la directive 2010/53/UE, dite « organes »**, relative aux normes de qualité et de sécurité des organes humains destinés à la transplantation adoptée par la Commission et par le Parlement européen en juillet 2010 d'une part et un **plan d'action 2009-2015** pour renforcer la coopération entre les États membres d'autre part.

La transposition de la directive « organes » dans le droit national doit être achevée au plus tard le 27 août 2012. Si la plupart des dispositions de la directive sont déjà en vigueur dans le droit national, il convient de vérifier la cohérence des réglementations nationales en matière de sécurité sanitaire.

Le plan d'action est décliné en dix actions prioritaires qui ont fait l'objet d'appels à projets par la direction générale de la santé et des consommateurs (DG SANCO) de la Commission.

#### Programmes européens

Les projets financés par l'Union européenne, en majorité par la direction générale de la santé et des consommateurs (DG SANCO) de la Commission, ont pour but de soutenir des actions concrètes dans la mise en œuvre ou dans la préparation des directives. La directive « tissus-cellules » a été largement complétée par le travail de nombreux projets européens, aujourd'hui terminés, auxquels l'Agence a participé. Quelques sujets restent à compléter, par exemple la mise au point de mécanismes de vigilance sur les tissus et cellules destinés à être greffés, objectif du projet Soho V&S auquel participe l'Agence, mais c'est désormais la directive « organes » et son plan d'action qui font l'objet de plusieurs projets à financements européens, l'Agence participant à la majorité d'entre eux.



L'Agence coordonne des groupes de travail de trois des quatre projets européens 2011 auxquels elle participe.

Une « action conjointe » à financement européen, acceptée en novembre 2011, a démarré début mars 2012.

## PROGRAMMES EUROPÉENS AUXQUELS PARTICIPE L'AGENCE EN 2011

Nom du projet	Objet du projet	Champ	Direction communautaire concernée	Rôle de l'Agence de la biomédecine	Calendrier	Durée
Efretos	Evaluation des résultats des transplantations, en promouvant un « registre des registres » permettant le suivi au niveau européen des receveurs d'organes	Organes	DG SANCO	Partenaire	Terminé en mai 2011	2 ans
Soho V&S	Élaboration de procédures européennes de vigilance et de surveillance des substances d'origines humaines	Organes, tissus, cellules, y compris gamètes	DG SANCO	Anime un groupe de travail	En cours. Début : mars 2010	3 ans
Coorenor	Coordination des programmes nationaux de transplantation d'organes (réseau)	Organes	DG SANCO	Anime un groupe de travail	En cours. Début : juillet 2010	3 ans
Odequs	Méthodologie et indicateurs d'un système qualité européen sur le don d'organes	Organes	DG SANCO	Partenaire	En cours. Début : octobre 2010	3 ans
Accord	Actions de collaboration dans plusieurs domaines de la transplantation d'organes (donneurs vivants, soins intensifs, jumelages techniques)	Organes	DG SANCO	Anime un groupe de travail	Acceptée en novembre 2011. Début : mars 2012	3 ans

DG (« direction générale ») : unité administrative de la Commission. RTD : recherche ; SANCO : santé et consommateurs

Le projet **Efretos** (*European Framework for the Evaluation of Organ Transplants*) s'est terminé en 2011. Il avait pour principal but d'étudier, en conformité avec le plan d'action 2009-2015 de la Commission européenne, les conditions de mise en œuvre d'un registre européen de suivi des résultats des patients greffés. En effet, les données actuelles permettant des études au niveau européen sont issues de registres nationaux pour la plupart, incluant des données peu harmonisées rendant les analyses délicates. Un tel registre permettrait par ailleurs d'effectuer des études sur des pathologies rares pour lesquelles les données sont insuffisantes au niveau national. Sous l'égide d'Efretos et de la société européenne de transplantation d'organes (ESOT), des experts internationaux ont été réunis et ont déterminé les types de données à inclure dans ce futur registre européen. Les partenaires du projet ont proposé un mode de fonctionnement du registre, des caractéristiques techniques d'hébergement, ainsi qu'une gouvernance. Les caractéristiques du registre ont en particulier été déterminées afin que les pays européens puissent rapidement y intégrer les données de leur registre national (un niveau « données indispensables » permet cette intégration rapide ; un niveau plus complexe, comportant une variété de données plus importante, essentiellement destinées à servir pour des travaux scientifiques, sera accessible une fois que le registre sera suffisamment avancé). Enfin, un travail important a été effectué concernant les impératifs, indispensables, dans le domaine de la qualité des données.

Le projet abordait également d'autres problématiques en lien avec la directive 2010/53/UE, concernant la

qualité et la sécurité des organes en Europe. Un groupe de travail s'est plus particulièrement intéressé aux pratiques européennes en matière d'utilisation d'organes provenant de donneurs « à critères élargis » (donneurs présentant une intoxication, une tumeur, guérie ou non, des marqueurs sérologiques positifs pour le VHB et VHC, des facteurs de risque infectieux viral, une infection à une maladie émergente). Grâce aux conclusions de ce travail, il a été convenu d'intégrer aux données déjà proposées pour le registre européen (voir ci-dessus), certaines données permettant l'étude des conséquences de la greffe d'organes provenant de ce type de donneurs.

Enfin, et en cohérence avec la thématique de la qualité des organes greffés et de la sécurité des receveurs abordée par la directive, un état des lieux concernant les systèmes d'organo-vigilance existant dans les différents pays européens partenaires, ainsi qu'aux États-Unis, a été réalisé. À partir de ces éléments, et suite à des discussions soutenues, en particulier concernant sa faisabilité et son efficacité, des recommandations concernant l'organisation d'un système d'organo-vigilance de dimension européenne ont été proposées.

Les résultats du projet ont été exposés le 17 mai 2011 à Bruxelles lors d'une réunion finale rassemblant des professionnels européens de la transplantation d'organes, des représentants institutionnels, des acteurs des systèmes de santé et des représentants de la Commission européenne. La proposition des partenaires du projet concernant l'organisation et le contenu du registre a été détaillée, en particulier à destination de la Commission européenne.



**Le projet Soho V&S** (*Substances Of Human Origin, Vigilance & Surveillance*) a débuté en mars 2010 pour une durée de 3 ans. Il a pour objectif principal de définir des procédures communes de vigilance en matière de tissus et cellules, notamment pour ce qui concerne la déclaration et la gestion des événements ou effets indésirables. Piloté par le centre national de transplantation italien, il est porté par un consortium composé de 10 partenaires, dont 8 autorités compétentes représentant 6 États membres (l'Espagne, l'Irlande, l'Italie, la Pologne, le Royaume-Uni et la France) ainsi que l'Organisation mondiale de la santé et la fondation Donor Action.

Le projet s'articule autour de 6 axes de travail : enquête sur les systèmes européens de vigilance ; vigilance dans le domaine de l'assistance médicale à la procréation (AMP) ; activités illégales et frauduleuses ; investigation et gestion des événements indésirables ; formation à l'investigation et à la gestion des événements indésirables ; promotion des outils de vigilance auprès des utilisateurs.

Au sein de ce projet, l'Agence de la biomédecine a piloté un groupe de travail dédié à la vigilance dans les activités d'AMP (AMP vigilance). Elle a organisé en 2010 des réunions de travail avec des experts européens et un atelier faisant l'état des lieux des systèmes d'AMP vigilance en Europe, à l'issue duquel un document de synthèse a été remis à la Commission européenne. Ce travail s'est poursuivi en 2011 avec la production d'un guide pour les autorités compétentes des États membres devant mettre en place un dispositif d'AMP vigilance. Ce document a été transmis à la Commission en septembre 2011.

Le projet **Coorenor** (*Coordinating an European Initiative among National Organisations for Organ Transplantation*), initié en juillet 2010, a pour objectif d'établir un réseau entre les programmes nationaux de transplantation d'organes. Ce projet regroupe 13 partenaires dont 12 représentants de l'Union européenne et vise à coordonner les efforts envers les pays d'Europe les moins avancés dans ce domaine. L'Agence est chargée de présenter l'ensemble du système organisationnel de chaque État membre, du don d'organes au suivi des patients après la greffe, au travers d'étapes opérationnelles et organisationnelles clés. Grâce à cette vue d'ensemble et à une meilleure compréhension des différences de chacun, l'Agence – en collaboration avec le consortium – devra émettre des recommandations. Dans ce projet, d'autres agences de transplantation sont chargées en parallèle d'analyser des systèmes de prélèvement sur donneur décédé, de répertorier les différentes pratiques médicales relatives au prélèvement de rein sur un donneur vivant ainsi que d'émettre des recommandations de bonnes pratiques, et de réaliser

une plateforme informatique destinée aux échanges d'organes entre les États membres. Le projet Coorenor se termine en décembre 2012, mais pourrait se poursuivre sous la forme d'une action conjointe, qui viserait à augmenter les échanges d'organes entre les États membres, notamment en mettant en application la plateforme d'échanges d'organes développée durant le projet Coorenor. Dans cette éventualité, l'Agence serait chargée de conduire un groupe de travail établissant les conditions médicales nécessaires pour que de tels échanges puissent s'opérer.

**Le projet Odequs** (*European Quality System Indicators and Methodology on Organ Donation*), démarré en octobre 2010, vise à définir au niveau européen un système qualité encadrant le don d'organes pour chaque type de donneur : décédé en état de mort encéphalique, décédé après arrêt cardiaque, vivant. Des indicateurs médicaux, de prélèvement, de structure ou encore d'organisation ont été définis. Ils font actuellement l'objet d'un travail collaboratif visant à les quantifier et à les normaliser. Ces indicateurs permettront par la suite de mettre sur pied une méthodologie de conduite d'audits au niveau européen.

**L'action conjointe Accord** relative aux dons et transplantations d'organes, dont le projet a été déposé le 27 mai 2011 et qui regroupe 22 pays, sera coordonnée par l'agence de transplantation espagnole. Cette action conjointe a été validée par la DG SANCO en septembre 2011 et sera financée par la Commission européenne à hauteur de 60 %. L'objectif général de cette action conjointe est de développer le plus possible le potentiel des États membres dans le domaine du don d'organes et de la transplantation, d'améliorer la coopération entre les différents États membres et de contribuer à faciliter l'implémentation de la directive « organe » 2010/53/EU. Ce projet englobe :

- un groupe de travail donneur vivant en vue de soutenir le développement des registres de donneurs vivants (leur suivi est requis par la directive) et faciliter les échanges de données relatives à ce type de don ;
- un groupe de travail relatif aux unités de soins intensifs en vue d'une meilleure détection des donneurs décédés potentiels et une optimisation de tous les processus liés à ce type de don ;
- un groupe de travail de jumelages, rassemblant 8 pays et visant à transférer des expertises spécifiques vers les pays développant leur système de transplantation.

L'Agence de la biomédecine anime ce dernier groupe de travail, le plus important. Dans ce contexte, elle gèrera un projet d'appui technique de l'agence nationale de transplantation bulgare en vue de développer la greffe d'organes dans ce pays, notamment la greffe rénale pédiatrique.



## Autres institutions internationales

Le Comité sur la transplantation d'organes du **Conseil de l'Europe** (CD P TO), où l'Agence de la biomédecine représente la France, s'est réuni à Strasbourg et à Genève en 2011. Ce groupe d'experts travaille essentiellement sur des recommandations et des documents techniques.

Ainsi, le guide sur la sécurité et l'assurance qualité de la transplantation d'organes, de tissus et de cellules a été révisé en 2010 pour ce qui concerne les organes (4<sup>e</sup> édition, 2011). La partie relative aux tissus et cellules est en cours de révision. Les autres travaux concernent le donneur vivant, le donneur décédé après arrêt cardiaque réfractaire, la migration et la non résidence ainsi que le trafic et la commercialisation d'organes, de tissus et de cellules.

La collaboration avec l'**Organisation mondiale de la santé** (OMS) s'est poursuivie avec la diffusion des principes directeurs de la transplantation présentés et votés à l'assemblée mondiale de la santé en mai 2010. Par ailleurs l'Agence a mis un de ses experts à la disposition de l'OMS pour une mission sur la législation de la transplantation à l'Île Maurice.

Les relations bilatérales de l'Agence de la biomédecine avec les **agences sanitaires ou les ministères de la santé des autres pays** sont plus ponctuelles : échange d'informations, sollicitations à propos de cas particuliers de patients, demande d'informations ou encore visites.

## 2.4.2 COOPÉRATION

La politique de coopération de l'Agence de la biomédecine, qui s'est structurée au début des années 2000, vise à promouvoir un développement des activités de prélèvement et de greffe conforme aux principes éthiques retenus en France et à favoriser le développement d'une expertise nationale afin que les patients puissent être traités dans de bonnes conditions dans leur propre pays.

Les demandes peuvent émaner des pays eux-mêmes, d'équipes hospitalières françaises, du ministère des Affaires étrangères ou d'institutions internationales (OMS, Conseil de l'Europe).

### Algérie

L'Agence nationale de greffe algérienne, dont les missions avaient fait l'objet d'échanges entre le ministère de la Santé algérien et l'Agence de la biomédecine, est en cours de création. Les professionnels algériens de la

transplantation ont cependant invité des experts de l'Agence à deux congrès en Algérie en 2011. D'autre part, des représentants désignés par le ministère de la Santé algérien ont participé aux travaux du comité d'organisation du 5<sup>e</sup> colloque France-Maghreb sur la transplantation d'organes, de tissus et de cellules.

### Maroc

L'appui au développement de la greffe au Maroc entre dans le cadre d'un projet de quatre ans, démarré fin 2008, piloté par la direction des hôpitaux et des soins ambulatoires du ministère de la Santé du Maroc et financé par l'Agence française de développement. La gestion technique (mobilisation de l'expertise, organisation des stages en France) et la gestion financière du projet ont été confiées à l'Agence de la biomédecine.

Les objectifs de ce projet sont les suivants :

- l'appui aux pouvoirs publics marocains dans les domaines du prélèvement et de la greffe, et au Conseil consultatif national sur la transplantation d'organes humains (CCTOH) ;
- l'extension du registre de l'insuffisance rénale terminale « Magredial » à l'ensemble du pays et le développement de l'information probante sur l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) ;
- le renforcement et l'extension géographique du programme de greffe rénale à partir de donneur vivant, notamment pédiatrique, aux CHU de Fès et de Marrakech ;
- l'ouverture vers d'autres types de greffe : prélèvement sur donneur en état de mort encéphalique, prélèvement et greffe de tissus, greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ;
- la sensibilisation et la formation du personnel hospitalier et l'information du grand public pour la promotion du don d'organes en collaboration avec le ministère de la Santé.

La montée en charge du projet s'est maintenue en 2011 avec l'organisation de 38 missions d'experts français au Maroc et 29 stages et invitations de Marocains en France. Une journée nationale dédiée aux professionnels et aux décideurs concernés par le registre Magredial a permis de présenter des études régionales sur l'IRCT effectuées à partir des données du registre. Une version plus sécurisée de la base de données a été créée. Pour ce qui concerne le volet « greffe », l'accompagnement des CHU de Fès, Marrakech et Casablanca s'est poursuivi. Deux études de faisabilité ont été réalisées, l'une sur le développement de la greffe rénale pédiatrique à partir de donneur vivant au CHU de Fès et l'autre sur le développement de l'allogreffe de CSH au Maroc. Un projet d'établissement en matière de greffe au CHU de Casablanca a été lancé ainsi qu'une étude sur le coût de la prise en charge de l'IRCT au Maroc.



**I Tunisie**

En Tunisie, le Centre national pour la promotion de la transplantation d'organes (CNPTO) a défini les objectifs et les priorités pour la coopération, qui sont axés sur la formation des médecins et des infirmiers en charge du recensement des donneurs et de la coordination de la transplantation, et sur la réactivation de la banque de tissus du CNPTO.

Sept missions d'experts français, essentiellement de formation, ont été effectuées en 2011 et des professionnels tunisiens ont été invités en France pour suivre des formations et des congrès. Enfin, le nouveau directeur du CNPTO a été invité à la deuxième réunion du comité d'organisation du 5<sup>e</sup> colloque France-Maghreb.

**I Bulgarie**

La coopération institutionnelle avec l'agence nationale de transplantation bulgare s'est poursuivie en 2011, soutenue par l'Ambassade de France à Sofia. La formation des coordinateurs bulgares a été mise en place selon le plan établi en 2010.

D'autre part, l'Agence de la biomédecine a proposé en 2011 un projet de « jumelage » avec l'agence bulgare dans le cadre de l'action conjointe Accord (programme européen). Ce projet s'inscrit dans la continuité de la coopération bilatérale en cours avec la mise en place d'une organisation du prélèvement, l'élaboration d'un système de suivi et d'évaluation de l'activité de greffe et de prélèvement, ainsi que la poursuite du programme de greffe pédiatrique interrompu fin 2010. En outre, ce projet permettra un échange d'expérience avec d'autres partenaires européens.

**I Moldavie**

La coopération institutionnelle avec la Moldavie a démarré dès la création de l'agence nationale de transplantation de ce pays en juin 2010. Afin de pérenniser cette coopération, essentiellement dédiée à la mise en place des coordinations de prélèvement d'organes, cette agence a signé en avril 2011, à l'occasion de la visite d'une délégation moldave, un accord cadre de trois ans avec l'Agence de la biomédecine.

Un expert de l'Agence a accompli deux missions à Chisinau et deux groupes de trois médecins qui auront à

créer des coordinations hospitalières ont effectué un stage d'une semaine auprès de l'équipe de coordination du CHU de Nantes, choisie pour développer les échanges avec la Moldavie.

**I Région de la mer Noire**

Dans le cadre de sa participation au Comité sur la transplantation d'organes du Conseil de l'Europe (CD P TO), l'Agence de la biomédecine a participé à l'élaboration d'un projet de soutien aux pays de la région de la mer Noire (Bulgarie, Roumanie, Moldavie, Russie, Ukraine, Turquie, Georgie, Arménie, Azerbaïdjan) pour le développement de la transplantation, dont le lancement officiel a eu lieu en juillet 2011 lors d'un séminaire organisé à Chisinau en Moldavie. En tant que membre du comité de pilotage de ce projet, l'Agence est chargée de coordonner l'évaluation des besoins pour développer la greffe dans trois pays : l'Arménie, l'Azerbaïdjan et la Géorgie. Ce travail a démarré fin 2011.

**I Autres activités**

En 2011, l'Agence a participé à la 6<sup>e</sup> réunion du *Mediterranean Transplant Network* dont l'objectif est de susciter des projets de développement de la greffe dans les pays de la rive sud de la Méditerranée. Piloté par le Centre national de transplantation italien, ce réseau est financé par le ministère de la Santé italien. Cette 6<sup>e</sup> réunion a permis de confirmer la complémentarité des actions de coopération du réseau et de l'Agence de la biomédecine avec les pays du Maghreb. Ainsi les deux initiatives ont été présentées conjointement dans le cadre d'une réunion du « volet santé » de l'Union pour la Méditerranée à Bruxelles en juillet 2011. La 7<sup>e</sup> réunion du *Mediterranean Transplant Network* se déroulera à l'occasion du 5<sup>e</sup> colloque France-Maghreb.

En 2011, l'Agence a organisé des visites pour des délégations de Chine et de Moldavie et a reçu des représentants des ministères de la Santé du Japon et de la Hongrie.

À la suite de la visite d'une délégation russe en 2010, la directrice générale et plusieurs experts de l'Agence ont participé en juillet 2011 à deux tables rondes des Assises franco-russes sur la santé, au sein d'une délégation française conduite par le ministre de la Santé.



## 2.5

# LA FORMATION DES PERSONNELS DE SANTÉ

La formation des personnels de santé constitue un outil majeur d'amélioration qualitative et quantitative des activités médicales relevant de la compétence de l'Agence de la biomédecine. L'enjeu en matière de sécurité et de qualité des pratiques est essentiel. De plus, dans le domaine de la greffe, la formation a un impact direct sur le recensement des donneurs et le prélèvement des organes et des tissus.

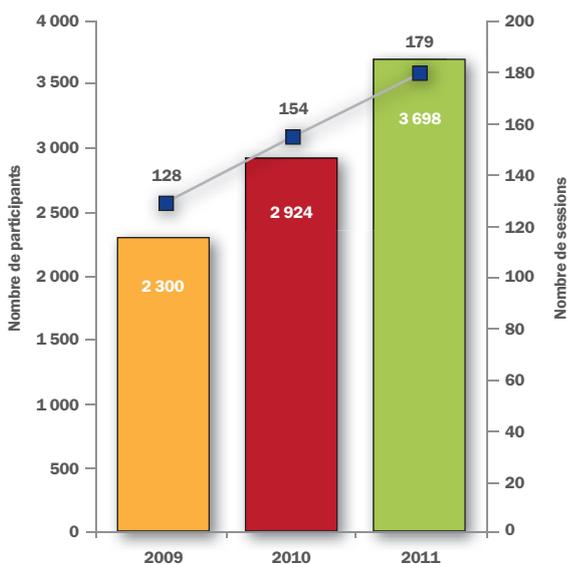
Organisme de formation continue agréé, y compris pour la formation médicale continue, l'Agence de la biomédecine propose un programme de formation qui évolue chaque année pour s'adapter à ses missions et mieux prendre en compte les besoins des professionnels.

S'étant dotée en 2009 d'un « conseil de la formation externe » afin d'impulser une stratégie coordonnée de

développement de la formation des professionnels et de renouvellement de l'offre, l'Agence de la biomédecine a défini en 2011 sa nouvelle stratégie et commencé sa mise en œuvre.

L'activité de formation de l'Agence progresse depuis plusieurs années, autant en nombre de sessions organisées (+16 % en 2011) qu'en nombre de participants (+26,5 %). Le nombre de « journées stagiaires » pour l'année 2011 s'élève à 4 807. Cette progression est essentiellement due à l'augmentation du nombre de sessions dans le domaine du prélèvement et de la greffe d'organes (+19 %) et au développement important, en nombre de modules comme en fréquence des sessions, de nouvelles formations dans le domaine du prélèvement de cellules souches hématopoïétiques (registre France Greffe de Moelle).

ÉVOLUTION QUANTITATIVE DES FORMATIONS DE 2009 À 2011



RÉPARTITION PAR CHAMP D'ACTIVITÉS DE LA PARTICIPATION AUX FORMATIONS DE L'AGENCE EN 2011

Prélèvement et greffe d'organes et de tissus	3 422
Prélèvement et greffe de cellules souches hématopoïétiques	106
Procréation, embryologie et génétique humaines	170
<b>Nombre total de participants</b>	<b>3 698</b>

Le détail des formations (objectifs, personnels concernés, programme) est consultable dans le catalogue mis à disposition sur le site Internet de l'Agence ([www.agence-biomedecine.fr](http://www.agence-biomedecine.fr)).

### La rénovation de l'offre de formation de l'Agence est lancée en 2011

L'Agence a finalisé en 2011 le référentiel « métier » des coordinations hospitalières. Décrivant les activités du métier et les compétences qui s'y rattachent, il a servi de base à la réflexion de l'Agence sur l'adéquation de son offre de formation aux besoins des coordinations. Elle a pu commencer en 2011 à expérimenter progressivement les nouveaux dispositifs pédagogiques : l'enseignement en centre de simulation, l'enseignement asynchrone avec une plateforme d'enseignement à distance « Learning Management System (LMS) » et la création de contenus de formation à distance. Ces outils permettent d'élaborer des parcours pédagogiques individualisés axés sur l'acquisition de compétences métier ou de formation ciblées pour appuyer les professionnels de la santé dans leur établissement.

Compte tenu de l'enjeu, elle a défini le cadre de l'introduction des dispositifs d'enseignement à distance à travers un schéma directeur. La démarche sera prolongée par une assistance à la maîtrise d'ouvrage pour le

choix définitif d'une plateforme LMS, l'accompagnement au changement et la création de contenus.

En parallèle, l'Agence a initié la reformulation des objectifs, méthodes et contenus des formations afin d'exploiter ces nouvelles modalités pédagogiques. En particulier, les services de régulation et d'appui seront dorénavant plus impliqués dans l'accompagnement des apprenants que dans l'enseignement en formation présentielle. L'expérimentation début 2012 des avantages proposés par une plateforme d'enseignement à distance pour la formation internationale à la coordination des prélèvements TPM (*Transplant Procurement Management*) a permis de confirmer les potentialités des modalités d'enseignement mixte et de poser les bases d'un « compagnonnage » des apprenants.

Le premier bilan de ces évolutions montre qu'elles permettront à l'Agence de faire face aux nouveaux enjeux de la formation : la professionnalisation des coordinations, la mise en place de formations ciblées et l'évaluation de l'impact des formations, tout en continuant à satisfaire les besoins en augmentation par des prestations de formation de qualité.

### LE CENTRE DE DOCUMENTATION DE L'AGENCE DE LA BIOMÉDECINE

Le centre de documentation collecte, gère et diffuse un important fonds documentaire dans les domaines de compétence de l'Agence. Géré par un logiciel documentaire, ce fonds regroupe environ 21 000 références de documents, plus de 1 700 références d'ouvrages et 150 abonnements à des revues papier

ou électroniques, notamment médicales et scientifiques. Le fonds sur le prélèvement et la greffe, enrichi depuis sa création en 1995, est le seul fonds spécialisé dans ce domaine en France. Le fonds sur la procréation, l'embryologie et la génétique humaines se constitue progressivement depuis 2005.

Destiné au personnel de l'Agence, le centre de documentation est également ouvert, sur rendez-vous, aux professionnels de santé et aux étudiants.



## 2.6

# LA COMMUNICATION ET LA PROMOTION DU DON

Les sujets couverts par l'Agence de la biomédecine, qui comportent tous une dimension éthique, sont particulièrement sensibles pour l'opinion. L'Agence doit répondre aux attentes du Parlement et du Gouvernement, du ministère chargé de la Santé et de ses services déconcentrés, ainsi que des professionnels de santé, des médias, des associations et du grand public en matière d'information et de transparence.

Conformément à la volonté du législateur de soutenir la générosité et la solidarité du public, l'Agence a placé le don au cœur de son action en matière de communication.

### La méthode de l'Agence de la biomédecine

La qualité de l'information, l'efficacité des messages délivrés et des outils utilisés, l'adhésion des relais de l'information auprès du public sont pour l'Agence de la biomédecine autant de clés pour remplir avec succès la mission de promotion du don qui lui est confiée par la loi de bioéthique. Elle a développé au fil des années une méthodologie riche et rigoureuse qui a fait ses preuves. Ainsi, toutes les actions de communication de l'Agence sont préparées par des enquêtes qualitatives et quantitatives sur l'opinion des Français pour rechercher la meilleure adéquation possible avec leurs attentes, par des enquêtes qualitatives auprès de professionnels de santé pour percevoir leur niveau de connaissance des sujets et leur degré de motivation à accompagner l'Agence (par exemple les gynécologues dans le cas de l'information sur le don d'ovocytes) et par des pré-tests, auprès du cœur de cible, de tous les documents d'information, qu'ils s'adressent au grand public ou aux professionnels. En aval, des post-tests des campagnes permettent de mesurer leurs résultats et d'en tirer les conséquences. De plus, les retombées dans la presse sont analysées de façon approfondie, quantitativement et qualitativement, l'Agence attachant la plus grande attention à la façon dont les journalistes traitent les sujets qui la concernent et aux questions qu'ils se posent.

L'Agence travaille de façon très étroite avec les professionnels de santé pour s'appuyer sur leur expertise d'une part et pour les faire adhérer aux actions de

communication qu'elle déploie d'autre part, en sorte qu'ils soient des relais les plus actifs possible. En parallèle, elle est en relation fréquente avec les associations actives dans le domaine de la greffe d'organes et de moelle osseuse. Outre de nombreux contacts, elle les réunit une fois par an de façon formelle pour un échange d'informations. Sur chaque sujet traité, l'Agence a mis en place un groupe de travail composé d'experts, d'associations, de témoins du don et de patients. De plus, elle est très présente dans les colloques qui couvrent les sujets de sa compétence sous l'angle éthique ou médical.

En termes d'outils de communication, l'Agence porte un grand intérêt à l'évolution de la communication sur Internet. En complément de son site institutionnel, elle a tout d'abord développé des sites thématiques à vocation pratique et pédagogique. Elle a ensuite intégré les médias communautaires et les réseaux sociaux comme Wikipédia, Facebook ou encore le forum Doctissimo et mis en œuvre des applications interactives à l'occasion de ses campagnes de promotion du don.

Au fil des années, l'Agence de la biomédecine a développé des relations régulières et de confiance avec les médias grand public comme avec la presse spécialisée. Elle s'attache à répondre aux journalistes très rapidement en mettant à leur disposition le niveau d'expertise qu'ils recherchent. Elle se montre particulièrement soucieuse de leur bonne compréhension des thématiques parfois complexes. Ainsi, elle discute avec eux des différentes approches pour un sujet et s'assure de leur niveau de connaissance avant de les mettre en rapport avec des experts ou avec des témoins. Enfin, autant que possible, elle sensibilise les experts aux contraintes éditoriales des médias et à leur besoin de vulgarisation.

La présence médiatique croissante des sujets couverts par l'Agence sur Internet la conduit à intensifier sa vigilance sur les contenus, afin de détecter les messages erronés, les faux bruits ou les sujets qui risquent de monter. Des outils de veille seront mis en place en 2012.

Ce travail de fond cherche à créer, pour les professionnels de santé, les conditions les plus favorables à l'exercice de leur activité. Il conforte le grand public dans le bien fondé et la finalité des pratiques médicales. La construction d'une image de marque forte et positive de l'Agence de la biomédecine et des différents domaines



d'activités qu'elle couvre aide à absorber les « crises » qui pourraient, à défaut, fragiliser l'activité. Elle permet aussi à l'opinion publique d'accepter plus facilement les évolutions des pratiques médicales.

## Le don et la greffe d'organes

### Le don d'organes : « Pour sauver des vies, il faut l'avoir dit »

Le dispositif de campagne choisi pour la onzième *Journée nationale de réflexion sur le don d'organes* s'est appuyé sur la télévision avec un nouveau spot d'animation « OUI dit » et sur Internet avec la création d'une plateforme d'échanges avec le grand public, [www.vosquestionssurlagrefe.com](http://www.vosquestionssurlagrefe.com). D'autre part, l'Agence a modifié la carte de donneur pour que puisse y figurer le nom de trois personnes à qui le porteur de la carte déclare avoir transmis sa position. Cette nouveauté, plus impliquante, est en harmonie avec le message « Don d'organes, pour sauver des vies, il faut l'avoir dit ». Comme les années précédentes, les résultats de la campagne sont bons en termes de retombées dans la presse, de mémorisation par le public et de bonnes opinions sur son intérêt et sa clarté. Le public a pris conscience de l'importance des thématiques du don d'organes et de la greffe et ce sont aujourd'hui des sujets de société dont on parle. Le pourcentage de personnes ayant transmis sa position à ses proches (42 % en 2006 et 2009) a augmenté significativement en 2011 (49 %). Il faut attendre le prochain baromètre de 2015 pour confirmer cette augmentation. Néanmoins, l'Agence mènera en 2012 une étude exploratoire qualitative afin de décrypter les raisons pour lesquelles un public, même correctement informé, peine à passer à l'acte et à dire son choix.

### La greffe rénale à partir de donneur vivant

L'Agence a déployé en septembre 2011 un important plan de communication sur la greffe rénale à partir de donneur vivant. Tourné vers les professionnels, il vise à créer des conditions favorables au développement de cette activité à l'hôpital. Il s'appuie sur l'étude sur la qualité de vie de donneurs vivants de rein menée par l'Agence et le CHU de Nancy dont les résultats sont très positifs. Des courriers spécifiques et un « kit » d'information offrant une synthèse de la littérature scientifique récente sur ce type de greffe ont également été adressés à tous les centres de dialyse et à la communauté des néphrologues. Plus largement, l'Agence s'est adressée

aux relais d'information de la communauté médicale (sociétés savantes, presse et congrès professionnels) et aux hôpitaux greffeurs afin de sensibiliser tous leurs personnels aux bénéfices de cette pratique médicale. Toute une série d'actions ont commencé à donner une visibilité à cette activité de greffe spécifique, notamment une conférence de presse le 30 septembre 2011, des affiches, des encarts d'information dans les revues professionnelles, des articles clé en main sur le don du vivant pour alimenter les intranets des hôpitaux. Ce plan de communication se poursuit en 2012.

### Le recensement de donneurs potentiels

Débutée en 2004 dans l'ouest de la France, l'opération de communication *Un réflexe pour la greffe* poursuit son développement dans les régions françaises. Dans les hôpitaux non autorisés à prélever ou à faible activité de prélèvement, des réunions d'information, une exposition et la distribution de documentations pendant plusieurs semaines sensibilisent les personnels au prélèvement et à la greffe d'organes pour les inciter à participer plus systématiquement au recensement des donneurs potentiels dans une dynamique de réseau. Déployé en Champagne-Ardenne en 2011, *Un réflexe pour la greffe* a provoqué dans les hôpitaux qui ont participé une augmentation du recensement et du prélèvement, une reprise de l'activité dans des établissements autorisés à prélever, ainsi que des demandes d'autorisation.

## Le don de moelle osseuse

L'Agence de la biomédecine a créé en 2005 la semaine nationale de mobilisation pour le don de moelle osseuse pour permettre à cette thématique d'émerger au moins une fois chaque année dans l'espace médiatique. Depuis, la presse et le public manifestent un intérêt grandissant pour cet événement et la cause du don de moelle osseuse.

Du 4 au 7 mars, la campagne 2011, conçue autour des hommes et des femmes donneurs, inscrits sur le registre des volontaires au don de moelle osseuse, a mis en avant leur engagement en les regroupant dans une communauté : **les veilleurs de vie**. L'événement a été renforcé dans neuf grandes villes par la présence d'acteurs locaux, des associations et de l'Agence de la biomédecine.

La forte mobilisation des acteurs régionaux se reflète dans la teneur des retombées médiatiques : à travers la diversité des intervenants interviewés et la mention dans de nombreux articles des différents partenaires mobilisés (Agence, Établissement français du sang, CHU, associations), le don de moelle osseuse apparaît





comme un **thème promu par une communauté d'acteurs**. Le concept des veilleurs de vie a remporté un vif succès médiatique : c'est le deuxième thème abordé par la presse après le discours pédagogique visant à expliquer le rôle vital de la moelle osseuse. La fréquentation du site Internet dédié [www.dondemoelleosseuse.fr](http://www.dondemoelleosseuse.fr) qui est au cœur du dispositif de recrutement de nouveaux donneurs, a fortement augmenté et la communauté sur Facebook s'est élargie : la page « don de moelle osseuse », à laquelle on adhère pour exprimer son soutien à la cause et pour être en lien avec la communauté des veilleurs de vie, compte plus de 18 000 « fans » à la fin de l'année 2011.

Cet intérêt ne s'est cependant pas traduit par une augmentation suffisante du nombre d'inscriptions effectives de donneurs sur le registre des volontaires au don de moelle osseuse. L'Agence s'attachera donc en 2012 à accompagner la réflexion des internautes jusqu'à cette inscription. Elle cherchera aussi une méthode plus performante pour comptabiliser le nombre de formulaires d'inscription provenant de sources multiples, adressés pour traitement aux centres donneurs.

## Le don de sang placentaire

La communication de l'Agence de la biomédecine sur le sang placentaire s'inscrit dans une logique d'information plus que de promotion du don, les mères étant le plus souvent d'accord pour donner le cordon ombilical de leur enfant. Elle accompagne le développement du réseau français de sang placentaire en fournissant aux sages-femmes et aux gynécologues-obstétriciens des maternités du réseau un document d'information sur le sang placentaire, son utilité, son usage et le parcours du prélèvement, pour les aider à répondre aux questions des femmes enceintes. L'Agence exerce également une vigilance particulière dans les médias pour s'assurer que l'information sur l'intérêt thérapeutique de la greffe allogénique par rapport à la greffe autologue est bien relayée et que la conservation autologue n'est pas présentée comme un procédé valide.

Sa vigilance vis-à-vis des médias a également été sollicitée en 2011 par l'émergence d'une présentation scientifiquement erronée du don de sang de cordon comme une alternative au don de moelle osseuse : laisser le public croire que le sang placentaire pourrait remplacer la moelle osseuse et démobiliser ainsi les donneurs potentiels de moelle osseuse serait très préjudiciable.



## L'assistance médicale à la procréation et le don de gamètes

Dans la continuité des actions de communication qu'elle mène depuis 2008 sur l'assistance médicale à la procréation (AMP), mais dans le contexte de la révision de la loi de bioéthique, l'Agence a voulu aborder l'AMP sous un angle inédit, celui du vécu des hommes qui, au côté de leur femme, en ont l'expérience. Le dispositif repose sur un site Internet dédié, [www.lampmafemmeetmoi.com](http://www.lampmafemmeetmoi.com), soutenu par une campagne de médiatisation. Cet angle d'approche a renouvelé l'intérêt des médias sur l'AMP et permis, *in fine*, d'augmenter la notoriété et les connaissances sur l'AMP et ses enjeux tout en rendant un service utile aux couples et aux médecins.

La reconnaissance institutionnelle et la visibilité donnée au don de gamètes par l'examen de la loi de bioéthique au Parlement ont incité l'Agence de la biomédecine, confortée par le rapport de l'IGAS sur le don d'ovocytes en France qui recommande de communiquer de manière plus régulière et plus visible sur ce don, à lancer une première campagne de recrutement de donneuses dès la fin de l'année 2011. L'information et la sensibilisation inscrivent le don de gamètes dans le cadre de l'AMP et visent à mieux faire connaître ce geste de solidarité auprès des personnes de 20 à 40 ans parmi lesquelles se trouvent les éventuels donneurs. Le geste du donneur y est valorisé à travers le projet des couples qui bénéficient d'un don : « Vous pouvez donner le bonheur d'être parents ». Le dispositif s'appuie sur la presse magazine grand public, l'Internet et les professionnels de santé, relais naturels sur le sujet.

Si l'Agence peut mesurer la perception de la campagne et les intentions de dons qu'elle a suscitées, elle ne dispose pas encore de mesure de la mobilisation effective de nouveaux donneurs. En 2012, des formulaires permettront aux centres d'AMP d'envoyer périodiquement des indicateurs de suivi des flux de donneurs définis avec les professionnels.

## L'Agence de la biomédecine et les sujets qu'elle couvre présents sur Internet

L'Agence de la biomédecine, qui met à la disposition du public sur Internet un site institutionnel, huit sites thématiques et deux pages Facebook, a procédé au bilan de leur fréquentation. Au total, le nombre de visites a dépassé le million par an en 2011 et l'analyse détaillée des indicateurs montre que la fréquentation des sites thématiques, si elle a augmenté pour la plupart d'entre eux depuis 2009, s'est surtout qualifiée : les visiteurs ne viennent plus par hasard sur ces sites, ils lisent, témoignent, posent des questions, interagissent. Ces sites évoluent à présent indépendamment dans la sphère Internet, avec des publics dédiés, des événements spécifiques, un

réseau propre, en particulier sur le don de moelle osseuse et le don d'organes avec des pages Facebook très actives, qui créent autour des sites thématiques de véritables communautés, bienveillantes et relais naturel des campagnes de promotion du don.

Le travail d'identification des cibles et de leur comportement, avec l'appui de la presse qui semble à présent avoir bien identifié les sites de l'Agence, a permis de susciter un intérêt visible. L'Agence doit s'attacher désormais à entretenir cet intérêt et parvenir à faire évoluer les comportements de sorte qu'ils se transforment

en actions (inscription sur le registre des donneurs de moelle, transmission à ses proches de sa volonté sur le don d'organes).

Parallèlement, la notoriété de l'Agence sur Internet commence elle aussi à s'installer, souvent à la lumière des débats éthiques soulevés par les activités qu'elle encadre. En revanche, l'attention des internautes pour le site institutionnel de l'Agence décline, il n'est plus à la hauteur des attentes qu'il suscite, tant de la part des professionnels que du grand public. L'Agence présentera son tout nouveau site en 2012.



## LES SITES INTERNET DE L'AGENCE DE LA BIOMÉDECINE

### Un site institutionnel

[www.agence-biomedecine.fr](http://www.agence-biomedecine.fr) est la porte d'entrée qui permet d'accéder au site institutionnel de l'Agence de la biomédecine, au site des professionnels, aux sites grand public et au site international.

### Sept sites grand public d'information pédagogique

[www.dondorganes.fr](http://www.dondorganes.fr) s'adresse à tous les publics intéressés par le don d'organes. Il offre une information fiable, illustrée, exhaustive et pratique sur le don, le prélèvement et la greffe d'organes et de tissus. La page Facebook « don d'organes, je le dis » permet à tous d'échanger sur le sujet.

[www.dondemoelleosseuse.fr](http://www.dondemoelleosseuse.fr) répond aux questions de tous les publics intéressés par le don de moelle osseuse. Pédagogique et pratique, il est aussi attractif et interactif. Il est possible de s'y pré-inscrire sur le registre France Greffe de Moelle et un espace permet

aux donneurs déjà inscrits de modifier leurs coordonnées en ligne. La page Facebook « don de moelle osseuse » permet en outre d'exprimer son soutien au don.

[www.procreationmedicale.fr](http://www.procreationmedicale.fr) informe les couples infertiles qui s'engagent dans une démarche d'assistance médicale à la procréation.

[www.lampmafemmeetmoi.fr](http://www.lampmafemmeetmoi.fr), qui regroupe plus spécifiquement des témoignages d'hommes en démarche d'AMP, a vu jour en février 2011.

[www.dondovocytes.fr](http://www.dondovocytes.fr) et [www.dondespermatozoides.fr](http://www.dondespermatozoides.fr) apporte une information aux personnes envisageant de faire don de leurs gamètes.

[www.etatsgenerauxdelabioethique.fr](http://www.etatsgenerauxdelabioethique.fr) a facilité la connaissance et permis l'expression sur les sujets de bioéthique durant les états généraux de la bioéthique en 2009. Bien qu'il soit archivé, ses contenus sont toujours accessibles en ligne.

## UNE COLLABORATION FRUCTUEUSE AVEC LES ASSOCIATIONS D'USAGERS, DE MALADES, DE PROMOTION DU DON OU DE PERSONNES EN DÉMARCHE D'ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION

La direction de la communication de l'Agence de la biomédecine travaille également en étroite collaboration avec les associations, notamment dans le cadre des campagnes d'information ou de sensibilisation destinées au grand public (journée nationale de réflexion sur le don d'organes et la greffe, semaine nationale de mobilisation pour le don de moelle). Grâce à cette collaboration et aux documents d'information que leur fournit l'Agence, les associations relaient vers le grand public une information qui s'appuie sur une stratégie et des messages construits avec l'Agence de la biomédecine. Proches du public et très actives sur le terrain, les associations et leurs nombreux bénévoles jouent un rôle essentiel dans l'information sur les activités encadrées par l'Agence et la promotion du don.

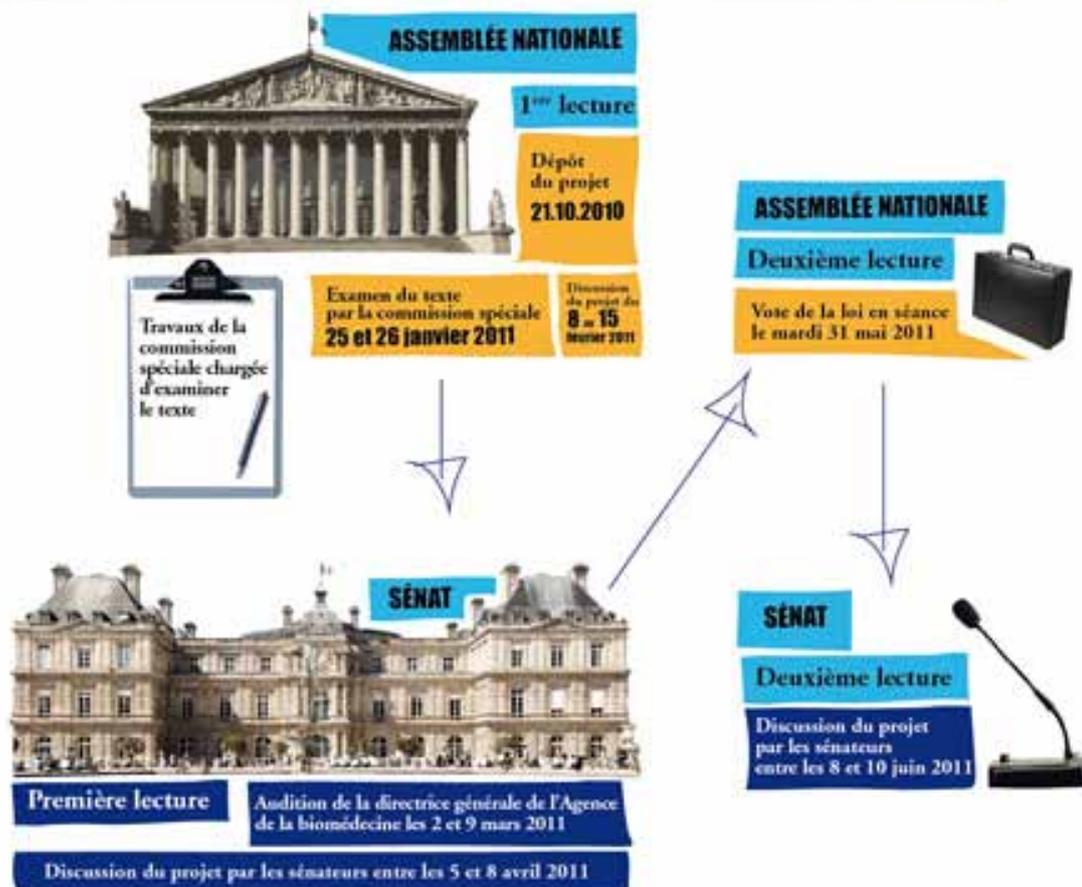
L'Agence de la biomédecine réunit une fois par an, pour une journée d'information et de formation, l'ensemble des associations qui interviennent dans le domaine de la greffe d'organes d'une part et de la greffe de moelle osseuse d'autre part. Dans le domaine de l'assistance médicale à la procréation, l'Agence a développé des contacts individuels avec les associations qui l'ont sollicitée.

Par ailleurs, des représentants associatifs sont systématiquement invités à participer à l'élaboration des outils de communication qui sont ensuite mis à la disposition des patients ou des associations (CD Rom, DVD, panneaux d'exposition, brochures, etc.).

Enfin, les associations sont représentées au conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine, qui compte six membres issus d'associations de personnes malades et d'usagers du système de santé, d'associations de personnes handicapées, d'associations familiales ou d'associations œuvrant dans le domaine de la protection du droit des personnes.



## Parlement



examiné et travaillé par une **commission** composée de parlementaires de toutes familles politiques confondues. La commission désigne alors un rapporteur sur le projet de loi (Jean Léonetti à l'Assemblée nationale, Alain Milon au Sénat) et auditionne qui elle souhaite. Un **rapport** est établi et présenté, avec le compte-rendu des débats en commission et des auditions. Le projet de loi, discuté, amendé et voté par la commission, est présenté aux autres parlementaires pour en débattre en séances publiques. Il est discuté, puis voté, article par article, par tous les députés et sénateurs. Le projet de loi est approuvé par l'Assemblée nationale ou le Sénat en vote solennel et devient la « petite loi » (état transitoire d'une loi durant son élaboration). Le processus est applicable aux **deux lectures**.

---

## **03.**

---

# **LE BILAN DES INSTANCES**

---

- Le conseil d'administration
- Le conseil d'orientation
- Le comité médical et scientifique et les groupes de travail

## 3.1

# LE CONSEIL D'ADMINISTRATION

Le conseil d'administration délibère sur les orientations générales de l'Agence, son organisation et les orientations stratégiques pluriannuelles. Il se prononce également sur le rapport annuel d'activité, le budget et les comptes de l'Agence ainsi que sur un ensemble de mesures relatives à sa gestion.

Parmi les dossiers spécifiques qui lui ont été soumis en 2011, on citera l'avenant de prolongation du contrat de performance pour l'année 2011, la réorganisation des directions médicales de l'Agence, le schéma directeur des systèmes d'information 2012-2016, le schéma pluriannuel de stratégie immobilière, des marchés de tierce maintenance applicative des systèmes d'information et des dossiers de déclaration à la CNIL, notamment pour le registre Eurocord.

Le conseil d'administration est composé de 33 membres, représentants des différents ministères de tutelle et établissements publics à caractère sanitaire et personnalités qualifiées dans les domaines de compétence de l'Agence. À l'issue d'un deuxième mandat de trois ans, un nouveau conseil d'administration a été nommé par arrêté du 25 novembre 2011 et sa présidente, la professeure Mauricette Michallet renouvelée dans ses fonctions. La composition du conseil est donnée en annexe.

### Le mot de la présidente du conseil d'administration, la professeure Mauricette Michallet

« J'ai eu l'honneur d'être renommée au poste de présidente du conseil d'administration une nouvelle fois pour une période de 3 ans et de pouvoir ainsi de nouveau accompagner l'une des instances délibérantes de l'Agence de la biomédecine et participer aux échanges avec le monde de la santé, celui de la recherche, les autorités publiques et enfin la société. Trois instances : le conseil d'orientation, le comité médical et scientifique et le conseil d'administration, qui avec ses 33 membres délibère sur les orientations générales de l'Agence, son organisation et les orientations stratégiques pluriannuelles. L'Agence de la biomédecine est la seule agence en Europe à regrouper 4 domaines de compétence : prélèvement et greffe, reproduction, embryologie et génétique. Sa proximité avec les équipes médicales et les patients lui permet de veiller au respect de la sécurité, de la qualité, de l'éthique et de la transparence.

*Un contrat d'objectif et de performance lie l'Agence de la biomédecine à l'État et a vocation à couvrir les principales missions de l'Agence afin que l'État, comme l'Agence, puisse avoir une vision globale des missions conduites. Il importe de hiérarchiser les objectifs assignés afin de permettre d'identifier les priorités tant de l'Agence que de sa tutelle.*

*Le bilan est très positif en matière d'organisation et d'évaluation de la greffe, de vigilance en matière d'assistance médicale à la procréation (AMP) et de montée en charge du domaine de la procréation, l'embryologie et la génétique humaines (PEGH). Des efforts doivent être faits en matière de suivi et de maîtrise des risques, qu'ils soient éthiques ou sanitaires.*

*L'action de l'Agence répond à plusieurs objectifs.*

**AMÉLIORER** (grâce à une réorganisation territoriale, la création de la direction opérationnelle du prélèvement et de la greffe et l'activité d'une plateforme nationale de répartition des greffons) :

- poursuivre l'amélioration de l'accès à la greffe, avec :
  - augmentation globale des greffes réalisées ;
  - augmentation de l'activité de prélèvement des sujets en mort encéphalique ;
  - poursuite de la progression du nombre de greffes à partir de donneurs vivants ;
  - intégration récente d'Eurocord à l'Agence de la biomédecine ;
  - poursuite de la progression en termes de greffes de cellules souches hématopoïétiques. Cet objectif est fonction de la capacité des centres donneurs à accueillir des donneurs potentiels et des banques de sang placentaire à quantifier et cryoconserver des unités de sang placentaire, tout en respectant les objectifs qualitatifs fixés par l'Agence de biomédecine ;
  - amélioration de l'équité d'accès à la greffe d'organes.
- contribuer à l'amélioration des conditions de prise en charge de l'AMP, du diagnostic prénatal et des examens des caractéristiques génétiques à des fins médicales avec :
  - la rédaction ou la révision des bonnes pratiques d'AMP ;
  - l'établissement des recommandations dans ces domaines.

**DÉVELOPPER** la qualité, la sécurité et l'évaluation des



activités et des pratiques :

- augmenter le nombre de déclarations de biovigilance transmises à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM, qui s'est substituée à l'Afssaps le 1<sup>er</sup> mai 2012) ;
- augmenter le pourcentage des correspondants d'AMP vigilance désignés par les centres ;
- évaluer l'activité avec contrôle de l'exhaustivité et de la qualité des données. Plusieurs rapports d'activité : rapport national, fiches régionales, rapport d'activité des SRA et des coordinations hospitalières, indications de résultats, rapport annuel du registre France Greffe de Moelle, rapport annuel du Réseau épidémiologie et information en néphrologie (REIN) et cartes mensuelles de prédiction de prélèvement d'organes. L'Agence de biomédecine a d'autre part pérennisé l'information des professionnels sur les modalités de financement avec évaluation de ces modalités dans le domaine des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques (création du forfait annuel greffe et revalorisation des activités de greffe) ;
- augmenter le nombre de journées stagiaires de formation ;
- augmenter la proportion des donneurs vivants d'organes suivis par l'Agence ;
- augmenter la proportion des établissements fournissant des données relatives à la fécondation in vitro.

**ASSURER** la police sanitaire avec poursuite de l'activité concernant :

- les agréments et les autorisations des centres ;
- les visites d'inspection des structures : centres de diagnostic préimplantatoire, CPDPN et recherche sur l'embryon.

**CONTRIBUER** à la réflexion éthique, à la diffusion et au respect des principes éthiques et promouvoir la recherche dans le respect des principes éthiques (recherche sur l'embryon).

**ASSURER** l'information des citoyens et des professionnels de santé : 68 % des personnes ont mémorisé la campagne sur le don d'organes et la greffe du 22 juin 2011. Dans le domaine de la procréation, apporter la bonne information aux personnes concernées (infertilité) et communiquer sur le don de gamètes avec présence renforcée sur Internet, formation « on line », diffusion d'outils d'information pédagogiques, dispositifs de renseignement par téléphone pour les donneurs éventuels et les professionnels de santé.

**CONTRIBUER** à l'activité réglementaire et aux politiques de santé publique, ainsi qu'à l'action internationale.

Et enfin **STRUCTURER** l'Agence au meilleur coût.

Les missions de l'Agence sont donc multiples et cherchent à promouvoir le don, l'éthique, l'information, la sécurité et la recherche avec un souci permanent de hiérarchisation et de performance. Son rôle essentiel d'interface entre les professionnels de santé experts et l'État permet à l'Agence de promouvoir avant tout l'excellence dans les domaines du prélèvement et de la greffe, de la procréation, de l'embryologie et de la génétique. Le conseil d'administration constitue un des acteurs principaux pour répondre à l'ensemble de ces missions. »



## 3.2

# LE CONSEIL D'ORIENTATION

L'Agence de la biomédecine veille au respect des principes éthiques dans les activités relevant de sa compétence et contribue à l'élaboration d'une réflexion éthique et à sa diffusion.

La Loi l'a dotée depuis 2005 (art. L1418-4 du CSP) d'une instance chargée de veiller à la cohérence de la politique médicale et scientifique de l'Agence au regard de l'éthique, le conseil d'orientation. L'évolution de l'utilisation d'éléments du corps humain à des fins thérapeutiques, sous la pression conjointe des avancées scientifiques et de la demande de la société, est en effet susceptible de soulever des questions d'ordre éthique.

Le conseil d'orientation rend de nombreux avis pré-alables aux décisions de la directrice générale de l'Agence, notamment les décisions d'autorisation des recherches sur l'embryon ou les autorisations d'activité des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal ou des centres de diagnostic préimplantatoire. Il rend également des avis argumentés sur les questions éthiques dont il est saisi par la directrice générale de l'Agence.

Ses 29 membres sont des experts scientifiques et médicaux, des représentants d'associations, des personnalités qualifiées, des parlementaires (la loi de bioéthique du 7 juillet 2011 a porté le nombre des représentants de chaque chambre de 1 à 3) et des membres de diverses institutions : Conseil d'État, Cour de cassation, Comité consultatif national d'éthique, Commission nationale consultative des droits de l'homme. Au terme d'un deuxième mandat de trois ans, un nouveau conseil d'orientation, présidé par le professeur Patrick Niaudet, a été nommé par arrêté du 25 octobre 2011.

### Le mot du président du conseil d'orientation, le professeur Patrick Niaudet

« Le conseil d'orientation a été renouvelé au mois d'octobre 2011 et la mission m'a été donnée d'en assurer la présidence, succédant ainsi à Alain Cordier et Sadek Beloucif. Je mesure l'honneur qui m'est fait de me confier cette tâche. Les domaines de compétence de l'Agence de la biomédecine sont nombreux et variés, couvrant des champs essentiels de la médecine. Le rôle du conseil

d'orientation est de veiller à la politique médicale et scientifique de l'Agence en prenant en compte les aspects éthiques susceptibles d'être posés. Mon souci sera toujours de respecter les points de vue des membres de ce conseil où siègent des représentants des principales instances de la République, des associations de patients et d'usagers, des personnes qualifiées en sciences humaines et des experts scientifiques, sachant que notre objectif constant doit être l'amélioration de la santé des patients et le respect de la personne. Notre réflexion éthique doit prendre en compte les progrès de la médecine en respectant les principes de la loi de bioéthique.

L'année 2011 a été marquée par la révision au mois de juin de la loi de bioéthique. Dans le domaine des greffes d'organes, la nouvelle loi élargit le cercle des donneurs vivants d'organes aux personnes ayant un lien affectif étroit et stable depuis au moins deux ans avec le receveur. Elle autorise les dons croisés d'organes en cas d'incompatibilité immunologique entre donneur et receveur. Elle interdit toute forme de discrimination en matière d'assurance en raison d'un don d'organe.

En matière d'assistance médicale à la procréation, le don d'ovocytes par des femmes n'ayant pas encore procréé est autorisé. La nouvelle loi autorise la congélation ultra-rapide des ovocytes, aussi appelée vitrification, reconnaissant ainsi les progrès qu'apporte cette technique.

Concernant le domaine de la génétique, la loi pose le principe d'obligation d'information de la parentèle en cas de détection d'une anomalie génétique grave qui serait susceptible de mesure de prévention ou de soins. Enfin la loi étend le champ des compétences de l'Agence de la biomédecine en matière des tests génétiques et ajoute une compétence dans le domaine des neurosciences.

L'année 2011 a été marquée par des affaires qui ont porté atteinte à la confiance des citoyens dans le système de sécurité sanitaire français. Les agences nationales dans le domaine de la santé, dont l'Agence de la biomédecine, ne peuvent remplir leurs missions que si elles sont conseillées par des experts qui soient à la fois compétents et indépendants. Les décisions ou avis doivent être pris en toute transparence et doivent être justifiés. C'est le sens de la déclaration des liens directs ou indirects que chaque personne participant aux travaux de l'Agence de la biomédecine pourrait avoir avec une entreprise travaillant dans un des domaines de compétence de l'Agence. C'est une condition essentielle pour la crédibilité de l'institution. »



**LES PRINCIPAUX AVIS DU CONSEIL D'ORIENTATION DE 2005 À 2011**

Séance	Objet de la délibération
21 septembre 2005	Composition du comité médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine
3 février 2006	Recommandations de l'Agence de la biomédecine relatives aux prélèvements d'éléments visibles du corps humain en vue d'allogreffe de tissus composites
7 avril 2006	Critères d'agrément des praticiens
7 avril 2006	Principe du développement des outils « score » dans les règles de répartition des greffons
6 juin 2006	Avis sur les aspects éthiques du clonage non reproductif (dans le cadre de la mission confiée au député Pierre-Louis Fagniez visant à dresser, au plan national et international, un état des lieux des recherches et de leur potentiel respectif sur les cellules souches humaines)
9 juin 2006	Avis sur le double diagnostic DPI-HLA
9 juin 2006	Stratégie de l'Agence de la biomédecine en matière d'évaluation des activités et des résultats de l'assistance médicale à la procréation : « registre national des tentatives de FIV »
7 juillet 2006	Extension des priorités pédiatriques pour les greffes hépatiques
7 juillet 2006	Avis sur la médiatisation de certaines greffes
17 novembre 2006	Bonnes pratiques cliniques et biologiques en assistance médicale à la procréation
30 mars 2007	Evaluation de la qualité de l'activité des équipes de greffe d'organes
1 <sup>er</sup> juin 2007	« Pourquoi et comment promouvoir le don d'ovocytes » – Questionnement sur la promotion du don d'ovocytes
6 juillet 2007	Avis sur l'information médicale à caractère familial
9 novembre 2007	Notion de modification substantielle (procédure d'examen en vue d'une autorisation de recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires humaines)
9 novembre 2007	Avis sur la perspective de création de sociétés commerciales proposant la conservation de sang placentaire à des fins autologues
9 novembre 2007	Avis sur la traçabilité des cellules différenciées dérivées des cellules souches issues d'embryons surnuméraires
25 janvier 2008	Règles de répartition des greffons : modification de la limite d'âge pédiatrique et toilettage rédactionnel complet du guide de procédure
28 mars 2008	Avis sur le rapport <i>Diagnostic prénatal, interruption médicale de grossesse, diagnostic préimplantatoire et formes héréditaires de cancers</i> , rédigé à la demande de l'Institut national du cancer et de l'Agence de la biomédecine
20 juin 2008	Contribution du conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine aux débats préparatoires à la révision de la loi de bioéthique : leçons d'expérience 2005-2008 et questionnements
10 juillet 2009	Avis sur l'information sur la baisse de la fertilité avec l'âge
10 juillet 2009	Modification de la procédure d'instruction des dossiers d'autorisation de recherche sur l'embryon : prorogation et renouvellement des autorisations
18 septembre 2009	Avis sur la gestation pour autrui
22 janvier 2010	Avis sur les modes de valorisation du don et expressions collectives de reconnaissance
28 mai 2010	Avis sur l'accompagnement des couples en diagnostic prénatal
28 mai 2010	Avis sur l'utilisation de nouvelles lignées dans le cadre d'un protocole de recherche autorisé
8 octobre 2010	Modification des règles de répartition des greffons portant sur l'intégration de la composante distance dans le score foie
8 octobre 2010	Modification des règles de répartition des greffons pancréatiques
8 octobre 2010	Avis sur la greffe rénale à partir de donneurs vivants
17 décembre 2010	Avis sur le consentement au don d'embryons pour la recherche
17 décembre 2010	Avis sur les recommandations des bonnes pratiques en matière d'accueil d'embryons
24 juin 2011	Avis sur les règles de répartition et d'attribution des organes en France : état des lieux des règles
24 novembre 2011	Rapport de l'Agence de la biomédecine au ministre chargé de la Santé sur la liste des procédés biologiques utilisés dans le domaine de l'assistance médicale à la procréation ainsi que les modalités et les critères d'inscription des procédés sur la liste



## AVIS RENDUS PAR LE CONSEIL D'ORIENTATION EN 2011

En 2011, le conseil d'orientation a rendu un avis sur les règles de répartition et d'attribution des organes en France, restitué ci-après.

Tous les avis du conseil d'orientation sont disponibles *in extenso* sur le site Internet de l'Agence ([www.agence-biomedecine.fr](http://www.agence-biomedecine.fr)).

### Répartition et attribution des organes en France : quelles règles ?

Délibération du 24 juin 2011

#### Introduction

**I. Comment répartir au mieux une ressource rare : entre efficacité et équité**

**II. Comment sont déterminées les règles de répartition et d'attribution des greffons ?**

II-A) Historique de l'élaboration des règles de répartition et d'attribution des greffons

II-B) Qui détermine les procédures d'application des règles ?

II-C) Comment sont modifiées les règles et les procédures d'application ?

**III. Les règles actuelles de répartition et d'attribution des greffons**

III-A) Les priorités : urgence de la greffe ou difficultés particulières d'accès pour certains patients

III-A.1) Les urgences vitales

III-A.2) Les difficultés particulières d'accès à la greffe

III-A.3) Les greffes pédiatriques

III-B) Règles de répartition et d'attribution des greffons hors priorité

III-B.1) Greffe rénale

III-B.2) Greffe hépatique

III-B.3) Greffe thoracique : cœur-poumons, cœur, poumons

**IV. Évolution et modification des règles de répartition et d'attribution des greffons : deux exemples**

IV-A) Attribuer un organe à un patient plutôt qu'à une équipe ?

IV-B) Un exemple : la nouvelle attribution au patient pour la greffe hépatique

IV-C) Construire un score Rein juste ?

IV-D) Un exemple : la construction d'un score pour la greffe rénale

**V. Des chantiers en cours et des questions ouvertes**

V-A) Répartition des greffons et démocratie sanitaire

V-B) Le critère de durée d'inscription en liste

d'attente est-il juste ? Exemple des greffes rénale et hépatique.

V-C) Le rôle du critère géographique : comment concilier efficacité et équité dans les greffes ? Exemple de la greffe rénale.

V-D) « Attribution locale » isochrone et gravitaire versus « sanctuarisation ». Exemple de la greffe hépatique.

V-E) « Bénéfice individuel » versus « super-urgences ». Exemple de la greffe cardiaque.

#### Conclusion

#### Annexes

### I Introduction

Dans le cadre d'un engagement pour améliorer la greffe d'organes en France, la réflexion sur la justice dans l'allocation des organes est essentielle. En effet, la **confiance de la population dans le prélèvement d'organes sur personnes décédées, sous consentement présumé**, implique l'obligation de garantir aux citoyens que les ressources rares et inestimables que sont **les greffons cadavériques seront attribués de façon juste** à ceux qui en ont besoin et que leur utilisation sera optimale pour éviter toute perte de greffon et pour améliorer la santé de tous les patients concernés. Cette question est d'autant plus essentielle que les greffons sont une ressource extrêmement rare : l'offre est inférieure à la demande et des patients décèdent encore en liste d'attente faute de greffon<sup>1</sup>. Cette question éthique majeure a récemment été rappelée par le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé dans son dernier avis<sup>2</sup>.

Comment attribuer les greffons de façon juste ?

La France, par la voie du législateur, a fait un premier choix en matière de justice distributive : la greffe d'organes est une activité de soins relevant de la solidarité nationale et la répartition comme l'attribution des greffons sont confiées à un établissement public d'État, l'Établissement français des Greffes en 1994, l'Agence de la biomédecine depuis 2005, sous tutelle du ministre chargé de la Santé.

D'une part, **aucun malade ne peut recevoir un organe** s'il n'est pas inscrit sur la liste nationale d'attente gérée par l'Agence de la biomédecine (CSP. L-1251-1). L'inscription est faite par une équipe médico-chirurgicale autorisée, puis elle est enregistrée par l'Agence de la biomédecine. D'autre part, **aucun organe ne peut être attribué à un malade** en dehors des règles strictes, définies au niveau national, publiées par arrêté du ministère de la Santé.

1. Cf. Rapport annuel de l'Agence de la biomédecine.

2. Questions d'éthique relatives au prélèvement et au don d'organes à des fins de transplantation, CCNE, 15 juin 2011 (disponible sur le site internet <http://www.ccne-ethique.fr/>).

3. Rawls J., A Theory of Justice, Harvard, Belknap Harvard Un. Pr. 1971 ; trad. Audard C., *Théorie de la justice*, Paris, Seuil, 1987

Ces règles sont appliquées, 24h/24, sur tout le territoire national par les professionnels de la greffe, sous contrôle de l'Agence de la biomédecine, par ses services déconcentrés de régulation et d'appui.

En ce sens, la France a fait un choix fort en matière de justice pour l'attribution de biens rares en éliminant des critères liés, par exemple, à la religion, à l'ethnie, au sexe, au pouvoir politico-social ou aux moyens financiers des patients. Sous « voile d'ignorance »<sup>3</sup> les règles d'attribution sont universelles (nationales), transparentes (publiées) et irréversibles (ne peuvent être appliquées que celles qui sont validées au jour J).

Reste le second niveau d'interrogation en matière de justice distributive : quelles règles de répartition et d'attribution adopter ?

La réponse à cette question se heurte à un problème politico-moral majeur et à deux difficultés spécifiques :

- En situation de rareté des biens à distribuer, il existe une **contradiction entre l'efficacité** (distribution la plus efficace en survie/qualité de vie totale gagnée pour tous les patients, sans « gâchis » de greffons) **et l'équité** (égalité des chances de survie/qualité de vie pour chaque patient).

- D'autre part, les règles sont plurielles et complexes. Une règle juste de répartition et d'attribution d'un organe peut ne pas l'être pour un autre. En effet, les greffons ont des propriétés spécifiques (le temps de conservation hors du corps humain du poumon ou du rein n'est pas le même), les techniques pour les greffer varient (le foie adulte peut être coupé en deux pour une greffe du lobe gauche sur un enfant), les receveurs sont dans des situations pathologiques différentes (un malade cardiaque en risque vital diffère d'un insuffisant rénal en dialyse). La préoccupation de la justice conduit donc nécessairement, même s'il y a des **règles communes**, à des règles et procédures d'application **spécifiques selon les organes**. Le *Guide de procédures d'application des règles de répartition et d'attribution des greffons prélevés sur la personne décédée*, publié par l'Agence à usage de tous les professionnels de la greffe, comporte ainsi des règles communes suivies de règles spécifiques pour : *Greffe simultanée de deux organes différents, greffons thoraciques, greffons hépatiques, greffons rénaux, greffons pancréatiques et rénaux, greffons intestinaux*.

- Enfin, **ces règles varient – et doivent varier – constamment**. Des règles et leurs procédures d'application justes à un moment donné peuvent ne plus l'être ultérieurement, du fait des progrès dans les connaissances et les techniques médico-chirurgicales comme des transformations technico-sociales (par exemple, les connaissances acquises sur la mortalité et la morbidité des greffés, sur de nouvelles incompatibilités complexes ou sur le facteur âge donneur/receveur ou bien les machines à perfuser les greffons rénaux ou une nouvelle logistique des transports)

## I. Comment répartir au mieux une ressource rare : entre efficacité et équité

L'attribution d'un organe permet d'offrir une ressource vitale à un patient atteint d'une dysfonction d'organe en phase terminale ou dont le traitement substitutif est lourdement handicapant. Mais, dès lors que le besoin dépasse l'offre, la sélection d'un patient s'accompagne nécessairement du *non-choix d'un autre patient*, toujours en attente de greffe. Les méthodes issues des sciences économiques et habituellement utilisées pour la distribution de ressources rares sont-elles adaptées aux enjeux vitaux de la greffe d'organes ?

Pour les économistes, il existe trois types de critères permettant de juger du bien fondé de l'allocation de ressources rares :

1. Cette allocation est-elle *efficace* ?, c'est-à-dire permet-elle à la collectivité dans son ensemble de retirer le maximum de bien-être des ressources utilisées ?
2. Cette allocation est-elle *équitable* ?, c'est-à-dire comment se répartissent les coûts et les avantages des biens distribués entre individus ? Les citoyens sont-ils traités à égalité ?
3. Les mécanismes, implicites ou explicites qui président à cette allocation de ressources, sont-ils légitimes, c'est-à-dire socialement acceptables et acceptés ?

Si l'on transpose ces critères à la médecine de greffe, il s'agit de trouver un compromis acceptable entre l'utilité, qui serait le bénéfice optimal pour la société de chaque organe alloué, et l'équité, définie comme l'égalité des chances d'accéder à la greffe (ou le risque égal de décéder en attente) pour tous les patients<sup>4</sup>, en fonction d'un besoin estimé comparable. À l'évidence, en cas de déséquilibre<sup>5</sup> entre offre et besoin d'organes, la question de savoir quelles sont les *stratégies* les plus efficaces, équitables et légitimes pour y remédier est essentielle.

4. Moatti J.P. *Dons d'organes: Un révélateur des arbitrages entre l'efficacité et l'équité dans le système de santé*, in « La greffe humaine. (In)certitudes éthiques: du don de soi à la tolérance de l'autre », Paris, PUF, 2000.

Hiesse C., Esmeralda Luciolli E., Houssin D., *Les règles de répartition des organes aux malades en attente de greffe. Une évolution dans la direction de l'équité ?* in « Ethique médicale et biomédicale. Droits, enjeux, pratiques », Revue Française des Affaires Sociales, 3: 181-196, 2002.

Remerciements également au Pôle Évaluation de l'Agence de la biomédecine pour son aide dans la préparation de ce texte.

5. Expression préférée à celle de « pénurie » d'organes qui inclut de manière implicite une référence à des moyens illégaux (ou du moins illégitimes) de pallier cette « pénurie » comme un marché noir ou un trafic. Le mot « pénurie » renvoie également au manque de quelque chose à l'égard de quoi les personnes ont un droit-créance, soit parce qu'il s'agit d'un bien naturel vital (« pénurie d'eau » « pénurie alimentaire » dans certains pays), soit parce qu'il s'agit d'un bien relevant d'un droit reconnu et qu'un débiteur ne remplit pas ses obligations (« pénurie de logements sociaux » dans certaines communes en France). Parler de « pénurie d'organes » signifierait au sens strict que tous les citoyens ont l'obligation – sans possibilité de refus – de donner leurs organes tant que des malades en ont besoin. Autrement dit, parler de « pénurie d'organes » signifierait implicitement admettre une nationalisation des corps des personnes décédées, un droit des malades sur les organes des morts.



L'équité elle-même peut être analysée en équité « horizontale » et équité « verticale » (ou tentative de correction des inégalités)<sup>6</sup>.

**L'équité « horizontale »** signifie que des cas identiques doivent être traités de façon semblable. Ainsi, le tirage au sort représente-t-il une garantie d'égale chance d'obtenir le bien rare. On comprend combien ce mode d'attribution est porteur de justice et donc largement utilisé dans les sociétés humaines. La liste d'attente pour les malades traduit le recours au déroulement du temps pour effectuer un tel tirage au sort.

C'est le mauvais sort (apparition de la maladie) qui détermine le droit d'accéder aux moyens de le déjouer. Ainsi le principe de « chacun son tour » (ancienneté) peut-il rassurer par son impartialité et sa transparence. En revanche, il peut n'être :

- ni pertinent (ou efficient) si, par exemple, l'appariement immunologique n'est pas optimal ou si le pronostic post-greffe n'est pas pris en compte ;
- ni équitable si, par exemple, l'urgence à être greffé (c'est-à-dire le risque de décéder pendant l'attente) n'est pas envisagé.

D'où le recours à **l'équité « verticale »** qui traduit la façon dont la société est susceptible de traiter différemment des individus qui sont dans des situations substantiellement différentes, en induisant donc un degré de « discrimination positive »<sup>7</sup> souhaitable, afin de réduire l'écart entre les plus mal lotis et le reste de la population.

On comprend d'emblée que la correction des inégalités verticales (au nom de la justice) entre en conflit avec l'efficacité des mesures en jeu puisque le résultat obtenu (gain en durée et/ou qualité de vie) pour la personne la plus mal lotie, par exemple la plus gravement malade, est le plus souvent inférieur à celui obtenu pour la personne moins mal lotie. L'équité « verticale » conduit à ce qu'on pourrait désigner comme du « gaspillage d'une ressource rare » en matière d'efficacité puisque l'organe sera rapidement perdu, tandis que, de son côté, l'efficacité produit du « sacrificiel », c'est-à-dire des inégalités majeures, pour les plus mal lotis, qui risquent de ne pas être traités à temps.

Ces questions de justice peuvent donc rapidement devenir des dilemmes moraux difficilement solubles où équité et efficacité entrent en contradiction. Faut-il attribuer un organe à un receveur dont la vie est menacée à très court terme et dont on sait que les chances de survie, même avec une greffe, sont très réduites ou, au contraire, au patient dont les chances de succès après greffe sont très grandes, mais qui peut encore survivre plusieurs mois avant d'être greffé ? Ainsi, en théorie, que préférer ? Offrir une espérance de vie supplémentaire de 10 ans à un patient de 50 ans ou de 5 ans à un patient de 40 ans plus gravement atteint ? Faut-il privilégier une attribution locale des greffons (proximité géographique du donneur et du receveur qui préserve la

meilleure qualité des greffons et la motivation des équipes de prélèvement) ? Elle fait gagner en efficacité mais perdre en équité car, par exemple, des patients atypiques (groupe sanguin rare, faible nombre de donneurs compatibles) ont peu de chances d'être greffés, puisque le nombre de donneurs est restreint, ou bien encore les patients deviennent dépendants du taux de prélèvement local. Inversement, faut-il opter pour une attribution nationale qui fera perdre en efficacité ?

Même si les professionnels de la greffe ont toujours prêté attention au principe d'équité entre les patients comme à celui de l'utilité médicale et attribué les organes en combinant au mieux des critères d'équité verticale (par exemple, pour la greffe rénale, patients les plus immunisés), d'équité horizontale (patients ayant le plus long délai d'attente) et d'efficacité attendue (patients ayant la meilleure compatibilité HLA), la question reste entière : quels poids donner à ces critères ? Comment répartir et attribuer les greffons avec justice ?

## II. Comment sont déterminées les règles de répartition et d'attribution des greffons ?

Quand les questions de justice semblent indécidables, une solution fondamentale consiste à déporter la détermination de la justice des réponses sur celle **des procédures d'élaboration des réponses**. Une règle ou une décision élaborées démocratiquement, selon des **procédures définies, légitimées et transparentes**, présentent une probabilité d'être justes beaucoup plus élevée que si elles sont proposées, par exemple, par un ou quelques hommes seuls, dans le secret de leur bon vouloir décisionnel arbitraire. Autrement dit, la façon même dont sont produites les règles détermine leur justice.<sup>8</sup>

### II-A) Historique de l'élaboration des règles de répartition et d'attribution des greffons

Jusque dans les années 1980, les greffes étaient peu nombreuses, compte tenu de la fréquence des rejets. Les quelques rares centres de greffe assuraient chacun localement leur recherche de greffons. La « pénurie » ne pouvait exister qu'au niveau individuel (absence locale d'organe compatible avec un receveur donné). Aussi la première loi concernant le prélèvement et la greffe, dite loi Caillavet de 1976, ne fait-elle aucune allusion au problème de répartition des organes. L'apparition de médicaments immunosuppresseurs permettant de contrôler le risque de rejet de greffe change la donne ; les greffes se multiplient et font apparaître rapidement, d'une part,

6. Moatti J.P., *op. cit*

7. ou « d'action affirmative » (« affirmative action » des Anglo-saxons)

8. Rawls J., *op. cit*



un déséquilibre entre l'offre et le besoin d'organes et, d'autre part, l'inégalité d'attribution des organes selon les équipes, les régions et, surtout, les caractéristiques des malades en attente de greffe. La réflexion sur une répartition collective des greffons s'imposa.

Ce premier travail fut mené par France Transplant, association de loi 1901, créée par le Pr Dausset en 1969. Des groupes d'experts, répartis en collèges selon les organes (rein, organes thoraciques, foie), rédigèrent un certain nombre de règles dont les premières furent mises en place en décembre 1992 puis modifiées en 1993 et 1994. Elles privilégiaient l'attribution locale des greffons mais prévoyaient aussi des urgences interrégionales et nationales, des priorités pour les enfants et les patients dont les caractéristiques limitaient leur accès à la greffe. Ces règles furent soumises au vote des experts mais ni à l'homologation ni au contrôle du ministère et des associations de malades. France Transplant favorisait aussi la connexion d'un réseau chirurgical de prélèvement à une équipe de greffe.

La loi 94-43 du 18 janvier 1994 en créant l'Établissement français des Greffes (création confirmée par la loi 94-654 du 29 juillet 1994 *relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale à la procréation et au diagnostic prénatal*) confia l'organisation des greffes et des prélèvements à un organisme public d'État sous contrôle du ministre de la Santé. Dans les missions de l'Établissement français des Greffes apparaissent clairement d'une part « l'attribution des greffons, qu'ils aient été prélevés en France ou hors du territoire national » et, d'autre part, « d'établir et de soumettre à homologation par arrêté du ministre chargé de la Santé les règles de répartition et d'attribution des greffons ; celles-ci devront prendre en considération le caractère d'urgence que peuvent revêtir certaines indications de greffe »<sup>9</sup>. L'Agence de la biomédecine, créée par la loi 2004-800 du 6 août 2004 *relative à la bioéthique*, a repris les fonctions de l'Établissement français des Greffes en ce qui concerne les greffes et les prélèvements et garde la mission « d'élaborer les règles de répartition et d'attribution des greffons, en tenant compte du caractère d'urgence que peuvent revêtir certaines indications, lesquelles règles sont approuvées par arrêté du ministre chargé de la Santé. »<sup>10</sup>

L'arrêté du 6 novembre 1995 *portant homologation des règles de répartition et d'attribution des greffons prélevés sur personne décédée en vue de transplantation d'organes* est le premier arrêté publié au Journal officiel sur le sujet. Les règles ainsi homologuées avaient été rédigées par l'Établissement français des Greffes en accord avec les professionnels de la greffe sur la base des règles établies par France Transplant. Mais elles ne furent homologuées que pour un an sur demande du secrétaire d'État chargé de la Santé, M. Hervé Gaymard, qui, sur les conseils du directeur de l'Établissement

français des Greffes, le Pr Didier Houssin, décida de porter la question des règles de répartition sur la place publique, en créant une commission de consultation publique, présidée par M. Jean Michaud, conseiller à la cour de cassation. (Annexe 1)

Cette commission fut donc à l'origine de l'arrêté du 6 novembre 1996 *portant homologation des règles de répartition et d'attribution des greffons prélevés sur personne décédée en vue de transplantation d'organe*, qui sera la base définitive des règles et subira neuf modifications jusqu'à ce jour (cf. Annexe 2).

## **II-B) Qui détermine les procédures d'applications des règles ?**

La commission Michaud souhaitait que l'arrêté d'homologation des règles de répartition soit rédigé de façon compréhensible par tout citoyen et précédé d'un préambule exposant les principes fondamentaux. L'arrêté du 6 novembre 1996 répond à ces attentes de clarté et de transparence.

Il était cependant nécessaire pour les professionnels de disposer d'un texte complémentaire plus détaillé permettant la mise en pratique des règles. Il s'agit du texte des *Procédures d'application*. Les premières ont été établies conformément à la loi par l'Établissement français des Greffes après consultation des professionnels de la greffe, réunis en collège d'experts par organes, puis validation des propositions par son conseil médical et scientifique. Mais les procédures n'ont été soumises à validation ni au ministère de la Santé ni aux associations de malades ; or compte tenu de la simplicité des propositions de l'arrêté, les procédures jouent un rôle déterminant dans la répartition et l'attribution des greffons.

## **II-C) Comment sont modifiées les règles et les procédures d'application ?**

La possibilité, et même la nécessité, de modification était prévue d'emblée tant par la lettre de mission adressée à la commission Michaud que par le préambule du décret du 6 août 1996 : « L'évaluation des conséquences de ces règles sur la durée d'attente des malades et le résultat des greffes permettra leur amélioration au fur et à mesure des progrès techniques. » Il paraît évident que des évaluations régulières des résultats des règles et de leurs procédures d'application doivent être réalisées. Ces évaluations doivent vérifier que l'évolution des techniques de soins et de prévention, d'une part, l'apparition de nouvelles indications de greffe, d'autre part, et enfin, l'apparition de nouveaux groupes d'exclus potentiels de la greffe, n'imposent pas des modifications pour continuer à assurer équité, efficacité, éthique et transparence dans la répartition et l'attribution des greffons.

9. Loi 94-43, art. 56, alinéa 2

10. Loi 2004-800, art. L 1418-1 alinéa 7



Selon la loi, l'Agence de la biomédecine, succédant en cela à l'Établissement français des Greffes, est habilitée à élaborer et, donc, à modifier les règles de répartition et de distribution des greffons et leurs procédures d'application, sous réserve de validation par le ministre chargé de la Santé en ce qui concerne les règles. Les neuf modifications de règles ayant fait l'objet d'un arrêté ont suivi cette procédure, toujours après consultation des professionnels de la greffe.

Le processus de modification est strict : constat d'un problème sur le terrain concernant les receveurs ou apparition d'une nouvelle norme administrative, par exemple en termes de sécurité, qui n'est pas compatible avec les règles existantes ; analyse du problème par l'Agence de la biomédecine, consultation des collègues médicaux chirurgicaux concernés par le problème en fonction de l'organe ; proposition de modifications par l'Agence de la biomédecine, portant soit sur des règles et des procédures soit uniquement sur des procédures ; discussion et accord avec les collègues d'experts par organes ; validation par le conseil médical et scientifique puis par le conseil d'orientation<sup>11</sup> de l'Agence de la biomédecine ; homologation par le ministre chargé de la Santé en cas de modification des règles. Ce processus de modification est donc lourd mais peut paraître satisfaisant dans la mesure où il intègre diverses instances d'évaluation et notamment le conseil d'orientation qui peut-être considéré comme une émanation de la société civile, notamment par la présence de représentants des patients et de parlementaires.

Un système d'attribution étant un compromis entre des principes contradictoires, il doit être évaluable et évolutif. Son imperfection fondamentale doit laisser la place à des possibilités, limitées et contrôlables de dérogations. Ce point figure dans les règles actuelles.

En pratique, l'évolutivité nécessaire du système de répartition des greffons a conduit à faire figurer dans les règles de répartition homologuées par le ministre de la Santé des principes généraux suffisamment stables dans le temps et à confier à l'Agence de la biomédecine la responsabilité de faire évoluer les procédures d'application plus détaillées. La complexité de certaines procédures, l'ajout régulier de nouvelles procédures qui complexifient la lecture globale du texte, peuvent le rendre incompréhensible pour les non initiés, voire pour les professionnels.

Le risque serait que l'absence de consultation réelle des associations de patients en attente de greffe ou de greffés, la discussion médicale de points ponctuels de modification, sans vision globale, rendent les règles et leurs procédures d'application peu transparentes, en somme plus techniques qu'éthiques, plus déterminées par les professionnels de l'Agence de la biomédecine ou de la greffe que par la société.

Une nouvelle consultation publique paraît donc nécessaire, quinze ans après celle de la commission Michaud,

pour vérifier si les règles et leurs procédures restent en phase avec les objectifs définis dans le préambule de l'arrêté de 1996 et si les propositions de la dite commission ont bien été suivies d'effet.

### III. Les règles actuelles de répartition et d'attribution des greffons

L'arrêté du 6 novembre 1996 a posé les bases du système français par un ordre d'attribution des greffons selon un échelon géographique : successivement local, régional et national, après vérification d'absence de receveurs relevant d'une priorité nationale ou régionale. Les principes généraux de répartition et d'attribution et les règles spécifiques à chaque organe prennent en considération « *les principes d'équité, d'éthique médicale, de qualité des soins, les contraintes techniques inhérentes aux prélèvements et les aspects logistiques, tout en tenant compte de l'urgence et de la difficulté particulière d'accès à la greffe, pour une utilisation optimale des greffons* ».

#### III-A) Les priorités : urgence de la greffe ou difficultés particulières d'accès pour certains patients

Une proposition prioritaire d'un greffon peut être faite successivement au bénéfice des receveurs suivants :

1. Ceux dont la vie est menacée à court terme.
2. Ceux pour lesquels la probabilité d'obtenir un greffon est très faible.
3. Les enfants.

##### III-A.1) Les urgences vitales

Les urgences vitales sont prises en compte sous la forme de super-urgence (SU) nationale ou d'urgence régionale selon des modalités définies par l'Agence de la biomédecine et évaluées annuellement. Elles concernent des receveurs inscrits en liste d'attente et dont la vie est menacée à court terme. Elles nécessitent le recours à un collège d'experts, professionnels de la greffe pour l'organe considéré, nommés par l'Agence de la biomédecine, avec une réponse attendue en quelques heures en cas de super-urgence.

**La super-urgence** donne lieu à une priorité nationale, avec attribution selon l'ordre d'ancienneté d'inscription

11. Le conseil d'orientation a émis en 2006 un avis favorable au développement d'outils « score » dans les règles de répartition des organes. Cf. Conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine : *Développement d'outils « score » dans les règles de répartition des organes*, Délibération N° 2006-CO-07, disponible sur <http://www.agence-biomedecine.fr>

Plus récemment, il a été consulté en novembre 2008 sur les priorités régionales « urgence régionale » et « greffe multiple en greffe hépatique », en octobre 2010 sur l'attribution des greffons pancréatiques et rénaux en vue d'une double greffe pancréas-rein chez les malades diabétiques et, également en octobre 2010, sur l'intégration de la composante « distance » dans le score foie pour une optimisation géographique de l'accès aux greffons.

dans cette catégorie d'urgence et pour une durée et des modalités de renouvellement fixées dans les *Procédures d'application*. Pour une greffe rénale, elle peut être proposée en cas notamment d'impossibilité de dialyse. Pour une greffe hépatique, elle est réservée aux patients dont la vie est menacée à très court terme par une hépatite fulminante, une forme suraiguë de maladie de Wilson ou parce qu'une greffe est jugée nécessaire dans les huit jours suivant l'échec d'une greffe antérieure due au non fonctionnement du greffon. Pour une greffe cardiaque, elle est destinée aux patients présentant une indication formelle d'assistance cardiaque mécanique pour une raison autre qu'une complication aiguë ou aux patients sous assistance cardiaque mécanique ayant présenté une complication thromboembolique. Pour une greffe pulmonaire et cardio-pulmonaire, la priorité « SU » est réservée aux patients dont l'état clinique s'est dégradé et qui présentent un risque vital. Elle est aussi définie selon des critères spécifiques de la maladie pulmonaire initiale.

### III-A.2) Les difficultés particulières d'accès à la greffe

**La priorité « hyperimmunisé » en greffe rénale.** À l'occasion d'un ou plusieurs événements tels que grossesse, transfusion sanguine ou plaquettaire, ou surtout échec antérieur de greffe, certains patients développent des anticorps dirigés contre un certain nombre de déterminants HLA (*Human Leucocyte Antigen*). La présence chez un receveur d'anticorps dirigés contre certains antigènes tissulaires conduit habituellement à s'interdire d'utiliser des greffons issus de donneurs présentant ces antigènes HLA. Le bilan immunologique réalisé chez chaque receveur (saisi dans la base de données informatique Cristal) permet ainsi de dresser la liste des antigènes qui lui sont interdits et de les prendre en compte lors de l'attribution des greffons.

Si la nature et le nombre de ces spécificités HLA interdites entraînent l'interdiction de 85 % ou plus des donneurs prélevés, la probabilité d'obtenir un greffon apparié pour ce patient dit « hyperimmunisé » est très faible. Pour augmenter ses chances d'accès à la greffe, il faut augmenter l'offre potentielle de greffons, ce que permet la priorité nationale, attribuée automatiquement en cas de proposition d'un donneur très compatible.

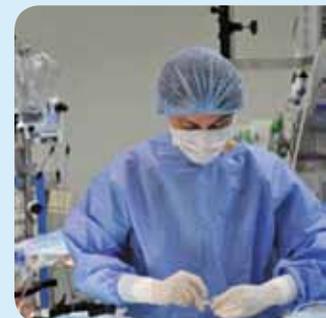
**La priorité « immunisé » ou « groupe rare » en greffe rénale.** Du fait d'un groupe sanguin et/ou HLA rare et/ou d'une immunisation anti-HLA importante mais n'atteignant pas la barre des 85 % de donneurs interdits, des patients peuvent bénéficier, sur demande de l'équipe médico-chirurgicale de greffe auprès de l'Agence de la biomédecine, d'une analyse de leur probabilité d'accès à un greffon apparié. Cette expertise, ainsi que le résumé de l'histoire médicale et la durée d'attente, sont transmis aux experts qui statuent sur l'échelon de la priorité nationale ou régionale.

Depuis 2000, différentes mesures ont été prises pour faciliter l'accès à la greffe des patients très immunisés, dont le programme *Antigènes permis*<sup>12</sup> et une révision plus juste des critères d'accès à la priorité nationale hyperimmunisé.

**La priorité greffe « combinée pancréas-rein ».** Cette double greffe est réservée aux patients atteints de diabète insulino-prive de type 1, déficit s'installant le plus souvent dans l'enfance, et développant une maladie rénale, au stade terminal ou préterminal, liée aux dommages rénaux induits par le diabète. La possibilité de greffe est relativement étroite, en particulier à cause de l'impact négatif de la dialyse sur l'état vasculaire des patients diabétiques. Or l'accès à la greffe est difficile pour ces jeunes patients car il y a peu de donneurs prélevés d'un pancréas (6 % des donneurs d'organes en 2009) à cause des contraintes d'âge et de caractéristiques médicales dans la sélection des greffons pancréatiques et des difficultés logistiques de déplacement pour les équipes.

Pour pallier ces difficultés, les règles d'attribution mutualisent toutes les propositions par une priorité d'abord locale, puis régionale, puis nationale, d'autant que 95 % des receveurs sont inscrits dans trois villes (Lyon, Nantes et Paris). En cas d'attribution d'un greffon pancréatique à un malade en attente d'une greffe combinée pancréas-rein, le greffon rénal suit automatiquement le pancréas. Cette priorité ne s'applique que dans le cadre restrictif suivant : receveur âgé de moins de 55 ans, candidat à une première greffe, avec peu ou pas d'anticorps anti-HLA préformés. Le choix de ces critères restrictifs est dicté par un souci d'efficacité : l'immunisation anti-HLA et l'âge avancé des receveurs étant reconnus dans la littérature comme des facteurs de mauvais pronostic pour la greffe du pancréas. De plus, du fait de la rareté des greffons pancréatiques, il est illusoire d'espérer un donneur compatible pour les patients très immunisés : il est alors plus efficace de les inscrire en attente d'une greffe rénale seule.

**La priorité « greffes multiples » en greffe thoracique.** Certains patients en attente d'une greffe cardiaque ou pulmonaire souffrent d'une défaillance irréversible, rénale ou hépatique, nécessitant une greffe simultanée de deux organes à partir d'un même donneur. Le caractère combiné de cette greffe est important pour diminuer le risque d'échec de la greffe de cœur ou de poumon du fait de la défaillance rénale, par exemple. Cela évite par ailleurs de multiplier la présentation de déterminants HLA différents. Un receveur inscrit sur la liste nationale d'attente pour la greffe simultanée de



12. Ce programme permet d'identifier les antigènes contre lesquels un receveur donné n'est « à coup sûr » pas immunisé : on parle alors d'antigène permis. La liste de ces antigènes permis renseignée dans Cristal, permet d'optimiser les greffons que l'on veut proposer à un receveur très immunisé, améliorant ainsi ses possibilités d'accès à la greffe.

deux organes différents, dont l'un est le cœur ou le poumon, est prioritaire à l'échelon interrégional et le greffon rénal ou hépatique suit automatiquement le greffon thoracique. Cette priorité n'existe plus depuis 2009 pour les malades en attente d'une greffe combinée foie-rein car la présence et la gravité de l'insuffisance rénale sont prises en compte dans les modalités d'attribution du greffon hépatique.

**La composante « experts » en greffe hépatique.** Le score Foie (voir *infra III-B*) intègre lui aussi une composante « experts » (recours à un collègue d'experts du foie) pour mieux gérer les malades présentant des difficultés particulières d'accès à la greffe mal prises en compte par les autres composantes du score.

### III-A.3) Les priorités pédiatriques

**Les enfants** cumulent les problèmes de morphotype particulier, les greffons prélevés sur des adultes étant souvent de trop grande taille, et une relative urgence à être greffés du fait des conséquences désastreuses de la défaillance d'organe sur leur développement staturo-pondéral et psychomoteur. Pour ces raisons, et après consensus national des équipes médico-chirurgicales de greffe pédiatrique rénale et hépatique, les enfants ont été déclarés prioritaires à l'échelon national pour tout donneur prélevé âgé de moins de 18 ans. Le faible nombre de donneurs pédiatriques prélevés et sa diminution constante observée depuis dix ans a rendu cette priorité pédiatrique nationale de moins en moins efficace. Cela a conduit à l'instauration d'une priorité pédiatrique sur les donneurs de 18 à 30 ans, qui ne s'exerce qu'à l'échelon interrégional pour la greffe rénale et s'étend à l'échelon national pour la greffe hépatique, sous condition du partage en deux du greffon hépatique avec attribution du foie gauche à un enfant.

En 2004, une étude concernant les enfants en attente de greffe cardiaque a révélé des difficultés d'accès à la greffe avec une durée d'attente plus longue et une surmortalité sur liste d'attente, alors que les greffons cardiaques de petite dimension étaient régulièrement refusés par les équipes de greffe cardiaque adulte. Ce constat a abouti à la création, fin 2004, d'une priorité nationale pour les receveurs âgés de moins de 18 ans, en attente de greffe cardiaque ou pulmonaire, selon des modalités définies par l'Agence de la biomédecine, tenant compte du poids et de l'âge du donneur.

### III-B) Règles de répartition et d'attribution des greffons hors priorités

En France comme dans tous les pays, la problématique de l'attribution des greffons reste une question sensible, non seulement par les enjeux éthiques sous-jacents, mais aussi par ses conséquences sur le devenir des malades et sur l'activité de greffe des équipes. Tout changement des règles d'attribution est générateur de crainte de la

part des équipes, des professionnels en charge de leur application et des associations de malades.

Le nécessaire compromis à réaliser entre efficacité et équité peut donner place à une multitude de points de vue et de propositions contradictoires. Il n'est pas possible de définir un système universel qui donnerait à la problématique une solution définitive.

Pour accompagner la conduite du changement, rationaliser les débats sur les critères d'attribution à prendre en compte (choix des critères, pondération) et anticiper l'impact potentiel de modifications du système d'attribution, l'agence de la biomédecine a construit une plateforme informatisée pour modéliser et simuler différents scénarios de répartition des greffons<sup>13</sup>.

Dans la conduite des travaux de simulation, les débats avec les professionnels portent non seulement sur le système d'attribution lui-même mais aussi sur les critères de jugement à considérer pour évaluer les résultats. On compare les résultats observés sur une période historique à ceux que l'on aurait obtenus virtuellement si l'on avait distribué les greffons différemment.

C'est une approche pragmatique qui est proposée : on cherche à construire un système d'attribution qui fasse mieux que par le passé.

L'évaluation des résultats prend en compte des critères majeurs comme le taux de décès en liste d'attente ou la durée d'attente avant greffe, mais aussi les taux d'accès à la greffe spécifiques (selon l'âge, l'immunisation, le type de maladie initiale).

Elle s'intéresse non seulement aux malades greffés mais aussi à ceux qui ne le sont pas pour vérifier qu'il n'y a pas de discrimination injustifiée de certains malades.

#### **Le « score » d'attribution comme modalité d'attribution multicritères.**

La nécessité d'optimiser simultanément plusieurs critères contradictoires (équité et efficacité) a conduit à proposer un modèle basé sur un score. Un score permet en effet de réaliser un compromis en pondérant l'importance relative des critères d'attribution retenus.

Le **score** est une grandeur (exprimée en points) affectée à chaque receveur potentiel d'un greffon donné. Accessible sur Cristal<sup>14</sup>, il résulte d'un calcul prenant en compte simultanément des critères d'attribution spécifiques à chaque type d'organe. Le score est la somme d'un ensemble de composantes, chaque composante étant définie par un critère et sa pondération. Le score permet le classement des receveurs potentiels selon un rang qui déterminera l'ordre des propositions.

13. Jacquelinet et Al. *Changing Kidney Allocation Policy in France : the value of Simulation in AMIA 2006 Conf Proc*: Nov; 374-378.

Jacquelinet et Al. *Règles d'attribution des greffons hépatiques*. Presse Med. 2008 Déc. ; 37(12):1782-6.

14. La base de données informatisée stratégique du prélèvement et de la greffe Cristal permet ainsi à l'Agence de la biomédecine d'assurer 24 heures sur 24 les missions opérationnelles concernant la gestion de la liste d'attente et l'attribution des greffons.



**III-B.1) Greffe rénale**

Depuis janvier 2007, et ce pour des raisons à la fois historique de motivation des équipes et logistique de réduction de la durée d'ischémie froide (durée entre le clampage des vaisseaux chez le donneur et la revascularisation du greffon chez le receveur), les règles de répartition des greffons rénaux prévoient l'attribution systématique d'un des deux greffons, dit « local » ou « sanctuarisé », à l'échelon local, c'est-à-dire à l'équipe de greffe chargée du prélèvement. L'équipe locale est encouragée à suivre l'ordre de proposition des receveurs édité selon le score Rein (*cf. infra IV-D*) en vigueur dans la région mais avec possibilité de dérogation, justifiée par des paramètres médicaux d'un patient donné qui ne seraient pas dans le calcul du score.

S'il n'y a pas de receveur prioritaire à l'échelon national ou régional, le second rein, dit « régional », est attribué directement à un patient de l'inter-région de prélèvement sur la base du score Rein incluant divers critères dont la durée en liste d'attente, la durée de dialyse, la difficulté d'accès à la greffe, le nombre d'incompatibilité HLA et, enfin, le différentiel d'âge entre donneur et receveur. L'équipe de greffe en charge d'un receveur peut refuser le greffon proposé du fait de sa qualité ou en cas de test de compatibilité tissulaire positif signifiant un risque majeur de rejet immédiat du greffon.

La proposition du second greffon à l'échelon d'une inter-région présente plusieurs avantages :

- Limiter la durée d'ischémie froide puisque, si les conditions d'intervention le permettent, le receveur local et celui désigné dans l'inter-région peuvent être greffés dans les mêmes délais. Une équipe irlandaise, qui avait pour habitude de greffer elle-même successivement les deux reins, a démontré que la survie du greffon était moins bonne pour les patients greffés en seconde position et que seule la durée d'ischémie froide était en cause. Il y a un gain en efficacité.

- Améliorer, grâce à cette redistribution et mutualisation ciblée, l'accès à la greffe des patients pour lesquels la probabilité d'accès à un greffon apparié est très faible du fait d'une immunisation anti-HLA et/ou d'un groupe sanguin ou HLA rare. En effet, le score Rein prévoit l'attribution d'un certain nombre de points supplémentaires aux receveurs présentant des probabilités d'accès à un greffon apparié très faible. Il y a un gain en équité. En cas de refus du ou des greffons rénaux à l'échelon de l'inter-région, le plus souvent du fait de la qualité non optimale du greffon, le ou les greffons sont proposés à l'échelon national, à un patient selon un score Rein dit « national », privilégiant l'appariement en âge et la proximité entre le lieu de prélèvement et l'équipe de greffe.

**III-B.2) Greffe hépatique**

Le système de répartition des greffons hépatiques a été profondément modifié en 2007 (*cf. infra IV-B*) pour mieux gérer l'accès à la greffe des malades les plus

graves grâce à un modèle prédictif précis de leur risque de décès en liste d'attente. L'attribution des greffons hépatiques est désormais fondée sur l'application à l'échelon national d'un score Foie basé sur des critères de sévérité de la maladie hépatique selon l'indication et la durée d'attente sur liste pour certaines indications, pondéré par des considérations géographiques du fait des contraintes logistiques des équipes et de la durée d'ischémie froide.

En l'absence de priorité nationale (super-urgence, priorité nationale pédiatrique), le greffon hépatique est attribué à un patient (et non à une équipe) dans l'ordre proposé par le score Foie. Il n'y a plus d'attribution selon un échelon local, régional ou national mais c'est la proximité entre le centre préleveur et le centre de greffe qui entre dans le calcul du score Foie pour éviter trop de déplacements des équipes de greffe et un allongement délétère de l'ischémie froide.

**III-B.3) Greffe thoracique : cœur-poumons, cœur, poumons**

En greffe thoracique, les modalités actuelles d'attribution des greffons prévoient une attribution à une équipe selon l'échelon géographique successif local, régional puis national. En l'absence de priorité nationale ou interrégionale, le greffon est attribué à l'équipe de greffe qui a réalisé le prélèvement, le choix de celle-ci étant conditionné soit à l'appartenance de l'établissement de santé préleveur au réseau de prélèvement de cette équipe de greffe, soit au titre du « tour d'équipes » à l'échelon de la zone interrégionale de prélèvement (ZIPR). Si aucune équipe de greffe de la ZIPR concernée n'est susceptible de réaliser le prélèvement, les autres ZIPR sont appelées à tour de rôle et la proposition est faite au tour d'équipes au sein de chaque ZIPR. L'équipe détermine son choix de receveur selon ses propres critères. Il s'agit donc d'une attribution à une équipe et non à un patient.

L'augmentation des demandes de super-urgence en greffe cardiaque (devenant majoritaire avec 52 % des greffes réalisées en 2009) rend nécessaire une réflexion sur la base d'un score de prédiction de mortalité en liste d'attente (*cf. infra V-E*).

Pour limiter le risque de perte d'un greffon en raison d'un retard dans la phase de répartition le délai maximal accordé à chaque équipe pour répondre, une fois transmises les informations sur la qualité et les caractéristiques du greffon proposé, est de vingt minutes pour le foie, le cœur, le poumon, le pancréas, ou l'intestin, et de soixante minutes pour le rein. Le greffon est proposé à plusieurs équipes en même temps pour optimiser le délai de réponse. Passé ce délai la proposition est faite au patient suivant ou à l'équipe suivante dans l'ordre donné par l'application des règles d'attribution de l'organe concerné.



## IV. Évolution et modification des règles de répartition et d'attribution des greffons : deux exemples

### IV-A) Attribuer un organe à un patient plutôt qu'à une équipe ?

Les règles de répartition et d'attribution des greffons de 1996 prévoyaient une attribution à un patient en cas de priorité nationale ou régionale et à une équipe en absence de priorité. En 2010, en absence de priorité nationale ou régionale, un greffon est attribué soit à une équipe (exemple de la greffe cardiaque ou pulmonaire ou du premier rein dit « local »), soit à un patient (exemple de la greffe hépatique ou du second rein dit « régional »), selon les règles définies pour chaque organe. Il s'agit de modes d'attribution différents, présentant chacun un certain nombre d'avantages et d'inconvénients.

« **L'attribution équipe** » qui s'exerce soit dans le cadre d'une « priorité locale », soit dans le cadre d'un « tour d'équipes », est une approche intuitive, naturelle, pratique, préservant la décision médicale individuelle. Elle présente l'avantage, en matière d'efficacité, d'être incitative au prélèvement et donc d'augmenter le nombre de greffons à distribuer. Elle est également efficace par la réduction de la durée d'ischémie froide. C'était de ce fait la modalité principale de répartition des greffons en France jusqu'en 2004. Mais, la proposition locale lie l'activité de greffe à l'activité de prélèvement sur donneurs décédés pour la région ou la ville considérée et s'expose ainsi aux aléas du prélèvement et aux contingences du découpage territorial de la greffe. Elle conduit à la proposition d'un greffon à une équipe qui ne dispose parfois que d'un nombre réduit de receveurs potentiels de même groupe sanguin un jour donné, même si « optimisé » localement. Ces éléments peuvent entraîner des résultats de survie (de greffons ou de patients) considérés comme non optimaux en efficacité du fait d'un mauvais appariement en termes d'âge ou de compatibilité tissulaire HLA.

D'autre part, en termes d'équité, elle induit de lourds effets d'injustice dans l'accès aux greffons. De fait, des disparités importantes de taux de décès en liste d'attente, pour la greffe d'organes vitaux, ou de durée d'attente, pour la greffe rénale, entre les patients d'un même pays apparaissent puisqu'il n'existe aucune proportionnalité nécessaire entre le flux de greffons potentiels de donneurs décédés et les listes d'attente de patients ou la gravité de leur état.

L'équité d'accès n'est pas assurée entre un patient d'une ville ou d'une région où il y a beaucoup de prélèvements et peu de patients en attente. Elle n'est pas non plus assurée dans la situation inverse, c'est-à-dire peu de prélèvements et beaucoup de patients en attente.

**L'allocation du greffon à un patient** (indépendamment de l'équipe médicale de greffe) permet d'optimiser au maximum l'appariement donneur-receveur sur des critères multi-variés (dont l'éloignement géographique et la durée d'ischémie estimée) et d'allouer les organes dits vitaux « juste à temps » dans le cas des greffes avec engagement du pronostic vital comme les greffes thoraciques ou hépatiques (cf. *infra* V-E).

**Depuis 2004**, aussi bien pour des raisons d'équité que d'efficacité, l'Agence de la biomédecine et les professionnels de la greffe ont opté pour une modification en profondeur des règles de répartition, en privilégiant **l'allocation à un patient** et non plus à une équipe. Cette nouvelle organisation a nécessité la mise en place de la plate-forme de simulation pour anticiper l'impact d'éventuelles modifications des règles sur l'activité de recensement des personnes en mort encéphalique et surtout sur l'organisation du prélèvement chirurgical. Cette évolution a nécessité une mise à jour des moyens informatiques interagissant à l'échelon national et une meilleure compréhension des facteurs médicaux à prendre en compte pour optimiser le choix du receveur. La base de données informatisée stratégique du prélèvement et de la greffe Cristal permet ainsi à l'Agence de la biomédecine d'assurer 24 heures sur 24 les missions opérationnelles concernant la gestion de la liste d'attente et l'attribution des greffons.

### IV-B) Un exemple : la nouvelle attribution au patient pour la greffe hépatique

Jusqu'en 2007, les greffons hépatiques étaient attribués à **une équipe**, soit locale selon le lieu de prélèvement, soit au « tour d'équipes » en absence de receveur compatible pour l'équipe locale considérée.

Les études sur la mortalité des patients en attente de greffe hépatique menées alors par l'Agence de la biomédecine ont révélé une mortalité en liste d'attente variant de 0 à 17 % selon les régions. À risque individuel de décès identique, la surmortalité dans certaines régions ou pour certaines équipes pouvait être due à un nombre important de patients inscrits en liste d'attente, un nombre d'équipes restreint ou un faible taux de prélèvement. Une partie de ces décès aurait été évitable par un modèle prédictif précis du risque de décès en liste d'attente permettant de mieux prendre en compte les malades les plus graves, comme cela se faisait depuis plusieurs années aux États-Unis et dans la zone gérée par Eurotransplant<sup>15</sup>. En effet, depuis 2002, les États-Unis avaient validé un score de gravité des maladies hépatiques permettant de prédire le risque de décès en absence de greffe, le score MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*). Une étroite collaboration entre

15. Organisme international, créé en 1967 et qui gère l'allocation des organes pour les centres de transplantation de l'Allemagne, l'Autriche, la Belgique, la Croatie, le Grand Duché du Luxembourg, les Pays-Bas et la Slovénie.



les instances scientifiques impliquées dans la greffe hépatique et l'Agence de la biomédecine a permis de définir un score composite incluant le MELD pondéré par des considérations géographiques du fait des contraintes logistiques des équipes et de la durée d'ischémie froide. Il permet d'identifier les patients cirrhotiques les plus exposés au risque de décès en absence de greffe et les patients dont l'état ne justifie pas encore de prendre le risque du geste chirurgical et du traitement immunosuppresseur.

Un an après l'application de ce score, la mortalité globale des patients en attente de greffe hépatique avait diminué de plus de 25 %, alors qu'il n'y avait eu qu'une faible augmentation du nombre de greffons disponibles, et cette attribution **aux patients** les plus graves ne s'était pas accompagnée d'une augmentation significative de la mortalité postopératoire.

Ainsi, hors priorité de super-urgences, tout greffon hépatique prélevé sur le territoire national est **proposé pour le patient** ayant le score Foie le plus élevé. Il n'y a pas d'échelon local ou régional, comme pour la greffe rénale, mais une prise en compte de la distance entre le centre préleveur et le centre de greffe, pondérée par la gravité clinique du malade. Début 2011 a été validé un modèle géographique dit « isochrone » (intégrant les distances horaires entre centre de prélèvement et centre de greffe) et « gravitaire » (intégrant la gravité du malade). Plus la gravité d'un malade en attente est estimée sévère par le score, plus son « aire géographique d'influence » pour la proposition de greffons sera large. À l'inverse, en cas de prélèvement local et d'absence de patients avec un score jugé suffisamment élevé sur la liste locale, un greffon pourra être proposé à un patient d'un autre centre.

Ce nouveau modèle géographique permet de s'amender des aléas des découpages territoriaux et de mieux prendre en compte la gravité des malades (gain en équité) ainsi que les distances à parcourir pour l'équipe chirurgicale de prélèvement et de greffe (gain en efficacité).

Le score Foie considère des critères d'attribution adaptés à la maladie initiale, la durée d'attente, la gravité de l'extension tumorale pour les cancers. D'autres composantes spécifiques sont prises en compte pour les maladies métaboliques non cirrhotiques dont le pronostic en liste d'attente n'est pas pris en compte par le MELD, ainsi que pour les retransplantations électives. Les aspects logistiques comme la distance entre le lieu de prélèvement et celui de greffe et la situation frontalière de l'équipe ne doivent pas être négligés. Les maladies hépatiques « hors score » ont fait l'objet d'un consensus scientifique et l'attribution d'une priorité peut se faire après validation au cas par cas par des experts.

Au terme d'une période qui a révolutionné l'attribution des greffons hépatiques, les professionnels ont adhéré

pleinement à une dynamique de révision du système d'attribution prenant en compte les résultats observés et les données nouvelles de la littérature. Le score Foie est régulièrement évalué pour mesurer son efficacité et, en concertation avec les équipes, adapter ou moduler ses différents paramètres en fonction des résultats. Cette évaluation et les éventuelles propositions d'évolutions sont présentées chaque année aux équipes de greffe hépatique et au conseil médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine.

#### **IV-C) Construire un score Rein juste ?**

Par définition, tout score pose lui-même des questions de justice dans le choix de ses composantes. Prenons l'exemple du score d'attribution des greffons rénaux. Ses cinq composantes, toutes pertinentes et validées en termes d'efficacité et d'équité, sont : l'ancienneté d'inscription du receveur en attente, le nombre d'incompatibilité HLA entre le donneur et le receveur, le différentiel d'âge entre le donneur et le receveur, la proximité géographique entre le donneur et le receveur, la difficulté d'accès à la greffe. À la manière de la durée de dialyse introduite récemment (*cf. infra V-B*), faut-il introduire d'autres composantes ? D'autre part, quel poids donner à chaque composante pour calculer le score d'un patient ? Donner plus de poids à la proximité géographique, c'est gagner en efficacité et perdre en équité ; c'est le contraire si on donne plus de poids à la difficulté d'accès à la greffe.

#### **IV-D) Un exemple : la construction d'un score pour la greffe rénale.**

La compatibilité tissulaire HLA entre donneur et receveur a longtemps été le principal critère d'attribution des greffons rénaux. En fait, le bénéfice « immunologique » d'un appariement optimal dans le système HLA est désormais contrebalancé, d'une part par le prolongement d'ischémie froide (et donc la distance géographique) l'âge du donneur, la durée de dialyse, et d'autre part par les évolutions dans le domaine de l'immunosuppression.

Or, de nombreuses études ont démontré que l'allongement du temps passé en dialyse a un impact négatif sur le succès de la greffe et que la durée d'attente est non seulement un critère d'équité mais aussi d'efficacité.

Bien que les résultats de greffe soient d'autant meilleurs que le donneur est jeune, la nécessité de réserver les greffons issus de donneurs jeunes pour des receveurs jeunes a conduit à introduire un critère d'appariement en âge entre donneur et receveur. Dans un contexte de gestion d'une ressource rare, il est apparu peu efficace d'attribuer un greffon ayant une durée de vie fonctionnelle prévisible importante à un receveur dont la durée de vie prévisible est limitée.

Il n'est donc plus pertinent de déterminer le choix d'un receveur sur la base du seul critère immunologique.



Ces constats ont conduit à la conception d'un score d'attribution des greffons rénaux qui tient compte simultanément de critères d'équité et d'efficacité. Ce score a été institué progressivement dans les différentes ZIPR entre avril 2004 et mai 2007.

- Les critères d'équité sont : l'ancienneté d'inscription sur la liste d'attente (*infra V-B*), et la difficulté prévisible d'accès à la greffe mesurée par le nombre de donneurs compatibles potentiels. Les donneurs compatibles potentiels correspondent aux donneurs de même groupe sanguin et présentant au plus trois incompatibilités HLA avec le receveur, prélevés au cours des 5 dernières années dans la région d'inscription du receveur et dont au moins un rein a été greffé. La proposition de greffons compatibles est rare pour un tel patient immunologiquement défavorisé et ces points permettent alors de lui attribuer préférentiellement le greffon « exceptionnellement » compatible lorsqu'il se présente.

- Les critères d'efficacité sont : un faible nombre d'incompatibilités HLA entre donneur et receveur, un faible différentiel d'âge entre donneur et receveur et une faible distance entre le lieu de prélèvement et de greffe. Ainsi, plus le nombre d'incompatibilités HLA est élevé ou plus la différence d'âge est importante et moins le receveur reçoit de points au score.

Ce système permet d'éviter l'allocation de greffons immunologiquement peu compatibles ou de différentiel d'âge trop important tout en tenant compte des contraintes logistiques et donc du temps d'ischémie froide.

Le score Rein est la somme d'un ensemble de composantes calculé par Cristal en cas de prélèvement d'un donneur pour chaque receveur en liste d'attente nationale. Le classement des receveurs potentiels déterminera l'ordre des propositions.

Chaque composante permet d'attribuer un certain nombre de points à chaque receveur et le total de ces points constitue la valeur du score Rein.

Le score Rein est égal à la somme des points attribués en fonction de :

- la durée d'attente (depuis l'inscription sur la liste) ;
- + la durée de dialyse (depuis la date de mise en dialyse), introduite en 2009 ;
- + la différence d'âge entre donneur et receveur ;
- + le nombre d'incompatibilité HLA ;
- + la difficulté d'accès à la greffe (pour les patients avec des difficultés immunologiques en cas de donneur compatible).

Si les composantes du score Rein ne changent pas, le poids donné à chacune varie d'une ZIPR à l'autre, selon les caractéristiques épidémiologiques de la ZIPR concernée et après concertation des responsables médicaux et chirurgicaux des équipes de greffe et de l'Agence de la biomédecine.

Un état des lieux du score Rein, réalisé en 2009-2010 dans chacune des sept zones de prélèvement et de

répartition des greffons, a montré sa pertinence. En matière d'équité, la comparaison des différents indicateurs avant et après la mise en place du score a révélé une augmentation du taux d'accès à la greffe pour les patients dits « long attendeurs » (durée d'attente de 1 à 4 ans et supérieure ou égale à 5 ans) et pour ceux estimés difficiles à greffer sur les critères immunologiques. En matière d'efficience, l'appariement à l'âge est très nettement amélioré, tandis que l'appariement HLA est globalement d'un moins bon niveau, mais sans risque de greffes mal appariées, tous ces résultats ayant été obtenus sans augmentation des délais d'ischémie froide.

Actuellement, un peu plus de 40 % des reins (42,8 % en 2009) sont alloués au score local, un tiers (33,3 % en 2009) au score régional et un peu moins d'un quart (23,8 % en 2009) sont représentés par les priorités.

Mais la comparaison des délais médians d'attente d'une ZIPR à l'autre a révélé des écarts très importants, en particulier pour les groupes sanguins O et B :

- groupe B : de 15,3 à 33,6 mois pour 6 ZIPR et 69,8 mois pour la ZIPR Île-de-France
- groupe O : de 15,2 à 29,5 mois pour 6 ZIPR et 45 mois pour la ZIPR Île-de-France

Ces différences s'expliquent principalement par des différences importantes de taux d'inscription sur liste d'attente (80,8 pour mille habitants en Île-de-France pour une moyenne nationale de 58,4 pour mille habitants en 2009) et de décalage plus important entre l'activité de prélèvement et l'activité de greffe pour les régions avec une forte activité d'inscription (cf. *infra V-C*). Une réflexion est en cours pour mutualiser à l'échelon national le second greffon rénal pour les receveurs de groupe B par un score privilégiant les longs attendeurs, sous condition d'un appariement en âge et HLA satisfaisant.

## V. Des chantiers en cours et des questions ouvertes

### V-A) Répartition des greffons et démocratie sanitaire

La loi du 4 mars 2002 *relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé*, a garanti des droits aux personnes malades, à la fois au plan individuel (renforcement du droit à l'information, du droit au refus de traitement, accès direct au dossier médical, choix d'une personne de confiance, etc.) et au plan collectif, en instaurant la participation des usagers dans les instances de santé.

En ce qui concerne la répartition des greffons, des représentants des associations de patients siègent au conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine, dont le rôle se limite cependant à se prononcer sur les règles communes. Mais les conditions de leur



application « sur le terrain » sont décidées dans le cadre de groupes de travail réunissant exclusivement des professionnels de la greffe et des experts de l'Agence de la biomédecine. Leur rôle est primordial puisqu'ils sont, par exemple, amenés à décider du poids respectif qui sera donné aux différents critères d'équité (par exemple, la durée d'attente) et d'efficacité (par exemple, la compatibilité) ou à arbitrer sur le degré de mutualisation territoriale des greffons.

Dans un contexte où les disparités géographiques pour l'accès au greffon rénal restent considérables (les médianes d'attente sont de 5,8 à 51 mois pour une médiane nationale à 18,9 mois) et vont en s'accroissant, il semble nécessaire que la démocratie sanitaire puisse s'appliquer pleinement. Des représentants des patients concernés par la greffe pourraient ainsi utilement être associés à toutes les étapes de détermination des critères d'attribution des greffons. Au-delà des compétences spécifiques qu'ils apporteraient (le savoir expérientiel notamment), leur implication contribuerait à la transparence des débats, qui est essentielle pour des expertises aussi sensibles.

## **V-B) Le critère de durée d'inscription en liste d'attente est-il juste ?**

### **Exemple des greffes rénale et hépatique.**

Pour la **greffe rénale**, le critère d'ancienneté d'inscription n'est pas synonyme d'ancienneté en dialyse pour les patients entrés tardivement dans la filière de la greffe et il serait plus juste de considérer la durée d'attente à partir du début de la maladie (date de la prise en charge en dialyse). De fait, la première des inégalités est sans doute celle de l'**accès aux listes d'attente** qui précède l'inégalité d'accès aux organes. En France, nombre de patients de moins de 60 ans ne sont pas encore inscrits sur une liste d'attente de greffe après 18 mois de dialyse. L'attente d'un organe, une fois le patient inscrit sur la liste d'attente, est ainsi souvent précédée d'une attente liée à la précocité ou non de son inscription.

Le conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine a récemment plaidé pour une amélioration de l'**information reçue par les patients** atteints d'insuffisance rénale. La mise en place d'une consultation obligatoire et systématique auprès d'une équipe de greffe, pour tout patient démarrant une méthode de suppléance rénale a ainsi été proposée<sup>16</sup>. Une triple information donnée lors de la préparation à la dialyse (sur les différents types de dialyse, sur la greffe à partir d'un donneur vivant et sur la greffe à partir d'un donneur décédé) devrait aider le patient à choisir la stratégie la plus adaptée à son état, à défaut de pouvoir bénéficier immédiatement d'une greffe. L'ancienneté sur la liste d'attente deviendrait un critère plus équitable.

D'autre part, la durée de dialyse a été intégrée dans le score Rein en 2009. Le critère de durée d'attente tient désormais compte du temps passé en dialyse en

complément de la durée d'attente sur liste. Le poids respectif accordé à la durée de dialyse et sur liste d'attente peut varier d'une région à l'autre.

La question de l'inscription et de sa date reste fondamentale. En toute équité, l'action qui a été menée sur le score doit donc maintenant être complémentaire d'une harmonisation des pratiques d'inscription en amont.

La même réflexion sur la question de l'inscription en attente est menée dans le champ de la **greffe hépatique**. L'harmonisation est un enjeu important et doit passer par l'élaboration d'un consensus sur les indications et les contre-indications de la greffe hépatique par les sociétés savantes. Il s'agit d'identifier le meilleur traitement pour un patient donné en prenant en compte le différentiel entre la quantité et la qualité de survie de ce patient sans la greffe et celles obtenues après la greffe. Dans ce contexte de ressource rare (le greffon) et de morbi-mortalité à la phase initiale de la greffe (taux d'échec de 10 % à 3 mois post-greffe), il est souhaitable d'éviter les greffes « compassionnelles » avec une survie post-greffe médiocre et peu différente, voire inférieure, à celle attendue sans la greffe. De la même façon, il est aussi souhaitable d'éviter les greffes « perfectionnistes » où la durée et la qualité de vie attendues sont relativement importantes mais finalement peu modifiées par la greffe du fait du sur-risque per et post opératoire et du pronostic peu inquiétant à moyen terme de la maladie initiale. Ainsi, une importante réflexion est en cours à l'échelon international - pour une mise en œuvre imminente aux États-Unis - sur l'introduction du « bénéfice individuel » dans les critères déterminant l'allocation des greffons hépatiques comme cela se fait déjà pour les greffons cardiaques (cf. *infra* V-E). Ce critère apparaît plus équitable et efficient que la durée d'inscription en liste d'attente.

## **V-C) Le rôle du critère géographique : comment concilier efficacité et équité dans les greffes ? Exemple de la greffe rénale.**

Pour la **greffe rénale**, à l'échelon national, des différences importantes entre les médianes d'attente sont de 5,8 à 51 mois pour une médiane nationale à 18,9 mois<sup>17</sup>. La région Ile-de-France manifeste le plus grand déséquilibre entre la demande et les possibilités de greffe : les médianes d'attente oscillent entre 29 et 51 mois selon l'équipe francilienne d'inscription.

En raison de l'efficacité, c'est-à-dire de l'attribution selon un critère de proximité (un des reins est proposé en local, le second en interrégional, hors priorité) ces différences s'expliquent par la performance de la région



16. Conseil d'orientation de l'Agence de la biomédecine : *La greffe rénale à partir de donneurs vivants*, Délibération N° 2010-CO-45, disponible sur <http://www.agence-biomedecine.fr>

17. Ce même type d'inhomogénéité est noté également pour les greffes hépatiques, avec des temps d'attente allant de 1,9 à 7,6 mois pour une médiane nationale à 3,8 mois.

donnée en termes d'activité de recensement et de prélèvement des donneurs décédés. La publication dans le rapport annuel de l'Agence de la biomédecine des taux de prélèvements et de greffes par région rend compte de ces inégalités géographiques. Il est à noter que certaines inter-régions comportent des disparités épidémiologiques d'âge et de morbidité par rapport à la moyenne nationale (par exemple, un pourcentage de seniors plus élevé en Provence-Alpes-Côte d'Azur).

Il reste que le critère géographique d'attribution, malgré ses effets négatifs, n'a à ce jour pas pu être invalidé. Pour l'efficacité, il n'est pas judicieux qu'une région où l'activité de prélèvement est importante devienne le « fournisseur » de reins d'autres régions. Les équipes médicales pourraient nourrir le sentiment qu'elles sont dépossédées des organes qu'elles ont prélevés. L'argument de leur motivation par le maintien sur place d'un des deux reins prélevés est souvent avancé. La « mutualisation » des organes – par exemple, dans l'attribution interrégionale ou nationale du second rein – ne peut être poursuivie que si elle ne s'accompagne pas d'une diminution du nombre de prélèvements.

Les différences géographiques en recensement et prélèvement des donneurs décédés peuvent se combiner de façon paradoxale et injuste avec l'hétérogénéité géographique des taux d'inscription en liste d'attente. Ainsi une région ayant un taux de prélèvement au-dessus de la moyenne nationale mais une faible activité d'inscription aura des indicateurs d'accès à la greffe faussement rassurants, puisque l'inégalité d'accès à la greffe se situe alors en amont (à cause d'une difficulté d'accès à la liste d'attente).

Plusieurs pistes de réflexion s'ouvrent ici.

On peut aborder ces disparités géographiques en termes de politique sanitaire à l'échelon régional. Le coût des dialyses a fortement augmenté ces dernières années et se chiffre désormais en milliards d'euros. Il représente l'un des risques économiques majeurs de la politique de santé. Les Agences régionales de santé (ARS), créées par la loi du 21 juillet 2009, sont chargées, dans le cadre d'instructions nationales relatives à la gestion du risque, d'optimiser la planification sanitaire en retenant des modes de dialyse moins onéreux et en réfléchissant au développement de la greffe. Cette option, régulièrement évoquée, entre dans les compétences du Comité national de pilotage des ARS et de celui de la Haute autorité de santé (HAS), chargés d'élaborer des recommandations destinées aux professionnels afin de privilégier la greffe. Les sociétés savantes et les associations de patients pourraient être associées à une telle démarche pour promouvoir la solidarité et la réciprocité entre les régions.

Une autre voie consiste, face à cette répartition inéquitable des greffons sur le territoire, à se poser la question du devoir d'information auprès des patients sur les disparités de durée d'attente entre centres de

transplantation. À l'heure actuelle, les durées médianes d'attente par équipe sont publiées et accessibles dans le rapport annuel de l'Agence de la biomédecine. Cependant, ce rapport est conçu à destination des professionnels et reste encore difficile d'accès pour les patients.

Dès lors, seule une minorité d'entre eux, mieux éclairés ou mieux entourés, sont à même d'en prendre connaissance et de faire le choix d'une inscription dans un centre parfois très éloigné de leur lieu de résidence, mais qui leur permettra d'espérer une greffe beaucoup plus rapide. Une médecine à plusieurs vitesses risquerait de s'installer ainsi peu à peu si l'on n'y prend pas garde. Les patients moins bien informés ou conseillés subiraient une sorte de double peine : non seulement ils attendraient plus longtemps, au détriment de leur santé et du succès attendu de la greffe à venir, mais ils risqueraient de recevoir finalement un greffon de moins bonne qualité. En effet, les équipes des régions à faibles durées d'attente sont beaucoup plus exigeantes sur la qualité des reins qu'elles greffent et n'hésitent pas à récuser les « moins bons » d'entre eux, qui sont ensuite proposés à l'échelon national et acceptés par les équipes de régions à longues durées d'attente.

Par conséquent, face à la difficulté de réguler de façon égalitaire l'offre de greffons sur le territoire, certains s'interrogent : ne devrait-on pas imaginer un nouveau processus d'attribution des greffons en instaurant une régulation par la demande ? La généralisation de l'information des patients sur les différences de durée d'attente et la possibilité reconnue d'une inscription auprès de l'équipe de leur choix pourrait, à l'extrême, constituer une réponse possible à cette situation d'inéquité. Que penser de cette hypothèse ?

#### **V-D) « Attribution locale » isochrone et gravitaire versus « sanctuarisation ». Exemple de la greffe hépatique.**

L'échelon local associe, pour chaque type d'organe, une (ou plusieurs) équipe(s) médico-chirurgicale(s) de greffe autorisée(s) à un (ou plusieurs) centre(s) de prélèvement autorisé(s). Au sein d'une ZIPR, les réseaux sont de dimension et d'activité hétérogènes, définis selon des modalités validées par l'Agence de la biomédecine.

Un état des lieux de la priorité locale en **greffe hépatique**, réalisé fin 2009, a révélé des différences importantes dans le recours au greffon local dans l'activité de greffe (de 4 à 85 % de l'activité de greffe selon les équipes). Seuls les greffons prélevés dans la partie nord-ouest de l'hexagone étaient attribués de façon large via le score Foie. Ce sujet sensible a été abordé à plusieurs reprises au sein du groupe de travail des professionnels de la greffe hépatique, mais la sérénité du débat se heurtait régulièrement à une inquiétude légitime de baisse d'activité pour certaines équipes et à la difficulté d'identifier le bon indicateur pour un accès « équitable ». L'harmonisation de l'accès au greffon local



implique de s'amender des contraintes arbitraires des découpages territoriaux et de parvenir à un compromis entre la décision médicale (l'urgence à être greffé) et les logiques organisationnelles des équipes de greffe de foie, notamment dans ses déterminants géographiques.

La **disparition de la priorité locale** stricte a été actée début 2011 au profit d'un modèle dit « isochrone », tenant compte des distances horaires et non kilométriques entre centre de prélèvement et centre de greffe, et « gravitaire », tenant compte de la gravité du patient (cf. *supra* IV-B). Ainsi plus la gravité d'un patient est sévère, plus son « aire géographique d'influence » pour la proposition de greffons sera large. À l'inverse, en cas de prélèvement et d'absence de patient avec un score jugé suffisamment élevé sur la liste locale, un greffon sera proposé à un patient plus sévère inscrit auprès d'un centre de greffe plus éloigné. Le facteur « local » reste important mais il est contrebalancé par la gravité. L'attribution locale n'est pas une « sanctuarisation ».

Cependant, la disparition de la priorité locale pose le problème des politiques d'inscription des patients en liste d'attente car l'activité d'une équipe est alors contrainte non par l'activité locale et régionale de prélèvement mais par sa capacité à inscrire en liste d'attente le plus grand nombre de patients, en particulier graves (voire trop graves), au détriment des résultats de la greffe. Ainsi, depuis 2007, il y a une accélération du taux d'inscription en liste d'attente de greffe hépatique de 17 % sur la France, critique surtout en Ile de France (+ 48 % en 3 ans et + 70 % en 10 ans). Parallèlement, l'inscription des malades âgés de 65 ans et plus a été multipliée par quatre en dix ans. Un consensus des professionnels pour l'homogénéisation des indications et des critères médicaux d'inscription est nécessaire pour limiter les inégalités d'accès à la liste d'attente et à la greffe.

#### **V-E) « Bénéfice individuel » versus « super-urgence ». Exemple de la greffe cardiaque.**

Les modalités actuelles d'attribution des greffons thoraciques prévoient une allocation équipe selon l'échelon géographique successif local, régional puis national. Cependant, pour la **greffe cardiaque**, la répartition des greffons se fait majoritairement par le biais de la priorité super-urgence (53 % des greffes réalisées en 2009 et 46 % en 2010).

Il en découle deux conséquences :

- Les résultats de la greffe se sont détériorés depuis 15 ans : survie des patients à un an de 71,6 % pour la période 2005-2009 contre 77,4 % pour la période 2000-2004. Il y a un vieillissement des donneurs prélevés mais, inversement, une amélioration des techniques de chirurgie, de réanimation post-opératoire et de prévention du rejet. Une analyse de cette baisse des résultats est en cours mais il est sûr que l'état de santé des patients au moment de la greffe s'est nettement

aggravé puisque c'est la condition pour l'obtention de la priorité super-urgence.

- Il faut attendre une dégradation sévère de l'état de santé pour espérer l'accès à la greffe via la priorité nationale super-urgence de 48h. Celle-ci n'est renouvelable qu'une fois tandis qu'augmente le risque de complications et de décès post-greffe par défaillance d'un ou plusieurs organes secondaire à l'insuffisance cardiaque évoluée.

Pendant très longtemps, l'équité consistait dans un taux d'accès à la greffe comparable d'un centre à l'autre ou d'une région à l'autre. Mais cet indicateur n'est pas le meilleur, en particulier pour les greffes d'organes vitaux, car le pronostic vital des patients inscrits n'est pas similaire d'une liste à l'autre et dépend des politiques d'inscription des équipes de greffe (gravité et type de maladie initiale). Un indicateur comme celui du risque de décès ou de sortie de liste pour aggravation de la maladie initiale est probablement plus juste, traduisant une chance comparable de survie grâce à la greffe pour tous les patients inscrits. Un équilibre approprié de l'équité et de l'efficacité consisterait à trouver un compromis entre la greffe « **juste à temps** », estimée sur le risque de décès ou de sortie de liste, et la **maximisation des résultats post-greffe**.

Maximiser les résultats de la greffe est essentiel pour offrir le plus grand nombre d'années de vie post-greffe, diminuer le nombre d'échecs et, éventuellement, de nouveaux inscrits sur la liste pour retransplantation.

Par la « greffe juste à temps » il s'agit d'éviter les greffes « perfectionnistes », pour des patients dont l'état de santé avant greffe est peu altéré et l'espérance de vie inchangée par la greffe, et d'éviter les greffes « prématurées » comme cela a été observé en greffe hépatique avec un risque de décès post-greffe supérieur à celui de décéder en liste d'attente, du fait de l'absence de gravité de la maladie hépatique sous jacente. Il s'agit également d'éviter les greffes « compassionnelles » pour les patients dont l'état de santé pré-greffe est très altéré et dont l'espérance de vie est globalement inchangée par la greffe. Il faut donc identifier les patients qui profiteront le plus de la greffe en utilisant un modèle **prédictif de survie en liste d'attente** et un modèle **prédictif de survie après greffe**.

Le principe du « **bénéfice individuel** » consiste à combiner les deux modèles prédictifs pour chaque patient et à identifier ceux qui ont un risque immédiat important de décès en liste d'attente mais des chances de survie post-greffe jugées suffisantes. Si l'on sait assez bien déterminer le risque d'échec en liste d'attente et la survie post-greffe, il reste encore à déterminer le seuil de succès post-greffe estimé « suffisant » et s'il faut y associer des éléments complémentaires tels que la qualité de vie. D'autre part, un écueil important pour l'estimation du bénéfice individuel est la qualité du recueil des données relatives au calcul du risque d'échec pré- et post-greffe et la qualité de résolution de ces variables.



Le choix d'un modèle d'allocation des greffons selon le bénéficiaire individuel est sur le point d'être mis en place aux États-Unis en greffe hépatique et rénale mais son évaluation sera à pondérer par le fait qu'il n'y a pas ou peu de mutualisation des greffons à l'échelon du pays comme à l'échelon des États.

Ce modèle du « bénéficiaire individuel » répond aux exigences d'équité et d'efficacité rappelées dans l'arrêté de novembre 1996 relatif à la répartition et l'attribution des greffons et permettrait de s'amender des différences dans les politiques d'inscription des équipes de greffe.

## Conclusion

En France, la répartition et l'attribution des greffons sont sous la responsabilité de l'Agence de la biomédecine, garante de l'application correcte des règles d'un système d'allocation national, transparent et évaluable. Ces règles doivent être équitables, publiques et évaluable tant pour toutes les personnes directement concernées, patients et professionnels impliqués dans la greffe d'organes, que pour toute la population, dont la confiance et l'adhésion au principe du consentement au don d'organes après la mort sont essentielles.

La logique retenue pour l'allocation des greffons combine une attention à l'équité d'accès aux greffons pour chaque patient et à l'efficacité attendue de la greffe pour tous les patients. Actuellement, l'équilibre de ces deux principes de justice conduit à promouvoir une allocation centrée sur le patient, par le biais d'un score comme, par exemple le score Foie ou le score Rein, et non plus simplement, comme auparavant, sur une équipe, à partir de critères reconnus par tous.

Les règles de répartition et d'attribution des greffons, ainsi que leurs procédures d'application, sont régulièrement modifiées. En effet, les conséquences des règles de répartition « sur la durée d'attente des malades et les résultats des greffes »<sup>18</sup> doivent faire l'objet d'une évaluation régulière, en identifiant leurs biais de sélection et effets indésirables, pour « permettre leur amélioration au fur et à mesure des progrès techniques »<sup>19</sup>. Cette évaluation et les ajustements éventuels des règles et de leur application sont sous la responsabilité de l'Agence de la biomédecine, selon des procédures définies. L'Agence fournit périodiquement de nombreuses informations dans son rapport annuel et dans ses rapports régionaux. Tout changement d'un système de répartition ne peut bénéficier à tous les patients d'une liste d'attente. En fonction des logiques retenues, un système de scores aura tendance à favoriser soit l'équité soit l'utilité de la greffe. En termes de santé publique, il convient donc d'avancer pas à pas, de manière consensuelle, avec l'accord des professionnels de santé et des associations de patients, en ayant fait précéder toute décision

de modification ou d'amendement des règles de répartition, ou de leurs procédures d'application, d'études théoriques basées sur l'utilisation de nouveaux outils de simulation informatique qui permettent d'anticiper autant que possible d'éventuels effets non prévus. Ces éléments de simulation permettent également de tester l'intérêt et l'impact de nouveaux concepts comme celui du « bénéficiaire individuel » de la greffe. Ainsi, les questions de justice semblent trouver des réponses appropriées tout en restant ouvertes et soumises au travail de réflexion de tous, comme c'est le cas, par exemple, pour la valeur du critère de durée d'inscription en liste d'attente, les effets d'inéquité du facteur géographique, par ailleurs efficient, ou pour les ajustements de l'attribution « locale ».

Enfin, si la lutte contre les inégalités d'accès à la greffe est un combat de tous les instants, l'amélioration de la transparence et de l'objectivité des systèmes d'allocation des organes étant un impératif éthique majeur, la préoccupation de la justice pour ces patients graves doit s'étendre à l'amont de la greffe. L'amélioration des conditions d'accès à ces soins spécialisés nécessite une expertise des déterminants médicaux des patients mais également une meilleure connaissance des facteurs culturels et socio-économiques sous-jacents. Ces derniers ne sont pas spécifiques au domaine de la greffe, mais pèsent d'un poids particulier quand on sait le bénéfice de l'information, de la prévention, du dépistage et de la prise en charge précoce de ces défaillances particulières d'organes qui peuvent conduire jusqu'à la nécessité d'une greffe.

## Annexe 1

Commission de consultation publique, présidée par M. Jean Michaud, conseiller à la cour de cassation. La lettre de mission du président résume bien le problème des règles de répartition tel qu'il se pose encore aujourd'hui :

« Dans un contexte de manque de greffons, qui sont en nombre insuffisant pour répondre à l'attente des patients, la question des règles de répartition et d'attribution des greffons est tout à fait centrale car elle comporte des enjeux multiples, techniques, logistiques, médicaux, éthiques et de justice.

Au-delà de leur impact sur l'organisation même du prélèvement et de la greffe, ces règles peuvent influencer sur l'attitude des familles et des personnels hospitaliers lors du recueil du consentement au prélèvement des éléments du corps humain en vue de greffe.

Il m'est apparu nécessaire de porter la question sur la

18. Arrêté 6 novembre 1996

19. Idem



*place publique afin que les modifications éventuelles ultérieures des règles de répartition et d'attribution des greffons résultent d'une large consultation, naturellement des équipes médicales concernées, mais aussi de représentants de malades greffés ou en attente de greffe, des différents professionnels de santé et de toute personne souhaitant s'exprimer sur la question... »*

## **I Annexe 2**

Liste des arrêtés de modification des règles de répartition et d'attribution des greffons prélevés sur personne décédée.

- Arrête du 6 novembre 1995
- Arrêté du 6 novembre 1996
- Arrêté du 30 novembre 2002
- Arrêté du 23 janvier 2003
- Arrêté du 2 juin 2004
- Arrêté du 2 aout 2005
- Arrêté du 24 aout 2006
- Arrêté du 29 juin 2007
- Arrêté du 26 février 2008
- Arrêté du 6 mars 2009



## 3.3

# LE COMITÉ MÉDICAL ET SCIENTIFIQUE ET LES GROUPES DE TRAVAIL

Pour l'accomplissement de sa mission d'expertise, l'Agence de la biomédecine est assistée par un comité médical et scientifique et par des groupes d'experts nommés par la directrice générale qui détermine l'étendue et la durée de leur mission (art. R1418-21 du CSP).

**Le comité médical et scientifique (CMS)** assure auprès de la directrice générale un rôle de conseil et de proposition. Le conseil d'orientation s'appuie également sur les délibérations de ce comité dès lors qu'une expertise médicale lui est nécessaire.

Le CMS réunit des professionnels, tous experts médicaux et scientifiques représentatifs de l'ensemble des sociétés savantes du prélèvement et de la greffe d'une part et de la procréation, l'embryologie et la génétique humaines d'autre part, nommés par la directrice générale de l'Agence de la biomédecine. Le CMS a été renouvelé le 26 janvier 2009. Le professeur Jean-Paul Vernant et le professeur Jean-François Guérin en sont respectivement président et vice-président, chacun étant spécialiste dans l'un des deux grands domaines d'activité de l'Agence. Le CMS a été renouvelé le 6 mars 2012. Le nouveau CMS est présidé par le professeur Jacques Belghiti.

Le CMS centre sa réflexion sur les questions stratégiques médicales et scientifiques transversales. En outre, sur saisine de la directrice générale, il traite toute question de nature médicale et scientifique importante qui nécessite la validation d'une instance où sont regroupées toutes les compétences scientifiques (par exemple la modification de l'arrêté sur les règles de répartition des organes) et peut arbitrer les désaccords éventuels au sein des groupes de travail. Le CMS évalue les projets soumis à l'Agence dans le cadre des appels d'offres « greffe » et « AMP et diagnostic », les projets soumis ayant été préalablement analysés par deux experts dont l'un est, dans la mesure du possible, membre du CMS. Il consacre le reste de son temps à des débats thématiques et à la restitution des travaux des groupes de travail : son rôle est alors de stimuler ces groupes en lançant des pistes de réflexion et de travail.

Pour valider son action et ses décisions dans des champs plus spécifiques, l'Agence de la biomédecine a constitué, par décisions de la directrice générale, des **instances dédiées**.

**Le collège d'expert « recherches sur l'embryon humain et les cellules souches embryonnaires humaines »** a pour fonction principale d'évaluer scientifiquement les demandes d'autorisation concernant ces recherches. Il examine également les rapports d'activité annuels des équipes autorisées et remplit une fonction de veille scientifique dans ce domaine. Composé de chercheurs, il a été renouvelé en 2008 (sa composition est donnée en annexe).

**Le conseil scientifique du réseau épidémiologie et information en néphrologie (REIN)** est consulté sur les orientations de la politique scientifique du REIN et sur la valorisation des données recueillies sur la filière insuffisance rénale terminale pour la recherche épidémiologique et la santé publique. Il est composé de représentants de toutes les sociétés savantes impliquées dans le traitement de l'insuffisance rénale et de représentants des néphrologues-coordonateurs régionaux et des épidémiologistes des relais régionaux.

**Le comité de pilotage du réseau français de sang placentaire (RFSP)** a pour mission d'assister l'Agence dans le développement du RFSP et de l'aider dans la réalisation de ses missions. L'ensemble des professionnels y sont représentés : outre la direction médicale et scientifique et la direction du registre FGM de l'Agence, chaque banque de sang placentaire et chaque maternité travaillant avec les banques, les sociétés savantes impliquées dans le prélèvement ou la greffe de sang placentaire, le registre Eurocord et la direction médicale et scientifique de l'EFS.

**La commission de certification des coordinations hospitalières** rend des avis sur les dossiers de certification des coordinations hospitalières de prélèvement d'organes et de tissus. Elle comprend, outre des membres de l'Agence et des coordinations, des représentants de l'Association française des coordonnateurs hospitaliers et des représentants des sociétés savantes de médecine d'urgence, de réanimation et d'anesthésie.

**Le collège d'experts pour l'examen de dossiers de demandes d'agrèments** déposés par les praticiens est consulté lorsque les dossiers justifient un examen particulier au vu des critères d'appréciation, de formation et d'expérience ou lorsque la demande est présentée par une personnalité scientifique (autorisation à titre exceptionnel).



## Groupes de travail, collèges d'experts et collaboration avec les sociétés savantes

L'Agence appuie au quotidien son expertise médicale et scientifique sur les professionnels de santé qu'elle sollicite dans les nombreux groupes de travail qu'elle anime. En effet, partageant le même objectif d'amélioration de la prise en charge des patients et de la qualité des soins, l'Agence s'attache à construire avec eux l'ensemble des dispositifs qui concourent à définir, améliorer, encadrer et réglementer les pratiques, l'accès aux activités médicales qui relèvent du domaine de compétence de l'Agence et la prise en charge des patients.

Une vingtaine de **groupes de travail**, qui constituent en tant que de besoin des sous-groupes thématiques, se réunissent donc régulièrement à l'Agence de la biomédecine pour participer à l'ensemble de son action, de l'élaboration de la stratégie au suivi des activités en passant par la rédaction des règles de bonnes pratiques, la mise au point des référentiels d'audit de la qualité et d'auto-évaluation, la définition des procédures de vigilance et de sécurité, la conception des formations, les évolutions et ajustements des règles de répartition des greffons...

En parallèle, toutes les décisions médicales individuelles, comme l'inscription d'un malade dans une catégorie prioritaire de la liste d'attente d'un organe ou les dérogations de donneurs vivants à sérologie positive s'appuient sur les avis des **collèges d'experts** constitués auprès de l'Agence de la biomédecine : Greffe hépatique / Greffe rénale et pancréatique / Greffe cardio-pulmonaire / Dérogations pour les donneurs de cellules souches hématopoïétiques porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite C / Dérogations pour les donneurs vivants d'organes porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite B ou C / Suivi des greffes dérogatoires.

L'Agence de la biomédecine s'attache à impliquer les professionnels dans ses travaux et décisions au travers des **sociétés savantes** constituées, représentatives de l'ensemble de leurs adhérents.

Si l'on comptabilise l'ensemble des experts contribuant aux travaux de ces différents groupes, ceux qui effectuent des missions pour l'Agence et les membres des comités « donneur vivant », ce sont **plus de mille experts** qui lui apportent leur concours.

En application de la charte de déontologie de l'expertise de l'Agence de la biomédecine, ils doivent tous renseigner et mettre à jour annuellement une déclaration d'intérêts. Depuis le 1<sup>er</sup> septembre 2011, aucun expert ne peut participer à une réunion pilotée par l'Agence s'il n'a pas renseigné sa déclaration.

### Le mot du président du comité médical et scientifique, le professeur Jean-Paul Vernant

« Les délibérations du CMS, menées à partir des propositions faites par les groupes d'experts avec l'aide de la direction médicale et scientifique de l'Agence de la biomédecine, ont contribué à valider les décisions et actions du conseil d'orientation et de la directrice générale. Le CMS a en outre été un lieu de propositions.

Comme tous les ans, les membres du CMS, choisis pour leur compétence dans leur domaine et membres éminents de sociétés savantes, ont participé à des groupes de travail, à des comités de pilotage ou à des collèges d'experts réunis par l'Agence de la biomédecine. Cela a été le garant du sérieux et de la qualité des délibérations menées au sein de notre comité. Le CMS a été renouvelé au début de l'année 2012 et élargi pour accueillir plus de membres. »





En cas de désaccord entre l'Assemblée nationale et le Sénat, une commission composée à parts égales de députés et de sénateurs (**Commission mixte paritaire**) se prononce sur les articles faisant encore l'objet de discussions. Le processus de révision de cette loi du 6 août 2004 a abouti à un vote définitif de la loi par le Parlement la semaine du 20 juin 2011. Promulguée le 7 juillet 2011, la loi n°2011-814 du 7 juillet 2011 est parue au **Journal officiel** du 8 juillet. Tous les textes législatifs et réglementaires de la République française sont publiés dans le Journal officiel.

---

# 04.

---

# L'ACCOMPAGNEMENT

---

- Les systèmes d'information
- La politique des ressources humaines
- Le bilan financier et la performance

## 4.1

# LES SYSTÈMES D'INFORMATION

L'Agence de la biomédecine met en œuvre un système d'information au service de ses différents métiers, tant à des fins opérationnelles (gestion des listes d'attente, de la régulation et la répartition des greffons, du registre des refus, du registre des donneurs volontaires de moelle osseuse...) qu'à des fins d'analyse et d'évaluation. Soumis en permanence à des demandes d'adaptation en raison de l'évolution des pratiques médicales ou des missions de l'Agence, il est aussi extrêmement sensible au regard des enjeux vitaux pour les patients en attente : fiabilité 24 heures sur 24 (H24) dans les missions opérationnelles de la greffe, confidentialité des données, qualité des données recueillies et retours d'information vers les professionnels de santé qui en sont à la source.

L'Agence de la biomédecine doit donc se doter d'outils informatiques performants, adaptés à ses métiers et ses évolutions, au moindre coût, tout en garantissant la confidentialité des informations manipulées, la transparence des règles appliquées, la sécurité des accès et la pérennité.

### Le schéma directeur des systèmes d'information 2012-2016

L'Agence de la biomédecine construit et fait évoluer ses systèmes d'information selon les objectifs et les conditions de réalisation fixées dans ses schémas directeurs successifs. L'année 2011 est marquée par l'élaboration du **schéma directeur des systèmes d'information pour les années 2012-2016**, approuvé par le conseil d'administration le 29 novembre 2011.

La participation des utilisateurs pour définir ce nouveau schéma directeur a été particulièrement forte. Un questionnaire, par lequel chacun à l'Agence a pu donner son avis sur ce qui existe et exprimer ses besoins, a reçu un taux de réponse de 71 % et 70 personnes de l'Agence ont participé à 25 entretiens individuels et 40 réunions des 8 groupes de travail constitués. Les utilisateurs du système d'information externes à l'Agence y ont été associés pour la première fois : 71 % des 450 personnes sollicitées se sont exprimées.

Le schéma directeur privilégie les besoins fonctionnels incontournables et les besoins de consolidation du système d'information tout en prévoyant des marges de manœuvre pour renforcer le travail collaboratif afin de

gagner en productivité. Il met également l'accent sur la nécessité de définir et mettre en œuvre une organisation et des outils pour améliorer la gestion du cycle de vie des données afin de ne pas perdre la maîtrise de la qualité des données. Enfin, il préconise d'évoluer vers un pilotage par domaine fonctionnel du système d'information, compte tenu de son extension fonctionnelle et de sa complexité croissante.

Pour la première fois, le schéma directeur de l'Agence devra être réalisé à **moyens humains et financiers constants**.

Le schéma directeur sera ajusté régulièrement pour être mis en cohérence tant avec les contraintes externes et les nouveaux besoins des personnels de l'Agence qu'avec les moyens affectés et les projets effectivement menés à bien.

### Les réalisations 2011

Outre le maintien en conditions opérationnelles du système d'information, qui se mesure, pour les applications H24, par son taux de disponibilité (99,91 % en 2011), de nombreuses évolutions ont vu le jour.

**Cristal V3 « donneurs »** a été mis en service avec une ergonomie profondément remaniée et adaptée aux métiers des coordinations hospitalières et de la plateforme nationale de répartition des greffons.

Les évolutions des applications concernées par le démarrage d'une activité de prélèvement et greffe en **Nouvelle-Calédonie** (Cristal, Popp, Glac) ont été testées et finalisées.

**Cristal « receveurs »** a bénéficié d'améliorations notables de son ergonomie.

Une nouvelle application, **Cristal Green** (Gestion des Risques, des Événements indésirables et Effets indésirables), a été mise en service. C'est un outil de recueil, d'analyse et de suivi des événements indésirables au cours du prélèvement et de la greffe d'organes ainsi que du prélèvement de tissus.

Des **échanges de données informatisés (EDI)** entre le laboratoire **d'histocompatibilité** d'Île-de-France et l'Agence de la biomédecine ont été réalisés. Mis en service tout début 2012, ces EDI visent à minimiser les risques d'erreur dus aux ressaisies tout en permettant une fluidité des mises à jour. Ils devraient ensuite être étendus aux autres laboratoires enregistrant les



données d'histocompatibilité des malades en attente d'une greffe d'organe.

Les EDI avec le registre européen ELTR (*European Liver Transplant Registry*) ont été mis en service. Ils permettront de transférer à ce registre, à des fins épidémiologiques, les informations sur les greffes de foie détenues dans Cristal.

**L'alimentation de Diadem** en données de nouvelles régions participant au réseau épidémiologie et information en néphrologie (REIN) s'est poursuivie par l'intégration du Nord-Pas-de-Calais, de la Guyane, de la Martinique, la Guadeloupe et la Nouvelle Calédonie. Le travail préparatoire a été mené pour les régions Centre et Lorraine.

L'offre documentaire de l'**Infoservice Rein** s'est enrichie considérablement (incidence, prévalence...).

Le système d'information du registre France Greffe de Moelle (FGM) a fortement évolué :

- **Syrenad** qui permet d'interroger directement le « book » du *Bone Marrow Donors Worldwide (BMDW)* recensant tous les donneurs et unités de sang placentaires au niveau international ;
- préparation d'**EmdisCord**, version future d'Emdis, adaptée aux échanges d'informations sur les unités de sang placentaire (USP) internationales ;
- mise en service d'**Easymatch**, outil statistique d'aide à la recherche de donneurs en fonction de l'origine du patient qui permet également d'optimiser les coûts liés aux demandes de typage HLA ;
- développement de **BestCord**, outil d'aide à la sélection de la meilleure USP en fonction de critères (HLA, cellularité...);
- mise en service d'un outil aidant à fiabiliser les adresses des donneurs ayant déménagé (en lien avec la base de données des adresses de La Poste) ;
- mise en service de l'**Infoservice « greffe de moelle »** (IS GM) pour le registre FGM. La version suivante sera ouverte aux centres en 2012.

**Gaia**, application recensant les tentatives de fécondation *in vitro*, a été consolidée techniquement et des

outils facilitant le travail de contrôle de qualité des données ont été mis en service.

**AMP Vigie** a été significativement amélioré pour faciliter la déclaration en ligne, par les professionnels de l'AMP, d'évènements indésirables survenus au cours du processus de l'AMP.

Les applications **S&A** (référentiel des établissements, équipes, correspondants ainsi que leurs autorisations ou agréments) et **Agaar** (gestion des avis, agréments et autorisations) ont été auditées, ce qui a permis de dégager des axes prioritaires qui se traduiront par des évolutions dès 2012.

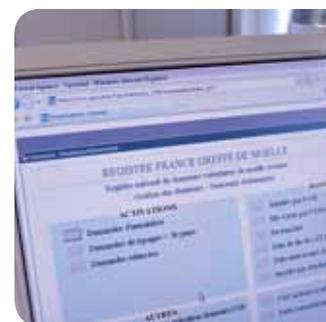
L'avant-projet de **gestion des déclarations d'intérêts** a été défini. L'application devrait voir le jour en 2012.

La **plate-forme technique** hébergeant les **infocentres** a été remplacée par un système récent et pérenne (Linux) et toutes les applications ont été adaptées aux nouvelles versions des explorateurs (Internet Explorer, Firefox entre autres).

Enfin, la **sécurité du système d'information** a été améliorée par :

- la mise en service du site de secours et le test de repli des utilisateurs de la plateforme nationale de répartition des greffons ;
- le chiffrement des ordinateurs portables (opération qui devrait se terminer en 2012) ;
- la séparation des réseaux accessibles par le personnel de l'Agence de ceux accessibles par des personnes extérieures (salles de formation, salles de réunion, salles pour prestataires) ;
- le remplacement du pare-feu.

Les chantiers en cours seront poursuivis en 2012 et les nouveaux chantiers prévus dans le schéma directeur 2012-2016 seront lancés, notamment la mise en place du don croisé et de la cohorte CKD-REIN, la refonte du registre Eurocord, la sécurisation renforcée de la plateforme de Syrenad, le projet de « dématérialisation », la migration vers la nouvelle suite bureautique et les études en vue de la consolidation du système d'information qui se fragilise en se complexifiant.



## 4.2

# LA POLITIQUE DE RESSOURCES HUMAINES

La direction des ressources humaines de l'Agence de la biomédecine a pour ambition de construire une politique de ressources humaines affirmée et pertinente pour ses quelque 300 agents. À cette fin, elle définit et met en œuvre, en collaboration étroite avec chacune des directions de l'Agence, un support et des prestations adaptés afin d'accompagner l'activité quotidienne des directions, de contribuer à leurs projets et de favoriser la vie et le développement des personnels au sein de l'Agence. Elle accompagne ainsi les transformations pour favoriser la compréhension, l'adhésion, la mobilisation et la pérennisation des projets de l'Agence.

De cette façon, elle contribue à la consolidation des missions de l'Agence de la biomédecine ainsi qu'à l'adaptation de son organisation et de son fonctionnement afin de mettre en œuvre le plus efficacement possible ses missions et les objectifs fixés par son contrat de performance 2007-2011.

En termes de recrutement et d'intégration des personnels, la réactivité et la qualité des processus doivent permettre d'anticiper et de répondre aux évolutions quantitative et qualitative des effectifs de l'Agence.

Accompagner les projets de chacune des directions et favoriser le développement professionnel des collaborateurs est un objectif majeur de la gestion prévisionnelle des emplois et des compétences. Celle-ci s'appuie d'une part sur un travail d'écoute et de collaboration étroite avec chacune des directions et d'autre part sur des outils de suivi des compétences et d'anticipation des besoins – notamment au travers des entretiens

annuels d'évaluation et des entretiens de carrière – et d'élaboration d'actions de formation spécifiques.

Le personnel et la direction attachent également une grande importance au développement de la communication interne au sein de l'Agence, dont le besoin est renforcé par le large spectre des missions de l'Agence et l'éclatement des services en région (services de régulation et d'appui) et sur le site du siège à Saint-Denis.

Le dialogue social est également entretenu avec les représentants du personnel, au travers des instances paritaires ou au quotidien, chaque fois que nécessaire. Enfin, l'Agence de la biomédecine contribue significativement au travail collaboratif du « réseau DRH » des agences sanitaires en pilotant les groupes « mobilité inter-agences » et « formation ».

### Le projet d'établissement

Le projet d'établissement de l'Agence de la biomédecine, débuté en juin 2007, doit donner à l'ensemble des directions et services une vision claire des enjeux et des actions à mener, stimuler le management et améliorer significativement les synergies dans l'exercice des fonctions de chacun. Il vient en accompagnement de la stratégie inscrite dans le contrat de performance et développe autour de cinq axes (encadré ci-dessous) les actions à engager et les modalités de leur mise en œuvre, avec leur traduction concrète dans de bonnes pratiques de comportements et modes de fonctionnement.



## LES 5 AXES DU PROJET D'ÉTABLISSEMENT DE L'AGENCE DE LA BIOMÉDECINE

### 1- Expliciter et diffuser notre vision stratégique

- 11- Approfondir la réflexion sur notre identité
- 12- Renforcer la dimension collective de notre réflexion stratégique
- 13- Mieux partager et décliner nos grandes orientations

### 2- Adapter notre organisation pour la rendre plus performante

- 21- Clarifier la répartition des missions et des responsabilités
- 22- Développer les relations de service entre unités
- 23- Faire évoluer l'organigramme dans un souci de lisibilité et d'efficacité

### 3- Développer une culture de management et des ressources humaines

- 31- Améliorer les pratiques de management dans l'ensemble de l'Agence
- 32- Renforcer et développer la gestion des ressources humaines

### 4- Améliorer notre fonctionnement pour mieux travailler ensemble

- 41- Améliorer notre efficacité collective
- 42- Développer la transversalité au sein de l'Agence
- 43- Développer notre management de l'information et des connaissances

### 5- Se donner les moyens de suivre et mesurer les progrès réalisés

- 51- Construire un tableau de bord du projet d'établissement
- 52- Élaborer et suivre des feuilles de routes par direction

Depuis 2007, de nombreuses actions ont été engagées sur chacun des axes, notamment le développement des entretiens annuels d'évaluation, l'organisation de séminaires de direction ou inter-directions ou encore l'harmonisation des fonctionnements des services de régulation et d'appui.

Le bilan du projet d'établissement établi en 2010 avait mis en évidence :

- le caractère structurant du projet d'établissement qui donne à chacun une vision claire des missions et des objectifs de l'Agence et de leur déclinaison dans les services, qui entraîne une adhésion massive à des valeurs fortes (éthique, respect, efficacité, solidarité) et qui a permis le développement d'un environnement de travail stimulant (écoute, initiative, confiance, soutien, épaulement) ;
- les progrès particuliers issus du projet d'établissement, notamment le développement d'une culture propre à l'Agence de la biomédecine, une meilleure information et plus de communication dans les services, une clarification du fonctionnement de l'Agence et de ses objectifs, une amélioration de l'efficacité et du fonctionnement global de l'Agence et une plus grande cohésion des équipes ;
- des points d'amélioration qui doivent guider la poursuite de ce projet, essentiellement axés sur les thèmes de la transversalité et du décloisonnement, de la gestion du temps et des priorités, du renforcement du management et d'une plus grande prise en compte du suivi des carrières des agents.

Ces conclusions ont suscité la construction d'actions phares en 2011, de quatre ordres :

**Management.** Compte tenu du rôle majeur des managers dans la déclinaison des missions de l'Agence de la biomédecine au sein de chaque service, dans la consolidation des organisations, dans la mise en œuvre des changements et dans l'accompagnement professionnel

des personnels, des actions structurantes pour le management ont été initiées. Une première réunion des managers a préfiguré en décembre 2011 l'institutionnalisation de cette forme de dialogue entre les managers et la direction. Des groupes de travail se sont également créés autour de la définition et de la description des responsabilités managériales et sur le thème de l'accompagnement et de la formation des managers.

**Analyse d'activité.** Dans une optique de renforcement de l'efficacité dès lors que de fortes contraintes pèsent désormais sur le budget et les effectifs de l'Agence de la biomédecine, il a été décidé de développer un programme d'analyse des activités. Il est destiné à optimiser les modes de fonctionnements et les procédures ainsi qu'à promouvoir le décloisonnement par la mutualisation des moyens et des personnels. Deux pôles de la direction générale médicale et scientifique (DGMS) et la direction des ressources humaines se sont les premiers prêtés à cette analyse, rejoints par les secrétaires des services de régulation et d'appui. Ce travail se poursuit en 2012 avec l'analyse de l'activité de l'ensemble des secrétaires de la DGMS. Des plans d'actions seront élaborés à l'issue de ces phases d'analyse.

**Entretiens professionnels.** Afin de répondre aux attentes des personnels en matière d'évolution de leur carrière professionnelle et après avoir les années précédentes promu les entretiens annuels d'évaluation, favorisé les bilans de compétences et permis un large accès à la formation professionnelle, l'Agence de la biomédecine a déployé des outils complémentaires. Des entretiens d'intégration, des bilans d'étape professionnelle et des entretiens de carrière sont désormais accessibles aux personnels afin d'améliorer leur prise de responsabilités, de conforter et consolider l'élargissement de leur champ d'actions et de responsabilités envisagé à court terme et d'évoquer et accompagner des projets de développement professionnel à moyen ou long terme.



**La collaboration inter-agences.** Deux groupes de travail inter-agences consacrés à la formation et à la mobilité inter-agences, créés en 2011 et pilotés par l'Agence, permettent de collaborer activement avec les autres agences sanitaires. Le partage d'expérience, l'harmonisation des pratiques et la mutualisation des moyens favorisent les synergies, élargissent les perspectives de carrière et tendent à donner aux agents une vision plus cohérente du secteur d'activité.

## I La communication interne

Un groupe de travail représentant les différentes directions de l'Agence définit les actions de communication interne.

L'Agence s'est dotée d'un intranet, **D'Clic**, accessible à tous les agents, y compris « nomades » ou en déplacement. Il met à la disposition de chacun les actualités de la vie à l'Agence mais également une large base de connaissance sur l'Agence et sur les thèmes médicaux, scientifiques et juridiques en rapport avec son activité. Il offre également aux personnels divers outils et services interactifs au quotidien. Enfin, chaque direction de l'Agence a la possibilité d'y créer son propre espace intranet.

La journée annuelle d'accueil des **nouveaux arrivants** est destinée à favoriser leur bonne intégration. Les activités de l'Agence leur sont présentées, direction par direction. Outil complémentaire, le livret d'accueil des nouveaux arrivants est conçu sous la forme d'un classeur évolutif, également disponible sur D'Clic.

Les **réunions du personnel**, qui contribuent à la cohésion et au développement de la culture d'entreprise, sont l'occasion d'un point d'actualité et de la présentation, par une

des entités de l'Agence, de sa fonction, ses objectifs et son savoir-faire spécifiques. Depuis 2009, elles sont complétées par la présentation, en début d'année, des chantiers prioritaires de l'Agence à l'ensemble des personnels.

## Les effectifs

Le dispositif de gestion des emplois mis en place le 1<sup>er</sup> janvier 2006 dans le cadre de la réforme introduite par la loi organique relative aux lois de finances (LOLF) est basé sur la notion de « plafond des emplois autorisés ». Ceux-ci sont gérés sur la base des « équivalents temps plein travaillés » (ETPT) analysés sur l'année. À l'Agence de la biomédecine, ce dispositif se traduit par la gestion de 4 enveloppes distinctes :

- l'enveloppe A correspond aux postes budgétaires traditionnels (251) ;
- l'enveloppe B traduit en ETPT le temps de travail des régulateurs de nuit et de week-end dans les services de régulation et d'appui (11) ;
- l'enveloppe C permet de recruter des CDD de remplacement des congés pour maladie ou maternité (5) ;
- l'enveloppe D hors plafond permet de recruter des CDD couverts par un financement externe (12,5).

Si les postes alloués ont significativement progressé depuis 1997, l'Agence de la biomédecine est impactée par la politique générale de réduction des emplois publics et la tendance se renverse en 2011. L'effort de réduction demandé à l'Agence est de 12 postes sur 3 ans : 3 en 2011, 5 en 2012 et 4 en 2013.

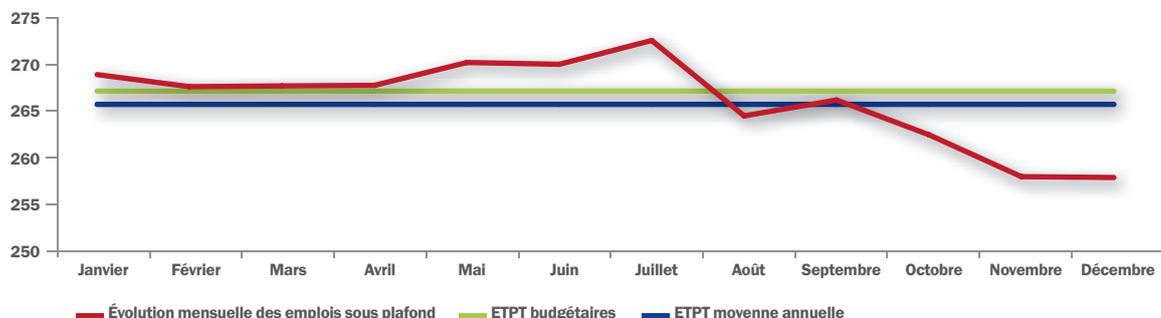
Au total, le plafond des emplois s'établit en 2011 à 267 ETPT, auxquels s'ajoutent 12,5 ETPT sur financement externe (enveloppe D).

## ÉVOLUTION DES EFFECTIFS BUDGÉTAIRES (PLAFOND DES EMPLOIS AUTORISÉS)

Enveloppe budgétaire	Établissement français des Greffes										Agence de la biomédecine				
	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
<b>A Postes budgétaires</b>	90	100	109	126	142	155	157	177*	181	211**	218	230	242	254	251
Augmentation annuelle	-	+10	+9	+17	+16	+13	+2	+20	+4	+30	+7	+12	+12	+12	-3
% d'augmentation annuelle	-	11 %	9 %	16 %	13 %	9 %	1 %	13 %	2 %	17 %	3 %	5,5 %	5,2 %	5,0 %	-1,2 %
<b>B Régulation</b>										11	11	11	11	11	11
<b>C CDD de remplacement</b>										5	5	5	5	5	5
<b>D Financements externes</b>										4,4	4,4	4,4	4,4	7,7	12,5
	<b>Contrat d'objectifs et de moyens</b>										<b>Contrat de performance</b>				

\* 16 nouveaux postes ont été alloués en 2004 par anticipation de la création de l'Agence.

\*\* dont 18 postes du registre France Greffe de Moelle, intégré à l'Agence au 1<sup>er</sup> janvier 2006.

**ÉVOLUTION MENSUELLE DES EMPLOIS SOUS PLAFOND EN 2011**


Le dispositif de gestion en ETPT permet de dépasser momentanément le plafond des emplois budgétaires (254), consommé à 99,6 %, dans la mesure où la moyenne annuelle des ETPT reste dans la limite de ce

plafond autorisé. Il permet de prendre en compte la montée en charge des activités, les surcharges temporaires et les délais de recrutement.

**EFFECTIFS BUDGÉTAIRES / ÉQUIVALENTS TEMPS PLEIN TRAVAILLÉS RÉELS**

	Env.	2008		2009		2010		2010	
		Emplois budg.	ETPT réels	Emplois budg.	ETPT réels	Emplois budg.	ETPT réels	Emplois budg.	ETPT réels
<b>Emplois sous plafond</b>									
CDI, CDD, MAD	A	230	228,6	242	243,5	254	255,8	251	253,1
Régulateurs	B	11	9,1	11	8,6	11	7,1	11	6,5
Remplacements maladie-maternité	C	5	5	5	4,9	5	5,3	5	6
<b>Total des emplois sous plafond</b>		<b>246</b>	<b>242,8 (98,7 %)</b>	<b>258</b>	<b>257 (99,6 %)</b>	<b>270</b>	<b>268,2 (99,3 %)</b>	<b>267</b>	<b>265,6 (99,5 %)</b>
<b>Emplois hors plafond</b>									
Financements externes	D	4,4	1,9	4,4	2,2	4,4	3,1	7,9	4,9
Personnels Eurocord						3,3	1,6	4,6	3,8
<b>Total des emplois hors plafond</b>		<b>4,4</b>	<b>1,9</b>	<b>4,4</b>	<b>2,2</b>	<b>7,7</b>	<b>4,7</b>	<b>12,5</b>	<b>8,7</b>

L'Agence atteint le plafond des emplois, avec un budget réalisé à plus de 99 %.

## RÉPARTITION DES POSTES BUDGÉTAIRES 2011 PAR DIRECTION

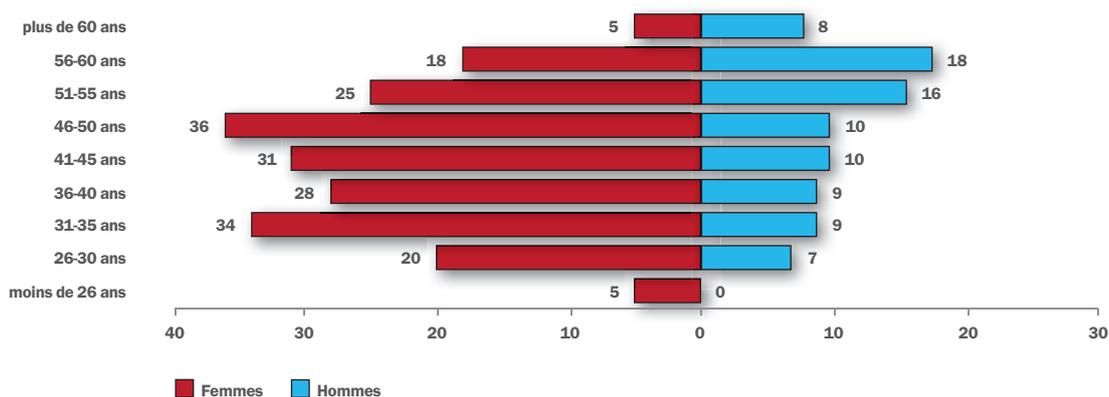
	Emplois budgétaires	ETPT réels
<b>Direction générale</b>	<b>6,5</b>	<b>6,6</b>
<b>Direction médicale et scientifique</b>	<b>51</b>	<b>51,2</b>
<b>Direction opérationnelle du prélèvement et de la greffe (DOPG)</b>	<b>82,75</b>	<b>85</b>
Direction	2	2,5
Pôle national de répartition des greffons	18	22,7
SRA Grand Ouest	16,7	16,6
SRA Île-de-France / Centre / Antilles / Guyane	13	12,6
SRA Nord-Est	16,5	13,9
SRA Sud-Est / Océan indien	16,5	16,7
<b>Direction du registre France Greffe de Moelle</b>	<b>16</b>	<b>18,1</b>
<b>Mission d'inspection</b>	<b>2,5</b>	<b>2,6</b>
<b>Direction de la communication</b>	<b>10</b>	<b>10,6</b>
<b>Direction des systèmes d'information</b>	<b>31</b>	<b>29,1</b>
<b>Direction administrative et financière</b>	<b>28,5</b>	<b>28,1</b>
<b>Direction juridique</b>	<b>7</b>	<b>7</b>
<b>Direction des ressources humaines</b>	<b>11</b>	<b>10,6</b>
<b>Agence comptable</b>	<b>3</b>	<b>3,2</b>
<b>non affectés</b>	<b>1,75</b>	<b>1</b>
<b>Total des postes budgétaires (enveloppe A)</b>	<b>251</b>	<b>253,1</b>

## RÉPARTITION DES EQUIVALENTS TEMPS PLEIN TRAVAILLÉS EN 2011 PAR STATUT

	% ETPT
<b>Contractuels</b>	<b>92,4 %</b>
CDI	69,2 %
CDD	23,2 %
<b>Mis à disposition</b>	<b>7,6 %</b>

Plus de 92 % des collaborateurs de l'Agence sont des contractuels de droit public. La tendance à une diminution du personnel mis à disposition en faveur du personnel contractuel se poursuit en 2011

## RÉPARTITION DES AGENTS PAR SEXE ET TRANCHE D'ÂGES (effectifs présents le 31 décembre 2011)



L'âge moyen en 2011 est quasi stable à 43,6 ans contre 43,1 en 2010. La répartition des personnels par sexe s'établit à 72 % de femmes pour 28 % d'hommes.

**LES MOUVEMENTS DE PERSONNEL EN 2011**

<b>Arrivées</b>	<b>31</b>
Recrutements CDI, détachements, mises à disposition	8
CDD - postes vacants	3
CDD - remplacements	18
CDD - financements externes	2
<b>Départs</b>	<b>32</b>
Démissions	9
Fin de CDD	21
Départs en retraite	2

Le volume de recrutements reste important en 2011, avec 31 recrutements réalisés au cours de l'année. Il correspond en grande partie à des remplacements d'absences pour congés maternité, Le nombre de départs s'élève à 32, dont 21 fins de CDD.

### Les instances représentatives du personnel

Des élections organisées en octobre 2011 ont permis le renouvellement triennal des membres du Comité technique (CT) et des représentants du personnel au conseil d'administration. Reporté pour défaut de candidatures, le renouvellement des membres de la Commission consultative paritaire (CCP) a finalement eu lieu en février 2012.

Le **comité technique (CT)** a pour vocation de connaître et émettre un avis sur le fonctionnement de l'Agence de la biomédecine d'un point de vue collectif. Il s'est réuni six fois en 2011. Il a été amené à se prononcer entre autres sur le bilan de formation 2010 et le plan 2011, sur le bilan social 2010, sur la réorganisation de l'Agence, sur les nouveaux quotas d'accès aux échelons hors classe et exceptionnels. Les représentants du personnel au conseil d'administration de l'Agence de la biomédecine ont siégé aux trois réunions de cette instance.

La **commission consultative paritaire (CCP)**, instance ayant vocation à émettre un avis sur les situations individuelles des agents, s'est réunie deux fois pour traiter les promotions de catégorie, l'attribution d'échelons hors classe ou de bonifications indiciaires.

La **commission consultative d'aide aux agents en difficulté (CCAD)**, instance propre à l'Agence et composée de deux représentants du personnel et de deux représentants de la direction, a vocation à émettre un avis sur les demandes d'aide financière formulées par des agents en situation difficile. Cette commission s'est réunie 8 fois en 2011 et a donné un avis sur l'attribution d'une aide par l'Agence à 11 personnes.

La **commission d'hygiène et sécurité (CHS)**, composée de cinq représentants du personnel, de trois représentants de la direction et à laquelle participe le médecin du travail, s'est réunie une fois autour de différents thèmes, notamment le bilan de la médecine du travail et le rapport d'audit de la qualité de l'air au siège de l'Agence à Saint-Denis.

La direction de l'Agence, la direction des ressources humaines et les représentants du personnel s'attachent à entretenir un dialogue régulier et de qualité. Cette concertation se traduit par une approche constructive des dossiers qui sont soumis aux instances représentatives du personnel.



### ÉPERLUETTE : L'ASSOCIATION DU PERSONNEL

Créée en 2001, l'association Éperluette a fêté ses dix ans avec tous les personnels de l'Agence !

Cette association a pour but de promouvoir les intérêts collectifs du personnel de l'Agence de la biomédecine. Grâce à elle, chacun peut participer à des activités très diverses organisées par l'association ou avec son soutien et bénéficier de prix réduits dans les domaines culturel, sportif, social et en matière de loisirs.

L'action de l'Éperluette est financée par une subvention de l'Agence et les cotisations versées par les adhérents.

### La formation interne et les congrès

Le pilotage de projets a constitué en 2011 l'axe principal de la formation interne de l'Agence de la biomédecine. Après une première phase de sensibilisation à la gestion en mode projet en 2010, des formations d'approfondissement ont été proposées aux personnels impliqués dans des équipes projets en tant qu'acteurs du projet d'une part et les pilotes de projet d'autre part. Au total, 11 sessions de formation ont été planifiées de mai à octobre 2011, réunissant 114 professionnels de l'Agence.

Après plusieurs années de forte progression, le budget de la formation continue a légèrement diminué en 2011 (-1,5 %). **Le budget initial de 330 000 €** a été consommé dans son intégralité.

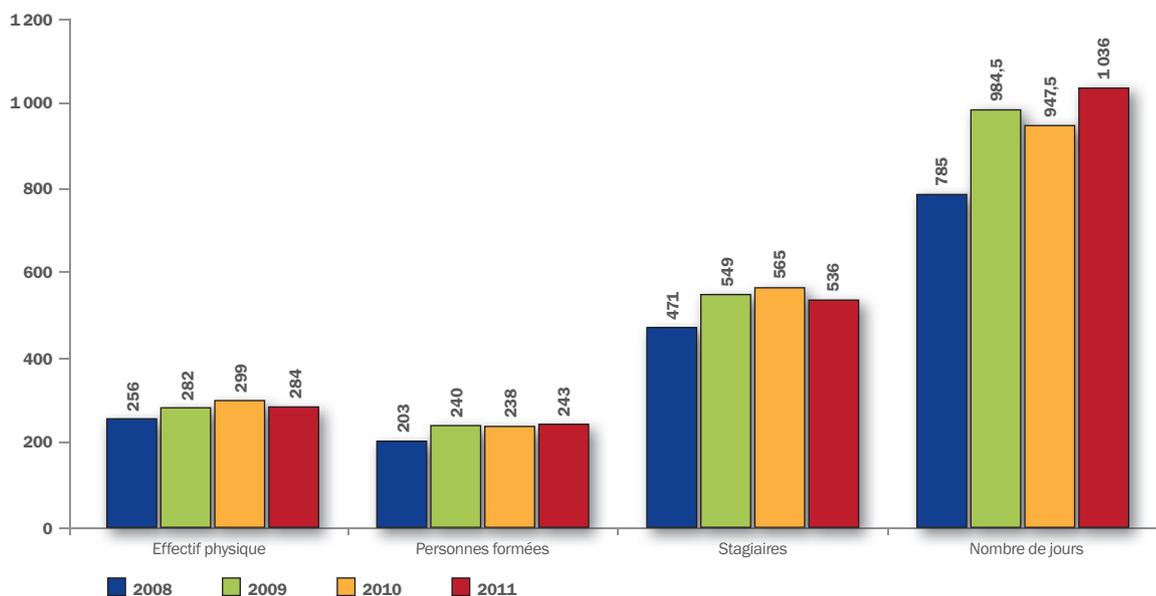
Les tendances majeures observées en 2011 sont les suivantes :

- une progression de 2 % du nombre de personnes formées ;
- une progression de plus de 9 % du nombre de jours de formation réalisés ;
- une diminution de 5 % du nombre de stages réalisés ;
- un taux de formation du personnel de 85,5 %, le plus important en 4 ans.

Si le nombre d'actions de formation diminue légèrement, leur durée progresse : chaque personne formée

bénéficie en moyenne de 4,3 jours de formation et accède à un peu plus de 2 stages dans l'année.

#### LA FORMATION CONTINUE EN CHIFFRES : ÉVOLUTION SUR 4 ANS



#### LES THÈMES DE FORMATION ET LEUR PART DANS LE BUDGET CONSACRÉ À LA FORMATION

	Coût TTC	Part du budget	
Accueil / Assistanat	2 868 €	0,9 %	263 359 €
Congés de formation professionnelle - Formations longues	12 332 €	3,7 %	
Efficacité / Développement personnel	46 573 €	14,1 %	
Efficacité / Développement professionnel	27 429 €	8,3 %	
Évaluation et Statistiques	23 828 €	7,2 %	
Expression orale et écrite	17 100 €	5,2 %	
Gestion / Marchés publics	12 944 €	3,9 %	
Langues étrangères	70 922 €	21,4 %	
Management d'équipe / de projet	43 686 €	13,2 %	
Qualité / Organisation	2 784 €	0,8 %	
Santé	2 894 €	0,9 %	
Informatique	53 011 €	16,0 %	67 572 €
Bureautique	9 873 €	3,0 %	
Progiciel SAP	4 688 €	1,4 %	
			330 932 €

En 2011, 8 actions de formations collectives ont été élaborées et déclinées en 28 sessions de formation. L'action de formation la plus importante par le nombre de sessions et de stagiaires concernés est, comme il a été dit plus haut, la gestion de projets.

L'Agence poursuit par ailleurs son accompagnement des dispositifs spécifiques : 3 bilans de compétences, 4 démarches de validation des acquis professionnels et 5 formations longues et diplômantes. Des entretiens de carrière ont également été proposés à certains personnels pour la première fois en 2011.

Cinquante-neuf formations ont été mises en œuvre dans le cadre du droit individuel à la formation (DIF) : 20 % des personnels de l'Agence ont ainsi utilisé cette année leur possibilité de recours au DIF.

**La participation à des congrès** a bénéficié d'un budget de 54 000 € stable par rapport à 2010. Un tel budget ne pouvant s'analyser qu'en ajoutant aux coûts d'inscription les frais d'hébergement et de transport, le coût total de prise en charge des congrès par l'Agence est de 130 601 €.

Cent vingt-trois personnes, soit 43 % du personnel de l'Agence, ont participé dans l'année à au moins un des 94 congrès répertoriés. Ces congrès représentent 526 jours (573 jours en 2010), soit une moyenne d'environ 4,3 jours de présence en congrès par personne concernée. Les directions médicales concentrent naturellement les plus fortes participations : 70 % des inscriptions, 77 % des jours de congrès totaux ainsi que 78 % du budget total.



## 4.3

# LE BILAN FINANCIER ET LA PERFORMANCE

### La performance de l'Agence

L'Agence de la biomédecine a été créée en 2005 en s'appuyant sur l'organisation et les moyens de l'Etablissement français des Greffes. La structuration d'une agence unique sur l'ensemble de ses champs de compétence permettant de dégager un maximum de gains de productivité.

Les moyens dont elle a été dotée ont permis d'investir les nouveaux domaines de compétence mais c'est grâce à l'optimisation de l'organisation et à la mutualisation des moyens préexistants qu'elle a pu faire face à l'évolution de l'activité et de ses missions dans le domaine de la greffe. Dans tous les champs transversaux, le recours à des moyens supplémentaires a été strictement limité. On peut citer notamment la préparation des systèmes d'information nécessaires dans les nouveaux champs de compétence, la capacité à traiter un nombre croissant de dossiers et de nouvelles procédures d'autorisation confiées à l'Agence, la rationalisation de l'ensemble des processus « métiers » de la régulation.

Le contrat de performance définit les objectifs de l'Agence et cible les moyens nécessaires à sa mise en œuvre. Il prévoit 28 indicateurs de mesure de l'activité de l'Agence mais également de sa performance, sachant que certains d'entre eux relèvent d'une approche partagée avec d'autres partenaires, hospitaliers notamment, et dont l'Agence n'a pas la maîtrise. Conformément aux modalités prévues pour le suivi et l'évaluation du contrat de performance, la direction générale de la santé et l'Agence de la biomédecine établissent annuellement un bilan qui est présenté au conseil d'administration.

Pour la dernière année du contrat, les indicateurs de gestion de l'Agence apparaissent satisfaisants au regard des cibles fixées.

- Le coût de la fonction régulation et d'appui rapporté à l'organe greffé respecte totalement l'objectif de fin de contrat (1 800 €). Il s'élève en effet à 1 797 € par organe greffé (identique à celui de 2010). L'évolution de cet indicateur est directement liée à celle des charges de personnel – elles représentent près de 90 % des charges des services de régulation et d'appui – et à celle de l'activité de greffe, toutes deux de 5 % en 2011 : l'indicateur n'a donc pas varié.

- Le coût de fonctionnement moyen global de l'Agence (hors personnel) par ETPT a augmenté de 1,24 % en 2011 : 24 952 € (24 647 € en 2010). Une grande partie des frais de fonctionnement peuvent être considérés comme quasiment fixes, ne subissant qu'une augmentation liée à l'inflation. Les effectifs « métiers » étant eux-mêmes constants, le ratio reflète une certaine stabilité. La maîtrise des dépenses de fonctionnement permet de rester en dessous de l'objectif (26 000 €).

- Le poids des personnels des fonctions « support » au regard de l'ensemble des ETPT de l'Agence est stable. Il s'élève à 21,44 % en 2011 (21,13 % en 2010) et permet de maintenir l'équilibre des emplois entre fonctions support et fonctions métiers.

### Le bilan financier

En cette année 2011, dernière année de son contrat de performance 2007-2011, l'Agence de la biomédecine a dû faire face à une réduction de ses moyens alors même que la montée en charge de l'ensemble de ses activités n'était pas terminée.

Les dépenses s'élèvent au total à 79,6 M€ et les recettes à 78,9 M€.



**LES DÉPENSES ET LES RECETTES DE L'AGENCE DE LA BIOMÉDECINE DE 2007 À 2010 (en M€)**

	2007	2008	2009	2010	2011
<b>Dépenses</b>					
<b>Fonctionnement</b>	<b>53,5</b>	<b>57,3</b>	<b>61</b>	<b>70,3</b>	<b>77,7</b>
Frais de personnel et charges associées	17,1	18,4	19,3	20,6	21,1
Autres charges de fonctionnement	36,4	38,9	41,7	49,7	56,7
<b>Investissement</b>	<b>1,3</b>	<b>1,4</b>	<b>1,7</b>	<b>1,8</b>	<b>1,8</b>
<b>Total des dépenses</b>	<b>54,8 M€</b>	<b>58,7 M€</b>	<b>62,7 M€</b>	<b>72,1 M€</b>	<b>79,6 M€</b>
<b>Recettes</b>					
<b>Subvention de l'État</b>	<b>10,7</b>	<b>11,3</b>	<b>12,1</b>	<b>13,1</b>	<b>12,5</b>
<b>Subvention de la CNAM</b>	<b>20,1</b>	<b>22,5</b>	<b>25,2</b>	<b>27,2</b>	<b>26</b>
<b>Subvention du « plan cancer »</b>				<b>2,2</b>	<b>7,5</b>
<b>Autres subventions</b>	<b>0,2</b>	<b>0,6</b>	<b>0,2</b>	<b>0,1</b>	<b>0,8</b>
<b>Ressources d'intermédiation du registre France Greffe de Moelle</b>	<b>21,6</b>	<b>22,7</b>	<b>23,1</b>	<b>25,5</b>	<b>28,8</b>
<b>Autres ressources propres</b>	<b>0,9</b>	<b>1</b>	<b>3,1*</b>	<b>0,6</b>	<b>3,3**</b>
<b>Total des recettes</b>	<b>53,4 M€</b>	<b>58,1 M€</b>	<b>63,7 M€</b>	<b>68,7 M€</b>	<b>78,9 M€</b>

\* dont 2 M€ de reprise d'une provision constituée avant 2006 par l'association France Greffe de Moelle (FGM)

\*\* dont 2,2M€ de produits exceptionnels, essentiellement des annulations de charges des exercices antérieurs

## L'analyse des dépenses par activité

### LA RÉPARTITION DES CHARGES DES 11 PRINCIPALES ACTIVITÉS DE L'AGENCE EN 2011

	Charges (en M€)
Les actions stratégiques en matière de prélèvement et de greffe, de procréation, d'embryologie et de génétique humaines	8,7
L'activité opérationnelle de régulation et de répartition des greffons	12,6
La gestion du registre FGM – activité d'intermédiation autofinancée	27,6
Le plan « greffe de moelle »	12,3
L'activité de police sanitaire	1,4
Le programme REIN (réseau épidémiologie et information en néphrologie)	3,2
La communication de l'Agence, la promotion du don	7,2
Le système d'information « métiers »	3,4
Les actions de formation à destination des professionnels de santé	0,6
Le centre de documentation	0,5
Investissements	0,1

Toutes les actions financées par l'Agence sont exposées au fil du présent rapport. Seuls les éléments plus spécifiquement budgétaires sont brièvement rapportés ci-dessous.

#### Les actions stratégiques en matière de prélèvement et de greffe, de procréation, d'embryologie et de génétique humaines : 8,7 M€

Menées pour l'essentiel par la direction générale médicale et scientifique (DGMS) de l'Agence, ces actions

regroupent le pilotage de groupes de travail, les études et les recherches (1,1 M€ en 2011), l'élaboration de recommandations, l'analyse et l'évaluation des activités, la participation aux projets européens, la coopération internationale.

**Le registre Eurocord** a intégré l'Agence de la biomédecine le 1<sup>er</sup> juillet 2010. L'équilibre financier de cette activité est assuré par la facturation de la fourniture, aux banques européennes de sang placentaire, des données cliniques de suivi des patients greffés à partir d'unités de sang placentaire. La directive européenne « tissus-cellules » n° 2004/23/EC et les standards de l'accréditation FACT-NetCord (*Foundation for Accreditation of Cellular Therapy*) imposent en effet aux agences régulatrices nationales, aux registres et aux banques de sang placentaire de disposer de ces données. Le registre Eurocord permet de répondre à ce besoin. Le prix fixé à 350 € par unité cédée et greffée est destiné à couvrir la totalité des charges de fonctionnement du registre. Le chiffre d'affaires réalisé en 2011 après signature de conventions avec 12 banques et 2 registres s'élève à 265 k€. Il a permis de couvrir les dépenses engagées au titre des frais de personnel.



#### L'activité opérationnelle de régulation et de répartition des greffons : 12,6 M€

L'activité opérationnelle de régulation et de répartition des greffons est assurée par la direction du prélèvement et de la greffe d'organes et de tissus. Sur le plan financier, 2011 est la seconde année de présentation des charges de cette direction dans son organisation actuelle : les crédits affectés sont stabilisés, situation qui devrait perdurer dans les années à venir.

### **La gestion du registre FGM – activité d'intermédiation autofinancée : 27,6 M€**

Le registre intervient, pour l'essentiel, comme intermédiaire pour la recherche d'un greffon pour un patient et pour les opérations financières qui en découlent entre des hôpitaux ou laboratoires français et étrangers lorsqu'un patient national reçoit un greffon provenant de l'international et inversement. Budgétairement, c'est une activité qui dispose de ressources propres au travers des prestations facturées aux centres greffeurs.

L'activité du registre FGM a augmenté globalement de 12 % en 2011. Cette hausse se répartit entre l'activité à destination des patients internationaux qui a vu le nombre de greffons augmenter de 28 % et celle destinée aux patients nationaux dont l'augmentation a été de 6 % pendant la même période.

L'activité du registre a fortement évolué depuis son intégration au sein de l'Agence de la biomédecine le 1<sup>er</sup> juillet 2006. Le coût des opérations d'intermédiation était alors de 11,5 M€.

### **Le plan « greffe de moelle » : 12,3 M€**

Initié en 2000 dans l'objectif d'améliorer l'accès à la greffe de moelle, le plan « greffe de moelle » était à l'origine financé directement par l'Assurance maladie. Ses crédits et sa gestion ont été transférés à l'Agence à compter de l'exercice 2005. La stratégie de l'Agence dans le cadre du plan « greffe de moelle » prévoit à la fois d'améliorer quantitativement et qualitativement le fichier des donneurs volontaires de moelle (3,4 M€ en 2011 pour le recrutement de nouveaux donneurs) et d'augmenter le nombre d'unités de sang placentaire conservées en France (8,9 M€ en 2011 pour aider à l'ouverture de nouvelles banques). Elle doit permettre, à terme, d'augmenter le nombre de greffes effectuées à partir de greffons français, diminuant ainsi le coût national de la greffe de moelle puisque le coût moyen d'achat d'un greffon importé est 2 à 3 fois supérieur à celui d'un greffon français. Après deux premiers plans d'aide qui n'ont pas suffi à entraîner une réelle montée en charge des banques de sang placentaire qui ne parvenaient pas à assumer le solde à financer, le dispositif de financement de l'ouverture de nouvelles banques mis en place en 2010, qui s'appuie sur les crédits du plan « cancer », a permis un démarrage effectif des banques.

### **L'activité de police sanitaire : 1,4 M€**

L'activité de police sanitaire est assurée, au sein de l'Agence de la biomédecine, par la direction juridique et la mission d'inspection avec l'appui de la direction générale médicale et scientifique. Elle couvre l'instruction des dossiers d'agrément, d'avis sur autorisation et d'autorisation et les contrôles d'inspection, sur pièces et sur place, de toutes les activités pour lesquelles l'Agence est compétente en ces matières.

### **Le programme REIN : 3,2 M€**

Outre les personnels qui travaillent en son sein de manière quasi permanente sur le programme REIN

(Réseau épidémiologie et information en néphrologie), l'Agence prend en charge depuis 2009 l'intégralité du financement des relais régionaux du REIN qui s'appuient sur une équipe locale constituée d'un ou plusieurs assistants de recherche clinique, des médecins épidémiologistes et des néphrologues. 2011 est la dernière année de montée en charge de ce dispositif qui a mis fin aux financements croisés avec les ARS ou les conseils régionaux qui ne garantissaient pas la pérennité du réseau.

### **La communication de l'Agence, la promotion du don : 7,2 M€**

Les actions de communication menées par l'Agence de la biomédecine constituent un levier fondamental du don d'organes, tissus, cellules et gamètes, conformément aux missions confiées par le législateur.

On citera parmi les nombreuses actions financées les campagnes annuelles de communication sur le don d'organes (2,4 M€) et sur le don de moelle osseuse (1,4 M€).

### **Le système d'information « métiers » : 3,4 M€**

Le système d'information intervient, pour l'essentiel, en appui des métiers de l'Agence de la biomédecine, notamment la gestion de listes d'attente, de la répartition de greffons, de registres ou encore l'analyse et l'évaluation des activités que l'Agence encadre. Chaque année, évolutions des applications existantes et nouveaux outils viennent compléter le système d'information. Les investissements en matière d'applications informatiques s'élèvent à 1,7 M€ en 2011, tandis que les prestations de maintenance évolutive ou corrective ont coûté 1,1 M€, toutes applications confondues. Par ailleurs, 546 k€ ont été affectés à l'achat de progiciels et 35 k€ à l'acquisition de matériels bureautiques.

### **Les actions de formation à destination des professionnels de santé : 0,6 M€**

Organisme de formation continue agréé, l'Agence a organisé en 2011 plus de 170 sessions de formation à destination des professionnels de santé qui ont permis de former 3 698 personnes.

### **Le centre de documentation : 0,5 M€**

Le centre de documentation de l'Agence exploite le fonds documentaire le plus important de France dans le domaine de la greffe et accroît progressivement son fonds en matière de procréation, d'embryologie et de génétique humaines.

### **Les investissements de l'Agence, hors systèmes d'information : 0,1 M€**

Les investissements hors acquisition de matériels et logiciels informatiques (voir plus haut) correspondent à des achats de matériels et mobiliers de bureau.



## L'analyse des dépenses par domaine d'activité

### LES PRINCIPALES DÉPENSES DE L'AGENCE DE LA BIOMÉDECINE EN 2011 PAR DOMAINE D'ACTIVITÉ (en M€)

Domaine d'activité	Organes, tissus, cellules (hors moelle)	Moelle	Procréation, embryologie et génétique humaines	Programme REIN
Frais de personnels dédiés à l'activité	11,7	2,3	2,2	0,6
Charges spécifiques	4,1	39,0	1,6	1,1
Frais généraux	4,0	1,2	1,3	0,4
Charges de structure	4,5	1,1	1,1	0,2
<b>Total</b>	<b>24,3</b>	<b>43,6</b>	<b>6,6</b>	<b>3,3</b>

L'analyse des données par domaine d'activité met en évidence la corrélation entre le niveau des coûts et l'ancienneté des missions : les activités les plus anciennes de l'Agence bénéficient d'outils et de structures organisationnelles qui se traduisent par des charges importantes, alors qu'un domaine plus récent comme la procréation, l'embryologie et la génétique humaines présente des coûts moindres mais qui évoluent plus rapidement.

#### **Organes, tissus, cellules (hors moelle) : 24,3 M€**

Cœur de métier de l'Établissement français des Greffes depuis sa création en 1994, l'encadrement et la coordination des activités de prélèvement et de greffe d'organes, de tissus et de cellules issus du corps humain constituent encore aujourd'hui une des activités majeures de l'Agence de la biomédecine. Elle dispose à présent d'une bonne connaissance des acteurs et d'un niveau d'expertise reconnu par les professionnels, raison pour laquelle les coûts affectés à ce domaine d'activité sont stables. L'ensemble des charges de la direction du prélèvement et de la greffe d'organes et de tissus représente environ 50 % des dépenses de ce domaine d'activité.

#### **Moelle : 43,6 M€**

Le domaine d'activité « moelle » correspond, au sein de l'Agence de la biomédecine, à la réflexion stratégique sur la greffe de cellules souches hématopoïétiques en France, à l'évaluation et au suivi de cette thérapeutique, à la promotion du don de moelle, à la gestion des registres France Greffe de Moelle (FGM) et Eurocord et à la conduite du plan « greffe de moelle ».

Les crédits affectés à ce domaine visent pour l'essentiel des charges spécifiques, à savoir les dépenses d'intermédiation du registre (25 M€), les subventions versées au titre du plan « greffe de moelle » et les opérations de promotion du don de moelle (1,5 M€). La gestion du registre FGM représente 63 % des dépenses de ce domaine.

Le domaine d'activité « moelle » présente la plus importante évolution des dépenses en 2011 (+17 %), due à l'augmentation de l'activité du registre mais aussi à la montée en puissance du financement des banques de sang placentaire (8,9 M€, dont 7,5 € provenant du plan « cancer », contre 5,1 M€ en 2010).

#### **Procréation, embryologie et génétique humaines : 6,6 M€**

Depuis sa création en 2005, l'Agence développe son action dans le domaine de la procréation, l'embryologie et la génétique humaines et met en place les outils de recueil et d'analyse des données correspondantes. C'est ainsi que les frais de personnel dédiés à ce domaine ont augmenté de 60 % depuis 2007 et l'ensemble des crédits affectés à ces activités de 80 %. De même, les dépenses de communication menées par l'Agence sont passées de 0,8 M€ à 1,1 M€.

#### **Programme REIN : 3,3 M€**

L'essentiel des crédits du programme REIN (Réseau épidémiologie et information en néphrologie) est affecté au financement du fonctionnement des relais régionaux assumé dans sa totalité par l'Agence depuis 2009.

Les dépenses afférentes au programme REIN ont doublé de 2007 à 2011, évolution liée pour l'essentiel à l'augmentation du nombre de relais régionaux (de 18 à 26), à la mise en place, en 2008, d'un appel à projets annuel de recherches utilisant les données du registre (100 k€ de crédits ouverts) et à l'évolution des crédits de financement des relais régionaux.

## Conclusions et perspectives

L'année 2011 marque un tournant important pour l'Agence de la biomédecine.

Jusqu'en 2011 et depuis sa création en mai 2005, elle a bénéficié des moyens nécessaires à la montée en charge de ses missions, conformément aux besoins identifiés dans son contrat de performance.

La nouvelle loi de bioéthique, du 7 juillet 2011, réaffirme le rôle de l'Agence, renforce ses objectifs et lui confie de nouvelles missions dans un contexte de rigueur financière imposée à tous les opérateurs de l'État.

Dans ce contexte de réduction de moyens, l'Agence de la biomédecine devra nécessairement s'interroger, avec ses tutelles, sur les choix à opérer pour les années à venir.





---

# 05.

---

# ANNEXES

---

- Glossaire des sigles
- Conseil d'administration 2008-2011
- Conseil d'administration 2011-2014
- Conseil d'orientation 2008-2011
- Conseil d'orientation 2011-2014
- Comité médical et scientifique 2009-2012
- Comité médical et scientifique 2012-2015
- Comité d'experts « Recherche sur les cellules souches embryonnaires et l'embryon humain »

# Annexe 1

## Glossaire des sigles

AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (elle est remplacée par l'ANSM à compter du 1 <sup>er</sup> mai 2012)
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (elle se substitue à l'AFSSAPS à compter du 1 <sup>er</sup> mai 2012)
AMP	Assistance médicale à la procréation
ARS	Agence régionale de santé
CDPI	Centre de diagnostic préimplantatoire
CECOS	Centre d'étude et de conservation d'ovules (d'œufs) et de sperme humains
CHU	Centre hospitalier universitaire
CMS	Comité médical et scientifique (Agence de la biomédecine)
CNAM	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
CNIL	Commission nationale informatique et libertés
CPDPN	Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
CSP	Code de la santé publique
DGS	Direction générale de la santé
DGOS	Direction générale de l'offre de soins
DPI	Diagnostic préimplantatoire
DPN	Diagnostic prénatal
DSS	Direction de la sécurité sociale
EFS	Établissement français du sang
EMDIS	European Marrow Donor Information System
EPP	Évaluation des pratiques professionnelles
ETPT	Équivalent temps plein travaillé
FIV	Fécondation <i>in vitro</i>
HAS	Haute autorité de santé
HLA	Human Leukocyte Antigens (antigènes d'histocompatibilité portés par les cellules des tissus responsables de la réaction de rejet des greffes)
HPST (loi)	Loi du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires
ICSI	Intra-cytoplasmic sperm injection (technique de FIV : injection intracytoplasmique de spermatozoïdes)
IGAS	Inspection générale des affaires sociales
INCa	Institut national du cancer
InVS	Institut de veille sanitaire
IRCT	Insuffisance rénale chronique terminale
MIGAC	Mission d'intérêt général et d'aide à la contractualisation
OMS	Organisation mondiale de la santé
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
REIN	Réseau épidémiologie et information en néphrologie

---

RFSP	Réseau français de sang placentaire
RNR	Registre national des refus de prélèvement, géré par l'Agence de la biomédecine
SIOS	Schéma interrégional d'organisation sanitaire
SNIIRAM	Système national d'informations inter-régimes de l'assurance maladie
SRA	Service de régulation et d'appui (Agence de la biomédecine)
SRoS-PRS	Schéma régional d'organisation des soins (SRoS) s'intégrant dans le projet régional de santé (PRS), en application de la loi HPST
T2A	Tarifcation à l'activité
TEC	Technicien d'études cliniques
TEC	Transfert d'embryons congelés (technique utilisée en AMP)
USP	Unité de sang placentaire
WMDA	World Marrow Donor Association
ZIPR	Zone interrégionale de prélèvement et de répartition des greffons

# Annexe 2

## Conseil d'administration 2008-2011

### Présidente du conseil

Pr Mauricette Michallet

### Membres de droit

Pr Didier Houssin	Directeur général de la santé (DGS), ministère de la Santé
Annie Podeur	Directrice générale de l'offre de soins (DGOS), ministère de la Santé
Emmanuelle Wargon	Secrétaire générale des ministères chargés des affaires sociales
Dominique Libault	Directeur de la sécurité sociale (DSS), ministère de la Santé
Anne Gazeau-Secret	Directrice générale de la coopération internationale et du développement, ministère des Affaires étrangères (MAE)
Philippe Josse	Directeur du budget, ministère du Budget, des Comptes publics et de la Réforme de l'État
Laurent Vallée	Directeur des affaires civiles et du Sceau, ministère de la Justice et des Libertés
Ronan Stefan	Directeur général de la recherche et de l'innovation, ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche
Pr André Syrota	Président-directeur général de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)
Alain Fuchs	Président du Centre national de la recherche scientifique (CNRS)
Pr Gérard Tobelem	Président de l'Établissement français du sang (EFS)
Jean Marimbert	Directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)

### Représentants des agences régionales de santé

*Les représentants des ARH, des DRASS-DASS et des MISP nommés par arrêté du 18 juin 2008 ne sont plus habilités à siéger du fait de la création des agences régionales de santé*

Dr Philippe Rivière	Représentant de l'ARS Pays de la Loire
Dr Marie-Jeanne Choulot	Représentant de l'ARS Franche-Comté
Frédéric Van Roekeghem	Représentant de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAM), directeur

### Représentant désigné par le Conseil national de l'ordre des médecins

#### Titulaire :

Dr Piernick Cressard      Neuropsychiatre, Saint-Denis-en-Val

#### Suppléant :

Dr Jean-Marc Emmanuelli      Gynécologue-obstétricien, Paris

### Représentant désigné par le Conseil central de la section G de l'ordre des pharmaciens

#### Titulaire :

Pr Michel Vidaud      Service de biochimie de l'hôpital Beaujon, AP-HP

#### Suppléant :

Jean-Luc Benhaim      Laboratoire d'analyse de biologie médicale, Clamart

### Personnalités qualifiées en matière de prélèvement et de greffe d'organes, de tissus et de cellules

#### Titulaires :

Pr Alain Pavie      Service de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire de l'institut de cardiologie du groupe hospitalier La Pitié-Salpêtrière, AP-HP

Pr Gérard Rife      Département de néphrologie-transplantation du CHU de Dijon

Dr Hélène Rouard      Laboratoire de thérapie cellulaire, EFS - Ile-de-France, Créteil

Pr Pierre Tiberghien      EFS de Bourgogne - Franche-Comté, Besançon

#### Suppléants :

Pr Jean-Pierre Jouet      Service des maladies du sang, CHU de Lille

Dr Jean-Jacques Lataillade      Laboratoire de thérapie cellulaire et tissulaire, Centre de transfusion sanguine des armées, Clamart

Pr Jean-François Velly      Service de chirurgie thoracique, hôpital du Haut Lévêque, Pessac

Pr Benoît Barrou      Service d'urologie et de transplantations rénales, groupe hospitalier La Pitié-Salpêtrière, AP-HP

---

**Personnalités qualifiées dans le domaine de la médecine de la reproduction, de la biologie de la reproduction, de la génétique et du diagnostic prénatal et préimplantatoire**

**Titulaires :**

Dr Patrice Clément	Laboratoire d'analyses médicales Clément, Le Blanc-Mesnil
Pr Marc Delpech	Service de biochimie génétique, hôpital Cochin, AP-HP
Pr Jean-François Guérin	Laboratoire de biologie de la reproduction et du CECOS, HCL
Pr Yves Ville	Unité de gynécologie – obstétrique, CHI de Poissy

**Suppléants :**

Pr Jean-Luc Bresson	Service de génétique - histologie - biologie, CHU de Besançon
Pr Michel Goossens	Service de biochimie et génétique, hôpital Henri Mondor, Créteil
Dr Didier Lémercy	Maternité de l'Hôtel-Dieu, CHU de Clermont-Ferrand
Pr Rachel Lévy	Service d'histologie - embryologie - cytogénétique, hôpital Jean Verdier, AP-HP

**Représentants d'établissements de santé proposés respectivement par les fédérations hospitalières****Titulaires :**

Pr Claude Huriet	Fédération hospitalière de France (FHF), président de l'institut Curie, Paris
Chloé Teillard	Attachée aux affaires juridiques, Fédération de l'hospitalisation privée (FHP)
Patrick Hontebeyrie	Fédération des établissements hospitaliers et d'aide à la personne (FEHAP), directeur du centre chirurgical Marie-Lannelongue, Le Plessis-Robinson

**Suppléants :**

Pr Jean-Luc Schmutz	Président de la commission médicale d'établissement, CHU de Nancy (FHF)
Hélène Kisler	Directrice administrative du centre médico-chirurgical Ambroise Paré, Neuilly sur Seine (FHP)
Jérôme Antonini	Fédération des établissements hospitaliers et d'aide à la personne (FEHAP)

**Représentant des organisations syndicales et professionnelles de biologie médicale****Titulaire :**

Dr Alain Maarek	Laboratoire d'analyses médicales, Gouvieux
-----------------	--

**Suppléant :**

Dr Didier Thibaud	Laboratoire d'analyses médicales, Le Havre
-------------------	--

**Représentants élus par le personnel de l'Agence****Titulaire :**

Bernadette Santin

**Suppléantes :**

Ann Pariente-Khayat,  
Geneviève Bernède

# Annexe 3

## Conseil d'administration 2011-2014

### Présidente du conseil

Pr Mauricette Michallet

### Membres de droit

Jean-Yves Grall	Directeur général de la santé (DGS), ministère de la Santé
Annie Podeur	Directrice générale de l'offre de soins (DGOS), ministère de la Santé
Emmanuelle Wargon	Secrétaire générale des ministères chargés des Affaires sociales
Jean-Louis Rey	Directeur de la sécurité sociale (DSS), ministère de la Santé
Gustavo Gonzalez-Canali	Sous directeur de la direction de la santé et du développement, ministère des Affaires étrangères et européennes (MAE)
Julien Dubertret	Directeur du budget, ministère du Budget, des Comptes publics et de la Réforme de l'État
Laurent Vallée	Directeur des affaires civiles et du Sceau, ministère de la Justice et des Libertés
Ronan Stefan	Directeur adjoint de la politique médicale, ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche
Pr André Syrota	Président de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)
Alain Fuchs	Directeur général du Centre national de la recherche scientifique (CNRS)
Pr Gérard Tobelem	Président de l'Établissement français du sang (EFS)
Pr Dominique Maraninchi	Directeur de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

### Représentants des agences régionales de santé

#### Titulaire :

Claude d'Harcourt	Directeur général de l'Agence régionale de santé de Haute Normandie
Monique Cavalier	Directrice générale de l'Agence régionale de santé de Bourgogne
Dr Marie-Jeanne Choulot	Médecin inspecteur de santé publique à l'Agence régionale de santé de Franche-Comté

#### Suppléant :

Dr Corinne Eudeline	Praticien conseil à l'Agence régionale de santé de Haute Normandie
Jacques Laisné	Directeur général de l'Agence régionale de santé du Centre
Sylvie Mansion	Directrice générale de l'Agence régionale de santé de Franche-Comté

### Représentant de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

#### Titulaire :

Pr Hubert Allemand	Médecin conseil national
--------------------	--------------------------

#### Suppléante :

Dr Claude Cherrier	Médecin conseil régional adjoint
--------------------	----------------------------------

### Représentant du Conseil central de la section G de l'ordre des pharmaciens

#### Titulaire :

Dr Jean-Pierre Gicquel	Médecin généraliste, Lorient
------------------------	------------------------------

#### Suppléant :

Dr François Stephani	Médecin généraliste, Cherbourg
----------------------	--------------------------------

### Représentant du Conseil central de la section G de l'ordre des pharmaciens

#### Titulaire :

Jean-Luc Benhaim	Laboratoire d'analyses de biologie médicale, Clamart
------------------	--

#### Suppléant :

Frédéric Lahiani	Laboratoire d'analyses de biologie médicale, Rosny-sous-Bois
------------------	--

### Personnalités qualifiées en matière de prélèvement et de greffe d'organes, de tissus et de cellules

#### Titulaires :

Pr Emmanuel Morelon	Service de médecine de transplantation et immunologie clinique, hôpital Edouard Herriot, HCL
Pr Denis Castaing	Département hépatobiliaire, hôpital Paul Brousse, Villejuif



# Annexe 4

## Conseil d'orientation 2008-2011

### Président du conseil

Pr Sadek Beloucif

### Représentants du Parlement, du Conseil d'État, de la Cour de cassation, du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE), de la Commission nationale consultative des droits de l'homme (CNCDDH)

Jean Bardet	Député désigné par l'Assemblée nationale
Jean-Claude Etienne	Sénateur désigné par le Sénat
Alain Christnacht	Conseiller d'État au Conseil d'État désigné par le vice-président de ce conseil
Anne-Elisabeth Crédeville	Conseillère à la Cour de cassation désignée par le premier président de cette cour
Pr Jean-Claude Ameisen	Membre du CCNE désigné par le président de ce comité
Jean-Michel Quillardet	Membre de la CNCDDH désigné par le président de cette commission

### Experts scientifiques spécialisés dans le domaine de la médecine de la reproduction, de la biologie de la reproduction, de la génétique et du diagnostic prénatal et préimplantatoire

Pr Philippe Merviel	Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction, CHU d'Amiens
Pr Dominique Bonneau	Service de génétique médicale, CHU d'Angers
Dr Jacqueline Mandelbaum	Service d'histologie, biologie, et de reproduction cytogénétique, hôpital Tenon

### Experts scientifiques spécialisés en matière de prélèvement et de greffe d'organes, de tissus et de cellules

Pr Jean-Paul Vernant	Service d'hématologie clinique du groupe hospitalier La Pitié-Salpêtrière, AP-HP
Pr Jacques Belghiti	Service de chirurgie hépato - pancréato - biliaire de l'hôpital Beaujon, AP-HP
Dr Alain Tenaillon	Société de réanimation de langue française

### Personnes qualifiées ayant une expérience dans les domaines d'activité de l'Agence et personnes qualifiées dans le domaine des sciences humaines, sociales, morales ou politiques

Dr Caroline Eliacheff	Pédopsychiatre, médecin responsable du centre médico-psychologique d'Issy-les-Moulineaux
Claudine Esper	Faculté de droit de l'université René Descartes - Paris V
Dr Anne Delatour-Gantzer	Pédiatre, Paris
Dr Gérard Seyeux	Médecin, La Rochelle
Suzanne Rameix	Philosophe, directrice du département d'éthique à l'hôpital Henri Mondor, Créteil, AP-HP
Nicolas Aumonier	Philosophe, université de Grenoble

### Représentants d'associations de personnes malades et d'usagers du système de santé, d'associations de personnes handicapées, d'associations familiales ou d'associations œuvrant dans le domaine de la protection des droits des personnes

Yvanie Caillé	Fédération nationale d'aide aux insuffisants rénaux (FNAIR)
Marie-Christine Ouillade	Association française contre les myopathies (AFM)
Patrick Pellerin	Association des paralysés de France (APF)
Philippe Vaur	Union nationale des associations familiales (UNAF)
Dominique Lenfant	Association « e.paulineadrien.com »
Monique Herold	Ligue des droits de l'homme (LDH)

# Annexe 5

## Conseil d'orientation 2011-2014

### Président du conseil

Pr Patrick Niaudet

### Représentants du Parlement, du Conseil d'État, de la Cour de cassation, du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE), de la Commission nationale consultative des droits de l'homme (CNCDH)

N.	Députés désignés par l'Assemblée nationale
N.	Sénateurs désignés par le Sénat
Pascale Fombeur	Conseillère d'État au Conseil d'État désignée par le vice-président de ce conseil
Frédérique Dreifuss-Netter	Conseillère à la Cour de cassation désignée par le premier président de cette cour
Pr Jean-Louis Vildé	Membre du CCNE désigné par le président de ce comité
Pierre Lyon-Caen	Membre de la CNCDH désigné par le président de cette commission

### Experts scientifiques spécialisés dans le domaine de la médecine de la reproduction, de la biologie de la reproduction, de la génétique et du diagnostic prénatal et préimplantatoire

Dr Jean-Marie Kunstmann	Service d'histologie-embryologie biologie de la reproduction, hôpital Cochin
Pr Dominique Bonneau	Service de génétique médicale, CHU d'Angers
Dr Jacqueline Mandelbaum	Service histologie à orientation biologie de la reproduction, hôpital Tenon

### Experts scientifiques spécialisés en matière de prélèvement et de greffe d'organes, de tissus et de cellules

Pr Jacques Belghiti	Service de chirurgie hépato-pancréato-biliaire, hôpital Beaujon, AP-HP
Dr Alain Tenaillon	Société de réanimation de langue française
Pr Jean-Pierre Jouet	Service des maladies du sang, hôpital Claude Huriez, CHU de Lille

### Personnes qualifiées ayant une expérience dans les domaines d'activité de l'Agence et personnes qualifiées dans le domaine des sciences humaines, sociales, morales ou politiques

Dr Gérard Seyeux	Médecin, La Rochelle
Suzanne Rameix	Philosophe, directrice du département d'éthique, hôpital Henri Mondor, Créteil, AP-HP
Nicolas Aumonier	Philosophe, université de Grenoble
Pierre Levy-Soussan	Pédopsychiatre, Paris
Ingrid Callies	Conseillère pour l'éthique de la recherche, Institut Pasteur et chercheur associé, laboratoire d'éthique médicale et de médecine légale, université René Descartes - Paris V
Pr Mohamad Mohty	Hématologue, Hôtel-Dieu de Nantes

### Représentants d'associations de personnes malades et d'usagers du système de santé, d'associations de personnes handicapées, d'associations familiales ou d'associations œuvrant dans le domaine de la protection des droits des personnes

Jean-François Malaterre	Association française contre les myopathies (AFM)
Marie-Françoise Baraton	Fédération nationale d'aide aux insuffisants rénaux (FNAIR)
Bruno Gaurier	Association des paralysés de France (APF)
Henri Joyeux	Union nationale des associations familiales (UNAF)
Sylvie Bunford	Association « AMPHore »
Danièle Lochak	Ligue des droits de l'homme (LDH)

# Annexe 6

## Comité médical et scientifique 2009-2012

### Président du comité

Pr Jean-Paul Vernant Service d'hématologie, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP

### Vice-président

Pr Jean-François Guérin Laboratoire de biologie de la reproduction et du CECOS, HCL

### Institutionnels

Pr Marc Bonneville Département de recherche en cancérologie (Inserm U601), Nantes  
Dr Sophie Caillat-Zucman Service d'immunologie biologique, hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP  
Pr Paul Landais Laboratoire de biostatistiques et d'informatique médicale, hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP  
Jean-Baptiste Marcault Association française des coordonnateurs hospitaliers

### Prélèvement et greffe

Dr Julien Charpentier Service de réanimation médicale polyvalente, hôpital Cochin, AP-HP  
Dr Isabelle Desbois Responsable des activités d'ingénierie cellulaire et tissulaire, EFS Centre Atlantique, Tours  
Pr Michel Godin Pavillon de Néphrologie, hôpital de Bois Guillaume, CHU de Rouen  
Dr Jean-Jacques Lataillade Banque de tissus et Unité de thérapie cellulaire, Centre de transfusion sanguine des armées, Clamart  
Pr Dan Longrois Département anesthésie-réanimation, CHU de Nancy  
Pr Didier Mainard Service de chirurgie orthopédique traumatologique, hôpital central, CHU de Nancy  
Dr Marti Manyalich I Vidal Transplant coordination unit, hôpital Clinic, Barcelone  
Pr Patrick Niaudet Service de néphrologie pédiatrique, hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP  
Pr Alain Pavie Service de chirurgie cardio-vasculaire, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP  
Pr Jacques Petit Service d'urologie, hôpital Sud, CHU d'Amiens  
Dr Patrick Sabatier Banque française des yeux, Paris  
Pr Ephrem Salame Fédération de chirurgie viscérale et digestive, hôpital Côte de Nacre, CHU de Caen

### Procréation, embryologie, génétique humaines

Dr Joëlle Belaisch-Allart Service de gynécologie obstétrique, Centre hospitalier des quatre villes, Sèvres  
Dr Louis Bujan CECOS Midi-Pyrénées, hôpital Paule de Viguier, CHU de Toulouse  
Dr Patrice Clément Laboratoire d'analyses biologiques médicales Clément, Le Blanc-Mesnil  
Dr Marie-Antoinette de Crécy Cabinet médical de gynécologie, Sainte-Geneviève-des-Bois  
Pr Marc Delpech Service de génétique oncologique, maternité, hôpital Cochin, AP-HP  
Pr Didier Lemery Service de gynécologie obstétrique, maternité, hôpital l'Hôtel Dieu, CHU de Clermont Ferrand  
Dr Nathalie Leporrier Laboratoire de cytogénétique, CHU de Caen  
Pr Sylvie Manouvrier Service de génétique clinique Guy Fontaine, hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille  
Pr Françoise Muller Laboratoire de biochimie-hormonologie, hôpital Robert Debré, AP-HP  
Dr Bernard Nicollet Médicentre - Clinique du Val d'Ouest, Ecully  
Pr Dominique Stoppa-Lyonnet Service de génétique oncologique, Institut Curie, Paris  
Pr Gérard Tachdjian Service d'histologie, embryologie, cytogénétique, biologie de la reproduction, hôpital Antoine Béchère, Clamart

# Annexe 7

## Comité médical et scientifique 2012-2015

### Président du comité

Pr Jacques Belghiti Service de chirurgie hépato-pancréato-biliaire, hôpital Beaujon, AP-HP

### Vice-président

Pr Jean-François Guérin Laboratoire de biologie de la reproduction et du CECOS, HCL

### Institutionnels

#### Société française de santé publique

Pr Paul Landais Laboratoire de biostatistiques et d'informatique médicale, hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP

#### Association des épidémiologistes de langue française (ADLF)

Dr Corinne Le Goaster Secrétariat général du Haut conseil de la santé publique

#### Inserm

Pr Marc Bonneville Département de recherche en cancérologie (Inserm U 601), Nantes

#### Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM, qui s'est substituée à l'Afssaps le 1<sup>er</sup> mai 2012)

Mr Nicolas Ferry Département de l'évaluation des produits biologiques

### Prélèvement et greffe

Pr Lionel Badet Service d'urologie et chirurgie de la transplantation, hôpital Édouard-Herriot

Pr Benoît Barrou Service d'urologie, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP

Pr Sophie Caillat-Zucman Laboratoire d'immunologie, hôpital Robert Debré, AP-HP

Dr Julien Charpentier Service de réanimation médicale, groupe hospitalier Cochin, AP-HP

Pr Eric Deconinck Service d'hématologie adultes, hôpital Jean Minjot, CHU de Besançon

Pr Bernard Delbosc Service d'ophtalmologie, hôpital Jean Minjot, CHU de Besançon

Mme Frédérique Demont Coordination hospitalière de prélèvement, hôpital Cimiez, CHU de Nice

Dr Sébastien Dharancy Service des maladies de l'appareil digestif, hôpital Claude Huriez, CHRU de Lille

Pr Christophe Duvoux Service d'hépatogastro-entérologie, hôpital Henri-Mondor, AP-HP

Pr Denis Glotz Service de néphrologie, hôpital Saint-Louis, AP-HP

Pr Maryvonne Hourmant Service de néphrologie et immunologie clinique, CHU de Nantes

Pr Georges Karam Service d'urologie, CHU de Nantes

Dr Jean-Jacques Lataillade Banque de tissus et unité de thérapie cellulaire, Centre de transfusion sanguine des armées, Clamart

Dr Anne Legendre Direction médicale, Établissement français du sang, La Plaine Saint-Denis

Mme Agnès Lévy Service de médecine interne et immunologie clinique, hôpital Antoine Bécclère, AP-HP

Pr Gilbert Massard Service de chirurgie thoracique et cardiaque, hôpitaux universitaires de Strasbourg

Pr Philippe Menasche Service de chirurgie cardio-vasculaire B, hôpital européen Georges Pompidou, AP-HP

Pr Pierre Merville Département de néphrologie, hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux

Pr Denis Morin Pôle Enfant, hôpital Lapeyronie, CHU de Montpellier

Pr François Pattou Service de chirurgie générale et endocrinienne, hôpital Claude Huriez, CHRU de Lille

Pr Catherine Paugam Service d'anesthésie-réanimation, hôpital Beaujon, AP-HP

Pr Xavier Rogiers Dept. of Surgery and Transplantation, University Hospital and Medical School Gent (Belgique)

Pr Ephrem Salame Service de chirurgie hépato-biliaire et digestive, CHU de Tours

Dr Olivier Scatton Service de chirurgie hépato-biliaire et transplantation hépatique, hôpital Saint-Antoine, AP-HP

Dr Laurent Sebbag Pôle de transplantation cardiaque, hôpital Louis Pradel, HCL

Pr Jean-Luc Taupin Laboratoire d'immunologie et d'immunogénétique, hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux

Pr Gabriel Thabut Service de pneumologie, hôpital Bichat, AP-HP

Dr Marc-Olivier Timsit Service d'urologie, hôpital européen Georges Pompidou, AP-HP

## Annexe 7

# Comité médical et scientifique 2012-2015 (suite)

---

### Procréation, embryologie, génétique humaines

Pr Benoit Arveiler	Service de génétique médicale, hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux
Dr Joëlle Belaisch-Allart	Service de gynécologie obstétrique, Centre hospitalier des quatre villes, Sèvres
Pr Alexandra Benachi	Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction, hôpital Antoine Béchère, AP-HP
Dr Louis Bujan	CECOS Midi-Pyrénées, hôpital Paule de Viguier, CHU de Toulouse
Dr Patrice Clément	Laboratoire d'analyses biologiques médicales Clément, Le Blanc-Mesnil
Pr Petra de Sutter	Département de médecine de la reproduction, hôpital universitaire, Gent (Belgique)
Pr Marc Delpech	Service de génétique oncologique, maternité, hôpital Cochin, AP-HP
Dr Claude Giorgetti	Laboratoire Caparros Giorgetti, Marseille
Mr Nikos Kalampalikis	Laboratoire « groupe de recherche en psychologie sociale », Institut de psychologie, Université Lyon 2
Dr Nathalie Leporrier	Laboratoire de cytogénétique, CHU de Caen
Pr Sylvie Manouvrier	Service de génétique clinique Guy Fontaine, hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille
Pr Philippe Merviel	Centre de gynécologie-obstétrique, CHU d'Amiens
Pr Françoise Muller	Laboratoire de biochimie-hormonologie, hôpital Robert Debré, AP-HP
Dr Bernard Nicollet	Médocentre, clinique du Val d'Ouest, Ecully
Dr Michèle Scheffler	Cabinet libéral, Nancy
Pr Dominique Stoppa-Lyonnet	Service de génétique oncologique, Institut Curie, Paris
Pr Gérard Tachdjian	Service d'histologie, embryologie, cytogénétique et biologie de la reproduction, hôpital Antoine Béchère, AP-HP

## Annexe 8

# Comité d'experts « Recherche sur les cellules souches embryonnaires et l'embryon humain »

Déborah Bourc'his <i>Épigénétique</i>	Unité de génétique et de biologie du développement, Institut Curie
Patrick Charnay <i>Neurodéveloppement</i>	Developmental biology Section, École normale supérieure (Inserm U1024 et CNRS UMR 8197)
Pierre Fouchet <i>Différenciation germinale</i>	Institut de radiobiologie cellulaire et moléculaire, CEAEA (unité 967)
Anne Galy <i>Thérapie génique et immunologie</i>	Molecular Immunology and Biotherapies (UMR 951), Genethon, Évry
Pr Christian Hamel <i>Maladies neurologiques ou neurodégénératives</i>	Équipe « Génétique et thérapie des cécités rétiniennes et du nerf optique », Institut des neurosciences de Montpellier (Inserm U1051)
Dr Virginie Lambert <i>Cardiopédiatrie et thérapie cellulaire</i>	Centre chirurgical Marie Lannelongue, Le Plessis-Robinson
Dr Roger Léandri <i>Embryologie, assistance médicale à la procréation</i>	Laboratoire de biologie de la reproduction, hôpital Paule de Viguier, CHU de Toulouse
Catherine Patrat <i>Assistance médicale à la procréation</i>	Service d'histologie-biologie de la reproduction, hôpital Bichat-Claude Bernard, AP-HP
Françoise Pflumio <i>Cellules souches hématopoïétiques</i>	Laboratoire des cellules souches hématopoïétiques et leucémiques (CEA, IRCM, UMR967), Fontenay-aux-Roses
Luc Sensebé <i>Manipulation des cellules souches</i>	IFR150 STROMALab (UMR 5273 UPS - CNRS - EFS - Inserm U1031), Toulouse
Antoine Toubert <i>Immunologie</i>	Institut universitaire d'hématologie (UMR 940), hôpital Saint Louis, AP-HP



---

**06.**

---

**LISTE DES TABLEAUX  
ET FIGURES  
DU RAPPORT MÉDICAL  
ET SCIENTIFIQUE DE  
L'AGENCE DE  
LA BIOMÉDECINE**

---

**Liste des tableaux et figures du rapport  
médical et scientifique du prélèvement  
et de la greffe en France**

- Organes
- Cellules souches hématopoïétiques
- Prélèvement, conservation et greffe de tissus
- Biovigilance
- Certification

**Liste des tableaux et figures du rapport  
médical et scientifique de la procréation  
et la génétique humaines en France**

- Assistance médicale à la procréation 2010
- AMP vigilance 2011
- Diagnostic sur l'embryon et le fœtus 2010
- Génétique postnatale 2011

# Organes

## LE PRÉLÈVEMENT D'ORGANES EN VUE DE GREFFE

### Prélèvement sur donneur décédé de mort encéphalique

**Figure P1.** Carte de l'activité de prélèvement des départements français selon la présence d'un établissement autorisé à l'activité de prélèvement d'organe en 2011

**Figure P2.** Évolution de l'activité de recensement et de prélèvement des sujets en état de mort encéphalique

**Tableau P1.** Indicateurs d'activité de prélèvement sur sujets en état de mort encéphalique par interrégion SIOS en 2010 et 2011

**Tableau P2.** Évolution de l'activité de recensement et de prélèvement de sujets en état de mort encéphalique en France

**Tableau P3.** Évolution du devenir des sujets en état de mort encéphalique recensés

**Figure P3.** Évolution du devenir des sujets en état de mort encéphalique recensés

**Tableau P4.** Évolution de la part des donneurs dont au moins un organe a été prélevé et greffé selon l'organe

**Tableau P5.** Évolution du nombre d'organes prélevés et greffés par donneur

**Tableau P6.** Évolution de la part des greffons prélevés et non greffés parmi les greffons prélevés

**Tableau P7.** Évolution de l'âge des sujets en état de mort encéphalique prélevés d'au moins un organe

**Figure P4.** Évolution de la répartition par âge des donneurs prélevés en état de mort encéphalique

**Tableau P8.**

Évolution de l'âge des donneurs décédés de mort encéphalique selon l'organe prélevé et greffé

**Tableau P9.**

Évolution du nombre de donneurs présentant des facteurs de risques d'échec de la greffe

**Tableau P10.** Évolution du nombre d'organes prélevés et greffés par donneur âgés de 60 ans ou moins

**Tableau P11.** Évolution du nombre d'organes prélevés et greffés par donneur âgés de plus de 60 ans

**Tableau P12.** Marqueurs sériques d'infection chez les sujets en état de mort encéphalique recensés en 2011

**Tableau P13.** Évolution du nombre d'organes greffés à partir de sujets en état de mort encéphalique ayant des marqueurs sérologiques positifs

**Tableau P14.** Echange de greffons avec l'étranger selon l'année

**Figure P5.** Évolution des causes de décès des sujets en état de mort encéphalique recensés

**Tableau P15.** Détail des marqueurs sérologiques positifs pour les donneurs non prélevés en 2011 pour cause de sérologie obligatoire positive

**Tableau P16.** Évolution du détail des causes de non prélèvement pour l'item antécédent du donneur

**Tableau P17.** Évolution de la part des donneurs non prélevés pour cause d'opposition parmi les donneurs recensés sans autre cause de non prélèvement que l'opposition

**Tableau P18.** Évolution des causes de non prélèvement des greffons hépatiques chez les donneurs prélevés d'au moins un organe

**Tableau P19.** Évolution des causes de non prélèvement des greffons cardiaques chez les donneurs prélevés d'au moins un organe

**Tableau P20.** Évolution des causes de non prélèvement des 2 greffons rénaux chez les donneurs prélevés d'au moins un organe

**Tableau P21.** Évolution des causes de non prélèvement des 2 greffons pulmonaires chez les donneurs prélevés d'au moins un organe

**Tableau P22.** Évolution des causes de non greffe des greffons hépatiques prélevés

**Tableau P23.** Évolution des causes de non greffe des greffons cardiaques prélevés

**Tableau P24.** Évolution des causes de non greffe des greffons rénaux prélevés

**Tableau P25.** Évolution des causes de non greffe des greffons cardio-pulmonaires prélevés

**Tableau P26.** Évolution des causes de non greffe des greffons pulmonaires prélevés

**Tableau P27.** Évolution des causes de non greffe des greffons intestinaux prélevés

**Tableau P28.** Évolution des causes de non greffe des greffons pancréatiques prélevés

**Figure P6.** Taux de sujets en état de mort encéphalique prélevés par million d'habitants par région en 2011

**Figure P7.** Taux de donneurs en état de mort encéphalique recensés par million d'habitants par région en 2011

**Tableau P29.** Évolution des taux de prélèvement par million d'habitants des sujets en état de mort encéphalique par région

**Tableau P30.** Évolution du taux d'opposition parmi tous les sujets en état de mort encéphalique dans les régions

**Tableau P31.** Évolution du taux d'opposition parmi les sujets en état de mort encéphalique prélevables dans les régions

**Tableau P32.** Évolution du nombre de personnes en état de mort encéphalique prélevées par interrégion et par site

## Prélèvement sur donneur décédé après arrêt cardiaque

**Tableau P33.** Évolution de l'activité de prélèvement sur donneur décédé après arrêt cardiaque

**Tableau P34.** Évolution de l'activité de prélèvement sur donneur décédé après arrêt cardiaque par site de prélèvement

**Tableau P35.** Évolution du devenir des sujets décédés d'un arrêt cardiaque recensés

**Tableau P36.** Évolution des causes de l'arrêt cardio-circulatoire chez le donneur décédé après arrêt cardiaque prélevé d'au moins un organe

**Tableau P37.** Évolution des causes de non prélèvement d'au moins un greffon rénal chez les donneurs décédés après arrêt cardiaque prélevés d'au moins un organe

**Tableau P38.** Évolution des causes de non prélèvement des greffons hépatiques chez les donneurs décédés après arrêt cardiaque prélevés d'au moins un organe

**Tableau P39.** Évolution des causes de non greffe des greffons rénaux prélevés sur donneurs décédés après arrêt cardiaque

**Tableau P40.** Évolution des causes de non greffe des greffons hépatiques prélevés sur donneurs décédés après arrêt cardiaque

**Tableau P41.** Marqueurs sériques d'infection chez les personnes décédées après arrêt cardiaque recensées en 2011

## Prélèvement sur donneur vivant

**Tableau P42.** Évolution de l'activité de prélèvement sur donneurs vivants

**Tableau P43.** Marqueurs sériques d'infection chez les donneurs vivants (hors dominos et résidus opératoires) d'organes prélevés en 2011

**Tableau P44.** Nombre de donneurs vivants d'organes prélevés par région en 2010 et 2011 (hors dominos et résidus opératoires)

## GREFFE D'ORGANES : DONNÉES GÉNÉRALES

### Quelques chiffres clés et leur contexte

**Tableau G1.** Évolution du nombre d'inscrits au 1<sup>er</sup> janvier de 2006 à 2012

**Tableau G2.** Évolution du nombre de nouveaux inscrits dans l'année de 2006 à 2011

**Tableau G3.** Évolution du nombre de décès en liste d'attente par année de 2006 à 2011

**Tableau G4.** Évolution du nombre de greffes d'organes effectuées de 2006 à 2011

**Tableau G5.** Évolution du nombre de greffes d'organes combinées effectuées de 2006 à 2011

**Tableau G6.** Évolution des greffes effectuées chez des receveurs pédiatriques (âge à la greffe < 18 ans) pour chaque type d'organe (nombre et pourcentage sur l'ensemble de l'activité)

**Tableau G7.** Activité de prélèvement et de greffes d'organes au niveau des schémas interrégionaux d'organisation sanitaire (SIOS) en 2011 : nombre d'inscrits au 1<sup>er</sup> janvier, nombre de nouveaux inscrits, nombre de greffes, niveau de pénurie (total des candidats pour un greffon)

**Figure G 1.** Répartition territoriale des équipes de greffe d'organes adultes

**Figure G2.** Répartition territoriale des équipes de greffe d'organes pédiatriques

## Bilan des données manquantes

**Tableau G8.** Cœur - Pourcentage de données manquantes du bilan médical à l'inscription pour les malades inscrits en 2011 et du bilan médical à la greffe pour les malades greffés en 2011

**Tableau G9.** Cœur-Poumon - Pourcentage de données manquantes du bilan médical à l'inscription pour les malades inscrits en 2011 et du bilan médical à la greffe pour les malades greffés en 2011

**Tableau G10.** Foie - Pourcentage de données manquantes du bilan médical à l'inscription pour les malades inscrits en 2011 et du bilan médical à la greffe pour les malades greffés en 2011

**Tableau G11.** Pancréas - Pourcentage de données manquantes du bilan médical à l'inscription pour les malades inscrits en 2011 et du bilan médical à la greffe pour les malades greffés en 2011

**Tableau G12.** Poumon - Pourcentage de données manquantes du bilan médical à l'inscription pour les malades inscrits en 2011 et du bilan médical à la greffe pour les malades greffés en 2011

**Tableau G13.** Rein - Pourcentage de données manquantes du bilan médical à l'inscription pour les malades inscrits en 2011 et du bilan médical à la greffe pour les malades greffés en 2011

## GREFFE CARDIAQUE

### Résumé de l'activité

**Tableau C1.** Évolution de la liste d'attente et devenir des candidats en greffe cardiaque

### Inscription en liste d'attente et devenir des candidats

#### Liste d'attente

**Tableau C2.** Évolution des principaux indicateurs de pénurie en greffe cardiaque

**Tableau C3.** Caractéristiques démographiques des donneurs de cœur et des malades inscrits selon leur devenir en liste d'attente de greffe de cœur en 2011

**Tableau C4.** Évolution du nombre de nouveaux inscrits en attente d'une greffe cardiaque selon l'indication et incidence par million d'habitants

#### Durée d'attente avant greffe

**Figure C1.** Durée d'attente selon la période d'inscription (1995-2011)

**Tableau C5.** Durées d'attente avant greffe par groupe sanguin, âge et dernière priorité des malades inscrits à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2006 sur la liste d'attente d'une greffe cardiaque

**Tableau C6.** Durée d'attente avant greffe par équipe en activité en 2011, des malades inscrits à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2006 sur la liste d'attente d'une greffe de cœur

**Figure C2.** Durée d'attente globale (2006-2011)

**Figure C3.** Durée d'attente selon la priorité (2007-2011)

#### Mortalité en liste d'attente

**Tableau C7.** Évolution du nombre de décès avant greffe sur la liste d'attente entre 2006 et 2011 chez les malades en attente d'une greffe de cœur

**Tableau C8.** Évolution du nombre de décès ou aggravation de l'état médical du malade avant greffe sur la liste d'attente entre 2006 et 2011 chez les malades en attente d'une greffe de cœur

### Prélèvement en vue de greffe

**Tableau C9.** Évolution du nombre de donneurs décédés en France et prélevés d'un greffon cardiaque parmi les donneurs prélevés d'au moins un greffon

### Attribution des greffons et priorités

**Tableau C10.** Évolution des demandes de priorité (2007-2011)

**Tableau C11.** Devenir des malades selon la dernière priorité active par année de sortie de la liste d'attente

**Tableau C12.** Caractéristiques des malades selon le type de Super Urgence demandées en 2011 et acceptées

### Activité de greffe

**Tableau C13.** Évolution du nombre de greffes cardiaques

**Tableau C14.** Évolution du nombre des greffés cardiaques selon l'indication et incidence par million d'habitants

**Tableau C15.** Nombre de greffes cardiaques effectuées par équipe en activité en 2011

### Survie post-greffe

**Figure C4.** Survie globale du receveur après greffe cardiaque (1993-2010)

**Figure C5.** Courbe de survie du receveur cardiaque selon la période de greffe

**Figure C6.** Survie du receveur après greffe cardiaque selon l'âge du receveur (1993-2010)

**Figure C7.** Courbe de survie du receveur cardiaque selon la dernière priorité (2004 - 2010)

**Figure C8.** Survie globale du receveur après retransplantation cardiaque (1993-2010)

**Tableau C16.** Répartition des malades déclarés vivants, en fonction du délai écoulé depuis les dernières nouvelles : état de la base au 31 décembre 2011 des malades ayant eu une greffe cardiaque entre 1993 et 2010

**Tableau C17.** Estimation du nombre de malades porteurs d'un greffon cardiaque fonctionnel au 31 décembre 2011, par équipe de suivi

## GREFFE PULMONAIRE ET CARDIO-PULMONAIRE

### I Résumé de l'activité

Tableau PCP1a. Évolution de la liste d'attente et devenir des candidats en greffe cardio-pulmonaire

Tableau PCP1b. Évolution de la liste d'attente et devenir des candidats en greffe pulmonaire

### I Inscription en liste d'attente et devenir des candidats

#### Liste d'attente

Tableau PCP2a. Évolution des principaux indicateurs de pénurie en greffe cardio-pulmonaire

Tableau PCP2b. Évolution des principaux indicateurs de pénurie en greffe pulmonaire

Tableau PCP3a. Caractéristiques démographiques des donneurs de cœur-poumons et des malades inscrits selon leur devenir en liste d'attente de greffe de cœur-poumons en 2011

Tableau PCP3b. Caractéristiques démographiques des donneurs de poumon et des malades inscrits selon leur devenir en liste d'attente de greffe de poumon en 2011

Tableau PCP4. Évolution du nombre de nouveaux inscrits en attente d'une greffe pulmonaire et cardio-pulmonaire selon l'indication et incidence par million d'habitants

#### Durée d'attente avant greffe

Figure PCP1a. Durée d'attente avant greffe cardio-pulmonaire selon la période d'inscription (1995-2011)

Figure PCP1b. Durée d'attente avant greffe pulmonaire selon la période d'inscription (1995-2011)

Figure FPCP2a. Durée d'attente globale sur la liste d'attente cardio-pulmonaire (2006-2011)

Figure FPCP2b. Durée d'attente globale sur la liste d'attente pulmonaire (2006-2011)

Figure PCP3a. Durée d'attente avant greffe cardio-pulmonaire selon la priorité (2007-2011)

Figure PCP3b. Durée d'attente avant greffe pulmonaire selon la priorité (2007-2011)

#### Mortalité en liste d'attente

Tableau PCP5. Évolution du nombre de décès avant greffe sur la liste d'attente cardio-pulmonaire et pulmonaire entre 2006 et 2011

Tableau PCP6. Évolution du nombre de décès ou aggravation avant greffe sur la liste d'attente cardio-pulmonaire et pulmonaire entre 2006 et 2011

### I Prélèvement en vue de greffe

Tableau PCP7. Évolution du nombre de donneurs décédés en France et prélevés d'un greffon cardio-pulmonaire ou pulmonaire parmi les donneurs prélevés d'au moins un greffon

Tableau PCP8. Évolution de la répartition par âge des donneurs décédés prélevés d'un greffon cardio-pulmonaire ou pulmonaire

### I Attribution des greffons et priorités

Tableau PCP9a. Évolution des demandes de priorité cardio-pulmonaire (2007-2011)

Tableau PCP9b. Évolution des demandes de priorité pulmonaire (2007-2011)

Tableau PCP10a. Devenir des malades selon la dernière priorité active par année de sortie de la liste d'attente cardio-pulmonaire

Tableau PCP10b. Devenir des malades selon la dernière priorité active par année de sortie de la liste d'attente pulmonaire

Tableau PCP11a. Caractéristiques des malades inscrits en liste cardio-pulmonaire en Super Urgence (demandes acceptées en 2011)

Tableau PCP11b. Caractéristiques des malades inscrits en liste pulmonaire en Super Urgence (demandes acceptées en 2011)

### I Activité de greffe

Tableau PCP12. Évolution de l'activité de greffe pulmonaire et cardio-pulmonaire

Tableau PCP13. Évolution du nombre des malades greffés d'un poumon ou d'un cœur-poumons selon l'indication et incidence par million d'habitants

Tableau PCP14a. Nombre de greffes cardio-pulmonaires effectuées par équipe en activité en 2011

Tableau PCP14b. Nombre de greffes pulmonaires effectuées par équipe en activité en 2011

## I Survie post-greffe

Figure PCP4. Courbe de survie du receveur selon le type de greffe (1993-2010)

Figure PCP5a. Courbe de survie du receveur cardio-pulmonaire selon la période de greffe

Figure PCP5b. Courbe de survie du receveur pulmonaire selon la période de greffe

Figure PCP6. Survie du receveur après greffe cardio-pulmonaire ou pulmonaire selon la pathologie à la première inscription (1993-2010)

Figure PCP7a. Courbe de survie du receveur cardio-pulmonaire selon la priorité (2007 - 2010)

Figure PCP7b. Courbe de survie du receveur pulmonaire selon la priorité (2007 - 2010)

Tableau PCP15a. Répartition des malades déclarés vivants, en fonction du délai écoulé depuis les dernières nouvelles : état de la base au 31 décembre 2011 des malades ayant eu une greffe cardio-pulmonaire entre 1993 et 2010

Tableau PCP15b. Répartition des malades déclarés vivants, en fonction du délai écoulé depuis les dernières nouvelles : état de la base au 31 décembre 2011 des malades ayant eu une greffe pulmonaire entre 1993 et 2010

Tableau PCP16a. Estimation du nombre de malades porteurs d'un greffon cardio-pulmonaire fonctionnel au 31 décembre 2011, par équipe de suivi

Tableau PCP16b. Estimation du nombre de malades porteurs d'un greffon pulmonaire fonctionnel au 31 décembre 2011, par équipe de suivi

Tableau F4. Évolution du nombre de nouveaux inscrits en attente d'une greffe hépatique selon l'indication et incidence par million d'habitants (pmh)

Tableau F5. Répartition des MELD à l'inscription pour les receveurs adultes suivant l'indication

Figure F1. Durée d'attente selon la période d'inscription (1995-2011)

Tableau F6. Durées d'attente avant greffe par groupe sanguin et âge des malades inscrits à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2006 sur la liste d'attente d'une greffe hépatique

Figure F2. Durée d'attente selon la priorité (2008-2011)

Tableau F7. Durées d'attente avant greffe par équipe, des malades inscrits à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2006 sur la liste d'attente d'une greffe hépatique

Tableau F8. Évolution du nombre de décès et des sorties pour aggravation de la maladie avant greffe sur la liste d'attente depuis 2006 chez les malades en attente d'une greffe hépatique

## I Prélèvement en vue de greffe hépatique

Tableau F9. Évolution du nombre de donneurs prélevés d'un greffon hépatique parmi les donneurs décédés de mort encéphalique prélevés d'au moins un greffon

Tableau F10. Évolution de l'activité de prélèvement de greffons hépatiques issus de donneurs vivants (hors domino)

## I Attribution des greffons et priorités

Tableau F11. Évolution des modalités d'attribution pour les greffes hépatiques réalisées à partir de donneurs décédés

Tableau F12. Évolution des demandes de priorité (2007-2011)

Tableau F13. Caractéristiques des malades dont la demande de priorité a été acceptée en 2011 selon le type de priorité

Tableau F14. Devenir des malades ayant fait l'objet d'une demande de priorité en « super-urgence » ou en « urgence » selon l'âge du receveur

Tableau F15. Devenir des malades selon la dernière priorité active par année de sortie de la liste d'attente (2008-2011)

## GREFFE HÉPATIQUE

### I Résumé de l'activité

Tableau F1. Évolution de la liste d'attente et devenir des candidats en greffe hépatique

### I Inscription en attente et devenir des candidats

Tableau F2. Évolution des principaux indicateurs de pénurie en greffe hépatique

Tableau F3. Caractéristiques démographiques des donneurs de foie et des malades inscrits selon leur devenir en liste d'attente de greffe de foie en 2011

## I Activité de greffe hépatique

Tableau F16. Évolution du nombre de greffes hépatiques

Tableau F17. Évolution du nombre de greffés hépatiques

selon l'indication et incidence par million d'habitants (pmh)

Tableau F18. Évolution du lien de parenté avec le donneur et âge du receveur pour les greffes avec donneur vivant

Tableau F19. Répartition des malades greffés selon le type de donneur et la partie greffée chez les receveurs adultes et pédiatriques (âge à l'inscription)

Tableau F20. Nombre de greffes hépatiques effectuées par équipe en 2011

Tableau F21. Nombre de greffes hépatiques par équipe et par année

Tableau F22. Évolution du nombre de greffes hépatiques combinées

## I Survie post-greffe

Tableau F23. Répartition des malades déclarés vivants, en fonction du délai écoulé depuis les dernières nouvelles : état de la base au 31 décembre 2011 des malades ayant eu une greffe hépatique entre 1993 et 2010

Figure F3. Survie globale du receveur après greffe hépatique (1993-2010)

Figure F4. Courbe de survie du receveur hépatique selon la période de greffe

Figure F5. Survie du receveur après greffe hépatique selon la pathologie à la première inscription (1993-2010)

Figure F6. Survie du receveur après greffe hépatique selon l'âge du receveur (1993-2010)

Figure F7. Survie du receveur après greffe hépatique après une inscription en super-urgence (1993-2010)

Figure F8. Survie du receveur après une retransplantation précoce, péri-opératoire ou tardive du foie (1993-2010)

Figure F9. Courbe de survie du receveur hépatique selon le type de donneur (1993-2010)

Tableau F24. Estimation du nombre de malades porteurs de greffons fonctionnels au 31 décembre 2011 par équipe de suivi

## GREFFE RÉNALE

### I Résumé de l'activité

Tableau R1. Évolution de la liste d'attente et devenir des candidats en greffe rénale

### I Inscription en attente et devenir des candidats

#### Liste d'attente

Tableau R2. Évolution des principaux indicateurs de pénurie de greffe rénale

Tableau R3. Caractéristiques démographiques des donneurs de rein et des malades inscrits et de leur devenir en liste d'attente de greffe rénale en 2011

Tableau R4. Évolution du nombre de nouveaux inscrits en attente d'une greffe rénale selon la néphropathie d'origine et incidence par million d'habitants (pmh)

#### Durée d'attente avant greffe

Figure R1. Durée d'attente avant greffe rénale selon la période d'inscription (1996-2011)

Tableau R5. Durées d'attente avant greffe selon des facteurs d'attente des malades inscrits à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2006 sur la liste d'attente d'une greffe rénale

Tableau R6. Évolution des durées d'attente avant greffe rénale selon des facteurs d'attente

Tableau R7. Durées d'attente avant greffe par équipe, des malades inscrits à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2006 sur la liste d'attente d'une greffe rénale

### I Prélèvement en vue de greffe rénale

Tableau R8. Évolution de l'activité de prélèvement en France de greffon rénal depuis 1997

### I Activité de greffe rénale

Tableau R9. Évolution de l'activité de greffe rénale depuis 1987 selon le type de donneur

Tableau R10. Évolution du nombre de greffes rénales selon la néphropathie d'origine et incidence par million d'habitants (pmh)

**Tableau R11.** Nombre de greffes rénales effectuées par équipe en 2011

**Tableau R12.** Évolution des durées moyennes d'ischémie froide en heure (hors donneur vivant, donneur décédé après arrêt cardiaque et greffe combinée)

**Tableau R13.** Durée moyenne d'ischémie froide en heure pour l'année 2011 par équipe de greffe (hors donneur vivant, donneur décédé après arrêt cardiaque et greffe combinée)

### Modalités d'attribution

**Tableau R14.** Modalités d'attribution pour les greffes rénales réalisées en 2011 à partir de donneurs décédés

**Tableau R15.** Évolution des modalités d'attribution pour les greffes rénales réalisées à partir de donneurs décédés

### Greffe rénale de donneur vivant

**Tableau R 16.** Évolution de l'activité de greffe rénale selon le type de donneur, évolution selon l'âge du receveur et évolution de la moyenne d'âge des donneurs et des receveurs

**Tableau R17.** Évolution depuis 2004 du nombre de greffes rénales avec donneurs vivants selon la relation entre le donneur et le receveur

### Greffe rénale combinée à la greffe d'autres organes

**Tableau R 18.** Évolution du nombre de greffes combinées à une greffe rénale

## Survie post-greffe

**Tableau R19.** Répartition des malades déclarés vivants avec un greffon fonctionnel dans les différentes équipes de greffe rénale, en fonction du délai écoulé depuis les dernières nouvelles : état de la base au 31 décembre 2011 des malades ayant eu une greffe rénale entre 1993 et 2010

**Figure R2.** Survie du greffon rénal selon la période de greffe

**Figure R3.** Survie globale du greffon rénal (1993-2010)

**Figure R4.** Survie du greffon rénal selon l'âge du donneur (1993-2010)

**Figure R5.** Survie du greffon rénal selon l'origine du greffon (1993-2010)

**Figure R6.** Survie du greffon rénal selon le rang de la greffe (1993-2010)

**Figure R7.** Survie du greffon rénal selon l'âge du receveur (greffes 1993-2010)

**Figure R8.** Survie du greffon rénal à partir de donneur décédé, en fonction du nombre d'incompatibilités HLA A, B et DR (greffes 1993-2010)

**Figure R9.** Survie du greffon rénal à partir de donneur décédé, en fonction du nombre d'incompatibilités HLA A, B (greffes 1993-2010)

**Figure R10.** Survie du greffon rénal à partir de donneur décédé, en fonction du nombre d'incompatibilités HLA DR (greffes 1993-2010)

**Tableau R20.** Estimation du nombre de malades porteurs d'un greffon rénal fonctionnel au 31 décembre 2011, par équipe de suivi

## GREFFE PANCRÉATIQUE

### Résumé de l'activité

**Tableau PA1.** Évolution de la liste d'attente et devenir des candidats en greffe pancréatique

### Inscription en attente et devenir des candidats

#### Liste d'attente

**Tableau PA2.** Caractéristiques démographiques des donneurs de pancréas, des malades inscrits et de leur devenir en liste d'attente de greffe pancréatique en 2011

#### Durée d'attente avant greffe

**Figure PA1.** Durée d'attente selon la période d'inscription (1995-2011)

### Prélèvement en vue de greffe pancréatique

**Tableau PA3.** Évolution du nombre de donneurs décédés et prélevés d'un greffon pancréatique parmi les donneurs d'au moins un greffon

## I Activité de greffe pancréatique

Tableau PA4. Évolution de l'activité de greffe pancréatique depuis 2000

Tableau PA5. Nombre de greffes pancréatiques par équipe en 2011

Tableau PA6. Durée moyenne d'ischémie froide du greffon pancréatique lors d'une greffe combinée rein-pancréas pour l'année 2011 et par équipe de greffe

## I Survie post-greffe

Tableau PA7. Répartition des malades déclarés vivants avec un greffon fonctionnel dans les différentes équipes de greffe pancréatique, en fonction du délai écoulé depuis les dernières nouvelles : état de la base au 31 décembre 2011 des malades ayant eu une greffe pancréatique entre 1993 et 2010

Figure PA2. Survie globale du greffon rénal et du greffon pancréatique après greffe combinée de rein-pancréas (1996-2010)

Figure PA3. Survie du greffon pancréatique après greffe combinée de rein-pancréas selon la période de greffe

Tableau PA8. Estimation du nombre de malades porteurs d'un greffon pancréatique fonctionnel au 31 décembre 2011, par équipe de suivi

## GREFFE INTESTINALE

Tableau I1. Évolution de la liste d'attente et devenir des candidats à la greffe intestinale

Tableau I2. Évolution du nombre de greffes intestinales

## GREFFE PÉDIATRIQUE

### Quelques chiffres clés

Tableau Péd1. Nombre de malades âgés de moins de 18 ans nouvellement inscrits en liste d'attente et de greffes pédiatriques par type d'organe en 2011

## I Greffe cardiaque pédiatrique

### Résumé de l'activité

Tableau Péd C1. Évolution de la liste d'attente et devenir des candidats en greffe cardiaque pédiatrique

### Inscription en liste d'attente et devenir des candidats

Tableau Péd C2. Évolution des indicateurs de pénurie de greffe cardiaque des malades inscrits avant l'âge de 18 ans

Tableau Péd C3. Caractéristiques démographiques des donneurs de cœur, des malades inscrits avant l'âge de 18 ans selon leur devenir en liste d'attente de greffe de cœur en 2011

Tableau Péd C4. Évolution du nombre de nouveaux malades pédiatriques en attente d'une greffe de cœur selon l'indication

Figure Péd C1. Durée d'attente avant greffe cardiaque des malades inscrits avant l'âge de 18 ans selon la période d'inscription (1995-2011)

Figure Péd C2. Durée d'attente avant greffe cardiaque des malades pédiatriques versus des malades adultes (2006-2011)

Figure Péd C3. Durée d'attente avant greffe cardiaque des malades pédiatriques selon l'âge à l'inscription (2006-2011)

### Prélèvement en vue de greffe

Tableau Péd C5. Évolution du nombre de donneurs décédés et prélevés d'un cœur en France selon l'âge du donneur

Tableau Péd C6. Évolution du nombre de greffons cardiaques pédiatriques prélevés en France et greffés selon l'âge du donneur

Tableau Péd C7. Âge des greffons cardiaques prélevés sur donneurs décédés et greffés en France en 2011 selon l'âge du receveur au moment de la greffe

### Activité de greffe

Tableau Péd C8. Évolution de l'activité de greffe cardiaque des malades inscrits avant l'âge de 18 ans selon l'âge au moment de la greffe

Tableau Péd C9. Évolution du nombre de greffés pédiatriques de cœur selon l'indication

Tableau Péd C10. Nombre de greffes cardiaques effectuées en 2011 par équipe chez des malades inscrits avant l'âge de 18 ans

Tableau Péd C11. Évolution du nombre de greffes cardiaques par équipe chez des malades inscrits avant l'âge de 18 ans

**Survie post greffe**

Figure Péd C4. Survie du receveur pédiatrique après greffe cardiaque selon l'âge à l'inscription (1985-2010)

Figure Péd C5. Survie du receveur pédiatrique après greffe cardiaque selon la période de greffe (1985-2009)

**Greffe pulmonaire et cardio-pulmonaire pédiatrique****Résumé de l'activité**

Tableau Péd PCP1. Évolution de la liste d'attente et devenir des candidats en greffe pédiatrique pulmonaire ou cardio-pulmonaire

**Inscription en attente et devenir des candidats**

Tableau Péd PCP2. Évolution des indicateurs de pénurie de greffe pulmonaire et cardio-pulmonaire des malades inscrits en liste d'attente avant l'âge de 18 ans

Tableau Péd PCP3. Caractéristiques démographiques des donneurs de poumon et de coeur-poumons, des malades inscrits avant l'âge de 18 ans selon leur devenir en liste d'attente de greffe pulmonaire et cardio-pulmonaire en 2011

Tableau Péd PCP4. Évolution du nombre de nouveaux malades pédiatriques inscrits en attente d'une greffe pulmonaire ou cardio-pulmonaire selon l'indication

Figure Péd PCP1. Durée d'attente avant greffe cardio-pulmonaire selon l'âge à l'inscription (2006-2011)

Figure Péd PCP2. Durée d'attente avant greffe pulmonaire selon l'âge à l'inscription (2006-2011)

Figure Péd PCP3. Durée d'attente avant greffe pulmonaire des malades inscrits avant l'âge de 18 ans selon la période d'inscription (1995-2010)

**Prélèvement en vue de greffe**

Tableau Péd PCP5. Évolution du nombre de donneurs décédés et prélevés de poumon ou de coeur-poumons en France selon l'âge du donneur

**Activité de greffe**

Tableau Péd PCP6. Évolution de l'activité de greffe pulmonaire et cardio-pulmonaire des malades inscrits en attente avant l'âge de 18 ans selon l'âge au moment de la greffe

Tableau Péd PCP7. Âge des greffons pulmonaires et cardio-pulmonaires prélevés sur donneurs décédés et greffés en France en 2011 selon l'âge du receveur au moment de la greffe

Tableau Péd PCP8. Évolution du nombre de nouveaux malades pédiatriques greffés d'une greffe pulmonaire ou cardio-pulmonaire selon l'indication

Tableau Péd PCP9. Nombre de greffes cardio-pulmonaires et pulmonaires effectuées en 2011 par équipe chez des malades âgés de moins de 18 ans au moment de l'inscription

Tableau Péd PCP10. Évolution du nombre de greffes cardio-pulmonaires et pulmonaires par équipe chez des malades inscrits avant l'âge de 18 ans

**Survie post-greffe**

Figure Péd PCP4. Survie du receveur pédiatrique après greffe cardio-pulmonaire selon la période de greffe (1987-2010)

Figure Péd PCP5. Survie du receveur pédiatrique après greffe pulmonaire selon la période de greffe (1988-2010)

**Greffe hépatique pédiatrique****Résumé de l'activité**

Tableau Péd F1. Évolution de la liste d'attente et du devenir des candidats en greffe hépatique pour les malades inscrits avant l'âge de 18 ans

**Inscription en attente et devenir des candidats**

Tableau Péd F2. Évolution des principaux indicateurs de pénurie en greffe hépatique

Tableau Péd F3. Caractéristiques démographiques des donneurs de foie, des malades inscrits avant l'âge de 18 ans selon leur devenir en liste d'attente de greffe de foie en 2011

Tableau Péd F4. Évolution du nombre de nouveaux malades pédiatriques en attente d'une greffe de foie selon l'indication

Tableau Péd F5. Évolution du nombre de décès avant greffe enregistrés annuellement sur la liste d'attente depuis 2006 chez les malades pédiatriques en attente d'une greffe hépatique

Figure Péd F1. Durée d'attente avant greffe des malades pédiatriques selon la période d'inscription (1995-2011)

Figure Péd F2. Durée d'attente avant greffe hépatique des adultes et des enfants (2006-2011)

Figure Péd F3. Durée d'attente avant greffe des malades pédiatriques selon l'âge à l'inscription (2006-2011)

**Prélèvement en vue de greffe**

Tableau Péd F6. Évolution du nombre de donneurs décédés et prélevés d'un foie en France selon l'âge du donneur

Tableau Péd F7. Évolution du nombre de greffons pédiatriques, de donneurs décédés, prélevés en France et greffés selon l'âge du donneur

Tableau Péd F8. Âge des greffons hépatiques prélevés sur donneurs décédés et greffés en France en 2011 selon l'âge du receveur au moment de la greffe

### Activité de greffe

**Tableau Péd F9.** Évolution de l'activité de greffe hépatique des malades inscrits avant l'âge de 18 ans selon l'âge à la greffe

**Tableau Péd F10.** Évolution de l'activité de greffe hépatique des malades inscrits avant l'âge de 18 ans selon le type de donneur

**Tableau Péd F11.** Nombre de greffes hépatiques effectuées en 2011 par équipe selon le type de greffon chez des malades inscrits avant l'âge de 18 ans

**Tableau Péd F12.** Évolution du nombre de greffes hépatiques par équipe chez des malades inscrits avant l'âge de 18 ans

### Survie post-greffe

**Figure Péd F4.** Survie du receveur pédiatrique après greffe hépatique selon l'âge à l'inscription (1985-2010)

**Figure Péd F5.** Survie du receveur après greffe hépatique pédiatrique selon la période de greffe (1985-2010)

**Figure Péd F6.** Survie du receveur après greffe hépatique pédiatrique selon le type de donneur (1985-2010)

## I Greffe rénale pédiatrique

### Résumé de l'activité

**Tableau Péd R1.** Évolution de la liste d'attente et devenir des candidats en greffe rénale pour les malades inscrits avant l'âge de 18 ans

### Inscription en attente et devenir des candidats

**Tableau Péd R2.** Évolution des indicateurs de pénurie de greffe rénale des malades inscrits avant l'âge de 18 ans

**Tableau Péd R3.** Caractéristiques démographiques des donneurs de rein et des malades inscrits avant l'âge de 18 ans selon leur devenir en liste d'attente de greffe rénale en 2011

**Tableau Péd R4.** Évolution du nombre de nouveaux malades pédiatriques inscrits en attente d'une greffe rénale selon la néphropathie d'origine

**Figure Péd R1.** Durée d'attente avant greffe des malades pédiatriques selon la période d'inscription (1996-2011)

**Figure Péd R2.** Durée d'attente avant greffe des malades pédiatriques versus des malades adultes (cohorte 2005-2011)

**Figure Péd R3.** Durée d'attente avant greffe des malades pédiatriques selon l'âge à l'inscription (cohorte 2005-2011)

### Prélèvement en vue de greffe

**Tableau Péd R5.** Évolution du nombre de donneurs décédés et prélevés d'un rein en France selon l'âge du donneur

**Tableau Péd R6.** Évolution du nombre de greffons rénaux pédiatriques prélevés en France et greffés selon l'âge du donneur

**Tableau Péd R7.** Âge des greffons prélevés sur donneurs décédés et greffés en France en 2011 selon l'âge du receveur

### Activité de greffe

**Tableau Péd R9.** Évolution de l'activité de greffe rénale des malades inscrits en attente avant l'âge de 18 ans selon l'âge à la greffe et le type de donneur

**Tableau Péd R10.** Évolution du nombre des malades inscrits avant l'âge de 18 ans et greffés d'un rein selon la néphropathie d'origine

**Tableau Péd R11.** Nombre de greffes rénales effectuées en 2011 par équipe chez des malades âgés de moins de 18 ans au moment de l'inscription

**Tableau Péd R12.** Évolution du nombre de greffes rénales combinées pédiatriques

**Tableau Péd R13.** Évolution du nombre de greffes rénales par équipe chez des malades inscrits avant l'âge de 18 ans

### Survie post-greffe

**Figure Péd R4.** Survie du greffon après greffe rénale pédiatrique selon la période de greffe (1985-2010)

**Figure Péd R5.** Survie du greffon après greffe rénale pédiatrique selon l'âge à la greffe (1985-2010)

**Figure Péd R6.** Survie du greffon après greffe rénale pédiatrique selon l'origine du greffon (1985-2010)

## PRÉLÈVEMENTS ET GREFFES D'ORGANES AU NIVEAU INTERNATIONAL

**Tableau Int1.** Activités de prélèvement et de greffe au niveau international en 2010

## ANNEXES

**Tableau A1.** Projections 2011 de la population française par département

**Tableau A2.** Liste des centres autorisés à prélever en France au 1<sup>er</sup> janvier 2011 selon l'autorisation

# Cellules souches hématopoïétiques

## ACTIVITÉ DES UNITÉS DE PRÉLÈVEMENT ET DES LABORATOIRES DE THÉRAPIE CELLULAIRE

### Activité de prélèvement de CSH

Figure CSH P1. Évolution de l'activité de cytophérèse en vue d'autogreffe

Figure CSH P2. Évolution de l'activité de cytophérèse en vue d'allogreffe

Figure CSH P3. Nombre de donneurs de moelle osseuse prélevés en vue d'allogreffe, selon le type de donneur

Tableau CSH P1. Évolution du nombre de donneurs et de prélèvements de lymphocytes en vue d'injection allogénique

### Activité des comités d'experts chargés d'autoriser les prélèvements de moelle osseuse sur une personne vivante mineure

Figure CSH P4. Répartition des âges des donneurs mineurs vus par les comités d'experts

## ACTIVITÉ DU REGISTRE FRANCE GREFFE DE MOELLE

### Résumé de l'activité

Figure RFGM1. Évolution du fichier national de donneurs de CSH de 1986 à 2011

Figure RFGM2. Évolution du Réseau Français de Sang Placentaire de 1999 à 2011

Figure RFGM3. Activité de recherche de donneur ou de greffon pour les patients nationaux et internationaux : nombre d'inscriptions de patients par année de 2000 à 2011

Tableau RFGM1. Activité de prélèvement/cession : répartition des greffons nationaux/internationaux (pour les patients nationaux)

### Niveau de résolution HLA des donneurs de CSH non apparentés inscrits

Figure RFGM4. Analyse du niveau de typage HLA des donneurs inscrits par âge au 31.12.2011

Tableau RFGM2. Apport en nouveaux phénotypes HLA-ABDR des nouveaux donneurs inscrits en 2011 par région

### Inscription des patients nationaux

Tableau RFGM3. Répartition des patients inscrits selon le centre receveur

Figure RFGM5. Répartition des patients inscrits selon leur diagnostic et leur âge 2009-2011

### Recherches

Figure RFGM6. Demandes de typage HLA classe I pour les patients nationaux. Étude comparative 2007-2011

Figure RFGM7. Demandes de typage HLA classe II pour les patients nationaux. Étude comparative 2007-2011

### Prélèvement de CSH

Tableau RFGM4. Répartition des sources de cellules souches hématopoïétiques selon l'âge des patients nationaux

Tableau RFGM5. Répartition des greffons de cellules souches médullaires et périphériques et des cessions d'USP en 2011 selon l'année d'inscription des patients

Figure RFGM8. Délai entre l'inscription et le prélèvement des patients nationaux ayant bénéficié d'un greffon de CSH issu de donneur en 2011 (N=809)

Tableau RFGM6. Délai médian entre la date d'inscription du patient, le recrutement du donneur (moelle ou CSP) et la greffe

Tableau RFGM7. Répartition des greffons selon la source de CSH pour les patients nationaux

Tableau RFGM8. Évolution du nombre de donneurs nationaux non apparentés prélevés

## I Type de greffons de CSH prélevés

Figure RFGM9. Répartition des prélèvements/cessions par année et par source de CSH de 2000 à 2011 pour les patients nationaux

## I Origine des greffons de CSH

Figure RFGM10. Greffons nationaux ou internationaux de CSH pour les patients nationaux (USP et lymphocytes exclus) N= 809

## I Activité des banques du réseau français de sang placentaire

Tableau RFGM9. Activité d'inscription des banques du réseau français de sang placentaire de 1999 à 2011

Tableau RFGM10. Nombre d'unités de sang placentaire cédées par rapport au nombre total d'unités stockées (patients nationaux ou internationaux)

# ACTIVITÉ DE GREFFE

Tableau CSH G1. Évolution du nombre de greffes de CSH

## I Activité d'autogreffe globale

Figure CSH G1. Évolution du nombre de patients ayant eu une autogreffe de CSH

Tableau CSH G2. Évolution de l'activité d'autogreffe de CSH par équipe

Tableau CSH G3. Évolution de l'activité d'autogreffe de CSH au niveau des schémas interrégionaux d'organisation sanitaire (SIOS)

Figure CSH G2. Évolution de l'âge moyen des patients ayant eu une autogreffe de CSH

Tableau CSH G4. Évolution de l'activité d'autogreffe de CSH, selon le type d'indication

Tableau CSH G5. Répartition des autogreffes en 2011, selon le type de pathologie, par région administrative

Figure CSH G3. Répartition des diagnostics chez les patients ayant eu une autogreffe de CSH en 2011 (hémo-pathies)

Figure CSH G4. Répartition des diagnostics chez les patients ayant eu une autogreffe de CSH en 2011 (tumeurs solides)

Figure CSH G5a. Évolution de la répartition des indications d'autogreffe

Figure CSH G5b. Évolution de la répartition des indications d'autogreffe

Figure CSH G5c. Évolution de la répartition des indications d'autogreffe

## I Activité d'autogreffe pédiatrique

Tableau CSH G6. Répartition des 160 enfants autogreffés en 2011 selon l'âge

Tableau CSH G7. Répartition des 160 enfants autogreffés en 2011 selon le type d'indication

## I Activité globale de greffe allogénique

Tableau CSH G8. Activité d'allogreffe de CSH, par type de donneur et d'origine du greffon, en 2011

Figure CSH G6. Évolution du nombre d'allogreffes de CSH selon le type de donneur

Figure CSH G7. Évolution du pourcentage d'allogreffes de CSH effectuées à partir d'un greffon d'un donneur non apparenté par rapport au nombre total d'allogreffes

Figure CSH G8. Répartition des allogreffes de CSH selon le type du donneur

Figure CSH G9. Évolution de l'âge moyen des patients ayant eu une allogreffe de CSH

Figure CSH G10. Évolution de la répartition des sources de greffon des CSH allogéniques

Figure CSH G11. Évolution de la répartition des sources de greffon des CSH allogéniques apparentées

Figure CSH G12. Évolution de la répartition des sources de greffon des CSH allogéniques non apparentées

Tableau CSH G9. Évolution de l'activité d'allogreffe de CSH par équipe

Tableau CSH G10. Activité d'allogreffe de CSH par type de donneur, d'origine du greffon et par équipe en 2011

Tableau CSH G11. Évolution de l'activité d'allogreffe de CSH au niveau des schémas interrégionaux d'organisation sanitaire (SIOS)

Figure CSH G13. Répartition des indications en 2011 des allogreffes apparentées (n=700 patients)

Figure CSH G14. Répartition des indications en 2011 des allogreffes non apparentées (n=891 patients)

**Figure CSH G15a.** Évolution de la répartition des indications d'allogreffe

**Figure CSH G15b.** Évolution de la répartition des indications d'allogreffe

**Figure CSH G16.** Évolution du pourcentage d'allogreffes de CSH réalisées après un conditionnement d'intensité réduite par rapport au nombre total d'allogreffes

**Figure CSH G17.** Répartition des indications en 2011 des allogreffes après conditionnement d'intensité réduite (n=882 patients)

**Tableau CSH G12.** Transfusions de lymphocytes du donneur (DLI) en 2011

## Activité de greffe allogénique pédiatrique

**Figure CSH G18.** Part de l'activité pédiatrique d'allogreffe de CSH depuis 2002

**Figure CSH G19.** Proportion de maladies malignes en fonction de l'âge chez les 294 patients de moins de 18 ans ayant reçu une allogreffe en 2011

**Tableau CSH G13.** Nombre d'allogreffes apparentées et non apparentées selon l'origine des cellules et le diagnostic chez les patients de moins de 18 ans, en 2011

## Étude de la survie des patients après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

**Figure CSH G20.** Survie des patients après allogreffe de CSH selon la période (cohorte 2001-2011)

**Figure CSH G21.** Survie des patients après allogreffe pour leucémie aiguë myéloïde ou leucémie aiguë lymphoïde, selon la période (cohorte 2001-2011)

**Figure GCSH 22.** Survie des patients après allogreffe pour aplasie, selon la période (cohorte 2001-2011)

**Figure CSH G23.** Survie des adultes après allogreffe pour leucémie aiguë myéloïde en première rémission complète, selon le type de donneur (cohorte 2001-2011)

**Figure CSH G24.** Survie des adultes après allogreffe pour leucémie aiguë myéloïde en deuxième ou troisième rémission complète, selon le type de donneur (cohorte 2001-2011)

**Figure CSH G25.** Survie des adultes après allogreffe pour leucémie aiguë lymphoïde en rémission complète, selon le type de donneur (cohorte 2001-2011)

**Figure CSH G26.** Survie des enfants après allogreffe pour leucémie aiguë myéloïde en rémission complète, selon le type de donneur (cohorte 2001-2011)

**Figure CSH G27.** Survie des enfants après allogreffe pour leucémie aiguë lymphoïde en rémission complète, selon le type de donneur (cohorte 2001-2011)

**Figure CSH G28.** Survie des patients après allogreffe pour aplasie acquise, selon le type de donneur (cohorte 1995-2011)

**Figure CSH G29.** Survie des patients après allogreffe pour aplasie constitutionnelle, selon le type de donneur (cohorte 1995-2011)

**Figure CSH G30.** Survie des patients après allogreffe avec conditionnement atténué pour leucémie aiguë myéloïde en rémission complète (cohorte 2001-2006)

**Figure CSH G31.** Survie des patients après allogreffe avec conditionnement atténué pour leucémie aiguë myéloïde en rémission complète (cohorte 2007-2011)

**Figure CSH G32.** Survie des patients après allogreffe avec conditionnement atténué pour lymphome (cohorte 2001-2011)

**Figure CSH G33.** Survie des patients après allogreffe avec conditionnement atténué pour myélome (cohorte 2001-2011)

# Prélèvement, conservation et greffe de tissus

## ACTIVITÉ DES BANQUES DE TISSUS HUMAINS

**Figure T1.** Répartition des banques de tissus selon le type de tissu conservé en 2011

**Tableau T1.** Répartition des activités des banques selon le type de tissus et leur statut

**Tableau T2.** Évolution de l'activité cornées depuis 2007

**Tableau T3.** Évolution de l'activité membranes amniotiques depuis 2007

**Tableau T4.** Évolution de l'activité os massifs depuis 2007

**Tableau T5.** Évolution de l'activité têtes fémorales depuis 2007

**Tableau T6.** Évolution de l'activité peau (m2) depuis 2007

**Tableau T7.** Évolution de l'activité valves cardiaques depuis 2007

**Tableau T8.** Évolution de l'activité artères depuis 2007

**Tableau T9.** Évolution de l'activité veines depuis 2007

**Tableau T10.** Évolution de l'activité tendons, ligaments depuis 2007

**Tableau T11.** Volume d'activité de conservation de tissus humains en 2011

**Tableau T12.** Évolution du prélèvement de tissus de 2007 à 2011

**Tableau T13.** Évolution des distributions de tissus à une équipe de greffe pour un patient en France de 2007 à 2011

**Tableau T14.** Évolution du pourcentage de tissus humains importés par les banques parmi les tissus distribués en France

**Tableau T15.** Évolution du pourcentage de tissus humains éliminés par les banques parmi les tissus réceptionnés

**Tableau T16.** Évolution de la proportion de greffons échangés entre les banques (en % du volume cédé)

**Tableau T17.** Répartition des causes d'élimination de tissus humains en 2011

**Tableau T18.** Répartition des activités des banques selon le type de tissus et leur statut

## ACTIVITÉ DE PRÉLÈVEMENT, DE GREFFE DE CORNÉE ET D'INSCRIPTION EN ATTENTE DE GREFFE

**Figure Co1.** Évolution du flux de cornées dans les banques de tissus de 2007 à 2011 : prélèvement et distribution

**Figure Co2.** Devenir des malades (estimé par l'état de la liste d'attente au 07 mars 2012) selon leur année d'inscription depuis 2007

**Tableau Co1.** Évolution de la liste d'attente et devenir des candidats à la greffe de cornée

**Tableau Co2.** Évolution du nombre de cornées prélevées par région et par million d'habitants

**Tableau Co3.** Évolution du nombre de cornées greffées selon la région de domicile du malade et par million d'habitants

**Tableau Co4.** Évolution du nombre de nouveaux inscrits chaque année selon la région de domicile du malade indépendamment de la région de l'équipe d'inscription et par million d'habitants

**Tableau Co5.** Pourcentage de malades inscrits et greffés en 2011 selon la région de domicile du malade

**Tableau Co6.** Nombre de cornées prélevées, greffées et de nouveaux inscrits, par région de domicile du malade et par million d'habitants en 2011

**Tableau Co7.** Évolution du nombre de cornées greffées selon le type d'établissement de santé

**Tableau Co8.** Évolution des indications de greffe de cornées

**Tableau Co9.** Bilan d'activité des équipes de greffes de cornées

## Biovigilance

### Nombre de déclarations de biovigilance relatives à des événements survenus en 2011

**Figure BIOV1.** Évolution du nombre de déclarations d'incidents et d'effets indésirables (2007-2011)

**Tableau BIOV1.** Distribution des déclarations d'incidents et d'effets indésirables en fonction de la gravité

**Figure BIOV2.** Nombre de déclaration d'incidents et d'effets indésirables en fonction de la gravité

### Principales déclarations d'incidents au cours de l'année 2011

**Figure BIOV3.** Nombre de déclarations d'incidents par typologie (n=104, 2011)

### Principales déclarations d'effets indésirables au cours de l'année 2011

**Figure BIOV4 :** Nombre de déclarations d'effets indésirables par typologie (n=86, 2011)

## Certification

### Bilan des entrées dans la démarche de certification

**Figure CERT1.** Coordinations hospitalières auditées de 2005 à 2011

**Figure CERT2.** Évolution des entrées des coordinations hospitalières dans la démarche de certification ABM

### Évaluation qualitative des coordinations hospitalières auditées

**Figure CERT3.** Médiane des scores des coordinations hospitalières auditées entre 2010 et 2011 (N=24 coordinations)

# Assistance médicale à la procréation 2010

**Tableau AMP1.** Évolution de l'activité globale d'AMP entre 2007 et 2010

**Tableau AMP2.** Résumé de l'activité et des résultats d'AMP en 2010

**Tableau AMP3.** Résumé de l'activité par secteurs hospitaliers en 2010

**Figure AMP1.** Taux de grossesses échographiques après tentative d'AMP selon le type d'AMP et l'origine des gamètes en 2010

**Figure AMP2.** La part des enfants nés après AMP en 2010 selon le type d'AMP et l'origine des gamètes

**Tableau AMP4.** Don de gamètes de 2007 à 2010

**Tableau AMP5.** Autoconservation de gamètes (spermatozoïdes) et de tissus germinaux (ovariens) de 2007 à 2010

**Tableau AMP6.** Conservation d'embryons au 31 décembre 2010

**Tableau AMP7.** Prise en charge des patients VIH+ (avec ou sans co-infection avec d'autres virus) en 2010

**Tableau AMP8.** Prise en charge des patients VHC / VHB en 2010

**Tableau AMP9.** AMP issue de techniques particulières : pourcentage de tentatives réalisées dans l'année selon la technique en 2010

## ACTIVITÉ INTRA CONJUGALE

### Insémination artificielle

**Figure AMP3.** Inséminations artificielles intra-utérines avec les spermatozoïdes du conjoint : inséminations, grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2007 à 2010

**Tableau AMP10.** Insémination artificielle intra-utérine avec les spermatozoïdes du conjoint : répartition de l'âge des femmes à l'insémination de 2007 à 2010

**Tableau AMP11.** Insémination artificielle intra-utérine avec les spermatozoïdes du conjoint : grossesses, issues de grossesses et accouchements de 2007 à 2010

**Tableau AMP12.** Insémination intra-utérine avec les spermatozoïdes du conjoint : issues d'accouchements de 2007 à 2010

### FIV hors ICSI

**Figure AMP4.** FIV hors ICSI en intraconjugal : ponctions, transferts, grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2007 à 2010

**Tableau AMP13.** FIV hors ICSI en intraconjugal : répartition de l'âge des femmes à l'insémination de 2007 à 2010

**Tableau AMP14.** FIV hors ICSI en intraconjugal : grossesses, issues de grossesses et accouchements de 2007 à 2010

**Tableau AMP15.** FIV hors ICSI en intraconjugal : nombre d'embryons transférés, réductions embryonnaires et accouchements de 2007 à 2010

**Tableau AMP16.** FIV hors ICSI en intraconjugal : ovocytes et embryons de 2007 à 2010

**Tableau AMP17.** FIV hors ICSI en intraconjugal : issues d'accouchements de 2007 à 2010

### ICSI

**Figure AMP5.** ICSI en intraconjugal : ponctions, transferts, grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2007 à 2010

**Tableau AMP18.** ICSI en intraconjugal : répartition de l'âge des femmes à la ponction de 2007 à 2010

**Tableau AMP19.** ICSI en intraconjugal : grossesses, issues de grossesse et accouchements de 2007 à 2010

**Tableau AMP20.** ICSI avec spermatozoïdes éjaculés en intraconjugal : grossesses, issues de grossesse et accouchements de 2007 à 2010

**Tableau AMP21.** ICSI avec recueil chirurgical de spermatozoïdes en intraconjugal : grossesses, issues de grossesse et accouchements de 2007 à 2010

**Tableau AMP22.** ICSI en intraconjugal : nombre d'embryons transférés, réductions embryonnaires et accouchements de 2007 à 2010

**Tableau AMP23.** ICSI en intraconjugal : ovocytes et embryons de 2007 à 2010

**Tableau AMP24.** ICSI en intraconjugal : issues d'accouchements de 2007 à 2010

### TEC

**Figure AMP6.** TEC en intraconjugal : transferts, grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2007 à 2010

**Tableau AMP25.** TEC en intraconjugal : grossesses, issues de grossesse et accouchements de 2007 à 2010

**Tableau AMP26.** TEC en intraconjugal : nombre d'embryons transférés, réductions embryonnaires et accouchements de 2007 à 2010

**Tableau AMP27.** TEC en intraconjugal : embryons de 2007 à 2010

**Tableau AMP28.** TEC en intraconjugal : issues d'accouchements de 2007 à 2010

## ACTIVITÉS DE RECUEIL, STOCK ET CONSERVATION

### Recueil chirurgical de spermatozoïdes en vue d'AMP

Tableau AMP29. Activité de recueil chirurgical de spermatozoïdes en vue d'AMP en 2010

### Autoconservation des gamètes et tissus germinaux

Tableau AMP30. Autoconservation de spermatozoïdes (hors conservation au cours d'une AMP) de 2007 à 2010

Tableau AMP31. Autoconservation d'ovocytes de 2007 à 2010

Tableau AMP32. Autoconservation de tissus ovariens de 2007 à 2010

Tableau AMP33. Embryons en cours de conservation au 31 décembre 2010

### Conservation d'embryons

Tableau AMP33. Embryons en cours de conservation au 31 décembre 2010

### AMP en contexte viral

Tableau AMP34. Prise en charge des patients VIH+ ou co infection VIH en 2010

Tableau AMP35. Prise en charge des patients VHC+ avec RNA viral+ ou avec des antigènes HBs+ avec ou sans détection de DNA viral en 2010

## ACTIVITÉ LIÉE À UN DON

### Don de spermatozoïdes

#### Insémination artificielle intra-utérine

Figure AMP7. Inséminations artificielles intra-utérines avec spermatozoïdes de donneur : inséminations, grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2007 à 2010

Tableau AMP36. Inséminations artificielles intra-utérines avec spermatozoïdes de donneur : répartition selon l'âge des femmes à l'insémination de 2007 à 2010

Tableau AMP37. Inséminations artificielles intra-utérines avec spermatozoïdes de donneur : grossesses, issues de grossesse et accouchements de 2007 à 2010

Tableau AMP38. Inséminations artificielles intra-utérines

avec spermatozoïdes de donneur : issues d'accouchements de 2007 à 2010

#### Insémination artificielle intracervicale

Figure AMP8. Inséminations artificielles intra-cervicales avec spermatozoïdes de donneur : inséminations, grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2007 à 2010

Tableau AMP39. Inséminations artificielles intra-cervicales avec spermatozoïdes de donneur : répartition selon l'âge des femmes à l'insémination de 2007 à 2010

Tableau AMP40. Inséminations artificielles intra-cervicales avec spermatozoïdes de donneur : grossesses, issues de grossesse et accouchements de 2007 à 2010

Tableau AMP41. Inséminations artificielles intra-cervicales avec spermatozoïdes de donneur : issues d'accouchements de 2007 à 2010

#### FIV hors ICSI

Figure AMP9. FIV hors ICSI avec spermatozoïdes de donneur : ponctions, transferts, grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2007 à 2010

Tableau AMP42. FIV hors ICSI avec spermatozoïdes de donneur : répartition de l'âge des femmes à la ponction de 2007 à 2010

Tableau AMP43. FIV hors ICSI avec spermatozoïdes de donneur : grossesses, issues de grossesse et accouchements de 2007 à 2010

Tableau AMP44. FIV hors ICSI avec spermatozoïdes de donneur : nombre d'embryons transférés, grossesses et réductions embryonnaires par transfert de 2007 à 2010

Tableau AMP45. FIV hors ICSI avec spermatozoïdes de donneur : ovocytes et embryons de 2007 à 2010

Tableau AMP46. FIV hors ICSI avec spermatozoïdes de donneur : issues d'accouchements de 2007 à 2010

#### ICSI

Figure AMP10. ICSI avec spermatozoïdes de donneur : ponctions, transferts, grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2007 à 2010

Tableau AMP47. ICSI avec spermatozoïdes de donneur : répartition de l'âge des femmes à la ponction de 2007 à 2010

Tableau AMP48. ICSI avec spermatozoïdes de donneur : grossesses, issues de grossesse et accouchements de 2007 à 2010

Tableau AMP49. ICSI avec spermatozoïdes de donneur : nombre d'embryons transférés, réductions embryonnaires et accouchements de 2007 à 2010

Tableau AMP50. ICSI avec spermatozoïdes de donneur : ovocytes et embryons de 2007 à 2010

Tableau AMP51. ICSI avec spermatozoïdes de donneur : issues d'accouchements de 2007 à 2010

## TEC

**Figure AMP11.** TEC avec spermatozoïdes de donneur : transferts, grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2007 à 2010

**Tableau AMP52.** TEC avec spermatozoïdes de donneur : grossesses, issues de grossesse et accouchements de 2007 à 2010

**Tableau AMP53.** TEC avec spermatozoïdes de donneur : nombre d'embryons transférés, réductions embryonnaires et accouchements de 2007 à 2010

**Tableau AMP54.** TEC avec spermatozoïdes de donneur : embryons de 2007 à 2010

**Tableau AMP55.** TEC avec spermatozoïdes de donneur : issues d'accouchements de 2007 à 2010

## Gestion des donneurs de spermatozoïdes

**Tableau AMP56.** Donneurs de spermatozoïdes de 2007 à 2010

## I Don d'ovocytes

### Tentatives (FIV hors ICSI / ICSI / TEC)

**Figure AMP12.** AMP avec don d'ovocytes chez les couples receveurs : tentatives, transferts, grossesses, accouchements et enfants nés vivants selon la technique de 2007 à 2010

**Tableau AMP57.** AMP avec don d'ovocytes : grossesses, issues de grossesse et accouchements selon le type d'AMP de 2007 à 2010

**Tableau AMP58.** FIV hors ICSI avec don d'ovocytes : nombre d'embryons transférés et accouchements de 2007 à 2010

**Tableau AMP59.** ICSI avec don d'ovocytes : nombre d'embryons transférés et accouchements de 2007 à 2010

### Donneuses d'ovocytes

**Tableau AMP60.** Donneuses d'ovocytes : activité des couples donneurs et receveurs de 2007 à 2010

**Tableau AMP61.** Donneuses d'ovocytes : répartition de l'âge des femmes à la ponction de 2007 à 2010

**Tableau AMP62.** AMP avec don d'ovocytes : attribution des ovocytes et utilisation des embryons chez les couples receveurs de 2007 à 2010

## I Accueil d'embryons

### Tentatives (TEC)

**Figure AMP13.** AMP avec accueil d'embryons : transferts, grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2007 à 2010

**Tableau AMP63.** AMP avec accueil d'embryons : embryons décongelés et transférés de 2007 à 2010

**Tableau AMP64.** AMP avec accueil d'embryons : grossesses, issues de grossesse et accouchements de 2007 à 2010

**Tableau AMP65.** AMP avec accueil d'embryons : issues d'accouchements de 2007 à 2010

## Gestion des couples donneurs

**Tableau AMP66.** AMP avec accueil d'embryons : activité des couples donneurs et receveurs de 2007 à 2010

# TECHNIQUES PARTICULIÈRES

## I Culture prolongée

**Figure AMP14.** AMP avec culture prolongée : ponctions, transferts, grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2007 à 2010

**Tableau AMP67.** AMP avec culture prolongée : répartition de l'âge des femmes à la ponction de 2007 à 2010

**Tableau AMP68.** AMP avec culture prolongée : grossesses, issues de grossesse et accouchements de 2007 à 2010

**Tableau AMP69.** AMP avec culture prolongée : issues d'accouchements de 2007 à 2010

## I Écllosion assistée

**Figure AMP15.** AMP avec écllosion assistée : ponctions, transferts, grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2007 à 2010

**Tableau AMP70.** AMP avec écllosion assistée : répartition de l'âge des femmes à la ponction de 2007 à 2010

**Tableau AMP71.** AMP avec écllosion assistée : grossesses, issues de grossesses et accouchements de 2007 à 2010

**Tableau AMP72.** AMP avec écllosion assistée : issues d'accouchements de 2007 à 2010

## I Maturation *in vitro*

**Figure AMP16.** AMP avec MIV : ponctions, transferts, grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2007 à 2010

**Tableau AMP73.** AMP avec MIV : répartition de l'âge des femmes à la ponction de 2007 à 2010

**Tableau AMP74.** AMP avec MIV : grossesses, issues de grossesses et accouchements de 2007 à 2010

**Tableau AMP75.** AMP avec MIV : issues d'accouchements de 2007 à 2010

## I IMSI

**Figure AM17.** AMP avec IMSI : ponctions, transferts, grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2007 à 2010

**Tableau AMP76.** AMP avec IMSI : répartition de l'âge des femmes à la ponction de 2007 à 2010

**Tableau AMP77.** AMP avec IMSI : grossesses, issues de grossesse et accouchements de 2007 à 2010

**Tableau AMP78.** AMP avec IMSI : issues d'accouchements de 2007 à 2010

## I Cycles naturels

**Figure AMP18.** AMP avec cycles naturels : ponctions, transferts, grossesses, accouchements et enfants nés vivants de 2007 à 2010

**Tableau AMP79.** AMP avec cycles naturels : répartition de l'âge des femmes à la ponction de 2007 à 2010

**Tableau AMP80.** AMP avec cycles naturels : grossesses, issues de grossesse et accouchements de 2007 à 2010

**Tableau AMP81.** AMP avec cycles naturels : issues d'accouchements de 2007 à 2010

# AMP vigilance 2011

## I Bilan des déclarations d'AMP vigilance

**Figure AMPV1.** Évolution du nombre de déclarations d'AMP vigilance entre 2007 et 2011

## I Distribution des déclarations d'AMP vigilance par région

**Figure AMPV2.** Nombre de déclarations d'AMP vigilance en fonction des régions (n = 409, 2011)

## I Distribution des incidents et des effets indésirables en fonction de la gravité

**Tableau AMPV T1.** Nombre d'incidents et d'effets indésirables en fonction de la gravité (n = 409, 2011)

**Figure AMPV3.** Nombre d'incidents et d'effets indésirables en fonction de la gravité (n = 409, 2011)

## I Distribution des incidents et des effets indésirables en fonction de la typologie et de la gravité

**Figure AMPV4.** Distribution des incidents et/ou des effets indésirables en fonction de la typologie (n = 409, 2011)

**Figure AMPV5.** Distribution des effets indésirables relatifs à la stimulation ovarienne en fonction de la gravité (n = 248, 2011)

**Figure AMPV6.** Nombre d'incidents et d'effets indésirables relatifs à un geste clinique lors de l'AMP en fonction de la gravité (n = 84, 2011)

**Figure AMPV7.** Nombre d'incidents relatifs à la perte ou à la destruction accidentelle de gamètes/embryons en fonction de la gravité (n = 44, 2011)

## I Distribution des incidents et des effets indésirables en fonction de l'imputabilité

**Figure AMPV8.** Distribution des incidents et des effets indésirables en fonction de l'imputabilité (n = 409, 2011)

# Diagnostic sur l'embryon et le fœtus 2010

## DIAGNOSTIC PRÉNATAL 2010

Tableau DPN1. Résumé de l'activité de DPN en 2010

### I Cytogénétique

Figure DPN1. Évolution du nombre de femmes ayant fait un prélèvement pour caryotype fœtal

Tableau DPN2. Établissement du caryotype selon le temps du prélèvement

Figure DPN2. Évolution des différents modes de prélèvement pour l'établissement du caryotype\*

Tableau DPN3. Caryotypes fœtaux et anomalies chromosomiques diagnostiqués

Figure DPN3. Fréquence des types de prélèvements selon les anomalies diagnostiquées en 2010

Tableau DPN4. Fréquence des prélèvements de villosités chorales selon les anomalies diagnostiquées

Tableau DPN5. Répartition des caryotypes et des anomalies déséquilibrées selon l'indication du prélèvement

Tableau DPN6. Fréquence des anomalies déséquilibrées diagnostiquées selon l'indication

Tableau DPN7. Anomalies fœtales diagnostiquées en fonction des principales indications en 2009 et 2010

Tableau DPN8. Répartition des anomalies fœtales découvertes sur indication « marqueurs sériques avec risque >1/250 » selon le type de test

Tableau DPN9. Issue des grossesses selon la pathologie diagnostiquée en 2010

Tableau DPN10. Diagnostics d'anomalies chromosomiques par FISH

Tableau DPN11. Échecs sur liquide amniotique selon l'âge gestationnel (2009 : N=44 centres, 2010 : N=47 centres)

Tableau DPN12. Recherche d'une anomalie chromosomique par analyse moléculaire en 2010 (N=19 centres)

### I Génétique moléculaire

Tableau DPN13. Description de l'activité de génétique moléculaire par pathologie en 2010

Tableau DPN14. Évolution de l'activité de génétique moléculaire par pathologie

Tableau DPN15. Déterminations réalisées à partir de prélèvements de sang maternel en 2010

Figure DPN5. Évolution des méthodes de détermination du rhésus fœtal

Figure DPN6. Détermination du sexe fœtal par analyse d'ADN fœtal présent dans le sang maternel

Tableau DPN16. Recherche d'anomalies chromosomiques en 2010 par technique de génétique moléculaire

### I Biologie infectieuse

Tableau DPN17. Description de l'activité de parasitologie (toxoplasmose) en 2010

Tableau DPN18. Évolution de l'activité de parasitologie (toxoplasmose) depuis 2006

Tableau DPN19. Description de l'activité de virologie en 2010

Tableau DPN20. Évolution de l'activité de virologie

Tableau DPN21. Infection après signe d'appel échographique en 2010

Tableau DPN22. Description de l'interféron mesuré en 2010

### I Biochimie fœtale

Tableau DPN23. Évolution des maladies héréditaires détectées sur antécédent familial de 2008 à 2010

Tableau DPN24. Maladies héréditaires détectées sur signes d'appel échographique en 2010

Tableau DPN25. Évolution de l'activité d'hormonologie fœtale entre 2008 et 2010

Tableau DPN26. Évolution des autres dosages biochimiques

Tableau DPN 27. Évolution du dosage de l'AFP du liquide amniotique entre 2008 et 2010

Tableau DPN28. Évolution du dosage ou électrophorèse des cholinestérases du liquide amniotique de 2008 à 2010

### I Marqueurs sériques

Figure DPN7. Évolution du nombre de femmes testées par marqueurs sériques

Figure DPN8. Évolution du nombre de marqueurs sériques du 2<sup>ème</sup> trimestre réalisés par les laboratoires entre 2007 et 2010

Tableau DPN29. Marqueurs sériques effectués au 1<sup>er</sup> trimestre en 2010

Tableau DPN30. Dépistage des anomalies chromosomiques par marqueurs sériques par test combiné effectué au 1<sup>er</sup> trimestre, en 2010

**Tableau DPN31.** Dépistage des anomalies chromosomiques par marqueurs sériques par test séquentiel intégré, en 2010

**Tableau DPN32.** Dépistage des anomalies chromosomiques par marqueurs sériques par test du 2<sup>ème</sup> trimestre non combiné à la clarté nucale, en 2010

**Tableau DPN33.** Dépistage des anomalies chromosomiques par marqueurs sériques en 2010, quel que soit le trimestre de dépistage

**Tableau DPN34.** Dépistage des anomalies chromosomiques par marqueurs sériques au 2<sup>ème</sup> trimestre, en 2009

**Tableau DPN35.** Femmes dépistées à risque (au seuil de 1/250), n'ayant pas souhaité faire un diagnostic et ayant accouché d'un enfant porteur de trisomie 21

**Tableau DPN36.** Anomalies chromosomiques déséquilibrées non dépistées par marqueurs sériques, quelle que soit la méthode utilisée, en 2010

## CENTRES PLURIDISCIPLINAIRES DE DIAGNOSTIC PRÉNATAL 2010

**Tableau CPDPN1.** Résumé des activités des CPDPN de 2008 à 2010

### Attestation pour obtenir une interruption volontaire de grossesse pour motif médical (IMG)

**Tableau CPDPN2.** Indications et termes des attestations délivrées en vue d'une IMG en 2010

**Tableau CPDPN3.** Évolution des indications des attestations délivrées en vue d'une IMG de 2008 à 2010

**Figure CPDPN1.** Évolution des refus de délivrance d'une attestation de gravité selon la pathologie diagnostiquée

**Figure CPDPN2.** Issues de grossesses après un refus de délivrance d'une attestation de gravité de 2008 à 2010

**Figure CPDPN3.** Âge gestationnel au moment de la demande d'IMG qui a fait l'objet d'un refus de délivrance d'une attestation de gravité en 2010

**Tableau CPDPN4.** Détail des pathologies et des issues de grossesses lors d'un refus de délivrance d'une attestation de gravité en 2010

**Figure CPDPN4.** Issues de grossesses poursuivies avec une pathologie fœtale qui aurait pu faire délivrer une attestation de gravité de 2008 à 2010

**Figure CPDPN5.** Âge gestationnel au moment de l'annonce du pronostic dans le cas des grossesses qui ont été poursuivies avec une pathologie fœtale qui aurait pu faire autoriser une IMG en 2010

**Tableau CPDPN5.** Grossesses poursuivies malgré une pathologie fœtale qui aurait pu faire autoriser une IMG et issue de ces grossesses en 2010

**Figure CPDPN6.** Issues de grossesses poursuivies dans la perspective d'une prise en charge pré ou périnatale en 2010 (N=3 961)

### Activités techniques en médecine fœtale dans les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal

**Tableau CPDPN4.** Évolution des activités techniques effectuées en médecine fœtale de 2009 à 2010

**Tableau CPDPN7.** Autres imageries effectuées en médecine fœtale en 2010

## DIAGNOSTIC PRÉIMPLANTATOIRE 2010

**Tableau DPI1.** Indications disponibles pour un diagnostic préimplantatoire en France en 2010

### Demandes présentées à la consultation spécialisée au cours de l'année dans le cadre d'un diagnostic biologique sur embryon *in vitro*

**Tableau DPI2.** Évolution des demandes examinées de 2008 à 2010

**Figure DPI1.** Évolution du pourcentage de demandes acceptées par rapport aux demandes examinées

**Tableau DPI3.** Nombre de demandes examinées et acceptées par centre en 2010

**Figure DPI2.** Évolution des motifs de refus des demandes présentées à la consultation spécialisée au cours de l'année dans le cadre d'un diagnostic biologique sur embryon *in vitro*

**Tableau DPI4.** Nombre de demandes refusées et motifs de refus par centre en 2010

### Tentatives d'AMP pour DPI réalisées en 2010

**Tableau DPI5.** Indication des tentatives d'AMP pour DPI réalisées en 2010

**Figure DPI3(1).** Tentatives d'AMP pour DPI avec transfert d'embryons immédiats en France de 2008 à 2010

**Figure DPI3(2).** Tentatives d'AMP pour DPI avec transfert d'embryons immédiats en France de 2008 à 2010 (suite)

**Figure DPI4.** Transfert d'embryons immédiats suite à un diagnostic par génétique moléculaire par centre de DPI en 2010 : cycles débutés, grossesses et accouchements

**Figure DPI5.** Transfert d'embryons immédiats suite à un diagnostic par cytogénétique par centre de DPI en 2010 : cycles débutés, grossesses et accouchements

**Tableau DPI6.** Ovocytes-embryons par centre en 2010

**Tableau DPI7.** Indicateurs de résultats d'AMP pour DPI lors d'un transfert d'embryons immédiat en France en 2010

**Figure DPI6.** Accès au DPI en France en 2010

# Génétique postnatale 2011

## Résumé de l'activité de génétique postnatale

**Tableau POSTNATAL1.** Laboratoires autorisés à une activité de génétique postnatale d'après les déclarations faites dans les rapports d'activité et en cours de validation par les ARS

**Tableau POSTNATAL2.** Activités pratiquées par les laboratoires de génétique moléculaire ayant une activité limitée

**Tableau POSTNATAL3.** Résumé de l'activité de génétique postnatale

**Figure POSTNATAL1.** Répartition géographique des laboratoires de cytogénétique et de génétique moléculaire postnatale ayant déclaré une activité en 2011.

## Activité de cytogénétique

**Tableau POSTNATAL4.** Activité de cytogénétique postnatale en 2011 selon l'indication

**Figure POSTANATAL2.** Pourcentage d'anomalies équilibrées et déséquilibrées diagnostiquées en cytogénétique postnatale en 2011 par caryotype par indication

## Activité de recherche d'une anomalie chromosomique par analyse moléculaire

**Tableau POSTNATAL5.** Analyses ciblées par puce en 2011

**Tableau POSTNATAL6.** Analyse pangénomique par puce en 2011

## Activité de génétique moléculaire

**Tableau POSTNATAL7.** Activité de génétique moléculaire postnatale (hors pharmacogénétique)

**Tableau POSTNATAL9.** Nombre de tests et de laboratoires pour une maladie étudiée par au moins dix laboratoires par génétique moléculaire postnatale en 2011

**Tableau POSTNATAL10.** Description de l'activité de génétique moléculaire postnatale

**Figure POSTNATAL3.** Pourcentage de laboratoires selon le nombre de diagnostics de génétique moléculaire proposés en 2011

**Tableau POSTNATAL11.** Évolution de l'activité de pharmacogénétique

**Tableau POSTNATAL12.** Tests de pharmacogénétique pour lesquels au moins 150 analyses ont été effectuées en 2011



## Rapport annuel 2011

1, avenue du Stade de France  
93212 Saint-Denis la Plaine Cedex  
Tél. : 01 55 93 65 50  
Fax : 01 55 93 65 55

[www.agence-biomedecine.fr](http://www.agence-biomedecine.fr)